

Ingrid Magnolia Parra Salinas

Análisis de la respuesta y
seguridad de las técnicas de
aféresis terapéutica en patologías
hematológicas, neurológicas y
renales

Departamento

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es

García Erce, Jose Antonio
Rubio Felix, Daniel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ANÁLISIS DE LA RESPUESTA Y SEGURIDAD DE
LAS TÉCNICAS DE AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN
PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS, NEUROLÓGICAS
Y RENALES

Autor

Ingrid Magnolia Parra Salinas

Director/es

Garcia Erce, Jose Antonio
Rubio Felix, Daniel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2018



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina y Psiquiatría

TESIS DOCTORAL POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

**ANÁLISIS DE LA RESPUESTA Y SEGURIDAD DE LAS TÉCNICAS DE AFÉRESIS
TERAPÉUTICA EN PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS, NEUROLÓGICAS Y RENALES**

Presentada por

INGRID MAGNOLIA PARRA SALINAS

Directores:

Dr. JOSE ANTONIO GARCÍA-ERCE

Dr. DANIEL RUBIO FÉLIX

Zaragoza, 2018

TESIS DOCTORAL POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

**ANÁLISIS DE LA RESPUESTA Y SEGURIDAD DE LAS TÉCNICAS DE AFÉRESIS
TERAPÉUTICAS EN PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS, NEUROLÓGICAS Y
RENALES**

Presentada por

INGRID MAGNOLIA PARRA SALINAS

Directores:

Dr. JOSE ANTONIO GARCÍA-ERCE

Dr. DANIEL RUBIO FÉLIX

Tutor:

Dr. TOMÁS CASTIELLA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

AÑO 2018

Si, arriégate.

Esa es siempre la respuesta

Agradecimientos

Esta tesis está dedicada a **mi madre y mi hermana**, mis dos pilares, amigas y confidentes, cuyo cariño es la base de mi felicidad, y sin quienes nada de esto hubiera sido posible. **A mi madre** por desear y anhelar siempre lo mejor para mi vida, por ser mi mejor ejemplo de fortaleza y superación. Por qué a pesar de la distancia siempre estas a mi lado.

A Ema, por endulzarme la vida, por todo su amor, apoyo, paciencia, sabiduría y fortaleza. Y por las horas que nos ha “robado” esta tesis.

A Ted, quien cambió mi vida para siempre, por inculcarme el amor por la ciencia y por qué desde el cielo sigue regalándole inspiración a mi vida.

Al **Dr. García-Erce**, director de la Tesis, con quien he recorrido un largo camino hasta la finalización de este proyecto, por haber confiado en mí para realizar este trabajo, por permitirme recurrir a su capacidad y conocimiento científico, por la paciencia y la motivación que me ha dado para el desarrollo de ésta Tesis.

Al **Dr. Daniel Rubio**, codirector de la Tesis, por su ayuda y afecto, por las lecciones inadvertidas que me ha dado a lo largo de este proceso y por su magníficos consejos.

A la **Dra. Victoria González**, compañera y amiga, a quien le debo grandes aprendizajes profesionales y personales. Por su paciencia, cariño y generosidad. Por animarme a continuar.

Al **Dr. Juan Gimeno**, por su apoyo y cariño, por imbuirme en el mundo de la Hemoterapia y por sus prolíficas enseñanzas sobre este oficio y sobre la vida.

A todos mis **compañeros**, pero muy especialmente a Rafael Rupay, Lissette Costilla, María Ángeles Montañés, Valle Recasens, Araceli Rubio, Reyes Martínez y Nacho Vela.

A todo el **equipo técnico y de enfermería** del Banco de sangre del servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Miguel Servet.

Y a los **pacientes** por el aprendizaje que día a día nos regalan con su vida.

RELACIÓN DE LOS ARTÍCULOS:

1. Parra Salinas I, Montes Limon A, Recasens Flores V, Fernandez-Mosteirin N, Garcia-Erce JA. Factores predictores de respuesta a las eritroaféresis terapéuticas en pacientes con sobrecarga férrica bioquímica con o sin hemocromatosis hereditaria tipo 1. *Med Clin (Barc)* 2014; 142(5):187-91.
2. Parra Salinas IM, González Rodríguez VP, García-Erce JA. Therapeutic leukapheresis: 9-year experience in a University Hospital. *Blood Transfus* 2015; 13(1):46-52.
3. Parra-Salinas I, González-Rodríguez VP, Gracia Pina JA, Gimeno Lozano JJ, García-Erce JA. Benefit in long-term response and mortality of treatment with intravenous immunoglobulin prior to plasmapheresis in peripheral polyneuropathies. *Transfus Clin Biol* 2017; 24(1):9-14.
4. Parra Salinas IM, Arnaudas Casanova L, Blasco Forcén A, González Rodríguez VP, García-Erce JA. Seguridad de los recambios plasmáticos terapéuticos en la lesión renal aguda secundaria a vasculitis. *Nefrologia* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.12.001> [Article in press].
5. Parra Salinas IM, Gutierrez-Dalmau A, González Rodríguez VP, Gimeno Lozano JJ, Gracia Pina JJ, Paul Ramos FJ, García-Erce JA. Treatment of plasma replacement therapy combined with intravenous immunoglobulin and rituximab or bortezomib for acute antibody mediated rejection in ABO-compatible kidney transplant recipients. *J Blood Disord Symptoms Treat* 2018; Volume 2, Issue 1, 008. [Article in press]

Contenido

RELACIÓN DE LOS ARTÍCULOS:	1
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	10
ÁMBITO DE ESTUDIO:	16
INTRODUCCIÓN	19
1. Definiciones	19
2. Indicaciones de las técnicas de aféresis terapéutica	20
2.1 Indicaciones generales:	20
2.2. Indicaciones de la Eritroaféresis terapéutica	24
2.2.1. Eritrocitosis:	24
2.2.1.1. Policitemia vera	24
2.2.1.2 Eritrocitosis no clonales	26
2.2.2. Hemocromatosis	28
2.3. Indicaciones de la Leucoaféresis terapéutica	31
2.3.1. Hiperleucocitosis	31
2.4. Indicaciones del recambio plasmático terapéutico	32
2.4.1. Patologías con afectación neurológica	32
2.4.2. Patologías con afectación nefrológica	36
2.4.2.1. Introducción al trasplante renal	37
3. Factores predictores de respuesta de las técnicas de aféresis terapéutica:	51
3.1 Factores predictores de respuesta en las eritroaféresis	51
3.2 Factores predictores de respuesta en la leucoaféresis	51
3.3 Factores predictores de respuesta de los recambios plasmáticos terapéuticos en patologías neurológicas	52
3.4 Factores predictores de respuesta de los recambios plasmáticos terapéuticos en patologías nefrológicas	53
4. Principios básicos del funcionamiento de los separadores celulares:	55
4.1. Sistemas de separación de los componentes sanguíneos	55
4.1.1. Centrifugación	55
4.1.2. Filtración transmembrana de alta permeabilidad.	59
4.2. Elementos básicos de un separador por centrifugación	60
4.3. Preparación de los separadores celulares	64
4.3.1. Acceso venoso	66
4.3.2. Cebado	67
4.3.3. Anticoagulación.	67
4.3.4. Balance hídrico y soluciones de reposición	68
	2

4.3.5. Volumen plasmático o sanguíneo a procesar y eficiencia	70
4.4 Complicaciones	72
4.4.1 Complicaciones locales	72
4.4.2 Complicaciones sistémicas	73
4.4.3 Complicaciones técnicas	76
5. Consideraciones técnicas específicas en cada técnica de aféresis	82
5.1 Eritroaféresis	82
5.2 Leucoaféresis	83
5.3. Recambio plasmático terapéutico	84
PACIENTES Y MÉTODOS:	87
1. Diseño general	87
2. Selección de pacientes	87
2.1. Criterios de exclusión	87
3. Desarrollo del proyecto	87
4. Muestra:	88
5. Variables:	88
6. Logística de la solicitud y realización de la técnica de aféresis:	89
7. Aspectos éticos	89
8. Análisis estadístico	89
OBJETIVOS	92
RESULTADOS	94
1. Resultados globales	94
2. Eritroaféresis	99
2.1 Eritroaféresis terapéutica en eritrocitosis secundaria y policitemia vera.	99
2.2 Eritroaféresis terapéutica en la sobrecarga férrica	101
4. Recambios plasmáticos terapéuticos	113
4.1. Recambios plasmáticos terapéuticos en patologías nefrológicas	113
4.1. Recambios plasmáticos terapéuticos en patologías neurológicas	128
CONCLUSIONES	135
BIBLIOGRAFIA	139
Apéndice 1. Información de las revistas biomédicas en las que se realizaron las publicaciones.	163
Apéndice 2. Variables recogidas.	165
Apéndice 3. Consentimiento informado para las técnicas de aféresis terapéutica.	169
Apéndice 4. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón para la publicación de los artículos correspondientes a las patologías nefrológicas de esta Tesis.	172

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Indicaciones urgentes de aféresis terapéuticas (SETS).

Tabla 2. Indicaciones urgentes de recambios plasmáticos (ASFA 2010).

Tabla 3. Indicaciones de eritroaféresis terapéutica de las guías ASFA/AABB.

Tabla 4. Indicaciones de leucoaféresis terapéutica de las guías ASFA/AABB.

Tabla 5. Indicaciones de recambio plasmático terapéutico en patologías con afectación nefrológica (guías ASFA/AABB).

Tabla 6. Indicaciones de recambio plasmático terapéutico en patologías con afectación neurológica (guías ASFA/AABB).

Tabla 7. Indicaciones de recambio plasmático terapéutico de la AAN.

Tabla 8. Clasificación de las eritrocitosis.

Tabla 9. Causas de las polineuropatías periféricas.

Tabla 10. Criterios de Banff (2005) para el diagnóstico del rechazo agudo mediado por anticuerpos.

Tabla 11. Clasificación Chapel Hill (2012) de las vasculitis.

Tabla 12. Criterios diagnósticos de la granulomatosis eosinofílica con poliangeitís.

Tabla 13. Descenso en la concentración de los componentes plasmáticos tras un recambio plasmático con albúmina al 5%.

Tabla 14. Ventajas y desventajas de las principales soluciones de reposición.

Tabla 15. Características de las inmunoglobulinas IgG e IgM.

Tabla 16. Complicaciones relacionadas con la realización de recambios plasmáticos terapéuticos.

Tabla 17. Riesgo de infecciones virales transmitidas por transfusión.

Tabla 18. Descenso de los factores de coagulación después de una sesión de recambio plasmático.

Tabla 19. Diagnósticos de los pacientes tratados con técnicas de aféresis entre 1999 y 2012.

Tabla 20. Características globales de la serie y según técnica de aféresis terapéutica.

Tabla 21. Distribución de las indicaciones de la serie según las recomendaciones de la ASFA/AABB.

Tabla 22. Distribución del tipo de complicaciones en cada una de las técnicas de aféresis terapéutica.

Tabla 23. Volúmenes procesados, intercambiados y extraídos en los RPT de la serie.

Tabla 24. Características clínicas y analíticas de los pacientes con policitemia vera y eritrocitosis secundaria tratados con eritroaféresis terapéutica.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mapa sanitario de la Comunidad Autónoma de Aragón.

Figura 2. Densidad relativa del plasma y los elementos formes sanguíneos.

Figura 3. Sistema de centrifugación intermitente

Figura 4. Sistema de centrifugación continua.

Figura 4a. Vista superior del anillo de separación.

Figura 4b. Vista sagital del anillo de separación.

Figura 4c. Ampliación de los puertos de entrada y de salida de la figura 4a.

Figura 5. Filtración transmembrana de alta permeabilidad.

Figura 6. Visión general del dispositivo

Figura 7. Sistema de bombas.

Figura 8. Sistema de válvulas.

Figura 9. Sensores ópticos.

Figura 10. Detector de interfase en un procedimiento de plasmaféresis.

Figura 11. Cinética de extracción mediante aféresis de una sustancia intravascular.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Ac anti-MB: anticuerpos anti-membrana basal

AAN: American Academy of Neurology

ADE: anticuerpos donante específicos

ANCA: anticuerpos séricos anti citoplasma de neutrófilos

ASFA/AABB: American Society for Apheresis/ American Association of Blood Banks

CDC: citotoxicidad dependiente del complemento

EAT: eritroaféresis terapéutica

EDSS: Expanded Disability Status Scale

EM: esclerosis múltiple

ES: eritrocitosis secundaria

GMF: gran mejoría funcional

HAD: hemorragia alveolar difusa

HH: hemocromatosis hereditaria

HLA: antígenos leucocitarios de histocompatibilidad

HSE: hematocrito de la sangre extracorpórea

IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IF: interferón

Ig: inmunoglobulina

IgEV: inmunoglobulina endovenosa

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

MEPEX: MEthyl prednisolone or Plasma Exchange for severe renal vasculitis

MFI: mean fluorescence intensity

MMF: moderada mejoría funcional

NAT: pruebas basadas en el análisis de los ácidos nucleicos

NO: neuromielitis óptica

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PEXIVAS: Plasma Exchange and Glucocorticoid Dosing in the Treatment of Anti-neutrophil Cytoplasm Antibody Associated Vasculitis

PFC: plasma fresco congelado

PIDC: polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica

PV: policitemia vera

RAMA: rechazo agudo mediado por anticuerpos

SSO: sequence specific oligonucleotide

SSP: sequence specific priming

TAT: técnica de aféresis terapéutica

TP: tiempo de protrombina

TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado

TxR: trasplante renal

VPC: volumen de plasma circulante

VPT: volumen de plasma a tratar

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Las técnicas de aféresis son procedimientos que permiten, a partir del procesamiento de la sangre de un individuo, en un circuito extracorpóreo, separar los distintos componentes de la misma. Esta separación, permite la extracción selectiva de uno o más elementos, sin causar depleción de los demás, ya que permite la devolución de los productos no seleccionados. Permitiendo retirar del torrente sanguíneo sustancias tóxicas causantes del evento clínico (recambio plasmático terapéutico), así como eliminar el exceso de elementos celulares (citaféresis) tal como ocurre en la leucoaféresis, eritroaféresis y trombocitaféresis.

Los procedimientos de aféresis se contemplan en dos vertientes: a) la donación selectiva de plasma y/o de componentes celulares y b) de carácter terapéutico.

La palabra aféresis procede del griego (*aphaeresis*) y significa “quitar, llevarse una parte de su todo”. La primera técnica de aféresis de la que se tiene constancia gracias a las descripciones de Hipócrates, es la sangría, cuya aplicabilidad se extendía a la mayoría de las enfermedades del siglo V a.C.¹.

En 1914, en la Universidad Johns Hopkins fueron descritos por primera vez los fundamentos de las actuales técnicas de aféresis¹. Se trataba de un sistema manual y elemental, en el cual se extraía y centrifugaba una unidad de sangre total con la posterior separación del plasma y devolución del resto de componentes sanguíneos al individuo.

En 1946, Edwin Cohn et al., desarrollaron el método de fraccionamiento plasmático². Esta técnica describía la separación de la albúmina humana desde el plasma, y tuvo una enorme aplicación clínica debido al momento histórico en el que se desarrolló. Su principal uso fue la transfusión de albúmina en soldados en estado de shock.

En 1950, Jose Antonio Grifols i Lucas realizó la primera plasmaféresis manual en donantes de la que se tenga constancia. Mediante esta técnica comprueba que se puede obtener una mayor cantidad de plasma y reinfundir los hematíes al donante, inmediatamente después de la extracción. Con ello se podría donar con mayor frecuencia y menores riesgos para la salud del

donante. Como beneficio añadido, se podría además, atender mejor la demanda de plasma, la cual excedía en aquel momento la demanda de sangre total o de hematíes³.

En 1960, Paul Schwab y John Fahey, publican los resultados de dos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström tratados con plasmaféresis. En estos pacientes, a pesar de mejorar los síntomas de la hiperviscosidad, la dificultad técnica que implicaba realizar dicho procedimiento y la rápida reaparición de los síntomas tras su suspensión no favorecieron su difusión en la práctica médica⁴.

En 1952 Edwin J. Cohn, a partir de una máquina utilizada en la industria láctea, construye por primera vez un separador celular, el cual fue posteriormente mejorado. Dentro de los sucesivos cambios introducidos se encuentra el bol de Latham. Jack Latham, colaborador del profesor Cohn, desarrolló una cámara hermética de plástico desechable (bol de Latham) que ejercía la función de separador celular, con la cual se podían obtener concentrados de plaquetas. No obstante, la desventaja de precisar limpieza y esterilización tras cada procedimiento, impidió su generalización⁵.

En 1961 Allan Kliman obtiene los primeros concentrados de plaquetas, mediante plasmaféresis manual⁶, a partir de plasma rico en plaquetas. La tasa máxima de extracción fue de 1.000 mL de plasma por semana durante periodos de máximo 3 meses. No se objetivaron reacciones adversas ni descensos significativos de los valores de hemoglobina, plaquetas, leucocitos o proteínas séricas. Con todo, no fue hasta 1972 cuando se empezó a utilizar de manera sistemática la aféresis en la donación de componentes sanguíneos.

En 1966, George Judson y Emil Freireich desarrollan el primer separador celular de flujo continuo (separador IBM 2990)⁷. Este hecho ocurrió debido a la tragedia personal de George Judson cuyo hijo fue diagnosticado de leucemia. Durante la hospitalización de su hijo observó el rudimentario método que tenían en el centro hospitalario para extraer los leucocitos de los pacientes con leucemia y como ingeniero propuso una mejora a dicha técnica utilizando un sistema de flujo continuo. Con el apoyo de la empresa donde trabajaba (IBM) y la investigación conjunta con el Dr. Emil Freireich, lograron desarrollar dicho separador, cuyas bases sirvieron para la aplicación clínica de la leucoaféresis y trombocitoaféresis terapéuticas.

Posteriormente, en 1976, gracias al mayor entendimiento de las alteraciones plasmáticas presentes en el lupus eritematoso sistémico, Jones y colaboradores publican sus resultados en una serie de 8 pacientes con esta patología y tratados con plasmaféresis automatizada⁸. Observaron que el mayor beneficio clínico y analítico se obtuvo en los pacientes con títulos altos de complejos inmunes y que, por tanto, la plasmaféresis podría tener valor como tratamiento coadyuvante en esta patología.

El establecimiento definitivo de estas técnicas y su progresiva aplicación clínica han ido de la mano con la innovación de los separadores celulares, el mejor conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades que pueden beneficiarse de éstas, y los avances informáticos. En la actualidad existe una gran variedad de técnicas de aféresis, tales como la doble filtración, la inmunoadsorción y la fotoaféresis extracorpórea entre otras, y de equipos cada vez más versátiles para su implementación (Cobe Spectra^{D.C.I}, Haemonetics MCS+^{D.C.I}, Amicus^{D.C.I}, Spectra Optia^{D.C.I}, etc.). Estas técnicas sobrepasan el objetivo de este trabajo pero remitimos al lector a consultar otras fuentes⁹⁻¹².

En consonancia con dichos progresos, los equipos actuales de aféresis permiten el procesamiento de grandes volúmenes sanguíneos en menor tiempo y con mínima morbilidad, son de montaje sencillo y fácil transporte, además su automatización casi completa, minimiza los posibles errores que puedan aparecer.

A pesar del beneficio demostrado en diversas patologías, las técnicas de aféresis terapéutica han tenido una aplicación limitada durante años. Esto podría explicarse, entre otras causas, por un lado debido a la dificultad técnica del procedimiento, la rápida recurrencia de algunas de las enfermedades en las cuales se emplean y a la escasez de meta-análisis y estudios controlados y aleatorizados que avalen su utilidad, y por otro lado, a la publicación de una serie de artículos con conceptos no actualizados sobre su eficacia, seguridad y costes¹³⁻¹⁹.

Tras un cuidadoso análisis de la evidencia científica publicada, algunas sociedades científicas nacionales e internacionales^{13,20-30} elaboran de manera periódica, las indicaciones de las distintas técnicas de aféresis terapéutica (TAT) en diversas patologías. Las guías de la *Sociedad Americana de Aféresis (ASFA)* y la *Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB)*¹³ incluyen además recomendaciones en cuanto a la frecuencia y número de sesiones. La

*Sociedad Europea de Hemaféresis y los Servicios Canadienses*³⁰ basan sus indicaciones en las guías de la ASFA/AABB.

A pesar de que en la bibliografía revisada la mayor parte de las indicaciones coinciden en las distintas sociedades y en algunos meta-análisis Cochrane³¹⁻³⁶, se objetiva una falta de consenso en cuanto al momento óptimo para el inicio de la TAT y/o del tratamiento inmunosupresor concomitante (en las patologías que lo precisan), el mejor régimen terapéutico (número de sesiones, frecuencia, volumen a procesar, intercambiar y extraer, pauta de interrupción y de inicio), su impacto en la progresión y en la supervivencia o su papel en fases crónicas de algunas enfermedades.

Tampoco se han evaluado de forma sistemática factores predictores interindividuales o globales de respuesta al tratamiento. Los únicos factores bien establecidos de éxito terapéutico son el inicio precoz de la TAT y la asociación, en los casos que lo precisan,^{13,20,21,24,25,28,31-36} de un adecuado tratamiento inmunosupresor o de primera línea.

Teniendo en cuenta el carácter esporádico de estas patologías, el alto índice de morbilidad física y cognitiva en las enfermedades con afectación neurológica y la mortalidad que algunas conllevan afectando la calidad de vida del paciente y condicionando cambios en su entorno laboral y familiar, es obligado hacer una selección cuidadosa de pacientes y protocolos para alcanzar un beneficio máximo con las TAT. Por otra parte, a menudo el manejo de estas patologías requiere la intervención de varias especialidades médicas, por ello los protocolos multidisciplinares en este campo son de vital importancia.

Por último, el uso óptimo de las TAT implica una utilización apropiada de las mismas, con el fin de evitar incrementar el coste sanitario y exponer al paciente a riesgos innecesarios. Tales riesgos pueden surgir con las posibles complicaciones al ejecutar la TAT, o el posible riesgo de transmisión de infecciones debido al contacto continuo con hemoderivados. En este último punto también debe considerarse la limitada disponibilidad de los productos sanguíneos, dependiente de las donaciones voluntarias, y cuya obtención y procesamiento requiere la realización de costosos procesos que velan por su efectividad y seguridad.

La falta de registros nacionales así como la ausencia de consenso en los aspectos anteriormente mencionados, nos ha animado a analizar la respuesta clínica y seguridad de la

ejecución de las técnicas de aféresis terapéuticas realizadas en nuestro centro en pacientes con patologías renales, neurológicas y hematológicas. De igual forma, esta Tesis intenta describir la práctica clínica habitual del abordaje terapéutico multidisciplinar, y a veces complejo, de la mayor parte de estas patologías, con el fin de homogeneizar nuestras actuaciones y mejorar la interacción con otras disciplinas involucradas, así como elaborar y/o actualizar los protocolos de práctica clínica ya existentes en el centro.

ÁMBITO DE ESTUDIO

ÁMBITO DE ESTUDIO:

Según el mapa sanitario de la Comunidad Autónoma de Aragón, la organización territorial se distribuye en 8 sectores (Teruel, Barbastro, Huesca, Alcañiz, Calatayud y Zaragoza). Dentro de Zaragoza a su vez, hay tres sectores.

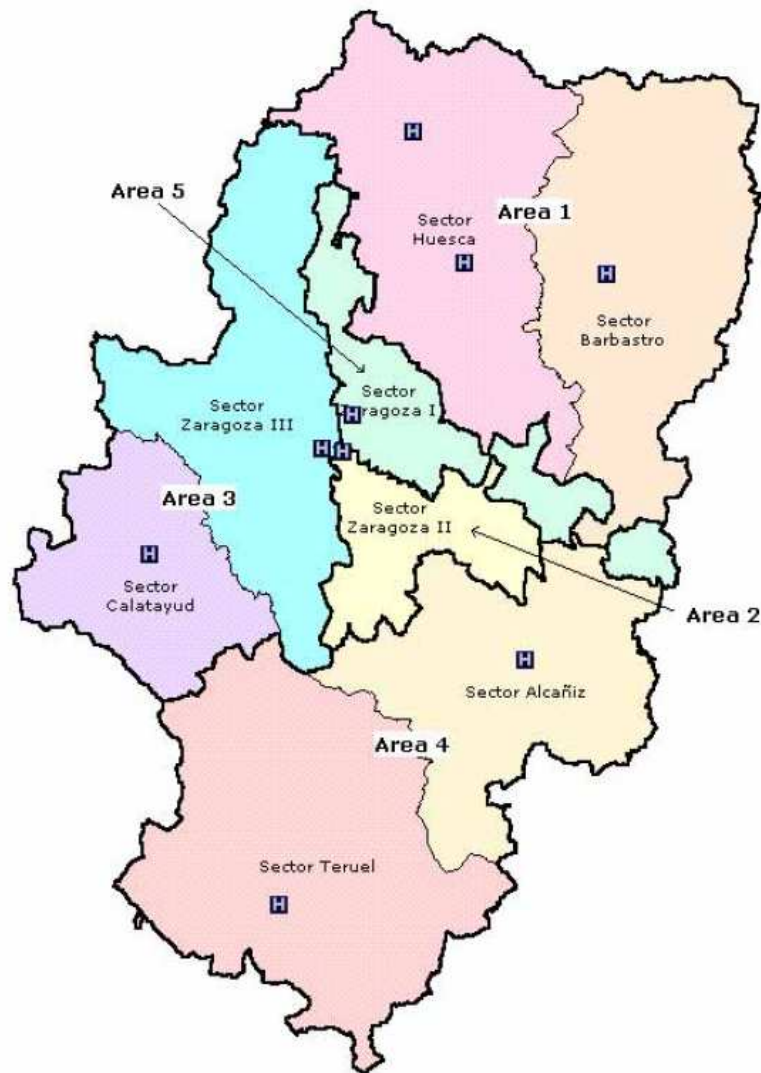


Figura 1. Mapa sanitario de la Comunidad Autónoma de Aragón.

El Hospital Universitario Miguel Servet, es el centro de referencia del sector II de Salud de Zaragoza, y según el último informe publicado por el Instituto Aragonés de Estadística (año 2016), este sector abarca la atención de 381.807 habitantes³⁷. Teniendo en cuenta que se trata

del centro de referencia regional de trasplante renal y de técnicas de aféresis, objetivar cuantitativamente nuestros resultados e identificar posibles factores predictores de respuesta con el fin de valorar si hay margen para la mejora y establecer unas correctas directrices en su uso implicaría un importante avance en la atención sanitaria.

Los cinco trabajos que conforman esta Tesis, constituyen un núcleo temático común en torno a la aplicabilidad de las distintas TAT que realizamos en nuestro Hospital, su efectividad y seguridad. El primer artículo expone los factores predictores de respuesta a las eritroaféresis terapéuticas en pacientes con sobrecarga férrica primaria (hemocromatosis hereditaria) y secundaria. El segundo describe nuestra experiencia de 9 años en pacientes con hiperleucocitosis, tratados con leucoaféresis terapéutica. El tercero aborda los beneficios de los recambios plasmáticos terapéuticos en pacientes con polineuropatías periféricas y enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. El cuarto trabajo analiza la seguridad y respuesta de los recambios plasmáticos terapéuticos en la lesión renal aguda secundaria a vasculitis; y el quinto analiza la respuesta de los recambios plasmáticos terapéuticos combinados con otras terapias en los pacientes con rechazo agudo mediado por anticuerpos en receptores de trasplante renal ABO compatible.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Definiciones

En ocasiones se utilizan indistintamente términos similares pero no iguales al referirse a algunas de las TAT. A continuación se describen las que conforman este trabajo y los términos con los que suelen asociarse siguiendo la terminología aceptada por las guías AABB/ASFA¹³.

La **eritroaféresis terapéutica** (EAT) se refiere al procedimiento mediante el cual la sangre del paciente es procesada por un dispositivo médico que separa los hematíes del resto de componentes sanguíneos. Dichos eritrocitos son retirados y reemplazados, en caso de ser necesario, por soluciones cristaloides o coloides. En el **recambio hemático** en cambio, la solución de reposición son hematíes y con menor frecuencia soluciones coloides. Las indicaciones de cada una de éstas técnicas son diferentes.

Con la **leucoaféresis terapéutica** (LAT) se busca extraer los leucocitos (blastos leucémicos o granulocitos) y la posterior reposición del resto de componentes sanguíneos al paciente. En ocasiones puede precisar soluciones de reemplazo.

De manera muy frecuente son utilizados como sinónimos los términos **recambio plasmático terapéutico** (RPT) y **plasmaféresis**. En el primero se extrae plasma y por medio de soluciones de reposición que pueden ser albúmina, plasma fresco congelado y/o combinaciones de albúmina con cristaloides o coloides se mantiene al paciente en situación isovolémica con fines terapéuticos. En el segundo, usualmente con finalidad donativa, se extrae una pequeña porción de plasma (usualmente menor al 15% del volumen sanguíneo) con el propósito de obtener hemoderivados tales como albúmina, inmunoglobulinas y factores de coagulación, entre otros.

2. Indicaciones de las técnicas de aféresis terapéutica

2.1 Indicaciones generales:

La *Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular (SETS)* publicó en el año 2012 las indicaciones de aféresis terapéuticas que deben ejecutarse de manera urgente²⁶ dentro de las 24 horas siguientes al establecimiento de la indicación (Tabla 1). La sociedad italiana de medicina transfusional²⁷ coincide con las guías ASFA de 2010 en cuanto a las indicaciones urgentes de recambios plasmáticos (Tabla 2).

Tabla 1. Indicaciones de aféresis terapéuticas de urgencia (SETS).

Técnica	Trastorno
Recambio plasmático terapéutico	Envenenamiento por setas, tóxicos o sobredosis de fármacos no extraíbles por diálisis.
	Síndrome antifosfolípido catastrófico.
	Hiperviscosidad en gammapatía monoclonal.
	Anemia microangiopática (Púrpura Trombótica Trombocitopénica/Síndrome Hemolítico Urémico).
	Síndrome de Good Pasture con hemorragia pulmonar.
Leucoaféresis	Hiperleucocitosis con leucostasis.
Exsanguinotransfusión	Parasitemia >10% en casos muy graves de infección por babesiosis y malaria.
	Drepanocitosis con compromiso de un órgano por vaso-oclusión e infarto o compromiso vital por síndrome torácico agudo o ictus.
Trombocitaféresis	Trombocitosis sintomática en síndromes mieloproliferativos.

En la última revisión de las guías ASFA/AABB¹³ (año 2016) se recomienda, con categorías I y II, el uso de la eritroaféresis en dos patologías, la leucoaféresis en una y los recambios plasmáticos terapéuticos en al menos treinta situaciones. Las indicaciones de interés para esta Tesis se exponen a continuación en las Tablas 3 a 6 y en la Tabla 7 se indican las recomendaciones (año 2011) de la Academia Americana de Neurología (AAN)²¹.

Tabla 2. Indicaciones urgentes de recambios plasmáticos (ASFA 2010).

Patología	Categoría	Recomendación
Purpura trombótica trombocitopénica	I	1 A
Síndrome antifosfolípido catastrófico	II	2 C
Pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia	III	1 B
Intoxicación farmacológica o envenenamiento	II/III	2 C
Síndrome de hiperviscosidad	I	1 B
Hepatitis aguda fulminante	III	2 B
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda	I	1 A
Miastenia Gravis	I	1 A

Tabla 3. Indicaciones de eritroaféresis terapéutica de las guías ASFA/AABB.

Patología	Indicación	Categoría	Grado de recomendación
Eritrocitosis	Policitemia vera	I	1 B
	Eritrocitosis secundaria	III	1 C
Hemocromatosis hereditaria		I	1 B

Tabla 4. Indicaciones de leucoaféresis terapéutica de las guías ASFA/AABB.

Patología	Indicación	Categoría	Grado de recomendación
Hiperleucocitosis	Sintomática	II	1 B
	Profiláctica o secundaria	III	2 C

Tabla 5. Indicaciones de recambio plasmático terapéutico en patologías con afectación nefrológica (guías ASFA/AABB)*.

Patología	Indicación	Categoría	Recomendación
Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a ANCA (granulomatosis con poliangeítis, y poliangeítis microscópica)	Dependencia de diálisis	I	1 A
	HAD	I	1 C
	Independencia de diálisis	III	2 C
Enfermedad por Ac anti-membrana basal glomerular (síndrome de Good Pasture)	Independencia de diálisis	I	1 B
	HAD	I	1 C
	Dependencia de diálisis sin HAD	III	2 B
Vasculitis	PAN asociada a VHB	II	2 C
	PAN idiopática	IV	1 B
	Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis	III	1 B
	Enfermedad de Behcet	III	2 C
Púrpura Schönlein-Henoch	Extracapilar	III	2 C
	Enfermedad extrarrenal grave	III	2 C
Trasplante renal ABO compatible	Rechazo mediado por Ac	I	1 B
	Desensibilización donante vivo	I	1 B
	Desensibilización donante cadáver	III	2 C
Trasplante renal ABO incompatible	Desensibilización donante vivo	I	1 B
	Rechazo mediado por Ac	II	1 B
	Desensibilización de TxR de donante cadáver A2/A2B a receptor B	IV	1 B
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria recurrente	En riñón trasplantado	I	1 B

Ac: anticuerpos. ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. HAD: Hemorragia alveolar difusa.

PAN: Poliarteritis nodosa. TxR: trasplante renal. VHB: virus hepatitis B.

*Únicamente se exponen las patologías de interés para esta Tesis.

Tabla 6. Indicaciones de recambio plasmático terapéutico en patologías con afectación neurológica (guías ASFA/AABB)*.

Patología	Indicación	Categoría	Recomendación
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (Guillain Barré)	Tratamiento primario	I	1 A
	Tras tratamiento con IgEV	III	2 C
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica		I	1 B
Encefalomielitis aguda diseminada	Refractaria a esteroides	II	2 C
Esclerosis múltiple	Exacerbaciones	II	1 B
	corticorresistentes		2 B
	Crónica progresiva	III	
Neuromielitis óptica	Crisis aguda	II	1 B
	Mantenimiento	III	2 C

IgEV: inmunoglobulina endovenosa.

*Únicamente se exponen las patologías de interés para esta Tesis.

Tabla 7. Indicaciones de recambio plasmático terapéutico de la AAN*

Patología	Indicación	Conclusión	Calidad
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (síndrome Guillain Barré)		Efectividad establecida	Clase I
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica	Tratamiento a corto plazo	Efectividad establecida	Clase I
Enfermedades desmielinizantes fulminantes del SNC		Posiblemente efectiva	Clase II
Esclerosis múltiple	Crónica o secundaria progresiva	Inefectividad establecida	Clase I
	Recaídas	Probablemente efectiva	Clase I

AAN: Academia Americana de Neurología. SNC: Sistema nervioso central.

*Únicamente se exponen las patologías de interés para esta Tesis.

2.2. Indicaciones de la Eritroaféresis terapéutica

2.2.1. Eritrocitosis:

Se denomina eritrocitosis a la presencia mantenida durante más de dos meses de valores elevados de hematocrito (mayor de 48% en mujeres y mayor de 51% en hombres)^{2,38}. Existe un gran número de factores fisiológicos que pueden influir en el valor del hematocrito (Hct), desde vivir en altas altitudes, la técnica de venopunción con mínima o ausencia de oclusión venosa, la hemoconcentración, el síndrome de Gaisbock o incluso el tipo de contador automático con el que se procese la muestra, entre otros. Teniendo en cuenta el distinto manejo y pronóstico de cada una de ellas, debe descartarse mediante estudios confirmatorios si se trata de una eritrocitosis verdadera o relativa (psuedoeritrocitosis).

Las causas de la eritrocitosis verdadera son muy variadas pero pueden clasificarse en congénitas y adquiridas. La eritrocitosis adquirida puede ser a su vez clonal o secundaria, siendo la única causa de la primera la policitemia vera. La causa más frecuente de la eritrocitosis adquirida secundaria es la hipoxia tisular, resultado de una variedad de condiciones que se detallan en la Tabla 8^{2,38,39}.

2.2.1.1. Policitemia vera

La policitemia vera (PV) es una neoplasia crónica mieloproliferativa Filadelfia negativa, que en la mayoría de los casos (>90%) se asocia a mutaciones de *Jak 2*⁴⁰. La PV consiste en la sobreproducción de hematíes, leucocitos mieloides y plaquetas como resultado de una proliferación anómala de una célula madre pluripotente^{2,38}.

La PV se relaciona con una menor supervivencia debido al riesgo trombótico, las complicaciones cardiovasculares que puede desarrollar y la posibilidad de transformarse en otras patologías tales como leucemia o mielofibrosis. Algunos ensayos controlados han demostrado que la reducción en los valores de Hct disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares en estos pacientes^{38,41, 42}.

Tabla 8. Clasificación de las eritrocitosis

Clasificación de la eritrocitosis	
1. Congénita:	
1.1 Asociada a P_{50} reducida:	
a) Hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno	
b) Déficit de 2-3 Difosfoglicerol	
c) Metahemoglobinemia	
1.2 Con valores normales de P_{50} :	
a) Mutaciones del gen VHL, incluyendo policitemia Chuvash	
b) Mutación del gen prolina hidroxilasa	
c) Mutación del gen de los factores inducidos por hipoxia.	
d) Mutación del gen del receptor de la EPO	
2. Adquirida.	
2.1 Clonal: policitemia vera	
2.2 Secundaria:	
a) Dependiente de hipoxia	
i) Enfermedad pulmonar crónica	
ii) Shunt cardiopulmonar derecha-izquierda	
iii) Descenso de la concentración de oxígeno en altitudes	
iv) Tabaquismo / intoxicación por CO	
v) Apnea del sueño / síndrome de hipoventilación	
vi) Estenosis de la arteria renal	
b) No dependiente de hipoxia:	
i) Uso de andrógenos o EPO	
ii) Postrasplante renal	
iii) Hemangioblastoma o meningioma cerebeloso	
iv) Feocromocitoma, leiomioma uterino, quistes renales, adenoma paratiroideo	
v) Carcinoma hepatocelular o renal	

VHL: von Hippel-Lindau. EPO: eritropoyetina. P_{50} : presión parcial de oxígeno en la cual el 50% de la hemoglobina está saturada con el oxígeno. CO: monóxido de carbono.

El Hct óptimo para prevenir complicaciones trombóticas debe ser menor del 0,45 L/L, aunque algunos autores recomiendan que sea menor del 0,42 L/L en mujeres⁴⁰. Durante años la flebotomía ha sido la estrategia terapéutica de elección, con o sin agentes citotóxicos y antiagregantes asociados, según el riesgo trombótico^{2,38,40}. No obstante, según las últimas guías de práctica clínica de la ASFA/AABB¹³, la EAT es el tratamiento de primera línea de la PV como tratamiento único o en combinación con otros (Tabla 3).

La flebotomía por medio de la reducción de la masa eritrocitaria genera ferropenia y por consiguiente frena la producción de hematíes y la hiperviscosidad secundaria. La frecuencia con la que se realiza es de dos veces por semana (o incluso a días alternos si el hematocrito \geq 0,6 L/L) hasta alcanzar un Hct $<$ 0,45 L/L y posteriormente la cadencia se ajusta según la cifra del mismo.

No existen ensayos clínicos en los que se haya estudiado el papel de las EAT en la PV. La justificación para su uso en esta patología, consiste en la reducción del exceso de hematíes de una manera más eficiente y de esta manera poder espaciar la frecuencia entre las sesiones así como reducir el número de procedimientos¹³. Otras ventajas frente a la flebotomía son los casos con manifestaciones hemorrágicas o complicaciones microvasculares graves y en pacientes hemodinámicamente inestables^{42,43}. En un estudio de 76 pacientes con PV la EAT demostró además mejorar la función plaquetaria medida mediante tromboelastografía⁴⁴. Otra ventaja es que los dispositivos con los que se realizan las EAT permiten calcular el hematocrito post-sesión y el volumen total de sangre extraído con el fin de no dejar al paciente en situaciones carenciales. Recientemente se ha publicado una herramienta que permite predecir la respuesta de la EAT en PV⁴⁵.

2.2.1.2 Eritrocitosis no clonales

La eritrocitosis secundaria abarca todas las entidades en las que hay una expansión no clonal y aislada de la masa eritrocitaria con la cual el organismo intenta compensar la hipoxia tisular generada por las distintas situaciones expuestas en la Tabla 9. Sin embargo, algunos casos permanecen sin explicación, denominándose a estas últimas eritrocitosis idiopáticas.

La hiperviscosidad generada por el exceso de hematíes incrementa aún más la hipoxia y la secreción de eritropoyetina, contribuyendo ambos al aumento de la producción de hematíes y dificultando de manera secundaria el flujo intravascular. Todo ello contribuye a un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos^{2,38,41}.

La regulación fisiológica de la producción de eritropoyetina así como el rol de la hemoglobina en la regulación de la masa eritrocitaria están fuera del alcance de esta Tesis, no obstante, si se desea ampliar información recomendamos la consulta de la bibliografía correspondiente^{2,38,39,41,46}.

En las eritrocitosis secundarias se deben corregir o controlar los factores que están causando la misma. La flebotomía únicamente debe considerarse en tres situaciones: a) si hay historia reciente de trombosis, b) en pacientes con otros factores de riesgo trombóticos o c) cuando el Hct sea mayor a 0,54 L/L (aumento mayor a 3 desviaciones estándar por encima de la media)⁴¹. No obstante, la literatura que avala el uso de las EAT en la eritrocitosis secundaria es escasa y no existen estudios controlados o aleatorizados.

En los pacientes con hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno debido a que la mayor parte de los casos son asintomáticos y la flebotomía puede empeorar los síntomas derivados de la hipoxia no se recomienda su realización salvo en las siguientes 3 situaciones: a) presencia de síntomas de hiperviscosidad, b) al menos un episodio trombótico previo, c) pacientes con antecedentes familiares de trombosis, en familiares con hemoglobinopatía con alta afinidad al oxígeno y características similares en cuanto a factores de riesgo de trombosis y cifra de hemoglobina. En estos casos es suficiente con mantener el Hct por debajo del 0,60 L/L y no es necesario llevarlo a valores normales⁴¹.

El manejo de las cardiopatías cianóticas con eritrocitosis es complejo, dado que las flebotomías causarían ferropenia y esta a su vez un empeoramiento de los síntomas derivados de la hipoxia, por tanto únicamente se recomienda la realización de flebotomías isovolémicas en pacientes con síntomas de hiperviscosidad pero, en todo caso, esta decisión debe tomarse de manera individualizada.

No se encontró ningún ensayo clínico del papel de la EAT en estas patologías pero si amplias series retrospectivas con buenos resultados que se describen a continuación.

Pollari et al⁴⁷, tras haber tratado a 61 pacientes con eritrocitosis secundaria a insuficiencia respiratoria crónica mediante EAT, observa que la mejoría clínica y de los parámetros hematológicos y bioquímicos se mantenía durante 6,5 meses. Según sus resultados, las sesiones se toleraron bien y concluye que si bien por un lado la EAT implica en estos pacientes un coste relativamente más alto que la flebotomía, por otro lado se objetivó un descenso en el número de reingresos hospitalarios.

Bláha y colaboradores⁴⁸ exponen los resultados de 80 pacientes con PV y eritrocitosis secundarias tratados a lo largo de 5 años en su centro con una media de 4 EAT por paciente y un total de 339 procedimientos. Todos sus pacientes lograron descensos significativos de los valores de hemoglobina y hematocrito, pero también se objetivó un descenso del 9% en la cifra de plaquetas aunque sin manifestaciones clínicas. Relatan que inicialmente utilizaron separadores de flujo intermitente con los cuales la tasa de eventos adversos relacionados con la técnica fue del 5,9%, sin embargo al utilizar separadores de flujo continuo dicha tasa descendió a 1,2%. Por ello recomiendan utilizar estos últimos dispositivos especialmente en los casos graves.

Bisaga⁴⁹ describe el uso de la EAT en 27 pacientes con cor pulmonale descompensado, en los cuales además de objetivar una importante mejoría clínica y de los parámetros gasométricos, desapareció el fallo coexistente del ventrículo izquierdo y descendió la presión del ventrículo derecho. Concluye que la EAT en combinación con la farmacoterapia estándar deberían ser los pilares básicos de tratamiento de estos pacientes.

2.2.2. Hemocromatosis

El término hemocromatosis describe a un grupo de patologías causadas por el exceso o sobrecarga de hierro en el organismo. Dicho exceso puede deberse a enfermedades genéticas que afectan a la capacidad de absorción del hierro, como la hemocromatosis hereditaria, o bien tratarse de pacientes con un depósito paulatino del metal secundario a otras patologías o a transfusiones sanguíneas repetidas^{2,38,46}.

Las hemocromatosis hereditarias (HH) abarcan varios trastornos hereditarios de la homeostasis del hierro que se caracterizan por un aumento de la absorción intestinal del mismo y una progresiva sobrecarga secundaria en distintos tejidos tales como el parénquima hepático, pancreático o cardiaco, entre otros^{2,38,46,50}.

Hay varios tipos de HH, la más frecuente es la relacionada con el gen HFE del cromosoma 6, también llamada HH tipo 1. La mayoría de estos pacientes son homocigotos para la mutación C282Y. El diagnóstico temprano y una depleción férrica efectiva pueden prevenir el desarrollo del daño tisular progresivo y mejorar el pronóstico vital de estos pacientes^{46,50}. La mutación H63D del gen HFE es menos frecuente y por sí misma no se ha relacionado con sobrecarga férrica⁵¹.

Dentro de las HH no relacionadas con el gen HFE se encuentran la hemocromatosis juvenil (mutaciones en el gen de la hemojuvelina) y otras formas secundarias a mutaciones de la hepcidina, del receptor de transferrina 2 o de la ferroportina 1. Todas ellas son proteínas implicadas en la homeostasis del hierro^{2,38,46}. Los pacientes con mutaciones de la ferroportina se encuentran usualmente asintomáticos y no precisan un tratamiento quelante.

La fisiopatología de estas enfermedades, así como sus manifestaciones clínicas y la fisiología del hierro en el organismo, exceden el objetivo de esta Tesis pero remitimos al lector a la literatura consultada por si desea profundizar en el tema^{2,38,46,50,51}.

Durante décadas la flebotomía ha sido el tratamiento estándar en las HH. En este procedimiento se extraen 450-500 mL de sangre (aproximadamente 0,2 g de hierro) con frecuencia semanal (*fase de inducción*) y posteriormente se realizan 2 a 6 flebotomías por año (*fase de mantenimiento*). El objetivo de ambas fases es mantener la ferritina por debajo de 50 µg/L^{46,50,51}. Publicaciones recientes sugieren que la EAT parece ser una opción eficiente, segura y coste-efectiva⁵⁰. Gracias al mejor entendimiento de la fisiopatología de estas enfermedades las nuevas estrategias terapéuticas están basadas en la hepcidina como diana terapéutica.

El fundamento para el uso de la EAT en las HH se basa en su mayor capacidad de depleción férrica por procedimiento y por tanto menor tiempo hasta alcanzar el objetivo terapéutico^{13,52}, la posibilidad de devolver al paciente el resto de componentes sanguíneos y, al tratarse de un

tratamiento más individualizado, poder ajustar el volumen extraído según el peso y la talla de cada paciente.

Existen varios ensayos clínicos que demuestran que la depleción férrica en pacientes con HH es más rápida y se requiere un menor número de procedimientos por paciente⁵³⁻⁵⁶ propiciando un menor absentismo laboral. El intervalo de tiempo entre sesiones es 2,3 veces mayor en la EAT⁵³ y el 80% de los pacientes prefieren este método frente a la flebotomía⁵³. Todo ello, además, sin objetivar diferencias en la tasa de eventos adversos ni en el coste total del tratamiento, no solo en la fase de inducción sino también en la fase de mantenimiento⁵³.

Dentro de las hemocromatosis adquiridas se encuentran las hepatopatías crónicas y patologías donde la hematopoyesis ineficaz (síndromes mielodisplásicos, anemias congénitas o aplásicas, entre otras) intenta compensarse por medio del aumento de la absorción intestinal de hierro, o las transfusiones continuadas conducen a la acumulación del metal. También incluyen el síndrome metabólico que siendo la principal causa de sobrecarga férrica secundaria en países desarrollados.

En los pacientes con hemocromatosis secundaria que cursan con anemia la depleción férrica por lo general no puede realizarse con flebotomías salvo que se asocie el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis y en el caso de los síndromes mielodisplásicos se realiza con quelantes farmacológicos del hierro.

En el resto de entidades el uso de las EAT no es estándar y, ocasionalmente, se ha ejecutado en situaciones de emergencia como en la trombocitosis, porfiria cutánea tarda o porfiria eritropoyética. En estos casos se ha ejecutado de manera combinada con RPT para reducir los niveles de uroporfirina la cual contribuye a la hiperviscosidad plasmática⁵⁸. En cualquier caso, la experiencia clínica en el tratamiento no urgente de estas patologías sigue siendo anecdótica y podría decirse que su uso se basa en la extrapolación de los resultados observados en la HH con la EAT. Aunque recientemente se ha publicado el impacto favorable de la realización a largo plazo de EAT en 29 pacientes con drepanocitosis y sobrecarga férrica hepática⁵⁹.

2.3. Indicaciones de la Leucoaféresis terapéutica

2.3.1. Hiperleucocitosis

Este término usualmente se refiere a un recuento leucocitario superior a $100 \times 10^9/L$ ^{60,61} y frecuentemente se presenta en el debut de las leucemias. No obstante, esta cifra es arbitraria dado que en cada tipo de leucemia el valor crítico de leucocitos es distinto³⁸. En las leucemias mieloblásticas una cifra de leucocitos en torno a $50 \times 10^9/L$ pueden causar síntomas graves, mientras que en la leucemia linfocítica crónica el paciente puede estar asintomático incluso con valores de hasta $500 \times 10^9/L$ ⁶².

La hiperleucocitosis es una emergencia médica y su aparición incrementa la morbi-mortalidad de los pacientes, debido al fallo de distintos órganos, secundario a la leucostasis^{2,60,63}, el posible desarrollo del síndrome de lisis tumoral y de la coagulación intravascular diseminada.

La sintomatología se debe principalmente al aumento de la viscosidad sanguínea, la cual genera estasis en la microcirculación y aglutinamiento celular. En esta situación, la célula pierde su capacidad para cambiar de forma o deformarse y así poder atravesar los pequeños vasos sanguíneos. Según algunos autores, cuanto más inmaduro es el blasto, más dificultades reológicas tendrá². Una explicación más amplia y detallada de la fisiopatología y manifestaciones clínicas de la hiperleucocitosis pueden consultarse en la bibliografía correspondiente^{2,38,60-65}.

El tratamiento de esta situación se basa en la extracción mecánica, mediante leucoaféresis, del exceso de leucocitos y el tratamiento específico para el tipo de leucemia que la provoca, así como el tratamiento de soporte de las complicaciones secundarias a la hiperviscosidad^{67,68}. Se ha descrito que además disminuye la tasa de mortalidad precoz en pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA), no obstante, dicho beneficio no se mantiene a largo plazo⁶⁸. También se ha descrito que la leucoaféresis aumenta en la medula ósea la proporción de blastos en fase S, hecho que aumenta la eficiencia de ciertos antineoplásicos como la citarabina y el metotrexato⁶⁶.

Solo existen dos ensayos clínicos en este campo, uno de ellos concluye que la LATF no mejora la alta tasa de mortalidad que estos pacientes presentan en los primeros 30 días⁶⁹, en

contraposición con lo objetivado por Giles⁶⁸. Y el más reciente, en el cual se estudiaron únicamente pacientes con LMA, concluye que la LAT fue efectiva reduciendo el recuento de leucocitos y blastos en sangre periférica y también un método seguro, en cuanto a parámetros analíticos de hemostasia, cifra de plaquetas y hematíes, y ausencia de daño orgánico⁶⁴.

2.4. Indicaciones del recambio plasmático terapéutico

Además de la disminución en la concentración de anticuerpos, inmunocomplejos circulantes, o paraproteínas monoclonales que se produce con la ejecución del RPT en patologías de etiología autoinmune, lo que permite dar tiempo a que otras medidas terapéuticas inmunomoduladoras actúen, también se han descrito otros mecanismos de acción en este contexto tales como la modificación en la proliferación y función linfocitarias, permitiendo sensibilizar a estas células a la terapia inmunosupresora y quimioterápica, así como la activación y aumento de la función de los linfocitos T supresores y modificación de la ratio de linfocitos T-helper1/ T-helper2⁷⁰.

2.4.1. Patologías con afectación neurológica

La Academia Americana de Neurología²¹, en su edición más publicada en el año 2011, confirma la efectividad del RPT únicamente en dos patologías neurológicas (Tabla 7), en las demás lo califica como posiblemente o probablemente efectivo. En la polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda la indicación no coinciden con la hecha por la ASFA/AABB¹³, dado que en esta última sociedad el beneficio principal se observa en el tratamiento primario de la enfermedad (sin haber recibido inmunoglobulina endovenosa) mientras que para la AAN el RPT se pueden ejecutar en cualquier momento.

2.4.1.1. Polineuropatías periféricas

Las polineuropatías son alteraciones generalizadas de los nervios periféricos sensoriales o motores y, por tanto, pueden ser motoras puras, sensoriales puras o mixtas. También pueden clasificarse según el curso temporal en agudas o crónicas. La distribución de sus síntomas es usualmente simétrica y amplia, con debilidad distal y pérdida sensorial⁷¹. En la Tabla 9 se exponen las distintas causas de polineuropatías. A continuación se comentarán únicamente las polineuropatías autoinmunes dado que son las entidades de interés para esta Tesis.

El síndrome de Guillain Barre incluye varios subtipos de los cuales la forma más común (85-90%) es la polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA). En esta patología la desmielinización empieza en los nervios proximales y a medida que progresa se extiende de manera distal. En el 60% de los pacientes una infección respiratoria, gastrointestinal o un cuadro febril inespecífico precede los síntomas neurológicos. Al parecer, la reactividad entre algunos epítomos del *campylobacter jejuni* y los gangliósidos de los nervios periféricos puede jugar un papel determinante en el desarrollo de los cuadros post-infecciosos. De igual forma, la infección por citomegalovirus, virus Epstein barr o *mycoplasma* podrían estar relacionados con este síndrome⁷¹.

Tabla 9. Causas de las polineuropatías periféricas.

Categoría	Causa
Infecciones	Lepra, VIH, Borreliosis
Enfermedades inflamatorias	PDIA (síndrome Guillain Barré) PDIC Neuropatía motora multifocal Enfermedades vasculares del colágeno (artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome Sjögren) Vasculitis
Enfermedades hereditarias	Neuropatías sensoriales motoras (Charcot-Marie-Tooth) Neuropatías autónomas sensoriales
Enfermedades sistémicas	Diabetes mellitus Insuficiencia renal crónica Disfunción tiroidea o paratiroidea Paraneoplásica Paraproteinemia Amiloidosis Deficiencia vitamínica Neuropatía del paciente crítico Porfiria intermitente aguda
Toxinas	Drogas de abuso Venenos (arsénico)
Fármacos	Quimioterapia, antivirales, estatinas

PDIA: Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. PDIC: Polineuropatía desmielinizante inflamatoria Crónica.

La polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC)⁷¹ es la forma crónica del síndrome de Guillain Barré. Los meta-análisis Cochrane en esta entidad³¹ demuestran que los recambios plasmáticos terapéuticos en estos pacientes proporcionan una importante mejora a corto plazo en cuanto a discapacidad, deterioro clínico y velocidad de conducción de los nervios motores. A pesar de ello, estos pacientes pueden presentar un rápido deterioro tras la finalización de las sesiones. En el síndrome de Guillain Barré³², el grupo Cochrane con un nivel de evidencia moderado-alto expone que hay una mayor tasa de mejoría en los pacientes tratados con RPT frente a los que recibieron solo tratamiento de soporte sin objetivar un incremento en los eventos adversos graves. Se evidenció además un mínimo, pero significativo, riesgo de recaída en los primeros 6 a 12 meses en los pacientes tratados con RPT frente a los que no los recibieron. Pese a ello, tras el primer año la recuperación completa fue más factible y la debilidad residual menos probable en los pacientes tratados con RPT.

A pesar de la evidencia de la revisión hecha por Cochrane, la Federación Europea de Sociedades Neurológicas, en su guía para el manejo de la PIDC, recomienda los RPT en los casos que no respondan al tratamiento con inmunoglobulina endovenosa (IgEV) y corticoides (recomendación nivel A)⁷².

En cambio, las guías de la ASFA/AABB¹³ basan sus indicaciones (Tabla 6) en los 3 ensayos clínicos aleatorizados, las 32 series de casos y los 31 reportes de casos (dando un total de 1.120 pacientes) que demuestran una mejoría sustancial en las funciones neurológicas de la mayor parte de estos pacientes y recuperación de la misma en los casos de recaídas con la continuación de los RPT.

2.4.1.2. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes centrales

Dada la extensión de esta área de la Neurología únicamente se describirán las patologías que han sido de interés para este trabajo, por su mayor prevalencia y gravedad.

Esclerosis múltiple

Es una patología en la que se producen zonas (placas) de desmielinización focal en el sistema nervioso central y medula espinal. Dentro de estas placas, la mielina dañada se asocia entre otras células con infiltrados inflamatorios de linfocitos T y macrófagos, así como acúmulos de

anticuerpos y complemento. Se desconoce si la respuesta inmune observada en las placas es un proceso primario o secundario a otras causas. Dicha desmielinización se cura de forma incompleta provocando un curso de recaídas y remisiones, aunque en la minoría de los casos puede tratarse de un síndrome clínico aislado. La prolongada desmielinización que se genera finalmente se traduce en una pérdida axonal y síntomas progresivos irreversibles debido a la muerte neuronal (forma progresiva secundaria). No obstante, en algunos casos la progresión puede aparecer desde la aparición de la enfermedad, sin pasar por la fase de recaídas y remisiones (progresiva primaria)^{71,73}.

Se trata de una enfermedad incurable y es la principal causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Los tratamientos actuales son solo parcialmente efectivos para reducir las recaídas y consisten en ciclos cortos de metilprednisolona con el fin de acortar la duración de las mismas. No obstante, existen otras alternativas terapéuticas que alteran la evolución de la enfermedad reduciendo el número de recaídas^{71,73}. Dentro de ellos se encuentran el interferón (IF) 1-b, el acetato de glatiramer, la mitoxantrona, el fingolimod, o incluso algunos anticuerpos monoclonales como el natalizumab o el alemtuzumab, entre otros^{71,73}.

Múltiples estudios han demostrado que el RPT puede ayudar a resolver los brotes de desmielinización grave que no responden a los glucocorticoides, no obstante, no hay ningún beneficio para los casos con esclerosis múltiple (EM) progresiva secundaria⁷³⁻⁷⁹.

La Sociedad Española de Neurología⁷⁴, mediante el Documento de consenso sobre el uso de medicamentos en la EM, apoya el uso de los RPT en los casos graves: a) brotes corticorresistentes y/o b) aumento de más de 1 punto en la escala EDSS (del inglés, *Expanded Disability Status Scale*) en 12 meses.

Neuromielitis óptica

También llamado Síndrome de Devic, cursa con una mielitis transversa y atrofia óptica por neuritis, se diferencia de la EM por la presencia de anticuerpos anti acuaporina 4, un auto-anticuerpo del canal del agua que se expresa en células astrogiales. Sus causas son variadas, pudiendo ser idiopática, infecciosa o por enfermedades del colágeno. No hay tratamientos que alteren la evolución de la enfermedad^{71,80}. Los brotes se tratan con pulsos de esteroides, pero las recaídas usualmente son cortico-refractarias. Con fines profilácticos se han administrado,

anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab^{D.C.1}), metotrexate, interferón, ciclofosfamida e IgEV^{71, 80,81}.

En relación con los RPT, dos estudios controlados y varias series de casos, así como la Federación Europea de sociedades neurológicas⁸⁰, han confirmado el beneficio de éstos como terapia adyuvante en brotes graves que no mejoren o progresen a pesar del tratamiento con cortico esteroides⁷⁸⁻⁸⁵.

Mielitis transversa

Es una inflamación de la medula espinal que cursa con trastornos motores, sensitivos y de los esfínteres, que se puede desarrollar a lo largo de horas o varios días. Sus causas pueden ser infecciosas, reumatológicas, neoplásicas o paraneoplásicas⁷¹ y, por tanto, su tratamiento debe estar dirigido al control o erradicación de las mismas. No existe una terapia eficaz y el tratamiento depende en gran medida de la gravedad del compromiso neurológico. En los casos graves o de rápida progresión se emplean empíricamente glucocorticoides a dosis altas y, en caso de no haber respuesta, están indicados los RPT⁸⁴⁻⁸⁸.

Encefalomiелitis diseminada aguda

Consiste en una inflamación y desmielinización multifocal del cerebro, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal. Puede ser post-infecciosa (virus de la monucleosis, influenza, parainfluenza, rubeola, parotiditis y *mycoplasma pneumoniae*), pero también puede aparecer tras vacunación contra varicela o tras infección rábica. Suele tener un inicio brusco. El tratamiento consiste en dosis altas de glucocorticoides y RPT en caso de ausencia de respuesta^{71,84-88}.

2.4.2. Patologías con afectación nefrológica

Dentro de éste apartado se describirán las entidades cuya aparición motivaron en nuestra serie la ejecución de los RPT. El resto de patologías escapan del contexto de esta Tesis.

2.4.2.1. Introducción al trasplante renal

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal terminal ya que permite el restablecimiento de la función renal en su globalidad. También se ha demostrado que aumenta la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes⁸⁹⁻⁹⁴.

Además de las pruebas y exploraciones básicas para la evaluación del donante y del receptor, se debe realizar un estudio inmunológico para evaluar la sensibilización o presencia de anticuerpos preformados contra los antígenos leucocitarios de histocompatibilidad (HLA) debidos a trasplantes previos, embarazos y transfusiones sanguíneas^{12,95}.

El complejo mayor de histocompatibilidad constituye un grupo de antígenos de la superficie celular presentes en la mayor parte de las células del organismo humano y definen la naturaleza propia o alogénica de las células u órganos trasplantados^{12,95}. Los antígenos HLA no compartidos por el donante y el receptor pueden estimular el rechazo. Estos antígenos son, por tanto, generalmente los responsables de generar la respuesta inmune en los trasplantes y siguen siendo la barrera principal para la realización de los mismos.

Los tres pares de antígenos HLA que determinan la compatibilidad en el trasplante renal (TxR) son A, B y DR⁹⁶. Sin embargo, en los que se refiere a la presencia de anticuerpos anti-HLA con trascendencia en la supervivencia del injerto van tomando importancia creciente otros antígenos como locus C*, DQB1*/DQA e incluso DP.

El grado de compatibilidad influye en la supervivencia del injerto⁹⁴⁻¹⁰¹ debido a la relación existente entre los anticuerpos anti HLA específicos contra el donante y el desarrollo de episodios de rechazo agudo y rechazo crónico a pesar de la existencia de los potentes inmunosupresores actuales^{102,103}.

Por todo lo anterior, el estudio del sistema HLA y los anticuerpos anti-HLA se convierte en un examen de rutina y obligatorio en el TxR, dado que podría predecir el riesgo inmunológico y el tipo de medicación inmunosupresora necesaria en cada caso^{97,104}.

El estudio del sistema HLA del donante y del receptor, se puede realizar a nivel genómico ó antigénico. Los métodos genómicos han ido sustituyendo a los serológicos (tipaje antigénico) por ser más precisos, rápidos y sencillos^{12,104}. Estos métodos se basan en la metodología de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y las técnicas más empleadas actualmente son las basadas en el estudio de secuencias específicas, tales como PCR-SSP (del inglés, *sequence specific priming*) y PCR-SSO (del inglés, *sequence specific oligonucleotide*). En nuestro centro utilizamos los métodos genómicos para el estudio del sistema HLA del donante y el receptor^{12,104,105}.

En cuanto a los anticuerpos anti-HLA del receptor y dirigidos contra el donante se utilizan técnicas de inmuno-ensayo de fase sólida, mediante tecnología Luminex, las cuales tiene gran precisión y sensibilidad^{12,104,106}. Los antígenos HLA obtenidos por tecnología recombinante, son fijados a la superficie de unas microesferas de látex. A una dilución determinada se incuba el suero a testar con las microesferas, y si existen, se produce la fijación del anticuerpo anti-HLA a la microesfera. Después de unos lavados, las microesferas se incuban con unos anticuerpos anti IgG antihumanos marcados con un fluorocromo. A continuación, un citómetro de flujo lee por una parte el fluorocromo (señal positiva) y por otra el color de la microesfera al que está asociado (especificidad). Los resultados se analizan en la plataforma Luminex, mediante un sistema informático asociado que los ordena por intensidad creciente o decreciente. La intensidad de los anticuerpos corresponde a la fluorescencia media leída o MFI (acrónimo en inglés de, *mean fluorescence intensity*)¹⁰⁷.

En nuestro centro, para la detección e identificación de los anticuerpos donante específicos (ADE) y su posterior monitorización en el periodo postrasplante se utiliza One Lambda®. Inicialmente se realiza un escrutinio de ADE (Labscreen Mixed), que nos informa de la existencia o ausencia de éstos, diferenciando si son de clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) o de clase II (HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP). Si se detectan anticuerpos se procederá a su identificación (Single Antigen Beads) tal como se ha descrito en el párrafo anterior. Aunque no existe un criterio común entre los diferentes laboratorios para definir qué nivel de MFI es relevante, en nuestro centro el punto de corte a partir del cual se interpreta un resultado positivo es de 1500 MFI para anticuerpos de clase I y 3500 MFI para los de clase II.

Una vez obtenido el tipaje HLA del donante y del receptor se debe realizar la prueba cruzada, consistente en el análisis de la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), y que

detecta la presencia de anticuerpos anti-donante preformados, con capacidad lítica celular. Consiste en enfrentar suero del receptor y linfocitos del donante. Una prueba cruzada positiva mediante CDC contraindica el TxR.

Una de las técnicas utilizadas para realizar la prueba cruzada es la linfocitotoxicidad, en la cual se detectan anticuerpos en el receptor frente a los linfocitos del donante¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. En la actualidad se han desarrollado métodos más sensibles, basados en citometría de flujo y antiglobulina, los cuales permiten detectar niveles muy bajos de anticuerpos circulantes, pero también anticuerpos no citotóxicos y no dirigidos contra HLA.

Estas técnicas permiten seleccionar mejor a los donantes, pero deben interpretarse con precaución y con un seguimiento postrasplante adecuado. En nuestro hospital la prueba cruzada se realiza mediante linfocitotoxicidad y se realiza prueba cruzada virtual con la detección de anticuerpos HLA clase I y clase II mediante el ensayo *single antigen bead*.

En las guías de ASFA/AABB¹³, dentro de las indicaciones del RPT (Tabla 5) en el trasplante renal se encuentran la glomeruloesclerosis focal y segmentaria recurrente (categoría I, grado 1B), la desensibilización tanto del TxR ABO incompatible de donante vivo (categoría II, grado 1B), como del TxR ABO compatible de donante vivo (categoría I, grado 1B) y el rechazo mediado por anticuerpos en TxR ABO compatible (categoría I, grado 1B) y en TxR ABO incompatible (categoría II, grado 1B). Con el objeto de centrarnos en la serie estudiada en este trabajo, únicamente se describirá el rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA). Sánchez et al¹⁰⁸ y el grupo Canadiense de aféresis¹⁰⁹ comparten las mismas indicaciones que las guías ASFA/AABB¹³. No obstante, las guías Canadienses aclaran que la evidencia en el momento de la publicación de sus guías (año 2016) sobre la eficacia y seguridad de la estrategia terapéutica que habitualmente se utiliza en el RAMA (RPT, IgEV y anti-CD20 es débil y que el tratamiento estándar aún no se ha determinado de manera definitiva.

2.4.2.1.1. Rechazo agudo mediado por anticuerpos

Esta complicación suele aparecer entre 2 y 5 días después del trasplante y a veces a pesar de una buena función del injerto, pero también existen casos de aparición tardía meses después del trasplante^{97,108-111}. Es más frecuente en pacientes con riesgo inmunológico alto (retrasplantados o hipersensibilizados)^{97,110}.

Los criterios diagnósticos de esta entidad han ido cambiando a lo largo del tiempo y se basan en la clasificación Banff. Los utilizados en esta Tesis fueron los del año 2005¹¹² dado que para la mayor parte de los pacientes era la clasificación más reciente. Para el diagnóstico definitivo de RAMA se requería el cumplimiento de al menos 3 de los 4 criterios que se exponen en la Tabla 10.

Tabla 10. Criterios de Banff (2005) para el diagnóstico del rechazo agudo mediado por anticuerpos.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Disfunción del injerto.2. Evidencia histológica de daño tisular en el órgano trasplantado<ul style="list-style-type: none">- Lesión tubular aguda- Infiltración de neutrófilos y/o células mononucleares en capilares peritubulares y/o glomérulos y/o trombosis capilar- Arteritis de la íntima, necrosis fibrinoide, inflamación intramural o transmural de las arterias.3. Evidencia inmunopatológica (inmunofluorescencia) de depósito intenso y difuso C4d (más del 50%) en los capilares peritubulares.4. Evidencia serológica de anticuerpos donantes específicos. |
|---|

En dicha clasificación denominaban casos sospechosos a los que cumplieran los dos primeros criterios, pero no el tercero; ó a los que cumplieran los criterios 1 y 3, pero no el 2. En esta misma publicación se comentaba que no existían alteraciones histopatológicas específicas del RAMA o que dichas alteraciones podrían ser de mínima intensidad y, por tanto, no representativas. De igual forma manifestaban que podía coexistir un cuadro de rechazo agudo túbulo-intersticial. Añadido a todo lo anterior, se advertía que un resultado negativo ó focal de C4d en los capilares peritubulares no era suficiente para descartar el RAMA. Todo ello dificultaba el diagnóstico en ese tiempo. No obstante, en el año 2013¹¹³ se actualizaron los criterios incluyendo dos entidades, el RAMA con C4d negativo y lesiones arteriales asociadas a anticuerpos.

La fisiopatología del RAMA aún no se conoce completamente, pero se ha sugerido la formación ADE dirigidos frente a diversos antígenos expresados por el injerto, habitualmente contra moléculas HLA del complejo mayor de histocompatibilidad^{97,98,106-113}. Hasta la fecha no existen en la práctica clínica marcadores inmunológicos específicos de la situación del injerto, y se

sigue considerando la biopsia renal el diagnóstico de referencia para conocer el estado del mismo⁹⁷.

Se han conseguido importantes logros en el tratamiento de esta entidad ya que con las pautas actuales se consiguen tasas de respuesta incluso del 80%^{95,98,108-111}. No obstante, tal como se expuso previamente, no existen pautas de tratamiento estandarizadas y los estudios no randomizados que han demostrado beneficio con el uso de rituximab^{D.C.I}, bortezomib, RPT e IgEV¹¹⁴⁻¹¹⁸ son escasos. Además, el alto coste de estos fármacos y la escasez de estudios prospectivos que evalúen su eficacia y seguridad¹¹⁹⁻¹²¹, limitan su uso rutinario en el RAMA. Por todo lo anterior, el RAMA supone uno de los principales retos en el TxR.

Con el fin de evitar el rechazo agudo (mediado por anticuerpos y celular) en las primeras etapas del trasplante, todos los pacientes reciben inmunosupresión primaria que clásicamente se basa en la combinación de un anticalcineurínico (ciclosporina A o tacrolimus) asociado a un fármaco antiproliferativo (derivado del ácido micofenólico o inhibidor de mTOR) y glucocorticoides^{97,122,123}.

La Sociedad Española de Nefrología¹²³ y la Sociedad Americana de Trasplante a través de las Guías KDIGO²¹ (del inglés *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) recomiendan iniciar la terapia de inmunosupresión primaria con dosis elevadas de metilprednisolona e inducción simultánea con anticuerpos policlonales contra linfocitos T (Timoglobulina o ATG) en los casos de alto riesgo inmunológico. En los de menor riesgo la inducción puede realizarse con el anticuerpo monoclonal basiliximab^{D.C.I}. En los casos que reciban anticuerpos policlonales anti-linfocitos T deben administrarse simultáneamente prednisona, tacrolimus y micofenolato.

En los pacientes de riesgo inmunológico alto se incluyen los receptores de un riñón procedente de donante con criterios expandidos (riñones de donantes no ideales, considerados antes como no aptos) y los receptores de un riñón estándar. Los donantes con criterios expandidos tienen edad mayor o igual a 60 años o más de 50 años con al menos dos de los siguientes factores de riesgo: hipertensión arterial, nivel de creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl o causa de muerte por accidente cerebrovascular. Los donantes con criterios estándar serán por tanto los donantes menores de 60 años que no tengan dos de los factores de riesgo ya citados¹²³.

En los receptores de un riñón procedente de donante con criterios expandidos las sociedades científicas^{21,122,123} recomiendan la inducción secuencial con 4 fármacos (esteroides, anticuerpos policlonales, ciclosporina A o tacrolimus y micofenolato). Mientras que en los receptores de donantes estándar puede excluirse los anticuerpos policlonales anti-linfocitos T.

En relación con el tratamiento de los episodios de RAMA, la Sociedad Americana de Trasplante²¹ recomienda utilizar una o más de las siguientes alternativas, en monoterapia o en combinación con corticoesteroides: RPT, IgEV, anticuerpos anti-CD20 u otros anticuerpos dirigidos contra los linfocitos B. Las guías ASFA/AABB¹³ y las canadienses¹⁰⁹ así como otros autores^{110,111,124-127} coinciden en que los RPT deben realizarse en combinación con un tratamiento inmunosupresor.

El razonamiento para el uso del RPT en el RAMA es la extracción de la molécula patógena del plasma, que en este caso son los ADE, dando tiempo a que los tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores asociados supriman la producción de los mismos.

2.4.2.2. Vasculitis renales

Las vasculitis sistémicas son un conjunto de enfermedades que producen inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. En este grupo de enfermedades cada entidad afecta de manera predominante a un tipo específico de vaso⁹⁷. La clasificación más aceptada actualmente es la de la Conferencia de consenso del año 2012 de Chapel Hill (Tabla 11)¹²⁸. Sin embargo, ésta no contempla la vasculitis limitada al riñón o la glomerulonefritis pauci-inmune, cuyo tratamiento es superponible al de la granulomatosis con poliangeítis *-previa enfermedad de Wegener-* y la panarteritis nudosa microscópica.

El deterioro rápidamente progresivo de la función renal es una manifestación frecuente de las entidades que afectan los pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas) y, por ello, la biopsia renal permite el diagnóstico en la mayoría de los casos⁹⁷.

Dentro de las vasculitis de pequeños vasos se incluyen las asociadas a anticuerpos séricos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA), las cuales puede desencadenar el desarrollo de una insuficiencia renal terminal o la muerte^{97,128-130}.

Tabla 11. Clasificación Chapel Hill (2012) de las vasculitis.

Vasculitis de vasos pequeños	<p>Vasculitis asociadas a ANCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Granulomatosis con poliangeítis (previamente Wegener) - Poliangeítis microscópica - Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (previamente Churg-Strauss) <p>Vasculitis por inmunocomplejos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad por anticuerpos anti membrana basal glomerular (previamente síndrome de Good-Pasture) - Vasculitis por inmunoglobulina A (previamente Púrpura de Schönlein-Henoch) - Vasculitis crioglobulinémica esencial - Vasculitis urticarial hipocomplementémica o anti-C1q
Vasculitis de vasos medianos	<p>Poliarteritis nodosa clásica</p> <p>Enfermedad de Kawasaki</p>
Vasculitis de grandes vasos	<p>Arteritis de células gigantes</p> <p>Arteritis de Takayasu</p>
Vasculitis con afectación variable	<p>Enfermedad de Behcet</p> <p>Síndrome de Cogan</p>
Vasculitis con afectación de un órgano	<p>Angeítis cutánea leucocitoclástica</p> <p>Arteritis cutánea</p> <p>Vasculitis primaria del sistema nervioso central</p> <p>Aortitis aislada</p> <p>otras</p>
Vasculitis asociada a enfermedad sistémica	<p>Vasculitis lúpica</p> <p>Vasculitis reumatoide</p> <p>Vasculitis sistémica en sarcoidosis</p> <p>otras</p>
Vasculitis de etiología probable asociada	<p>Asociada a virus hepatitis C</p> <p>Vasculitis crioglobulinémica</p> <p>Asociada a virus hepatitis B</p> <p>Aortitis sifilítica</p> <p>Vasculitis mediada por inmunocomplejos inducidos por fármacos</p> <p>Vasculitis mediada por ANCA inducidos por fármacos</p> <p>Vasculitis paraneoplásica</p>

ANCA: anticuerpos séricos anti citoplasma de neutrófilos

La causa de las vasculitis ANCA positivas es desconocida. Puede haber cierta predisposición genética¹³¹ y múltiples estudios han demostrado que los neutrófilos activados por los ANCA atacan el endotelio vascular. No obstante, también podría ser posible una etiología viral dado que el 97% de los casos presentan un síndrome pseudo-gripal¹³²⁻¹³⁴. Sánchez et al¹⁰⁸ indica que dichos auto anticuerpos son reactivos con la mieloperoxidasa, proteinasa 3, otros antígenos lisosomales de otros neutrófilos y, posiblemente, a la proteína 2 asociada a la membrana lisosomal.

En las vasculitis no ANCA, los mecanismos inmunopatogénicos que conducen al daño vascular están parcialmente conocidos y son probablemente heterogéneos, incluyendo patógenos infecciosos, complejos autoinmunes y depósito tisular de anticuerpos⁹⁷. Sánchez¹⁰⁸ hace una detallada clasificación de la molécula patógena en cada una de estas entidades.

De manera global, todas las vasculitis cursan con manifestaciones clínicas sistémicas tempranas que incluyen fiebre, artralgias, mialgias, fatiga o pérdida del apetito⁹⁷. La mayor parte de los pacientes con glomerulonefritis asociadas a ANCA se tratan de manera similar sin tener en cuenta el tipo de entidad^{97,130}. No obstante, en la literatura se recomienda adecuar el tratamiento a la severidad de la enfermedad^{130,132}. En todos los casos el diagnóstico y tratamiento precoces mejora el pronóstico⁹⁷.

A continuación detallaremos de manera abreviada las patologías de interés para esta Tesis. Para ampliar la información remitimos al lector a consultar la bibliografía correspondiente^{97,128-134}.

2.4.2.2.1. Vasculitis asociadas a ANCA

La granulomatosis con poliangeítis –*previamente enfermedad de Wegener*– es una de las formas más frecuentes de vasculitis asociada a ANCA, afecta de manera precoz a las vías respiratorias superiores, aunque igualmente puede afectar las inferiores y en el 85% de los casos hay compromiso renal. También pueden haber manifestaciones oculares (conjuntivitis, uveítis), cutáneas (púrpura, nódulos subcutáneos, pápulas, úlceras), neurológicas (mononeuritis múltiple, afectación periférica o del sistema nervioso central) y cardíacas (pericarditis)^{97,130,133-136}. En el 90% de los casos hay presencia de ANCA's, no obstante, la

utilidad de éstos en la monitorización de la enfermedad y la predicción de recidivas (en torno al 50%) es controvertida^{97,135}. La pauta terapéutica más aceptada en los casos con afectación renal es la combinación de corticoesteroides y ciclofosfamida como terapia de inducción (obteniendo más de 85% de remisiones), seguido de un tratamiento de mantenimiento con azatioprina y esteroides a dosis bajas. Las recidivas se tratan aumentando la dosis de corticoesteroides e inmunosupresores y en los casos graves reiniciando la terapia de inducción^{97,130}.

La poliangeítis microscópica se caracteriza por la presencia de una glomerulonefritis rápidamente progresiva y capilaritis pulmonar en el 90% de los pacientes^{97,137}. La forma más grave es una combinación de enfermedad pulmonar y renal. También pueden existir manifestaciones gastrointestinales, neurológicas (mononeuritis múltiple), dermatológicas (vasculitis leucocitoclástica), musculoesqueléticas (artralgias, mialgias) y oculares (epiescleritis, vasculitis retinal, uveítis)¹³⁵. El 70% de los pacientes desarrollan ANCA. De manera similar a la granulomatosis con poliangeítis, el tratamiento consiste en una fase de inducción que incluye corticoterapia oral o endovenosa a altas dosis combinado con tratamiento inmunosupresor (ciclofosfamida o rituximab). En los casos graves o asociados a hemorragia alveolar los RPT han demostrado ser de gran utilidad. La fase de mantenimiento consiste en continuar con la ciclofosfamida o anticuerpos anti-CD20 o sustituirlo por azatioprina^{130,132,134,135,137}. Las recaídas son tratadas incrementando o restituyendo inmunosupresores^{97,137}.

En 1990, el *American College of Rheumatology*¹³⁸ definió los criterios diagnósticos de la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis -*previa Churg-Strauss*-, que son los más aceptados en la actualidad. La presencia de al menos 4 criterios (Tabla 12) confiere una sensibilidad y especificidad diagnósticas del 85% y 99,7% respectivamente. En un 40-60% de los casos los ANCA son positivos¹³⁹.

Como tratamiento inicial se recomienda utilizar prednisona y realizar la pauta de descenso según la gravedad y la evolución clínica. En casos refractarios las alternativas consisten en administrar ciclofosfamida, azatioprina, inmunoglobulinas, micofenolato o rituximab^{97,130,131}.

Tabla 12. Criterios diagnósticos de la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis.

1. Historia de asma.
2. Eosinofilia periférica superior al 10% o mayor de $1,5 \times 10^9/L$.
3. Mono o polineuropatía atribuible a vasculitis sistémica.
4. Infiltrados pulmonares radiológicos, migratorios o transitorios atribuibles a vasculitis sistémica.
5. Afectación de senos paranasales. Historia de dolor agudo o crónico paranasal o velamiento radiológico de senos paranasales.
6. Eosinófilos extravasculares. Biopsia de arteria, arteriola o vénula con infiltrado de eosinófilos en áreas extravasculares.

2.4.2.2.2. Vasculitis por inmunocomplejos

Síndrome de Good Pasture

La enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal (Ac anti-MB) –*previamente síndrome de Good Pasture*- se caracteriza por la presencia de auto-anticuerpos séricos IgG dirigidos contra un antígeno del colágeno tipo IV presente principalmente en la membrana basal glomerular y alveolar pulmonar cuyo estímulo inicial se desconoce. De manera secundaria se activa la cascada del complemento la cual finalmente causa el daño tisular^{97,140-142}. Se manifiesta como insuficiencia renal rápidamente progresiva y más de la mitad de los casos desarrollan hemorragia alveolar difusa (HAD), dicha afectación es usualmente simultánea (síndrome reno-pulmonar)¹⁴³. Entre el 30-40% de los casos el daño es exclusivamente renal. En el 90% de los pacientes se pueden detectar Ac anti-MB y hasta el 30% pueden tener ANCA. La susceptibilidad para desarrollar esta enfermedad está asociada con la especificidad HLA DRB1*1501^{97,141,142}.

Ante el alto riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal, incluso con un tratamiento agresivo (40%), el tratamiento debe instaurarse de manera precoz¹⁴². La terapia estándar consiste en una inducción con pulsos de metilprednisolona (0,5-1 g/día durante 3 días consecutivos) y posteriormente prednisona oral en pauta descendente a lo largo de 3 o 4 meses. Simultáneamente debe emplearse ciclofosfamida oral o intravenosa (ciclos mensuales) en función del recuento leucocitario. Dicho tratamiento debe mantenerse durante 6 a 12 meses hasta la remisión. Como alternativa a la ciclofosfamida se puede administrar azatioprina

o micofenolato. En los casos con hemorragia alveolar además debe instaurarse tratamiento intensivo con RPT^{97,144,145}.

Schönlein-Henoch

La vasculitis por inmunoglobulina A –*previamente Schönlein-Henoch*– es la vasculitis más común de la infancia¹⁴⁶. Su patogenia es aún desconocida y se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos de IgA en piel y riñón acompañados de factores activados del complemento e infiltrados de neutrófilos. Su incidencia es dos veces mayor en invierno por lo cual podría haber un desencadenante ambiental asociado^{97,147}. Los síntomas pueden resolverse de manera espontánea o pueden progresar y desarrollar una glomerulonefritis¹⁴⁸. En este último caso se recomiendan bolos de metilprednisolona seguidos de pauta descendente con prednisona durante al menos 3 meses que pueden asociarse a azatioprina o ciclofosfamida^{145,149}.

Crioglobulinemia

La precipitación de proteínas sanguíneas a una temperatura menor a 37 grados centígrados se denomina crioprecipitación. Las crioglobulinas están formadas por inmunoglobulinas y componentes del complemento. Estrictamente hablando, la crioglobulinemia se refiere a la presencia de crioglobulinas en el suero de un paciente. Sin embargo, este término se suele usar para referirse al síndrome sistémico inflamatorio que generalmente afecta a vasos de mediano y pequeño calibre debido. Los términos síndrome crioglobulinémico y vasculitis crioglobulinémica se utilizan algunas veces para hacer distinción entre un desorden aparentemente clínico y la presencia asintomática de crioglobulinemias, respectivamente^{97,150}. Existen tres tipos de crioglobulinas, las de tipo I, se asocian con frecuencia a mieloma o macroglobulinemia de Waldenström, son inmunoglobulinas de carácter monoclonal. Las de tipo II (crioglobulinemia mixta esencial) se asocia en un 80-95% de los casos a virus hepatitis C (VHC), y menos frecuentemente a virus hepatitis B, virus Epstein Barr o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En estos casos la IgG es policlonal y la IgM monoclonal con actividad de factor reumatoide. Las crioglobulinas de tipo III son policlonales (IgG e IgM) y se asocian a VHC en el 50% de los casos. También pueden asociarse a procesos autoinmunes y linfoproliferativos^{144,150}.

Las manifestaciones renales dependen del tipo de crioglobulina, pudiendo haber depósitos de inmunocomplejos (crioglobulinemia mixta) o con menos frecuencia trombosis capilar (crioglobulinemia tipo I)^{151,152}. En caso de estar asociadas a alguna enfermedad el tratamiento es el de la patología de base. Los casos con afectación renal grave se tratan con bolus de metilprednisolona durante tres días asociada a ciclofosfamida y RPT, cuya reposición se debe realizar con albúmina calentada previamente a la infusión. Posteriormente se continúa con prednisona oral a dosis convencionales. Los anticuerpos anti-CD20 pueden ser beneficiosos en algunos casos refractarios, no obstante se debe tener en cuenta, el riesgo aumentado de linfomas B en estos pacientes y, por tanto, en casos refractarios podrían administrarse otros inmunosupresores^{97,135, 150-152}.

El establecimiento de las pautas de consenso internacional para el uso de los RPT en estas patologías, se basa en los resultados de seis ensayos clínicos multicéntricos controlados para las vasculitis por ANCA e inmunocomplejos (Tabla 5), sumando un total de 579 pacientes, en los cuales se objetivaron diversos beneficios con los RPT en asociación con la terapia inmunosupresora.

Por otra parte, Frascà et al¹⁵³ concluye que los RPT contribuyen al control de los pacientes con enfermedad de Wegener y manifestaciones clínicas graves sin aumentar la inmunosupresión. Stegmayr¹⁵⁴ compara los resultados entre la inmunoadsorción y los RPT y concluye que no hay diferencias significativas entre las dos técnicas y en cambio objetiva mejoría de la función renal (excepto en el síndrome de Good Pasture) permitiendo que el 70% de los pacientes alcanzara la independencia de la diálisis. Lind van Wijngaarden¹²⁹ y colaboradores concluyen que los RPT fueron un predictor positivo de respuesta a estudiar de manera separada en los pacientes con dependencia de la diálisis. En pacientes con enfermedad de Wegener y poliangeítis microscópica el ensayo de mayor seguimiento con el uso de RPT (MEPEX: del inglés de *MEthyl prednisolone or Plasma Exchange for severe renal vasculitis*)¹⁵⁵ fue liderado por el grupo europeo de estudio de las vasculitis. En este ensayo pacientes que recibían tratamiento con prednisona oral y ciclofosfamida fueron aleatorizados a recibir terapia adyuvante con RPT o pulsos de metilprednisolona y se concluye que los RPT aumentaron la tasa de recuperación de la función renal en los pacientes con vasculitis sistémicas ANCA positivas que debutaron con afectación renal al comprarlos con metilprednisolona intravenosa. La tasa de supervivencia y de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos.

En un estudio más reciente Lind van Wijngaarden¹⁵⁶ concluye que en los pacientes tratados con RPT adyuvante, la presencia de atrofia tubular grave, así como la presencia de menos de un 2% de glomérulos normales en la biopsia renal fueron factores asociados a un mayor riesgo de muerte relacionada con el tratamiento. A pesar de estos hallazgos, la posibilidad de lograr independencia de la diálisis supera la posibilidad muerte. El último estudio publicado¹⁵⁷ concluye que la combinación de RPT con corticoesteroide y ciclofosfamida demostró un efecto beneficioso en la supervivencia de los pacientes y en la supervivencia renal. La primera especialmente en pacientes con *síndrome de Good Pasture* y la segunda en pacientes con nefritis por Ac anti-MB con valores de creatinina superiores a 6,8 mg/dl.

Finalmente, el ensayo PEXIVAS¹⁵⁸ (acrónimo en inglés de *Plasma Exchange and Glucocorticoid Dosing in the Treatment of Anti-neutrophil Cytoplasm Antibody Associated Vasculitis*), actualmente en curso, planea evaluar los resultados de la administración de RPT (sí/no) y de corticoides (dosis habituales/dosis bajas) en pacientes que reciben rituximab o ciclofosfamida.

2.4.2.2.3. Poliarteritis nodosa clásica

También conocida como *panarteritis nodosa*, en esta entidad es típica la formación de aneurismas en los vasos afectados. La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque pueden asociarse, en algunas ocasiones, a infección por virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C o a tricoleucemia^{97,159}. Cursa con mononeuritis múltiple y manifestaciones gastrointestinales y cutáneas. Ocasionalmente puede haber afectación renal y usualmente los ANCA son negativos. El tratamiento recomendado en los casos con afectación leve es prednisona, 1 mg/kg/día durante 4 semanas, con pauta descendente lenta según la respuesta, y en casos graves (insuficiencia renal) o resistentes a los corticosteroides se añade ciclofosfamida oral (1,5-2 mg/kg/día) durante 6-12 meses. Los RPT se reservan para los casos con complicaciones que amenacen la vida especialmente el fracaso renal y la resistencia a la terapia estándar¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

A pesar de las definiciones claras en estas entidades el diagnóstico individual de los pacientes puede ser difícil en muchos casos y se hace esencialmente por exclusión de otras enfermedades. Existen limitaciones diagnósticas, especialmente en pacientes con formas leves o limitadas de la enfermedad, en casos atípicos o en pacientes tratados previamente con corticoides que modifican la expresividad clínica de una forma rápida.

Por último, el beneficio de los RPT en las vasculitis renales, tal como se ha explicado previamente, es ampliamente conocido, especialmente en la fase aguda de los casos graves, como tratamiento coadyuvante, sin embargo también ha demostrado reducir la tasa de dependencia de la diálisis del 60% al 40% en el primer año¹⁶². El grupo Cochrane concluye que *“el RPT como terapia adyuvante reduce de manera significativa el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal a los 3 y 12 meses”*³⁷.

3. Factores predictores de respuesta de las técnicas de aféresis terapéutica:

3.1 Factores predictores de respuesta en las eritroaféresis terapéutica

Evers⁴⁶ tras revisar de manera retrospectiva 843 procedimientos de EAT (en 118 pacientes), propone un modelo matemático para predecir la tasa de eficiencia de la realización de flebotomía ó EAT en pacientes con HH, PV y eritrocitosis secundaria (ES) con el fin de seleccionar la mejor estrategia en cada caso. Las mayores tasas de eficiencia de las EAT las presentaron los pacientes con HH. En este mismo trabajo, la EAT parece ser más eficiente que la flebotomía al disminuir el número de procedimientos y la frecuencia entre ellos en todas las patologías. Wijermans¹⁶³ demuestra un mayor beneficio de la EAT isovolémica frente a la flebotomía en pacientes con PV y HH siendo menor el beneficio en las ES, en su revisión de 395 procedimientos en 66 pacientes. Bai¹⁶⁴ en su estudio de 139 pacientes con PV, postula que una velocidad de entrada del procedimiento mayor a 45 mL por minuto, un índice de peso corporal mayor a 15 mL/kg y la edad mayor a 50 años fueron factores de riesgo para desarrollar complicaciones relacionadas con la EAT en pacientes con PV. No obstante, no encuentra factores predictores de respuesta.

3.2 Factores predictores de respuesta en la leucoaféresis terapéutica

Kurnaz y cols¹⁶⁵ tras analizar 29 pacientes tratados con LAT han demostrado el efecto beneficioso de administrar un volumen específico de reposición en pacientes con hiperleucocitosis tratados con esta técnica. Estos pacientes tuvieron una mayor reducción en la cifra de leucocitos y los pacientes con leucemia y menores tasas de mortalidad temprana. Sin embargo, Nwose¹⁶⁶, tras comparar la viscosidad sanguínea en pacientes con hiperleucocitosis frente a pacientes con leucopenia o con valores normales de leucocitos, concluye de manera sorprendente que los pacientes con hiperleucocitosis presentaron hipoviscosidad y que no hubo ninguna asociación ni correlación estadística entre la hiperleucocitosis y la hiperviscosidad. El autor concluye que esto podría explicar la ineffectividad de la LAT en este contexto. Cabe aclarar que este trabajo fue una revisión retrospectiva de datos analíticos de 10.857 casos en los cuales se incluyeron todo tipo de causas de hiperleucocitosis (reactivas y primarias).

3.3 Factores predictores de respuesta del recambio plasmático terapéutico en patologías neurológicas

En las patologías neurológicas, ya en el año 1987 Gruener¹⁶⁷ tras analizar a 24 pacientes, exponía que las mejores respuestas en el *Síndrome de Guillain Barré* las obtenían los pacientes más jóvenes y las peores los que presentaban una reducción significativa del potencial de acción muscular de los nervios mediano y peroneo. Buzzigoli¹⁶⁸ recomienda en su trabajo iniciar el RPT de forma precoz en estos pacientes y especialmente en los casos con compromiso axonal, casos recurrentes o familiares, dado su peor pronóstico. En la PIDC Kuwabara¹⁶⁹ objetiva mayores tasas de remisión completa en el inicio subagudo del cuadro, la distribución simétrica de los síntomas, la buena respuesta al tratamiento inicial con corticoides y las alteraciones de la conducción nerviosa predominantemente en los nervios distales, en su estudio de 38 pacientes.

En relación con los *desórdenes desmielinizantes agudos y graves del sistema nervioso central* (SNC), Keegan¹⁷⁰ en su revisión de 59 pacientes, correspondiendo la mayor parte de casos EM progresiva primaria (37,3%), describe que el 44% de los pacientes tratados con RPT, mostraron una moderada o importante mejoría funcional y que dichos grados de mejoría se relacionaron con las siguientes variables: sexo masculino, reflejos conservados e inicio temprano del tratamiento (RPT). Llufríu¹⁷¹ y cols, tras revisar los resultados de 41 pacientes tratados con RPT encontraron que el inicio precoz y el grado de mejoría sintomática al alta tras el periodo de hospitalización, tenían una asociación estadísticamente significativa con respuestas mantenidas a los 6 meses del episodio. Magaña¹⁷², tras estudiar 153 pacientes con estas enfermedades, concluye que las mayores tasas de respuesta a los RPT se obtenían en las siguientes situaciones: a) casos de diagnóstico reciente, b) reflejos ósteotendinosos profundos conservados, c) lesiones en anillo o con efecto de masa en la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, d) curso clínico de recaídas-remisiones y e) puntuación baja en la escala EDSS en el último control.

Hablando específicamente de la EM se ha descrito que los casos con un patrón inmunopatológico de desmielinización mediado por anticuerpos y complemento (tipo II) alcanzan mejores respuestas con el RPT que los demás patrones¹³. Ehler¹⁷³ en su análisis de 90 pacientes, postula que en los casos con síndrome clínicamente aislado la detección de lesiones en la resonancia con gadolinio es el único factor que se relaciona con mejores respuestas a

RPT. Meca-Lallana¹⁷⁴ y cols, en su estudio prospectivo de 15 pacientes indican que la persistencia radiológica de las lesiones activas tras la finalización del RPT, en pacientes que han mostrado una moderada o importante mejoría clínica, no implican mal pronóstico.

En la *neuromielítis óptica* (NO) se ha descrito la utilidad y seguridad de los RPT como tratamiento coadyuvante en los ataques espinales graves y su realización se ha relacionado con un descenso de aproximadamente 85% en los niveles de anticuerpos IgG NMO en los pacientes que respondieron¹⁷⁵. En cambio Lim¹⁷⁶, tras analizar las características clínicas y radiológicas de 31 pacientes con NO y anticuerpos IgG NMO positivos tratados con RPT, no encontró diferencias significativas entre los niveles de dichos anticuerpos y la respuesta; como factores de mejor respuesta postula: un menor puntaje en la escala EDSS y la ausencia de atrofia del cordón medular. En la revisión retrospectiva de 15 pacientes con NO de Kim¹⁷⁵, un menor compromiso visual antes del ataque se relaciona con mejores resultados. Para la Academia Europea de Neurología¹⁷⁷ la relación entre los niveles de anticuerpos IgG NMO y aquaporina 4 aún no está dilucidada y se han observado beneficios en pacientes seronegativos frente a estos antígenos.

3.4 Factores predictores de respuesta del recambio plasmático terapéutico en patologías nefrológicas

En las enfermedades con afectación nefrológica, en un estudio de 152 pacientes con *vasculitis asociada a ANCA* la presencia del alelo HLA DRB1*0405 fue un factor de riesgo independiente para peores respuestas al tratamiento¹⁷⁸. El grupo francés de estudio de las vasculitis¹⁷⁹ ha comparado la tasa de muerte y de enfermedad renal terminal en pacientes con vasculitis ANCA que recibían tratamiento con prednisona y ciclofosfamida y que presentaban valores séricos de creatinina superiores a 500 $\mu\text{mol/L}$ (5,65 mg/dl) o que precisaban diálisis y tratados con RPT o metilprednisolona intravenosa. Concluyen que, a pesar del beneficio de los RPT a corto plazo en estos pacientes, a largo plazo (3,95 años de seguimiento) éste no es claro. Este mismo artículo indica que probablemente los RPT son también útiles en los pacientes con valores de creatinina sérica entre 250 $\mu\text{mol/L}$ (2,83 mg/dl) y 500 $\mu\text{mol/L}$. Por contra, el beneficio en los pacientes con creatinina < 250 $\mu\text{mol/L}$ es más difícil de evaluar dada la falta de grupo control. Por último, sugieren que la tasa de filtrado glomerular mejora en los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva a media que aumenta el número de sesiones de

recambios plasmáticos realizados sugiriendo un efecto dosis dependiente y recomiendan aumentar el número de sesiones a más de siete.

En el año 1985 Walker¹⁸⁰ publicaba que en 22 pacientes con *síndrome de Good Pasture* fueron factores de mal pronóstico la anuria y/o el compromiso de más del 85% de los glomérulos en la biopsia renal. Los pacientes con dichos factores que recaían, mostraron una respuesta espectacular al reinicio precoz de los RPT y se mantenía ésta terapia hasta objetivar mejoría de la función renal.

En el marco del RAMA del trasplante renal ABO compatible uno de los factores influyentes en la respuesta es la presencia de IL-17 en las células renales durante el episodio de rechazo¹⁸¹. Recientemente se ha descrito también que el descenso en la actividad de los anticuerpos donante específicos Anti C1q al finalizar el tratamiento se relaciona con menores tasas de pérdida de injerto¹⁸².

4. Principios básicos del funcionamiento de los separadores celulares:

4.1. Sistemas de separación de los componentes sanguíneos

Para la extracción selectiva de un componente sanguíneo se requiere una separación previa del mismo que se puede realizar según la densidad, el tamaño y el peso molecular del componente. Las dos técnicas principales que existen actualmente para dicho fin son la centrifugación y la filtración transmembrana de alta permeabilidad^{1,12,183}.

4.1.1. Centrifugación

Este método se basa en aplicar un campo centrífugo de intensidad importante a la sangre total. Con ello sus componentes se desplazan a través del medio en el que se encuentran y con la intervención de la fuerza de gravedad provoca que los elementos más densos se desplacen fuera del eje de rotación de la fuerza centrífuga y los menos densos hacia el eje de rotación. De ésta forma, la diferencia en la densidad relativa de las moléculas permite la separación de las mismas (figura 2)^{1,12}. Las partículas que poseen densidades similares sedimentarán juntas como es el caso de las plaquetas y leucocitos⁶. Los dispositivos automáticos que utilizan este método de separación se clasifican en intermitentes (discontinuos) o continuos¹⁸³.

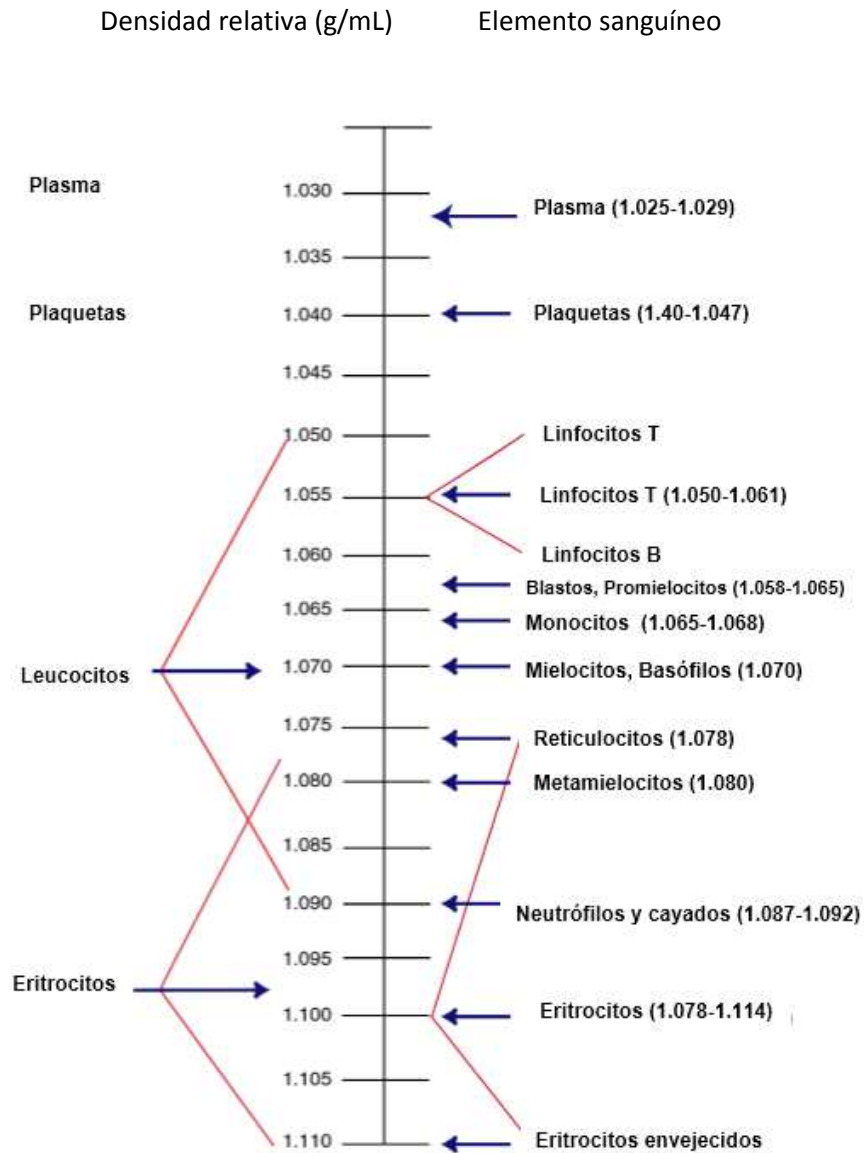
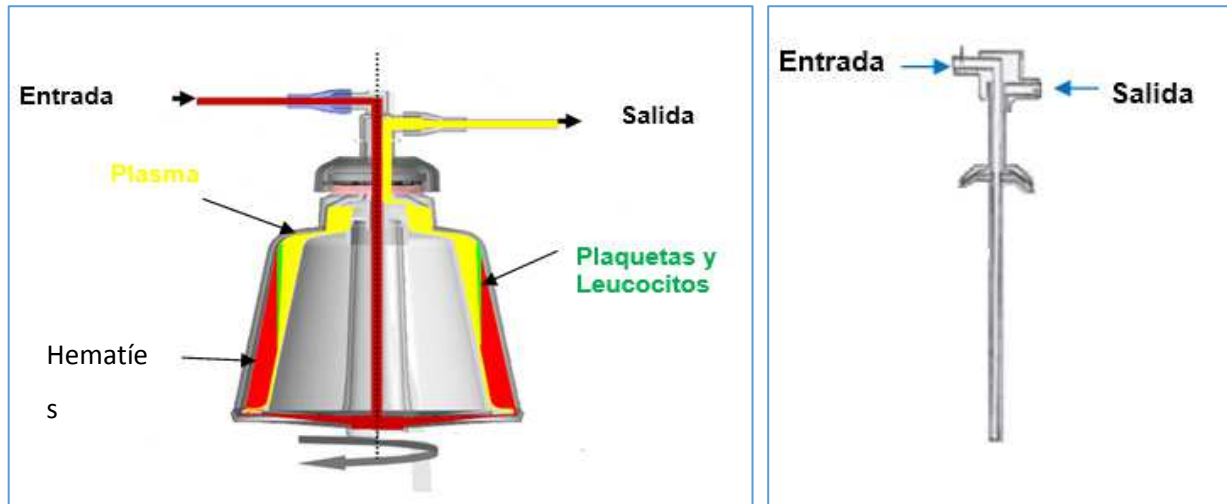


Figura 2. Densidad relativa del plasma y los elementos formes sanguíneos.

En los intermitentes se extrae de manera discontinua utilizando campanas o cinturones giratorios un volumen sanguíneo fijo (125 mL en pacientes pediátricos y 225 mL a 375 mL en adultos) determinado por el tamaño de la campana. La campana consta de dos partes, una inmóvil que contiene la entrada y la salida del circuito y una móvil en la cual se realiza el movimiento de centrifugación. La sangre total se anticoagula y bombea en el recipiente giratorio separando los distintos componentes sanguíneos según su densidad relativa. Los componentes son empujados por la sangre que sigue entrando y de ésta manera los hematíes se desplazan a la parte más externa, el plasma permanece en el centro, y en medio de estas dos capas se localizarán los leucocitos y plaquetas. Cualquiera de estos componentes puede

ser eliminado o devuelto a la circulación. El volumen extraído es sustituido con albúmina o plasma fresco^{1,12,183,184} (figura 3).

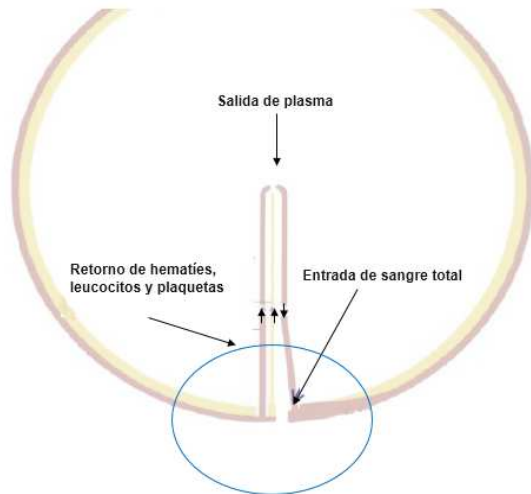


Parte móvil de la campana

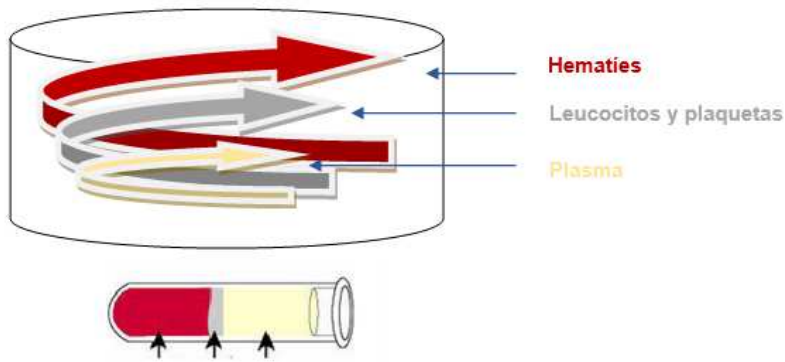
Parte inmóvil de la campana

Figura 3. Sistema de centrifugación intermitente (adaptado de charla Principios y fisiología de la aféresis del Dr. Pereira).

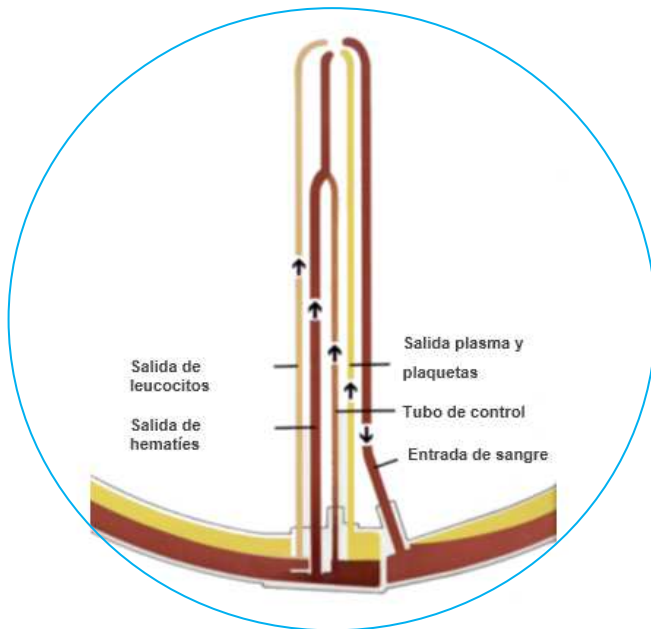
En los sistemas continuos se utilizan anillos de plástico semirrígido de forma rectangular colocados sobre un plato giratorio donde se produce la separación de los elementos sanguíneos debido a la fuerza centrífuga que empuja a los componentes hacia la salida, obligando a los más pesados a sedimentar contra la pared externa del anillo y los más livianos hacia la pared interior (figuras 4a, 4b y 4c)^{1,12,183,184}.



4a. Vista superior del anillo de separación.



4b. Vista sagital del anillo de separación.



4c. Ampliación de los puertos de entrada y de salida de la figura 4a.

Figura 4. Sistema de centrifugación continua.

El mayor riesgo de los sistemas de separación por centrifugación (continuo o intermitente) es la posibilidad de generar trombocitopenia. No obstante, en la centrifugación continua, el circuito cerrado dentro del cual se realizan la extracción, procesamiento y retorno sanguíneo se hacen de manera simultánea, y por tanto, implica un proceso más corto y con menores efectos adversos. Además, permite procedimientos con un menor volumen extracorpóreo y la mayor parte de los dispositivos permiten el control automático del flujo sanguíneo, cálculo del anticoagulante y del volumen a sustituir. Su desventaja es la necesidad de dos accesos periféricos. Los equipos iniciales tenían una estructura pesada y de gran tamaño, características que no facilitaban su movilización, sin embargo los actuales son fácilmente desplazables y de menor tamaño.

En relación con la centrifugación intermitente presenta varias desventajas debido a que la extracción, separación y retorno de los componentes se realizan de manera secuencial y por tanto se trata de un proceso más largo y con eventos adversos más frecuentes. Asimismo, el procesamiento de la sangre se desarrolla todo el tiempo fuera del organismo y tiene un volumen extracorpóreo limitado. Dentro de las ventajas se encuentran que solo precisa una vía de acceso, aunque en ocasiones se pueden precisar dos, y que el tamaño y peso del equipo permiten un fácil desplazamiento del mismo^{1,12,183,184}.

4.1.2. Filtración transmembrana de alta permeabilidad.

Este procedimiento implica el uso de una fibra hueca, ó de manera excepcional placas paralelas de alta permeabilidad, que al tener poros entre 0,3 y 0,8 micrones permite la filtración de sustancias con un peso molecular superior a 3×10^6 Da (figura 5). Requiere la colocación de un catéter venoso central y anticoagulación con heparina frente al uso del citrato. Dentro de sus ventajas se encuentran una rápida extracción de plasma (2 litros en 60 a 90 minutos), trabajar con pequeños volúmenes (100 a 150 mL de sangre por minuto) y menor frecuencia de trombocitopenia. Por el contrario, puede causar hemólisis cuando las presiones transmembrana son demasiado altas. La filtración a su vez puede ser doble o en cascada. En la doble una primera membrana separa el plasma y posteriormente una segunda membrana de poro más pequeño evita el paso de moléculas de mayor tamaño^{1,184}.

En nuestro centro utilizamos separadores celulares con sistemas de centrifugación continua y los dispositivos disponibles para la realización de las distintas técnicas de aféresis son Cobe Spectra® y Spectra Optia®.

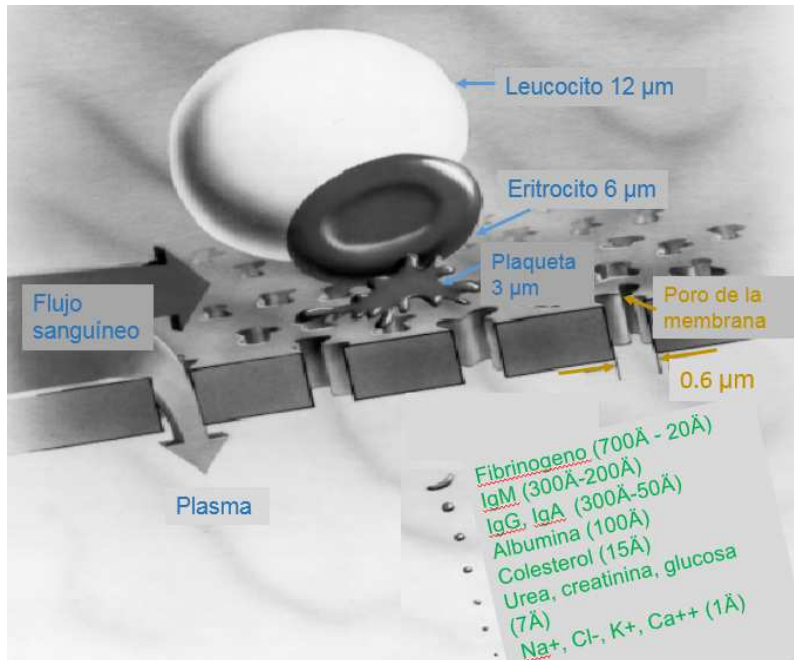


Figura 5. Filtración transmembrana de alta permeabilidad (adaptado de la charla Principios y fisiología de la aféresis del Dr. Pereira).

4.2. Elementos básicos de un separador por centrifugación

La separación mediante centrifugación requiere una precisa coordinación y un estricto control del funcionamiento de los distintos elementos mecánicos y técnicos del dispositivo (figura 6). Para facilitar la circulación de la sangre la máquina cuenta con un sistema de bombas, válvulas y sensores ópticos (figuras 7, 8 y 9). Las primeras tienen como fin impulsar la sangre a través del circuito evitando que se detenga y las válvulas abren o cierran el paso de la sangre o sus componentes ya separados dirigiéndolos a través del circuito. Y los sensores ópticos tienen como función principal vigilar la presencia de plasma anormal (hemolizado, lipémico, icterico, entre otros) en el sistema^{185,186}.



Figura 6. Visión general del dispositivo



Figura 7. Sistema de bombas.

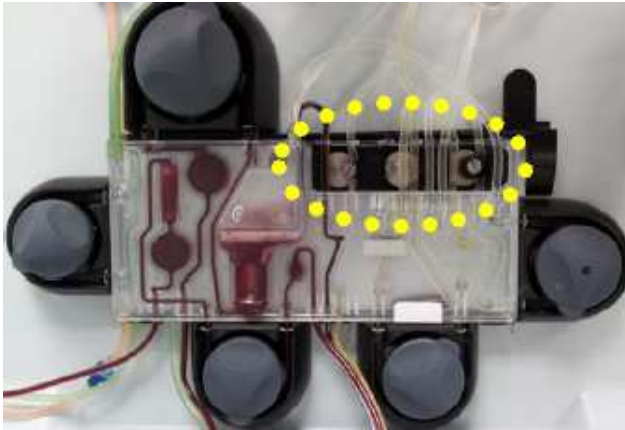


Figura 8. Sistema de válvulas (cortesía de M^a Jesús Mustieles).

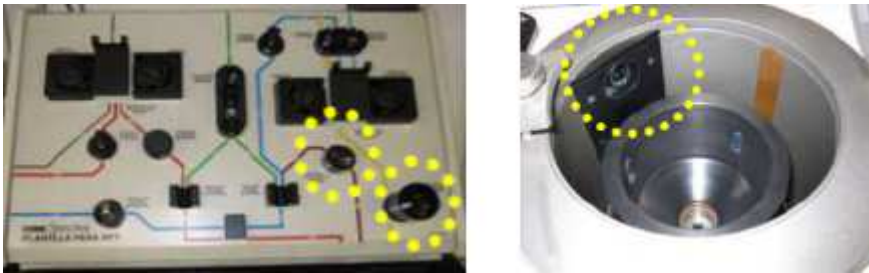


Figura 9. Sensores ópticos (cortesía de M^a Jesús Mustieles).

Para asegurar la calidad de los productos obtenidos y la salud del paciente la maquina cuenta con varios mecanismos de seguridad tales como detectores de fugas, de aire, atrapa burbujas^{185,186}.

La interfase es el índice de hematíes sobre el plasma y depende del valor de hematocrito que introduzcamos al inicio del procedimiento. No obstante, a lo largo del proceso puede cambiar y generar cambios en el producto que deseamos obtener y por tanto es un parámetro que debe vigilarse de manera frecuente durante las técnicas de aféresis, especialmente en los casos de separación de plasma. En los dispositivos actuales existe un detector de interfase, que en algunos casos es automático o el sistema de gestión es automatizado, y su finalidad es detectar la concentración del componente que nos interesa separar o alguno de los demás

elementos sanguíneos que fluyen por la línea de colección o por la centrifuga. En los casos no automatizados la interfase es visualizada directamente por el operador del procedimiento en la cámara del tubo de control (figura 3a) a medida que se va creando la capa leucoplaquetaria mediante el procesamiento de volémias. En ambos casos, tras conocer la interfase, el operador realiza las modificaciones necesarias según las necesidades específicas de cada procedimiento (figura 10)^{1,184,185,186}.

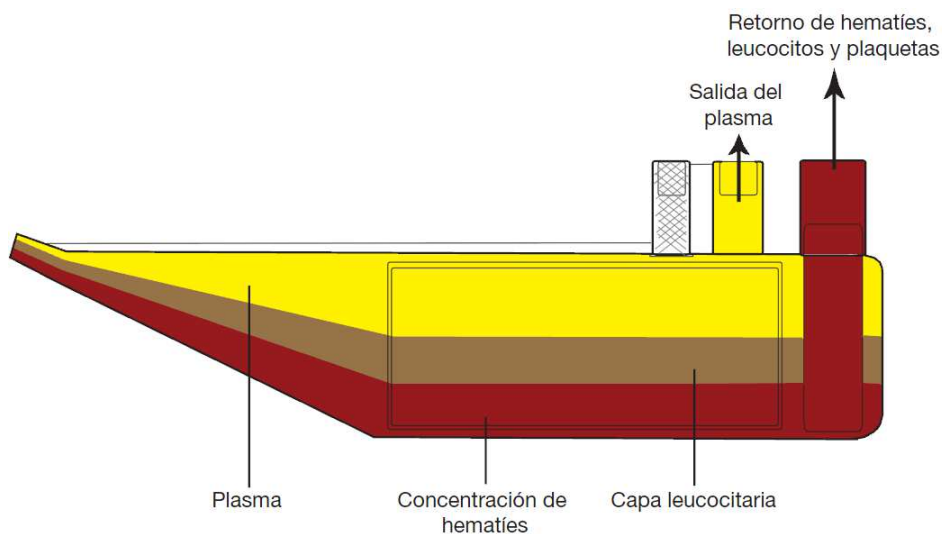


Figura 10. Detector de interfase en un procedimiento de plasmaféresis.

Los dispositivos de aféresis cuentan también con sensores de presión que miden constantemente la presión del sistema en la vía de salida del paciente (presión negativa) y la vía de entrada o retorno al paciente (presión positiva). Incluyen filtros específicos de agregados plaquetarios (con un poro de 170-200 μ), filtros antimicrobianos en los casos de circuitos no cerrados y filtros leucorreductores para la obtención de hemoderivados con fines transfusionales^{185,186}.

Y por último, gracias al importante avance de la informática en los últimos años, llevan incorporado un microprocesador que permite el ajuste de controles de una gran variedad de parámetros tales como la velocidad y tiempo de centrifugado, velocidad de bombeo y tipos de soluciones añadidas que permiten al operador conocer en cada momento dicha información. También cuentan con un sistema de alarmas sonoras y visuales que a través de la pantalla informa al operador de cualquier incidencia y tiene unidades programables mediante las cuales tras introducir datos específicos del paciente o donante ejecuta el protocolo de separación deseado^{185,186}. Además, permiten el registro de toda la información, su transmisión e identificación segura de lotes, equipos y usuarios.

4.3. Preparación de los separadores celulares

Antes de la ejecución del procedimiento de aféresis se deben tener claros los conceptos que se describen a continuación^{1,183-186}.

La *volemia o volumen total de sangre* circulante de un individuo es aproximadamente el 8% del peso corporal y varía según el sexo y la edad. Una de las fórmulas utilizadas para su cálculo es la de Nadler:

$$\text{Hombres (mL): } ((366,9 \times \text{altura (m}^3)) + ((32,19 \times \text{peso (kg))} + 604$$

$$\text{Mujeres (mL): } ((356,1 \times \text{altura (m}^3)) + ((33,08 \times \text{peso (kg))} + 183$$

Otro concepto importante es el *volumen eritrocitario* que está directamente relacionado con el hematocrito del paciente y puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen eritrocitario (mL) = volemia} \times \text{hematocrito (L/L)}$$

El *volumen plasmático* es aproximadamente el 55% del volumen sanguíneo total, el 45 % restante corresponde a los elementos formes. Este parámetro nos servirá para determinar la cantidad apropiada de plasma a procesar.

$$\text{Volumen plasmático (mL) = volemia} \times (1 - \text{hematocrito (L/L)})$$

El *volumen de plasma a tratar* (VPT) en cada sesión es un dato de gran importancia, especialmente en los recambios plasmáticos, y depende principalmente del hematocrito del paciente. Usualmente se procesan entre 1 y 1,5 volemias en cada procedimiento.

En los pacientes con una cifra normal de hematocrito, el *volumen de plasma circulante* (VPC) será de 40 a 45 mL por kilogramo de peso por sesión, y por tanto el VPT será aproximadamente igual. Mientras que en los casos cuyos valores de hematocrito sea inferior al 40% el VPT será mayor y se calculará de acuerdo a las siguientes fórmulas:

Formula de Buffaloe:

$$\text{VPC (mL)} = \text{volumen de sangre circulante} \times (1 - \text{hematocrito} / 100)$$

$$\text{Volumen de sangre circulante (mL)} = \text{peso (kg)} \times 70\text{mL}$$

Formula de Kaplan:

$$\text{VPC (mL)} = (0,065 \times \text{peso (kg)}) \times (1 - \text{hematocrito})$$

La programación del procedimiento debe hacerse sobre la base de las características del paciente (sexo, peso, talla, hematocrito y volumen sanguíneo a procesar), con ello el separador podrá calcular el volumen sanguíneo total, el volumen de hematíes y el volumen plasmático. No obstante dichos cálculos deben ajustarse a las circunstancias clínicas y hemodinámicas de cada caso.

El *volumen extracorpóreo* es distinto en cada separador y en cada procedimiento. Se refiere al volumen de sangre total (plasma y componentes sanguíneos) que se extrae al paciente durante el procedimiento y también engloba el volumen de ésta en la campana o anillo de centrifugación, tubuladuras y cualquier otro dispositivo utilizado (por ejemplo calentadores). En adultos sin anemia ni comorbilidades cardiacas o pulmonares y niños con peso corporal mayor a 20 kg no debe exceder el 15% de la volemia total del paciente, sin reposición. Por el contrario, los pacientes anémicos y niños pequeños, al ser incapaces de tolerar ese volumen extracorpóreo, se deben hacer modificaciones en el cebado (ver apartado 3.4.3.2). Ante la presencia de enfermedades cardiacas o pulmonares y/o inestabilidad hemodinámica, el procedimiento debe realizarse con monitorización cardiaca^{183,187}.

El *hematocrito de la sangre extracorpórea* (HSE) durante el procedimiento tampoco debe superar el 24% para evitar el desarrollo de anemia sintomática. Este parámetro en condiciones normales (paciente en situación isovolémica) puede calcularse de la siguiente manera¹⁸⁷:

$$\text{HSE (mL)} = (\text{Volumen eritrocitario} - \text{volumen extracorpóreo eritrocitario}) / \text{Volemia} \times 100$$

Los volúmenes del equipo serían los correspondientes al anticoagulante, plasma y hematíes así como el volumen equivalente de sangre total. Este último se calcula a partir del volumen eritrocitario dentro del equipo y del hematocrito:

$$\text{Volumen de sangre equivalente (mL)} = \text{Volumen eritrocitario (mL)} / \text{Hematocrito (L/L)}$$

Para garantizar la efectividad y seguridad durante la ejecución del procedimiento se deben tener en cuenta los siguientes aspectos.

4.3.1. Acceso venoso

Para una óptima circulación extracorpórea se requiere un adecuado acceso venoso a la máquina y otro de retorno. Dicho acceso debe poder soportar las presiones y flujos de la técnica. Pueden ser dos vías periféricas de buen calibre ó un catéter venoso central de al menos dos luces. En nuestro centro, dadas las características de los pacientes (la mayoría se encuentran en una situación clínica grave, en ocasiones con inestabilidad hemodinámica o respiratoria, recibiendo tratamientos de soportes simultáneos con ventilación mecánica, fármacos vasoactivos y/o hemodiálisis), preferimos emplear un catéter central Hickman®. En los pacientes portadores de fistulas arteriovenosas se utilizaron las fistulas como vías de acceso y retorno para la realización de los RPT.

Las agujas de gran calibre y de doble luz de los accesos centrales permiten además sortear, en la mayor parte de los casos, la reducción de la velocidad del flujo en situaciones tales como hiperviscosidad plasmática o hematocrito elevado. Se debe confirmar radiológicamente que el catéter se encuentra en una posición correcta para prevenir la aparición de arritmias en relación con la administración de citrato en zonas próximas al nodo sinusal¹⁸³.

Algunos autores indican que la colocación de una vía central implica riesgos añadidos tales como infección, trombosis, estenosis y mala colocación del catéter y que, por tanto, solo debe plantearse cuando la vía periférica es inadecuada o si la aféresis se va a realizar durante un largo periodo de tiempo (terapia de mantenimiento)¹⁸⁷. Sin embargo, el uso de vías periféricas también se ha relacionado con un flujo sanguíneo más lento (menor a 100 mL/min) y procedimientos de mayor duración. En situaciones de emergencia puede accederse por vía femoral¹⁸³, aunque se recomienda que dicho acceso sea utilizado solo de forma temporal no prolongada en el tiempo por el mayor riesgo de infección.

4.3.2. Cebado

Este paso se realiza con el fin de eliminar el aire del circuito y mantener la volemia del paciente. Las tubuladuras del separador habitualmente se ceban con solución salina fisiológica (cloruro de sodio al 0.9%), pero en pacientes hemodinámicamente inestables o de bajo peso, (volumen extracorpóreo mayor al 10-15% de la volemia ó pediátricos), suelen utilizar sangre homologa con el fin de no causar una exacerbación dilucional de la anemia. De igual manera, en los casos en los que el volumen eritrocitario del separador sea mayor al 10-15% del volumen eritrocitario del paciente se debe cebar con sangre¹⁸³⁻¹⁸⁷.

4.3.3. Anticoagulación.

Con el fin de evitar la formación de coágulos en cualquier lugar del circuito se requiere el uso de un anticoagulante en el volumen extracorpóreo, se utiliza habitualmente citrato en los procedimientos por centrifugación y heparina en los procedimientos por separación del plasma. La solución anticoagulante más utilizada en Hemoterapia es el citrato ácido en dextrosa (ACD), disponible en dos formas ACD-A (2,2 g/dL de citrato sódico y 0,73 g/dL de ácido cítrico), que es la que se utiliza con el sistema Cobe, y ACD-B (1,32 g/dL de citrato sódico y 0,44 g/dL de ácido cítrico) en el sistema Haemonetics®. El citrato es un quelante del calcio y, por tanto, reduce el nivel del calcio ionizado del circuito extracorpóreo, cofactor importante en varios pasos de la cascada de la coagulación. Al reducir sus niveles se inhibe la formación de trombos y agregación plaquetaria, aunque puede producir síntomas secundarios a la hipocalcemia (desde parestesias hasta tetania) que pueden llegar a ser graves^{1,183-186}.

Existen varias estrategias para evitar la aparición de los síntomas de hipocalcemia. Una de ellas es controlar la velocidad de infusión del citrato, la cual nunca debe exceder la capacidad del organismo para metabolizarlo rápidamente. Teniendo en cuenta que dicha velocidad es proporcional a la del flujo sanguíneo no deben utilizarse flujos altos en pacientes con poca superficie corporal. Por tanto, el citrato se debe infundir a razón de 1:10, 1:15 ó 1:25 respecto al volumen sanguíneo que entra en el separador y en pacientes con menor complejión debe ser inferior^{1,188}. En general, la tasa de administración máxima recomendable es 1,2 mL/min por litro de volemia¹.

Otra estrategia es administrar de manera profiláctica gluconato cálcico a la solución de reposición, excepto cuando se trate de plasma fresco congelado, o al paciente carbonato cálcico oral¹ si la situación clínica lo permite.

No se recomienda el uso de heparina en estos procedimientos debido al riesgo de inducir trombocitopenia. No obstante, en niños, cuyo riesgo de hipocalcemia es mayor con el citrato podrían utilizarse heparina o combinaciones de heparina con citrato¹⁸⁷.

4.3.4. Balance hídrico y soluciones de reposición

La homeostasis hídrica depende principalmente de la presión osmótica y oncótica. Con el fin de mantener en equilibrio el estado de la hidratación del paciente durante el procedimiento se administran soluciones de reposición consistentes en líquidos isoosmóticos e isooncóticos con el plasma del paciente^{1,12}.

En las citaféresis habitualmente no es necesario administrar ninguna solución de reemplazamiento salvo en los casos en los que el paciente presente síntomas de hipovolemia. Mientras que en los recambios plasmáticos se debe administrar una solución que tenga una presión osmótica equivalente a la del plasma y evite la aparición de hipotensión y edema. En esta técnica se puede permitir como máximo un balance negativo del 10 al 15% de la volemia del paciente^{1,12}. Para calcularlo se utiliza la siguiente fórmula:

Balance hídrico (mL) = Total de volumen infundido - Total de volumen extraído

La solución de albúmina humana al 5% es la solución de reposición más utilizada en el RPT. El reemplazamiento de volumen puede hacerse a una ratio de 1:1. Este fluido es un buen expansor plasmático y tiene una vida media larga (17 horas)³¹, carece el riesgo de transmisión de infecciones virales (procesamiento pasteurizado) y reacciones anafilácticas. Sin embargo, su mayor desventaja es la depleción de los factores de coagulación y de inmunoglobulinas séricas aumentando el riesgo de adquirir infecciones (Tablas 9 y 10). Las alteraciones hemostáticas usualmente no se relacionan con complicaciones hemorrágicas y la mayor parte de las veces se normalizan a las 24-48 horas^{1,12}. En nuestro centro se suele administrar de manera profiláctica vitamina K endovenosa.

Tabla 13. Descenso en la concentración de los componentes plasmáticos tras un recambio plasmático con albúmina al 5%¹⁸⁹.

Parámetro	Descenso respecto al valor inicial (%)	Recuperación a las 48 h (%)
Inmunoglobulinas	63	45
Fracción C3 del complemento	63	60-100
Factores de coagulación	25-50	80-100
Fibrinógeno	63	65
Plaquetas	25-30	75-100
Enzimas hepáticas	55-60	100
Bilirrubina	45	100

El plasma fresco congelado securizado (PFCS), se utiliza principalmente en los recambios plasmáticos realizados en la púrpura trombótica trombocitopénica (aporta la enzima ADAMTS-13 deficitaria en esta enfermedad) o en pacientes con alteraciones hemostáticas asociadas a sangrado. Además de ser isoosmótico e isooncótico dentro de sus ventajas se encuentran la ausencia de coagulopatía dilucional y el aporte de inmunoglobulinas. No obstante, se ha descrito que su uso tiene 2 a 3 veces más riesgo de eventos adversos que la albúmina¹⁹⁰⁻¹⁹². Dentro de ellos, se engloban todos los relacionados con el uso de un componente sanguíneo, tales como el riesgo de contraer infecciones víricas, posibilidad de reacciones anafilácticas, hemolíticas o TRALI (lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión), dependencia de la compatibilidad del grupo sanguíneo, posible dificultad para su disponibilidad, una mayor toxicidad por el citrato que contiene y mayor coste (Tabla 14).

También se pueden utilizar soluciones coloides con el inconveniente de que cada uno de ellos tiene una dosis máxima diaria que no puede ser superada con el fin de evitar eventos adversos. En los RPT que se realizan con almidones son más frecuentes las alteraciones electrolíticas, de los parámetros analíticos de la coagulación, prurito y las reacciones alérgicas.

La limitación principal de las soluciones cristaloides como el suero fisiológico es que a pesar de ser isoosmóticas, son hipotónicas y, por tanto, únicamente un tercio de su volumen permanece a nivel intravascular migrando los dos tercios restantes al espacio extravascular. Además conllevan un alto riesgo de hipercloremia.

En ocasiones se decide administrar una combinación de albúmina con coloides o cristaloides para reducir la exposición a este derivado sanguíneo. Igualmente el RPT en la purpura trombótica trombocitopénica, la reposición puede iniciarse con albúmina y la mitad final continuarse con PFCS, para acortar los tiempos y reducir los eventos adversos.

Tabla 14. Ventajas y desventajas de las principales soluciones de reposición.

Soluciones de reposición	Ventajas	Desventajas
Plasma fresco congelado securizado	Iso-oncótico Contiene inmunoglobulinas y factores de coagulación	Riesgo de infección Mayor toxicidad por citrato Riesgo de reacciones transfusionales Menor disponibilidad (requiere compatibilidad ABO) Alto coste
Albúmina al 5%	Iso-oncótico No riesgo de infección	Riesgo de coagulopatía dilucional y depleción de inmunoglobulinas

4.3.5. Volumen plasmático o sanguíneo a procesar y eficiencia

La cantidad de plasma o sangre a procesar en cada procedimiento, así como su frecuencia y duración, dependerá de la enfermedad de base tal como se explicará más adelante y de la situación clínica y hemodinámica del paciente. Pero, en la práctica clínica habitual, lo usual es procesar 1 a 1,5 volemias o volúmenes plasmáticos en cada sesión¹⁸⁷.

Los recambios plasmáticos terapéuticos tienen una eficiencia decreciente a lo largo de su realización. Las primeras extracciones de plasma que se realizan son las más efectivas, dado que se trata del plasma original del paciente, mientras que en las subsiguientes el plasma procesado es realmente una mezcla del plasma del paciente con la solución de reposición. En el año 2003 ya se conocía la cinética de la fracción extraída frente al volumen plasmático reemplazado (figura 11)^{189,12}.

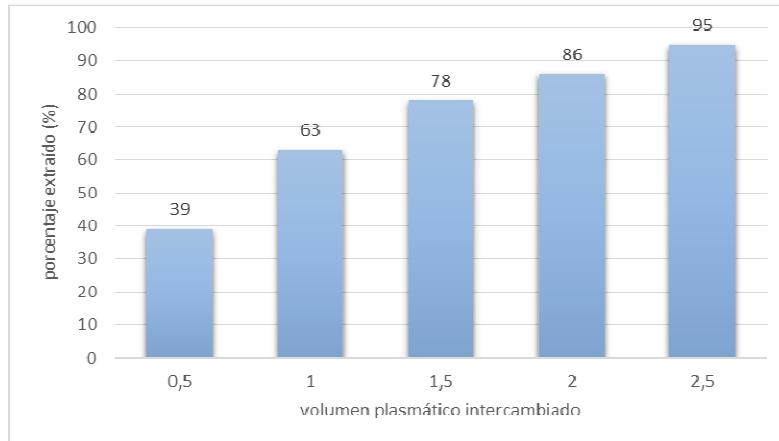


Figura 11. Cinética de extracción mediante aféresis de una sustancia intravascular.

Tal como se observa en la gráfica, para una sustancia estrictamente intravascular teóricamente el recambio de un volumen plasmático extraerá el 60% de la sustancia que se desea eliminar mientras que el recambio de 3 volúmenes plasmáticos eliminará el 95% de la sustancia¹². Por otro lado, debe recordarse que la producción de la sustancia causante del daño orgánico continuará produciéndose y se requerirá por tanto la realización de más de un procedimiento.

Otro aspecto a tener en cuenta es la naturaleza de la sustancia a ser extraída. Considerando que el RPT es un procedimiento rápido que finalizan antes de que se equilibren los compartimentos intra y extravascular, las sustancias principalmente intravasculares tales como la inmunoglobulina M son extraídas de una manera más eficiente que las de predominio extravascular como la inmunoglobulina G. Además, la producción de inmunoglobulina G se caracteriza por un fenómeno de “rebote”, es por ello que en estos casos la realización del RPT debe acompañarse de medicación inmunosupresora que inhiba dicha producción^{12,183}.

Tabla 15. Características de las inmunoglobulinas (Ig) G y M.

	IgG	IgM
Vida media	5 días	21 días
Distribución intravascular	45%	76%
1 volemia	28%	45%
1,5 volemias	35%	59%
2 volemias	39%	65%

4.4 Complicaciones

Los eventos adversos relacionados con la ejecución de las TAT son muy variados y dependen, entre otros, del tipo de procedimiento, de la enfermedad subyacente, de la situación clínica y hemodinámica del paciente y de la solución de reposición¹². También son distintas en cada una de las fases del procedimiento. La bibliografía publicada se centra principalmente en las complicaciones o incidencias relacionadas con la leucoaféresis y el RPT pero, en general, las de intensidad grave son poco frecuentes. Se clasifican en locales, sistémicas y relacionadas con la aféresis¹⁹⁰⁻¹⁹⁵.

No debe olvidarse que en algunas ocasiones los eventos adversos que presentan estos pacientes se deben a la situación clínica o hemodinámica crítica en la que se encuentran y no a la técnica en sí.

4.4.1 Complicaciones locales

La más frecuente es el eritema en el sitio de la venopunción (22,7%) seguida de la extravasación, que podría deberse a varias causas, la formación de un hematoma (1%), punción de la arteria braquial (entre 1/34000 a 1/100000) o rama de la misma, así como un sangrado retardado.

También puede aparecer dolor, que podría estar generado por la extensión mantenida del brazo, y menos frecuentemente por una lesión neurológica (0,016%) o tendinosa, al insertar la aguja o al retirarla ó irritación neurológica por la presión ejercida por un hematoma. En estos casos los nervios afectados pueden ser el cutáneo o el antebraquial medial y lateral.

Otras complicaciones descritas son la tromboflebitis y/o flebitis (0,001% a 0,002%) y la reacción alérgica cutánea en el lugar de la venopunción producida por alérgenos de las soluciones utilizadas para la desinfección del brazo o alérgenos de la aguja¹⁹²⁻¹⁹⁴.

4.4.2 Complicaciones sistémicas

Las series más grandes que han estudiado la frecuencia de las complicaciones en la aféresis terapéutica están principalmente enfocadas a los recambios plasmáticos terapéuticos.

La serie más antigua y con mayor muestra es la de Huestis¹⁹¹ que hace una revisión bibliográfica sobre la mortalidad en las hemaféresis terapéuticas publicadas en Reino Unido, Estados Unidos, Francia y Canadá desde el año 1979 hasta 1983 contando con un total de 140.000 procedimientos, y siendo todos ellos RPT excepto uno que fue una LAT. Concluye que no es fácil calcular la frecuencia exacta de las complicaciones mortales pero estima que está en torno a 3 de cada 100.000 procedimientos. También estipula que teniendo en cuenta que el RPT se realiza en pacientes que por lo general están gravemente enfermos dicha técnica es relativamente segura. Las principales causas de muerte fueron cardiovasculares (arritmias o infartos de miocardio durante el procedimiento o inmediatamente después) y respiratorias (edema agudo de pulmón o distress respiratorio).

Mokrzycki¹⁹² con 15.000 procedimientos estudiados y McLeod¹⁹³ con 5.095 procedimientos sitúan la incidencia de las complicaciones en un 9,7% y 4,75% respectivamente. Además de las posibles complicaciones locales y sistémicas describen complicaciones relacionadas con el acceso venoso y con la solución de reposición, así como otras específicas de la TAT, que en las series previas no se estudiaron (Tabla 16). La tasa de mortalidad reportada en el RPT fue del 0,03% al 0,05%, siendo las complicaciones cardiacas o respiratorias las más comunes. Se objetivaron de manera frecuente arritmias, especialmente en aquellos procedimientos que se

hicieron con plasma, y deducen probablemente que su aparición se relaciona con la quelación del calcio, no obstante no se demostró una relación de causalidad con la mortalidad.

En el grupo Sueco de aféresis¹⁹⁴ tras estudiar los datos de 20.485 procedimientos, de los cuales el 72% eran RPT, la tasa de eventos adversos fue del 4,3% y en un 1% hubo que interrumpir el procedimiento, siendo éste último suceso más frecuente en los RPT. No hubo complicaciones mortales y los eventos graves se presentaron en el 0,9% de los procedimientos. También encontraron que los eventos adversos con gravedad mayor o igual a grado 2 fueron más frecuentes en el periodo de 1999 a 2001 que en el periodo entre 1996 a 1998.

En el año 2013, Stegmayr y colaboradores¹⁹⁵ publican una tasa de eventos adversos del 6,7% tras analizar los procedimientos realizados en pacientes de 12 países (32.105 procedimientos, siendo 4.190 LAT). De este porcentaje fueron leves el 2,7%, moderados el 3,8% y graves el 0,2%. Además describe la tendencia en el sexo femenino a un mayor riesgo de tener complicaciones, excepto en las LAT, en las cuales el riesgo es igual entre sexos. En esta serie no hubo eventos mortales y los graves se debieron a síntomas derivados de hipocalcemia, convulsiones e hipotensión. Los problemas con el acceso venoso fueron más frecuentes en los RPT que en las LDL-aféresis en cambio los problemas técnicos fueron menos frecuentes durante los RPT que en las LDL-aféresis.

La hipotensión puede ser una manifestación directa de un volumen insuficiente de la solución de reposición (Tabla 16), pero también puede tener otras causas muy variadas tales como la hipocalcemia secundaria a la administración de citrato, el uso de líquidos hipo-oncóticos, episodios vasovagales, reacciones anafilácticas, arritmias cardiacas, reacciones a bradiquininas o incluso en casos extremos y poco frecuentes a hemorragias internas¹⁹². De manera menos frecuente, en el *síndrome de Guillain-Barré* su causa podría ser la disfunción autonómica y en la macroglobulinemia de Waldenstrom la hiperviscosidad. En los casos que pueda prevenirse se debe realizar el cebado con hematíes (ver apartado 4.3.2).

Tabla 16. Complicaciones relacionadas con la realización de recambios plasmáticos terapéuticos (adaptado de Mokrzycki, et al)¹⁹².

Categoría	Síntomas	Incidencia (%)
Hipocalcemia	Parestesias	1,5 - 9
Hipovolemia	Hipotensión	0,4 – 4,2
	Calambres musculares	0,4 - 2,5
	Dolor de cabeza	0,3 - 5
Anafilactoides	Urticaria	0,7 - 12,0
	Rigidez muscular	1,1 - 8,8
Cardiacos	Isquemia miocárdica	0,1
	Shock o infarto de miocardio	0,1 - 1,5
	Arritmias	0,1 – 0,7
Pulmonares	Parada respiratoria o edema pulmonar	0,2 - 0,3
	Embolismo pulmonar	0,1
	Broncoespasmo	0,1 - 0,4
Hematológicos	Trombosis o hemorragia	0,02 - 0,7
	CID	0,03
Neurológicos	Convulsiones	0,03 - 0,4
	Isquemia cerebrovascular	0,03 - 0,1
Miscelánea	Hipertermia	0,7 - 1,0
	Náuseas	0,1 - 1
	Dolor de pecho	0,03 – 1,3
Anafilácticas		0,03 – 0,7
Relacionadas con el acceso venoso	Trombosis o hemorragia	0,02 – 0,7
	Infección	0,3
	Neumotórax	0,1
	Mecánicas	0,08 - 4

La sensación de mareo es frecuente y no siempre se acompaña de hipotensión. Puede deberse a pequeños cambios hemodinámicos de adaptación al proceso, a la liberación de adrenalina u otras catecolaminas en respuesta al estrés fisiológico propio que genera la enfermedad o el procedimiento o a la presencia de hipovolemia¹⁹².

Además de las complicaciones respiratorias descritas por Huestis⁸⁵ también se encuentran la reacción transfusional tipo TRALI, la sobrecarga hídrica, el broncoespasmo en el contexto de una reacción anafiláctica, y mucho menos frecuente la embolia aérea, causada por burbujas, o el tromboembolismo pulmonar, causado por coágulos generados en el circuito. Estas dos últimas son poco probables con los dispositivos modernos debido a los sensores de burbujas y de trombos que llevan incorporados.

Otro evento común, y poco estudiado, es la aparición de distermia o hipotermia debido al enfriamiento de la sangre por la circulación extracorpórea, o de la solución de reposición bien sea la albúmina o el plasma. Esta situación se puede prevenir manteniendo una temperatura templada en la habitación o con la colocación de un calentador en el retorno o mantas al paciente.

4.4.3 Complicaciones técnicas

Un problema común durante la ejecución del procedimiento es que el flujo sanguíneo a través del catéter sea insuficiente o que inicialmente sea correcto y posteriormente descienda. Se soluciona recanalizando la aguja o lavando el catéter de acceso¹ y ocasionalmente puede mejorar con cambios posturales o respiratorios.

La causa de que el circuito tenga presiones muy altas puede deberse a la presencia de fibrina o coágulos en cualquier parte del mismo. En estos casos se recomienda reducir los flujos de sangre o de plasmaseparación y reducir la hemoconcentración añadiendo más anticoagulante y ocasionalmente alargando los tiempos de la sesión si el procedimiento lo permite¹.

4.4.3.1. Complicaciones relacionadas con el catéter

En la zona de inserción del catéter puede haber complicaciones hemorrágicas especialmente en pacientes con alteraciones hemostáticas o recuentos plaquetarios bajos. No obstante, no se han descrito situaciones de gravedad^{194,195}.

Otra posible incidencia es la trombosis del catéter, que puede ser total (a lo largo de toda la luz) o parcial (en la punta o intraluminal), y que causa en todos los casos un descenso en la velocidad de flujo. Existe el riesgo de ruptura por presión excesiva en caso de forzar el catéter en ésta situación. Después de cada procedimiento deben heparinizarse (heparina de 1/5000 o 1/1000) ambas luces del catéter para evitar la coagulación intraluminal, siendo esta probablemente la maniobra más eficaz para evitar la obstrucción del mismo¹. También puede haber trombosis venosa asociada al catéter y en estos casos el catéter se puede conservar únicamente si es relevante su permanencia por la situación hemodinámica del paciente.

En caso de infección del catéter es aconsejable retirarlo ante signos de tunelítis o supuración franca ó si se acompaña de sepsis o shock séptico. Con toma de muestra de hemocultivos y cultivo de la punta del catéter para estudio microbiológico y posible tratamiento antibiótico dirigido. La etiología más habitual es por bacterias Gram positivas aunque un 20% puede deberse a Gram negativas¹².

Otras complicaciones descritas son la desinserción del catéter y la rotura del mismo. Para evitar el primero se debe indicar al paciente los cuidados específicos que debe tener con el mismo. En caso de rotura para los catéteres tipo Hickman se dispone de kits de reparación si la rotura es externa, pero si la reparación no es posible por su localización o características debe retirarse el catéter. La rotura en algunos casos puede conducir a la embolización de algún fragmento del catéter.

4.4.3.2 Complicaciones relacionadas con las soluciones de reemplazo

4.4.3.2.1 Plasma fresco congelado

En los casos en los que se administra PFCS las complicaciones más frecuentes son las relacionadas con la toxicidad del citrato especialmente cuando éste es reinfundido con rapidez. Además, al tratarse de un componente sanguíneo, también existe riesgo de transmisión de infecciones (Tabla 13) así como de cualquier tipo de reacción transfusional incluyendo anafilaxia o alérgica, pero sobretodo TRALI.

El citrato es un quelante del calcio iónico en el plasma. El descenso de éste ion puede aumentar la excitabilidad neuromuscular en cualquier tejido pudiendo causar parestesias,

náuseas o vómitos, diarreas, calambres, dolor torácico, hipotensión y en casos extremos tetania o incluso arritmias cardíacas con prolongación del intervalo QT¹⁹⁰. El hígado metaboliza el citrato y por tanto en los pacientes con insuficiencia hepática el riesgo de eventos adversos es mayor. El tratamiento de estos síntomas consiste en descender la velocidad de infusión, administrar aportes de calcio en infusión intravenosa u oral y, en algunos casos si los síntomas son muy graves, se puede plantear la anticoagulación con heparina en vez, o combinada con el citrato (ver el apartado de anticoagulación 4.3.3).

Otro efecto inducido por el citrato es la alcalosis metabólica en pacientes con insuficiencia renal. El metabolismo celular del citrato conduce a la formación de bicarbonato cuya excreción se encuentra limitada por el mal funcionamiento renal. Esta condición puede controlarse con hemodiálisis la cual además restaura el equilibrio ácido base e hidroelectrolítico^{190,196}.

No hay bibliografía específica de la tasa de infecciones transmitidas tras la realización de las técnicas de aféresis terapéutica, y teniendo en cuenta que estos pacientes suelen tener citopenias que en algunos casos precisan soporte transfusional, se describirán las complicaciones infecciosas relacionadas con la trasfusión. Con los métodos automatizados actuales de cultivo bacteriano la incidencia de reacciones transfusionales sépticas es de 1:50.000 a 1:80.000 con las unidades plaquetarias obtenidas de aféresis¹⁹⁷.

La tecnología NAT (pruebas basadas en el análisis de los ácidos nucleicos) ha tenido un gran impacto en la reducción de las tasas de contaminación viral de los componentes sanguíneos y hemoderivados. Estas pruebas acortan el período de ventana en un 80-90%, ofreciendo así una sensibilidad mucho mayor para la detección de algunas infecciones virales. Muchos países emplean la prueba NAT como un complemento a las pruebas serológicas tradicionales para optimizar al máximo la seguridad de los suministros de sangre¹⁹⁸⁻²⁰⁰. No obstante, tal como se observa en la Tabla 17, los virus hepatitis A, hepatitis B y VIH, no se pueden inactivar completamente con los métodos actuales de inactivación y procesados únicamente con métodos de solvente/detergente²⁰¹⁻²⁰³.

En nuestro medio se realiza desde hace más de 10 años, la NAT frente al virus de la hepatitis B, la hepatitis C y VIH. El plasma fresco congelado inactivado en nuestro centro hasta finales del año 2006, fecha de creación del Banco de Sangre y Tejidos de Aragón (BSTA) era tratado con

azul de metileno. El PFC siguió siendo tratado con azul de metileno aunque en la actualidad es tratado con riboflavina más exposición a UVA.

Por otra parte, con la leucorreducción el riesgo de infección por CMV en pacientes con factores de riesgo para adquirir esta infección (trasplante de progenitores hematopoyéticos o trasplante de órgano sólido) es muy infrecuente¹.

Tabla 17. Riesgo de infecciones virales transmitidas por transfusión (adaptado de Kaplan¹⁹⁰).

Componentes preparados de sangre total*	
Virus Hepatitis B	1 : 1 millón
Virus Hepatitis C	1 : 1,2 millones
VIH	1 : 1,5 millones
HTLV	1 : 2,7 millones
Productos tratados con solvente/detergente	
Virus Hepatitis B	Inactivado
Virus Hepatitis C	Inactivado
VIH	Inactivado
Virus Hepatitis A	No completamente inactivado
Parvovirus B19	No completamente inactivado
Virus Hepatitis E	No completamente inactivado

*Estas estimaciones incluyen concentrados de hematíes, plaquetas y plasma, HTLV: Virus linfotrópico de células T humana. VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

En cuanto a las reacciones alérgicas, la incidencia de éstas con la administración de plasma es relativamente baja (0,2 a 2,1%)¹⁹² y la mayoría leves. Se recomienda que los pacientes que precisen numerosos y/o continuados recambios plasmáticos con (PFCs) reciban premedicación con corticoesteroides y antihistamínicos²⁰⁴. En los pacientes con déficit de inmunoglobulina (Ig) A, las reacciones anafilácticas pueden deberse a la interacción entre anticuerpos anti-Ig A con la Ig A del plasma administrado. En estos casos específicos se debe administrar componentes sanguíneos procedentes de donantes con déficit de IgA y, si estos no están disponibles, se debe plantear cambiar la solución de reposición por albúmina²⁰⁵.

4.4.3.2.2 Solución de albúmina humana y otras

En los casos donde la solución de reposición es distinta al PFCS (albúmina, soluciones cristaloides), las complicaciones más frecuentes son las secundarias a la depleción de los niveles de inmunoglobulinas y complemento, así como alteraciones de la coagulación^{1,206,207}. Esta condición causa un estado de inmunodeficiencia secundaria transitoria y por tanto una ligera mayor susceptibilidad para adquirir infecciones. Dicha susceptibilidad se incrementa teniendo en cuenta que muchos de estos pacientes debido a la etiopatogenia inmune de su enfermedad reciben tratamientos inmunosupresores. Se ha descrito que la incidencia de infecciones es mayor en pacientes con enfermedades renales que neurológicas¹. Sin embargo, en todos los casos se recomienda monitorizar los niveles de IgG, especialmente en los pacientes que reciban un esquema intensivo de RPT (diarios o con 2 o 3 volemias procesadas por sesión)^{206,207}. En los pacientes con niveles de IgG menores a 500 mg/dL y que de manera paralela presenten una infección sistémica o en quien haya dudas acerca de la presencia de una infección deben reconstituirse sus niveles con la administración de una dosis única de 100-400 mg/kg de peso de IgEV¹.

La depleción de los factores de la coagulación es frecuente e incluye el fibrinógeno y la antitrombina III. Su descenso ocurre fundamentalmente cuando se utiliza albúmina¹. Inmediatamente después de la realización de un recambio plasmático RPT el tiempo de protrombina (TP) aumenta en un 30% y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) se duplica, los niveles de fibrinógeno son del 50% y los de la AT-III del 85%. La TTPa se normaliza cuatro horas después, y la TP a las 24 horas, mientras que el fibrinógeno y la antitrombina III requieren 48 y 72 horas para volver a los niveles iniciales¹⁹⁰ (Tabla 18). La recuperación de estos últimos tiene una dinámica distinta ya que después de una sesión de RPT o plasmaféresis hay un rápido incremento en las primeras 4 horas pero en los siguientes días hay un incremento más lento. En los casos en los que se realizan más de dos procedimientos por semana puede haber alteraciones hemostáticas más graves o de mayor duración¹⁹⁰. En los pacientes con riesgo de sangrado se podría administrar PFCS al final de procedimiento para evitar eventos hemorrágicos.

Se han descrito algunos episodios de trombosis asociados al déficit de AT-III¹⁹², aunque la incidencia de embolismo pulmonar, isquemia cerebral e infarto de miocardio es baja (0,06% a 0,14%) en los pacientes tratados con RPT.

Tabla 18. Descenso de los factores de coagulación después de una sesión de recambio plasmático.

Factor	% de descenso
AT-III	42
Fibrinógeno	20
Protrombina	40
Factor V	42
Factor VII	47
Factor VIII	50
Factor IX	57
Factor X	32

Las citopenias son una complicación relativamente frecuente en estos contextos y no siempre se deben a la realización de la TAT. En su etiología influyen varios factores, la enfermedad subyacente puede cursar con citopenias o estas pueden haberse desarrollado debido a complicaciones de la misma o tratamientos concomitantes. Por otra parte, a pesar de que el volumen eritrocitario del producto extraído debe ser menor al 20%, es inevitable que los separadores en su proceso de extracción arrastren consigo una pequeña proporción de otras células de densidad similar (ver figura 2). Esto implica distintos grados de pérdidas de hematíes y plaquetas que pueden llegar a ser significativas si se repite el proceso de forma muy frecuente^{1,187}.

La trombocitopenia es más frecuente en los procedimientos de centrifugación que en los que utilizan membranas¹, pero su causa usualmente es multifactorial: dilucional por soluciones de reposición, pérdida de plaquetas en el plasma eliminado o posible formación de trombo en el filtro del plasma.

El soporte transfusional en estos pacientes debe realizarse con precaución, especialmente en los casos de hiperleucocitosis y eritrocitosis, en los cuales la transfusión podría exacerbar los síntomas de hiperviscosidad¹².

Los niveles de potasio pueden reducirse un 25% de su valor basal en el periodo post-aféresis con una solución de reposición distinta al plasma¹. Por tanto, se deben monitorizar también los

niveles de este ion después de cada procedimiento y proceder a su reposición en caso de déficit.

En los casos tratados con albúmina las reacciones alérgicas son muy infrecuentes y se asocian con la formación de anticuerpos anti-albúmina^{208,209}. En algunas series se ha descrito la predisposición a un cuadro que simula una reacción anafiláctica y que se observa de manera predominante en los pacientes que reciben tratamiento con IECAS (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) que los que no lo reciben (100% vs 7%)^{1,190}. La etiología de este proceso podría ser el bloqueo que causan los IECAS en la degradación de las bradiquininas y que por consiguiente puede dar lugar a reacciones anafilácticas si dichas bradiquininas se activan durante el RPT. De modo que se recomienda suspender los IECAS, al menos 24 horas de iniciar el RPT.

Los recambios plasmáticos realizados con albúmina no presentan toxicidad por citrato ni alcalosis metabólica dado que la solución de albúmina está ajustada a pH fisiológico (6,7-7,3) y su administración causa un incremento exógeno de los aniones y del anión gap.

5. Consideraciones técnicas específicas en cada técnica de aféresis

En todos los casos deben extraerse antes del primer procedimiento serologías víricas, hemograma, bioquímica completa y coagulación. Para los subsiguientes procedimientos, además de extraer las pruebas básicas hemograma, bioquímica y coagulación antes y después de cada sesión, deben solicitarse pruebas complementarias guiadas según la patología y el resultado que se desee obtener. Estas analíticas además de ayudar a monitorizar la respuesta sirven para realizar las modificaciones necesarias de ciertos aspectos del procedimiento durante su ejecución y que éste se ajuste mejor a la situación del paciente.

5.1 Eritroaféresis

Esta técnica es aplicable a todos los pacientes con PV de manera independiente al tratamiento asociado que reciban según su riesgo trombótico. En la *fase de depleción* se realizan sesiones cada 2 a 3 semanas y posteriormente, en la *fase de mantenimiento*, de manera individualizada en cada paciente una sesión cada 4 a 18 meses. En los pacientes con HH la fase de depleción

consiste en una sesión semanal y posteriormente cada 2 a 6 meses en la fase de mantenimiento.

Para la ejecución de esta TAT en nuestro servicio el paciente debe tener una vía periférica de buen calibre y una cifra mínima de plaquetas de $150 \times 10^9/L$. En los pacientes con cardiopatías graves el procedimiento se realiza con monitorización cardíaca o se intentan otros métodos de quelación.

El volumen eritrocitario a extraer se calcula de acuerdo al hematocrito del paciente, su volemia y el hematocrito deseado. En los casos de HH el hematocrito final debe ser superior a 30%. En los pacientes con eritrocitosis el programa informático del separador ofrece varias opciones para elegir el hematocrito final calculadas a partir de los datos antropométricos del paciente, sexo, peso, talla, hematocrito y volumen de reposición, que se han introducido inicialmente. El volumen extraído en estos casos no debe superar el 11% de la volemia. Finalmente, en los pacientes con un peso menor a 50 kg no debe ser mayor a 10,5 mL por kg de peso.

La velocidad de extracción que utiliza de forma automática el sistema es de 50-70 mL/min y la solución anticoagulante se infunde a razón de 12:1 o 14:1 respecto al volumen sanguíneo procesado. La solución de reposición que se suele utilizar es la solución salina fisiológica pero en los casos de mala tolerancia a la pérdida de volumen o en pacientes con cardiopatías o con hepatopatías graves se debe valorar la administración de albúmina 5%.

Tal como se explica en el apartado de pacientes y métodos del primer artículo en nuestro centro hemos hecho algunas modificaciones al software del separador en cuanto al volumen extraído en cada sesión de eritroaféresis.

5.2 Leucoaféresis

Esta TAT se ejecuta en nuestro centro en todos los casos de hiperleucocitosis con signos de hiperviscosidad y recuentos leucocitarios comprendidos mayores a $100 \times 10^9/L$. Las sesiones se realizan hasta la mejoría de los síntomas derivados de la hiperviscosidad. La única contraindicación para la realización de la misma es la hiperleucocitosis secundaria a la leucemia promielocítica¹³.

Todos los pacientes requieren la colocación de un catéter venoso central de dos luces y con calibre 10-12 F. La interfase se ajusta de acuerdo al procedimiento estándar para la recolección de células mononucleares y posteriormente se ajusta la velocidad de recolección basándose en la cifra de leucocitos, peso y talla. En los pacientes adultos se ajusta de acuerdo a la siguiente Tabla (figura 11).

		40	60	80	Flujo de entrada (mL/min)
Cifra inicial leucocitos ($\times 10^9/L$)	100	3	4	5	Flujo de recolección (mL/min)
	200	5	8	11	
	300	8	12	16	
	400	11	16	21	
	500	13	20	27	

Figura 11. Velocidad de flujos de entrada de sangre y velocidad de recolección.

El volumen que habitualmente se procesa es el equivalente a 1,5 a 2 volemias en adultos y de 3 a 3,5 en niños. La ratio anticoagulante/sangre es de 13:1 a 15:1. Se debe ajustar el hematocrito del producto final en un 3-4%. Dado que el volumen del producto extraído oscila entre 800 y 1.500 mL es muy frecuente la necesidad de reponer volumen para mantener al paciente euvolemico, siendo útiles en estos casos la solución salina fisiológica, albúmina 5% o plasma fresco congelado si hay alteraciones de la hemostasia.

En caso de que el paciente precise soporte transfusional este debe realizarse al finalizar la sesión con el fin de no aumentar la viscosidad.

5.3. Recambio plasmático terapéutico

En nuestro centro utilizamos separadores celulares de flujo continuo (Cobe Spectra® ó Optia Spectra®) con kit descartable para la realización de esta TAT. Todos los pacientes deben portar un catéter venoso central tunelizado de doble luz. El anticoagulante de elección es ACD-A y la

ratio ACD/sangre procesada es de 13:1 a 15:1. El volumen de plasma tratado es equivalente a 1 o 1,2 veces el volumen de plasma total del paciente. La duración aproximada del mismo es de 120 a 180 minutos. Administramos de manera profiláctica, tal como se indica en los artículos relacionados con los RPT, gluconato cálcico y vitamina K al iniciar y finalizar el procedimiento respectivamente. La solución de reposición es por lo general albúmina humana al 5%, no obstante, en los casos con alteraciones hemostáticas con clínica o riesgo de sangrado administramos PFCS. En la púrpura trombótica trombocitopénica (no incluida en esta serie) la solución de reposición siempre es PFC, aunque en algunas ocasiones, tal como se ha explicado previamente la parte inicial del procedimiento puede hacerse con albumina. Se suele solicitar PFC cuarentenado pero su suministro queda condicionado a la disponibilidad del BSTA.

El número de sesiones se establece de acuerdo a las guías ASFA/AABB y, en algunos casos de manera individualizada y de común acuerdo con el servicio tratante, hasta alcanzar la mejoría clínica del paciente.

PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS:

1. Diseño general

Análisis de práctica clínica habitual, de un solo centro, multidisciplinar, descriptivo, longitudinal y retrospectivo, dónde se analizan de manera independiente cada una de las TAT ejecutadas en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

2. Selección de pacientes

Se incluyó a todos los pacientes tratados en nuestro centro, en el periodo comprendido entre junio de 1999 y diciembre de 2012, mediante eritroaféresis y leucoaféresis terapéutica o recambios plasmáticos terapéuticos en patologías renales o neurológicas de origen autoinmune. Se hizo un seguimiento posterior hasta diciembre de 2015.

2.1. Criterios de exclusión

- Pacientes en quienes se realizó aféresis de progenitores hematopoyéticos para autotrasplante.
- Pacientes con microangiopatías trombóticas tratados con RPT (púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico, microangiopatía trombótica relacionada con trasplante hematopoyético, secundarias a infecciones, entre otras).
- Pacientes con datos incompletos en las historias clínicas o en los archivos informáticos hospitalarios.
- Patologías tratadas mediante RPT con una muestra menor a 10 pacientes (miastenia gravis, neuromiotonía, rechazo celular agudo postrasplante renal, vasculitis con afectación nefrológica en pacientes con trasplante renal).

3. Desarrollo del proyecto

Las variables a recoger se decidieron tras la revisión bibliográfica de los posibles factores predictores de respuesta en las TAT y en consenso con especialistas de Neurología y Nefrología. El registro de las mismas se realizó tras la revisión de las historias clínicas de los pacientes así como los archivos informáticos hospitalarios (intranet, Modulab®, Netbank® de Izasa y posteriormente e-delphyn blood bank® de Hemosoft). También se consultaron las carpetas de la unidad de aféresis (registros prospectivos) y las de la unidad de trasplante renal

(registros prospectivos). Posteriormente se crearon 6 bases de datos (1) eritroaféresis en paciente con sobrecarga férrica primaria y secundaria, (2) eritroaféresis en paciente con eritrocitosis primaria y secundaria, (3) leucoaféresis, (4) RPT en patologías neurológicas, (5) RPT en patologías nefrológicas y (6) base global de TAT.

4. Muestra

Se analizaron un total de 1.208 procedimientos que incluyeron: 391 recambios plasmáticos terapéuticos, 27 leucoaféresis y 790 eritroaféresis.

5. Variables

5.1. Las variables comunes a todas las bases de datos y las específicas de cada una pueden consultarse en el apéndice 2.

5.2 Evaluación de la respuesta.

En el caso de la eritroaféresis realizada por patologías con sobrecarga férrica la respuesta se definió como una cifra de ferritina sérica menor a 50 ng/mL mantenida durante dos meses, mientras que en los casos de policitemia vera o eritrocitosis secundaria fue una cifra de hematocrito < 45 L/L.

En la leucoaféresis la respuesta se basó en la mejoría o ausencia clínica de los síntomas relacionados con la hiperleucocitosis de manera secundaria también se tuvo en cuenta la normalización de la cifra de leucocitos.

En las patologías neurológicas la respuesta a los RPT se basó en la valoración clínica tras la realización de los mismos mediante escalas específicas de afectación para cada enfermedad (Hughes para neuropatías periféricas y EDSS para patologías con afectación del sistema nervioso central). Se definieron cuatro tipos de respuesta: gran mejoría funcional (GMF): descenso ≥ 2 puntos en Hughes ó ≥ 1 punto en EDSS; moderada mejoría funcional (MMF): reducción ≥ 1 punto en Hughes ó $\geq 0,5$ puntos en EDSS; déficit estable: sin cambios en ninguna escala y empeoramiento: aumento ≥ 1 punto en Hughes ó incremento $\geq 0,5$ puntos en EDSS. Para facilitar el análisis estadístico los pacientes GMF o MMF se incluyeron en *buena respuesta* y los demás fueron catalogados como *sin respuesta*.

En las patologías renales la respuesta se evaluó a los 30 días de haber finalizado los RPT y se definió como la ausencia de necesidad de diálisis.

6. Logística de la solicitud y realización de la técnica de aféresis

La ejecución de la TAT la solicita el servicio responsable del paciente mediante hoja de interconsulta a nuestro servicio, el equipo del Servicio de Transfusión (“Banco de Sangre”) evalúa la indicación y decide el plan terapéutico en común acuerdo con el servicio solicitante y en función de lo establecido por las guías de la ASFA/AABB. La mayoría de los procedimientos fueron realizados en la unidad de aféresis, no obstante, cuando la inestabilidad clínica o hemodinámica del paciente impedían su traslado a ésta la TAT fue realizada en la UCI o en la planta de hospitalización.

7. Aspectos éticos

En todos los casos antes del inicio de cada procedimiento el paciente firmó el consentimiento informado específico de cada técnica de aféresis que iba a realizarse (apéndice 3).

Esta investigación se realizó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki. La confidencialidad del paciente se ha preservado en todo momento (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal). Asimismo, se ha respetado lo establecido en la ley 14/2007 de Investigación Biomédica. Por último, se solicitó la valoración del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón para la publicación de los artículos correspondientes a las patologías nefrológicas de esta Tesis y su dictamen fue favorable (apéndice 4).

8. Análisis estadístico

Mediante el software PASW Statistic v.18.0.0 (IBM, SPSS software) se realizó un análisis descriptivo e inferencial de cada una de las bases de datos creadas. Las medidas descriptivas utilizadas para el análisis estadístico de las variables fueron frecuencias, porcentajes, mediana, rango intercuartílico, media, desviación estándar, gráficos de histogramas y de sectores.

Se realizó un análisis univariado en el cual se buscaron asociaciones entre la *respuesta* y las distintas variables clínicas, demográficas y de parámetros analíticos y técnicos. La distribución de las variables cuantitativas fue calculada mediante el test de la *t-Student* en el caso de

variables independientes que cumplieran las hipótesis necesarias, en las que no la cumplieran se ha aplicado la técnica no paramétrica *U de Mann-Whitney*. Para valorar la relación existente entre variables relacionadas (antes y después de la realización de las TAT) también se utilizó el *test de la t-Student*.

El análisis de las variables cualitativas se realizó por medio de *Chi-cuadrado de Pearson* aplicando la *prueba exacta de Fisher* o la *corrección de Yates* en caso de ser necesario. Para analizar las posibles correlaciones entre variables cuantitativas se calculó el coeficiente de *correlación de Person*, o *Spearman* en caso de que alguna de las variables no cumpliera criterios de normalidad.

También se realizó un análisis univariado buscando asociación entre las *complicaciones observadas* y las variables clínicas, demográficas y parámetros analíticos.

Se llevó a cabo una *regresión logística* para evaluar el efecto de una serie de variables (cuantitativas o cualitativas en forma de variables dummy) sobre el hecho de presentar "*respuesta*". En este caso se ha utilizado para evaluar el efecto del primer grupo de variables (dichas variables son las que han salido significativas en el análisis bivalente).

El nivel de confianza escogido para los test fue del 95%, El criterio de selección de las variables con influencia significativa se basó en el nivel de significación de *0,05*.

Por último, las curvas de supervivencia de *Kaplan-Meier* al final del seguimiento fueron comparadas con el test de Log-rank.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Determinar la respuesta de la eritroaféresis, la leucoaféresis y el recambio plasmático terapéutico en el tratamiento de un grupo de enfermedades seleccionadas.
2. Evaluar el grado de adecuación de la indicación de la TAT por comparación con las guías clínicas internacionales.
3. Identificar variables clínicas, demográficas y analíticas con valor pronóstico de la respuesta a la aféresis terapéutica en un grupo de enfermedades seleccionadas.
4. Determinar la frecuencia de efectos adversos atribuibles a la aféresis terapéutica y los factores clínicos y analíticos predictores de su aparición.
5. Conocer la mortalidad a medio y largo plazo asociada al grupo de enfermedades seleccionadas tratadas con aféresis terapéutica.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. Resultados globales

Se analizaron 1.208 sesiones de hemaféresis (790 eritroaféresis, 27 leucoaféresis y 391 recambios plasmáticos terapéuticos), correspondientes a 123 paciente cuyos diagnósticos se engloban en 6 categorías, tal como se expone en la Tabla 19. Se excluyeron 19 pacientes (5 de EAT, 3 de LAT y 11 de RPT) por datos incompletos en la historia clínica o registros informáticos.

Tabla 19. Diagnósticos de los pacientes tratados con técnicas de aféresis terapéutica entre 1999 y 2012.

Técnica de aféresis	Diagnóstico	Número de pacientes	% de pacientes	Número de sesiones
Eritroaféresis	Policitemia vera	8	6,5	48
	Eritrocitosis secundarias	12	9,8	79
	Sobrecarga férrica secundaria y hemocromatosis hereditaria	35	28,5	663
Total Eritroaféresis		55	44,7	790
Leucoaféresis	Hiperleucocitosis sintomática secundaria a hemopatías	13	10,6	27
Recambios plasmáticos terapéuticos	Patologías con afectación neurológica	26	21,1	177
	Patologías con afectación renal	29	23,6	214
Total recambios plasmáticos terapéuticos		55	44,7	391
Total de sesiones y pacientes		123		1.208

De los 123 pacientes, 45 eran mujeres y 78 hombres, con mediana de edad de 55 (7-91) años. Mediana de procedimientos por paciente 6 (0-42). Tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la TAT mediana 9 (0-101) días. La distribución de estos datos en cada una de las técnicas de aféresis se expone en la Tabla 20.

Tabla 20. Características globales de la serie y según técnica de aféresis terapéutica.

	Total de pacientes	Eritroaféresis	Leucoaféresis	Recambios plasmáticos terapéuticos
n	123	55	13	55
Edad (años)	55 (7-91)	56 (26-91)	53 (7-80)	52 (18-79,9)
Sexo (mujer/hombre)	45/78	20/35	5/8	20/35
Días entre el diagnóstico y el inicio de la TAT	9 (0-101)	No valorable	1,5 (0-13)	12 (0-101)
Tasa de respuesta	(n=84; 68,3%)	(n=40,9; 74,5%)	(n=13; 100%)	(n=29,9; 54,5%)
Nº de procedimientos por paciente	6 (0-42)	6 (0-42)	2 (1-2)	6 (4-17)
Fallecidos	(n=33,9; 27,6%)	(n=6,9; 12,7%)	(n= 10,9; 84,6%)	(n=16; 29,1%)

TAT: técnica de aféresis terapéutica

Del total de pacientes el (n= 89; 72,4%) se encontraban vivos al final del seguimiento. Las causas más frecuentes de muerte fueron infecciosas (35,3%) y neoplasias secundarias (17,6%).

La indicación más frecuente de la serie fue la *sobrecarga férrica* (n=35), de los cuales 22 presentaban hemocromatosis hereditaria. En segundo lugar se encuentran las patologías del sistema nervioso central (n=16) y el RAMA post TxR ABO compatible (n=16), le siguen las vasculitis con afectación renal (n=13) y la hiperleucocitosis (n=13), las eritrocitosis secundarias (n=12) ocupan el cuarto lugar y por último se encuentran las polineuropatías periféricas (n=10) y la PV (n=8).

En el 71,6% de los casos la ejecución de la TAT fue adecuada (48,8% de categoría I y 22,8% de categoría II), según las recomendaciones de la ASFA/AABB¹³, en el 14,6% la recomendación fue categoría III y en 13,8% se realizaron fuera de indicación (Tabla 21). Ningún tipo de recomendación tuvo asociación estadísticamente significativa con una mejor respuesta. Sin

embargo, se observaron mayores tasas de respuesta en los casos con recomendación I (73,3%) y II (71,4%), frente a III (61,1%) y fuera de indicación (52,9%).

Tabla 21. Distribución de las indicaciones de la serie según las recomendaciones de la ASFA/AABB.

Indicación	n	Categoría	Recomendación
HH	22	I	1B
Otras causas de sobrecarga férrica	13	FI	
PV	8	I	1B
Eritrocitosis secundarias	12	III	1C
Hiperleucocitosis sintomática	13	II	1B
Patologías del SNC:	16		
Exacerbación corticorresistente de EM	3	II	1B
Crisis aguda de NO	10	II	1B
Mielitis transversa refractaria	2	FI	
Romboencefalitis refractaria a corticoides	1	II	2C
Polineuropatías periféricas:	10		
SGB sin tratamiento previo con IgEV	5	I	1A
SGB con tratamiento previo con IgEV	2	III	2C
Síndrome de Miller Fisher con IgEV previa	1	III	2C
Polineuropatía axonal motora aguda con IgEV previa	1	III	2C
PIDC	1	I	1B
RAMA post trasplante renal ABO compatible	16	I	1B
Vasculitis con afectación renal:	13		
GMRP asociada a ANCA con DD	3	I	1A
Poliangeítis granulomatosa con DD	2	I	1A
Poliangeítis granulomatosa con HAD	1	I	1C
Enfermedad por Ac anti-MBG con HAD	1	I	1C
Crioglobulinemia esencial grave	1	II	2A
Enfermedad por Ac anti-MBG con DD	1	III	2B
Nefropatía Schonlein-Henoch	1	III	2C
GMRP asociada a ANCA con ID	1	III	2C
GN no asociada a ANCA	2	FI	No aplica

Ac: anticuerpos. ANCA: anticuerpos séricos anti citoplasma de neutrófilos. DD: dependencia de diálisis. EM: esclerosis múltiple. FI: fuera de indicación. GN: glomerulonefritis. GMRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva. HAD: hemorragia alveolar difusa. HH: hemocromatosis hereditaria. ID: independencia de diálisis. IgEV: inmunoglobulina endovenosa. MBG: membrana basal glomerular. NO: neuromielitis óptica. PIDC: polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica. PV: policitemia vera. Sd: síndrome. SGB: síndrome de Guillain Barré. SNC: sistema nervioso central. RAMA: Rechazo agudo mediado por anticuerpos.

La tasa de respuesta global fue del 68,3%. A pesar de que las mujeres respondieron más que los hombres (73,3% vs 65,4%) estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el análisis bivalente se objetivó la mayor tasa de respuesta en las hiperleucocitosis (100% vs 64,5%, $p=0,005$), y la menor en las vasculitis (38,5% vs 71,8%, $p=0,019$). Los pacientes mayores de 70 años tienen una tendencia estadísticamente no significativa a obtener peores resultados ($p=0,056$). Se obtuvo una mayor respuesta en los pacientes que iniciaron los RPT o LAT en los primeros 7 días (77,4% vs 50%, $p=0,019$).

En cuanto a la seguridad, la tasa de eventos adversos de la serie fue del 5,2%, correspondiendo la mayoría a complicaciones clínicas (4,6%). Las tres más frecuentes fueron hipotensión ($n=11$), rotura de vena ($n=8$) y parestesias ($n=5$). La tasa más alta de complicaciones de toda la serie se objetivó en las LAT (25,9%) y la menor en las EAT que fue del 3,92%. En los RPT la tasa de complicaciones fue del 7,1%, siendo más frecuente en el grupo de las patologías neurológicas (11,8%) frente a las patologías renales (6,74% en el RAMA y 5,24% en las vasculitis renales). La distribución del tipo de complicaciones en cada una de las TAT se describe en la Tabla 22.

Tabla 22. Distribución del tipo de complicaciones en cada una de las técnicas de aféresis terapéutica.

TAT	Patología	Tasa de complicaciones globales	Tasa de complicaciones clínicas	Tasa de complicaciones técnicas
Eritroaféresis	Sobrecarga férrica c/s HH	4,7%	4,5%	0,17%
	PV	6,3%	4,2%	2,1%
	ES	8,9%	7,6%	1,3%
Leucoaféresis	Hiperleucocitosis sintomática	25,9%	14,8%	11,1%
RPT	Patologías neurológicas del SNC	10,9%	6,5%	4,3%
	Polineuropatías periféricas	5,9%	2,4%	3,5%
	Vasculitis renales	5,2%	4,2%	1,04%
	RAMA	6,74%	4,2%	2,54%

c/s: con o sin. ES: eritrocitosis secundaria. HH: hemocromatosis hereditaria. PV: policitemia vera. RAMA: Rechazo agudo mediado por anticuerpos. RPT: Recambios plasmáticos terapéuticos. SNC: sistema nervioso central. TAT: técnica de aféresis terapéutica.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones al comparar por sexo, pero sí en cuanto a los eventos adversos menores en los pacientes que recibieron menos de 7 sesiones (45,1% vs 66,7%, $p=0,029$), con vasculitis (15,4% vs 56,4%, $p=0,05$) o los que iniciaron la TAT en los primeros 7 días (35,5% vs 61,1%, $p=0,032$). En las patologías del SNC (75% vs 48,6%, $p=0,043$) y en los pacientes menores de 44 años (68,9% vs 46,8%, $p=0,03$) se objetivó una mayor tasa de complicaciones.

En relación con las características técnicas del procedimiento, en las EAT el volumen extraído fue prácticamente igual en las tres entidades: sobrecarga férrica [344 (225-344) mL], PV [344 (225-400) mL] y eritrocitosis secundarias [344 (225-344)]. En la LAT el volúmenes procesado y extraído fueron respectivamente 7.117,5 (2.730-10.660) mL y 1.585 (441-5737) mL. Los volúmenes procesados, intercambiados y extraídos en los RPT se exponen en la Tabla 23.

El 15,4% de la serie precisó transfusiones sanguíneas. El grupo con mayor necesidad transfusional fue el de los RAMA (62,5%) seguido de la hiperleucocitosis (46,2%) y las vasculitis (23,1%). En el grupo de las eritroaféresis ningún paciente precisó soporte transfusional y tampoco en el de los RPT para patologías neurológicas. Los componentes sanguíneos transfundidos fueron en 16 casos concentrados de hematíes y en 3 plaquetas. La necesidad de soporte transfusional no se relacionó con mayor número de complicaciones ni mejor tasa de respuesta, tampoco hubo predominio por sexo ni por franja de edad. En cambio, precisaron un mayor número de sesiones (93,9% vs 79,3%, $p=0,044$) y el grado de recomendación ASFA/AABB fue tipo III (100% vs 81,9%, $p=0,038$) o fuera de indicación (100% vs 82,1%, $p=0,046$).

Tabla 23. Volúmenes procesados, intercambiados y extraídos en los RPT de la serie.

	PNP	Patologías SNC	Vasculitis	RAMA
V. procesado (mL)	6.057,5 (5.237 - 8.221)	5.490 (3.306 - 8.139)	6.147 (4.426 - 8.558)	5.274 (4.295 - 10.414)
V. intercambiado (mL)	3.407,5 (2.778 - 5.177)	2.752,5 (1.724 - 3.814)	3.371 (2.333 - 4.759)	3.075,5 (2.098 - 3.683)
V. extraído (mL)	3.062,5 (2.664 - 30.050)	2.500 (1.527-3.082)	3.000 (1.869 - 3.862)	2.637,5 (1.721 - 3.026)

PNP: polineuropatía periférica. SNC: sistema nervioso central. RAMA: Rechazo agudo mediado por anticuerpos.

V.: Volumen

2. Eritroaféresis

2.1 Eritroaféresis terapéutica en eritrocitosis secundaria y policitemia vera.

Dentro del estudio de las eritroaféresis realizadas en este periodo de tiempo se incluyeron casos con policitemia vera ($n=8$) y eritrocitosis secundaria ($n=12$) que habían fracasado al tratamiento con flebotomías o en quienes sus comorbilidades impedían cambios importantes de volemia. Estos datos no se han publicado y sus características clínicas y analíticas se exponen en la Tabla 24. Se realizaron en total 127 sesiones correspondiendo 48 a pacientes afectados de PV y 79 a pacientes con ES.

Tabla 24. Características clínicas y analíticas de los pacientes con Policitemia vera y Eritrocitosis secundaria tratados con eritroaféresis terapéutica.

	PV	ES
Edad (años)*	80 (40-90)	69 (31-91)
Sexo (hombre/mujer)	4 / 4	9 / 3
Fallecidos (%)	($n=1$; 12,5%)	($n=2$; 16,7%)
Hb inicial (g/dL)*	17,9 (15,6 - 21,7)	19,7 (16,5 - 22,1)
Hct inicial (L/L)*	0,55 (0,47 – 0,69)	0,57 (0,50 – 0,67)
Hb final (g/dL)*	13,7 (9,1 - 16)	15,2 (12,9 - 20,9)
Hct final (L/L)*	0,43 (0,27 – 0,53)	0,47 (0,41 – 0,61)
Reducción en los valores absolutos de Hb (g/dL)	4,2 $p=0,001$ (IC95%: 2,8 – 7,1)	4,5 g/dL $p=0,002$ (IC95%: 1,6 – 5,3)
Reducción en los valores absolutos de Hct (%)	11,6 $p=0,002$ (IC95%: 7,3 – 21,6)	10,1 $P<0,001$ (IC95%: 5,9 – 14,7)

PV: Policitemia vera, ES: eritrocitosis secundaria. Hb: Hemoglobina, Hct: Hematocrito.

* Datos expresados en mediana (rango intercuartílico)

En los pacientes con PV, el 87,5% ($n=7$) alcanzaron un hematocrito final $< 0,45$ L/L con una mediana de 2 (1-11) sesiones de EAT y con una mediana de tiempo de 4 (1-14) meses. Tres de

estos pacientes habían precisado flebotomías previo al inicio de las EAT sin alcanzar respuesta a pesar de haberse realizado una mediana de 4 (2-7) procedimientos por paciente. Cinco pacientes con PV recibían tratamiento concomitante con hidroxiurea y tres con hidroxiurea y ácido acetilsalicílico.

En las eritrocitosis secundarias el 50% de los pacientes logró respuesta con la realización de 5 (1-20) sesiones de EAT, en 1,5 (1-84) meses. En este grupo de pacientes 3 habían sido tratados previamente con 5 (3-5) sesiones de flebotomías sin éxito.

En ambos grupos de pacientes el descenso de los valores de hemoglobina y hematocrito fue estadísticamente significativo tras la ejecución de las EAT (Tabla 23). Las complicaciones clínicas fueron más frecuentes en ambos grupos tal como se observa en la Tabla 22, siendo las más frecuentes la ruptura de la vena durante la venopunción (n=5) y mareo (n=4).

2.2 Eritroaféresis terapéutica en la sobrecarga férrica



Original

Factores predictores de respuesta a las eritroaféresis terapéuticas en pacientes con sobrecarga férrica bioquímica con y sin hemocromatosis hereditaria tipo 1

Ingrid Parra Salinas^{a,*}, Anel Montes Limón^b, Valle Recasens Flores^d, Nuria Fernandez-Mosteirin^e y Jose Antonio Garcia-Erce^c

^aServicio de Transfusión, Hospital Universitario Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

^bServicio de Transfusión, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^cServicio de Transfusión, Hospital San Jorge, Huesca, España

^dUnidad de anemias, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^eUnidad de coagulación, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de febrero de 2013

Aceptado el 9 de mayo de 2013

On-line el xxx

Palabras clave:

Citaféresis

Hemocromatosis hereditaria

Flebotomía

Sobrecarga férrica

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El aumento progresivo de los depósitos de hierro favorece el desarrollo de diversas entidades, algunas de ellas irreversibles. La piedra angular terapéutica en la sobrecarga férrica ha sido, hasta ahora, la flebotomía. Sin embargo, la eritroaféresis extrae más del doble de hematies y hierro en cada sesión que una flebotomía convencional, permitiendo alcanzar la depleción férrica en menor tiempo. Los objetivos de este estudio fueron describir las características clínicas y parámetros analíticos de pacientes con sobrecarga férrica tratados mediante eritroaféresis, analizar los resultados globales y por subgrupos, y postular factores predictores de respuesta, así como valorar la seguridad de la técnica.

Pacientes y método: Estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo de 663 sesiones de eritroaféresis correspondientes a 35 pacientes (entre diciembre de 2002 y octubre de 2011). La respuesta se definió como una cifra de ferritina sérica menor a 50 ng/ml durante dos meses. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS[®] versión 17.0 y el nivel mínimo de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$.

Resultados: Alcanzaron la respuesta el 77% de los pacientes, con una mediana de 11 (intervalo intercuartílico 1-42) sesiones de eritroaféresis y al cabo de una mediana de 11 (1-108) meses. El 87,5% de los pacientes que no lograron la respuesta redujeron sus valores de ferritina en más del 50%. El descenso en todos los parámetros del metabolismo del hierro fue estadísticamente significativo en el global de pacientes. Fueron factores predictores de respuesta a las eritroaféresis con significación estadística: edad < 60 años, casos de hemocromatosis hereditaria y pacientes con flebotomías previas al inicio de las eritroaféresis.

Conclusiones: La eritroaféresis es una técnica efectiva y segura para la depleción férrica en pacientes con sobrecarga de hierro, especialmente en los casos de hemocromatosis hereditaria de alto riesgo que no responden a las flebotomías.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Predictive factors of response to erythrocytapheresis in patients with biochemical iron overload with or without hereditary hemochromatosis type 1

ABSTRACT

Background and objective: Progressive increase of iron stores leads to the development of varied diseases, some of them irreversible. Until now, phlebotomy has been the cornerstone in the treatment of iron overload. Nevertheless, each erythrocytapheresis procedure removes more than twice the volume of red cells and iron than phlebotomy, allowing to achieve iron depletion in shorter time. Our aim was to describe clinical features and analytical tests parameters of patients with iron overload, to analyze global and subsets results, to suggest predictive factors of response and to evaluate security of the procedure.

Keywords:

Cytapheresis

Hereditary hemochromatosis

Phlebotomy

Iron overload

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: ingrid.mps@gmail.com, ingridmps@hotmail.com (P.S. Ingrid).

Patients and method: Descriptive, longitudinal and prospective study of 663 procedures corresponding to 35 patients (December 2002 to October 2011). Response was defined as a serum ferritin value lower than 50 ng/mL during two months. Statistical analysis was done with SPSS® v 17.0 and the minimum level of statistical significance was defined as p-value < 0,05.

Results: Seventy-seven percent of patients reached response with 11 (interquartile range 1-42) erythrocytapheresis procedures and at 11 (1-108) months. Eighty-seven point five percent of patients who did not achieve response had their ferritin values reduced in more than 50%. The decrease of all iron metabolism parameters was statistically significant. Statistically significant predictive factors of response to erythrocytapheresis were: patients younger than 60 years-old, hereditary hemochromatosis cases, and patients who had received treatment with phlebotomies prior to erythrocytapheresis.

Conclusions: Erythrocytapheresis is a secure and effective procedure for iron depletion in patients with iron overload, especially in high risk hereditary hemochromatosis cases that do not respond to phlebotomies.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La sobrecarga férrica consiste en el aumento de los depósitos orgánicos de hierro con o sin disfunción orgánica y abarca un amplio número de condiciones genéticas y adquiridas¹. La principal causa genética es la hemocromatosis hereditaria (HH), cuya mutación más frecuente (85-90%) y con mayor relevancia clínica es la homocigosidad C282Y. El papel de las otras mutaciones genéticas (H63D y S65C) no queda claro, debiendo buscarse siempre causas secundarias asociadas o concurrencia con la mutación C282Y^{1,2}. Los pacientes presentan una amplia variedad clínica y bioquímica debido a la baja penetrancia genética y a factores medioambientales y/o genéticos que influyen en su curso clínico. Este hecho explica que el 50% de las mujeres homocigotas C282Y y el 80% de los varones con esta mutación tengan parámetros alterados del metabolismo del hierro³ y que solo el 30% de los pacientes de sexo masculino presenten elevación de las enzimas hepáticas³.

El depósito progresivo de hierro favorece el desarrollo de cirrosis hepática, hepatocarcinoma primario, diabetes mellitus, hipogonadismo, artropatía deformante y cardiomiopatía^{1,4}. Por otra parte, es bien conocida la estrecha relación entre la sobrecarga férrica y una mayor incidencia de infecciones, llegando a considerar a estos pacientes como inmunodeprimidos⁵.

El único tratamiento eficaz y de impacto pronóstico en estos pacientes es la depleción férrica, la cual ha demostrado ser capaz de revertir los estadios precoces de fibrosis hepática, mejorar la función cardíaca y disminuir los valores de las transaminasas^{2,4}. No obstante, la cirrosis, el hepatocarcinoma, el hipogonadismo, la diabetes y la artropatía deformante son entidades irreversibles. Pese a su irreversibilidad, la reducción de la sobrecarga férrica en la diabetes puede mejorar el control glucémico, mientras que en los pacientes con cirrosis hepática puede evitar la evolución a hepatocarcinoma². Adicionalmente tiene un efecto bacteriostático y puede prevenir enfermedades infecciosas o mejorar la eficiencia de algunos tratamientos antimicrobianos actuales⁵.

Hasta hace pocos años, la piedra angular terapéutica ha sido la flebotomía. Sin embargo, recientemente, gracias al mejor entendimiento y uso de las técnicas de aféresis, la eritroaféresis (EA) terapéutica ha ganado terreno en este campo⁶⁻¹¹. La última edición de las guías de la Sociedad Americana de Aféresis⁶ apoya su uso, concluyendo que cada sesión de EA retira más de 2 veces el volumen de hematies y entre 2 y 3 veces más cantidad de hierro que una flebotomía convencional, permitiendo alcanzar el objetivo terapéutico en menor tiempo y manteniendo valores normales de proteínas plasmáticas, factores de la coagulación y plaquetas³.

El análisis coste-beneficio⁸ que compara la EA frente a la flebotomía en el tratamiento de la HH concluye que no hay diferencias significativas en cuanto a sus resultados. Sin embargo, la pérdida de productividad laboral (horas de absentismo laboral) fue significativamente menor en el grupo de EA. Por tanto, considera a la EA una medida terapéutica coste-efectiva.

Los objetivos del presente trabajo fueron describir las características demográficas y clínicas, así como los parámetros analíticos de los pacientes con sobrecarga férrica tratados mediante EA, analizar la respuesta global y por subgrupos según factores condicionantes de respuesta, postular los factores predictivos de respuesta, así como valorar la seguridad del procedimiento.

Pacientes y método

Estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo, que parte de una base de datos creada en 2007 para la publicación de un estudio anterior⁷, y ampliada y actualizada hasta octubre de 2011 con el fin de la publicación actual. Los datos analíticos y clínicos fueron recogidos en cada visita médica, y los datos técnicos de cada sesión de EA realizada se consignaron en las carpetas de aféresis. Se consultaron las historias clínicas y los archivos informáticos hospitalarios con el fin de ampliar los datos y minimizar la pérdida de los mismos.

Variables

Se revisaron todas las sesiones de EA correspondientes a los pacientes con sobrecarga férrica bioquímica con y sin HH tipo 1, atendidos entre diciembre de 2002 y octubre de 2011. **Variables demográficas y clínicas:** género, edad al diagnóstico, tipo de mutación del gen *HFE*, enfermedades asociadas de interés, fármacos administrados, número de flebotomías previas al inicio de EA, estratificación del riesgo de progresión³, estado actual del paciente y, en caso de fallecimiento, causa y fecha del mismo; en los pacientes que recibieron flebotomías se registraron parámetros analíticos previos y posteriores a las mismas. **Variables relacionadas con la técnica:** fecha de inicio de las EA, volumen extraído en cada sesión, número de sesiones y meses necesarios hasta alcanzar la respuesta, número de sesiones de mantenimiento y complicaciones relacionadas con la técnica. Se calcularon las siguientes variables, según la fórmula utilizada por Rombout-Sestriekova et al.⁸: hierro extraído por sesión (g) = volumen de cada EA (l) × 0,8, y hierro total extraído por paciente (g) = hierro extraído por sesión (g) × número total de EA. **Variables analíticas:** valores séricos previos y posteriores a la realización de las EA de los siguientes parámetros: hierro (µg/dl), ferritina (ng/ml), saturación de transferrina (%), glucosa (mg/dl), transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) (U/l) y albúmina (g/dl). La **respuesta** se definió como la obtención de una cifra de ferritina sérica menor a 50 ng/ml mantenida durante 2 meses.

Procedimiento

Las sesiones de EA se realizaron en el Servicio de Transfusión del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, utilizando un separador celular Cobe Trima Accel[®] de flujo discontinuo, con

sistema unipunción⁷. En cada EA se extrae un promedio de 344 ml, con variación entre 225-400 ml (protocolo establecido en la Unidad de Anemias para minimizar riesgos de hipotensión y efectos adversos cardiovasculares en pacientes de mayor edad). El software del sistema asegura de forma automática la extracción de una masa eritrocitaria de 180, 275 y 320 ml, respectivamente, en el producto eliminado, con un hematocrito del 80%. La configuración inicial de la extracción de la masa eritrocitaria fue modificada de 440 a 400 ml para adaptar su uso a la autodonación predeposición⁹. La velocidad de extracción que utiliza de forma automática el sistema es de 50-70 ml/min, y la ratio ACD/sangre procesada de 12:1 o 14:1. Durante todo el procedimiento se monitorizaron las constantes vitales cada 30 min, y se realizó un hemograma de control al finalizar la sesión.

Análisis estadístico

La distribución de las variables continuas se describirá mediante media (DE) y mediana (intervalo intercuartílico), y en el caso de las variables cualitativas, mediante proporciones con intervalo de confianza del 95% (IC 95%). La asociación entre variables cuantitativas y categóricas se analizará con la prueba de la t de Student y/o pruebas no paramétricas, y la ji al cuadrado entre variables categóricas. El nivel mínimo de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS[®] versión 17.0 (Licencia Universidad de Zaragoza). El análisis de las características analíticas y de respuesta de los pacientes se ha realizado de forma global y por subgrupos: edad, (género), genotipo, asociación con factores secundarios de sobrecarga férrica, grado de riesgo según la Asociación Europea para el Estudio del Hígado², volumen de las EA y tratamiento previo con flebotomías.

Resultados

Estudio demográfico

En este período de tiempo un total de 35 pacientes fueron sometidos a EA; 22 eran varones y 13 mujeres, con una media de edad (DE) de 53,2 (14,6) años. Respecto al diagnóstico, 22 pacientes presentaban HH (C282Y/C282Y) y 13 sobrecarga férrica bioquímica, de los cuales 8 tenían la mutación H63D/C282Y, y 5, la N/C282Y. Enfermedades asociadas de interés: 5 pacientes con diabetes mellitus, uno con hepatopatía por virus de la hepatitis C, otro por virus de la hepatitis B, 4 con hábito enólico, un paciente con esferocitosis congénita y otro con alfa talasemia intermedia. Cinco pacientes cumplían los criterios de alto riesgo de progresión de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado².

El período medio de observación fue de 76,9 (32,2) meses. A lo largo del estudio 4 pacientes habían fallecido. Solo una muerte se relacionaba con la enfermedad; se trataba de un paciente con

cirrosis hepática que posteriormente desarrolló hepatocarcinoma secundario a HH, y que además tenía antecedente de alfa talasemia intermedia. Los demás fallecidos habían desarrollado otras neoplasias: carcinoma escamoso de amígdala, adenocarcinoma de origen incierto con múltiples metástasis, y carcinoma de pulmón quimiorresistente.

Procedimiento

Se realizaron un total de 663 sesiones de EA, y en cada paciente una media de 18,9 (14,8) sesiones totales, incluyendo las de mantenimiento posrespuesta, en los pacientes que la alcanzaron (tabla 1). El volumen medio de cada EA fue de 306,2 (65,7) ml. La media de hierro extraído por sesión a cada paciente fue de 244,9 (52,5) mg, y se estimó una media de extracción total de hierro por paciente de 5,2 (4,4) g mediante EA.

El total de sesiones con algún efecto adverso relacionado con la técnica fue de 31 (4,7%) en un total de 21 pacientes: rotura de vena en 12 sesiones, mareo en 6, parestesias periorales en 5, hipotensión en 5, taquicardia sinusal en una, obstrucción del catéter en una y síncope vasovagal en otra (tabla 1). Ninguna complicación fue grave, aunque condicionó la estrategia terapéutica en algunos casos (ver el apartado de Discusión).

Respuesta

Alcanzaron la respuesta el 77% de los pacientes ($n = 27$), con una mediana de 11 (1-42) sesiones de EA y al cabo de 11 (1-108) meses, correspondiendo a una media de 13,6 (11) sesiones y 16,4 (21,8) meses. Previo al inicio de las EA, el 70,4% de ellos ($n = 19$) habían recibido sin éxito una mediana de 8 (2-119) flebotomías (media de 17,7 [26,6]).

Ocho (22,9%) pacientes no alcanzaron la respuesta, a pesar de haber recibido una mediana de 8,5 (6-32) sesiones de EA (media de 12,5 [8,9]). No obstante, se observó en 7 de ellos una reducción mayor del 50% de los valores iniciales de ferritina.

El 60% ($n = 21$) de los pacientes de la serie habían recibido flebotomías previas al inicio de las EA. La mediana de sangrías realizadas fue de 8 (2-119), y la duración, de 6 (1-145) meses (media de 10,6 [21,3] sangrías). A pesar de la disminución de los parámetros analíticos, ninguno de ellos había alcanzado la respuesta (según nuestra definición) con dicha medida terapéutica.

La reducción en los valores de hierro sérico, ferritina y saturación de transferrina fue estadísticamente significativa con la realización de EA en el global de pacientes ($p < 0,001$ para cada uno de ellos). En GOT y glucemia, a pesar de no observarse un descenso estadísticamente significativo ($p = 0,17$ y $p = 0,12$, respectivamente), se advierte una tendencia hacia la corrección de estos parámetros tras la realización de EA. Las medias de reducción pueden observarse en la tabla 2. Todos los pacientes con cifras iniciales de GOT por encima de los valores normales ($n = 8$) mostraron una reducción de dicho parámetro tras la realización de

Tabla 1
Características generales de los pacientes

	Resultados globales	Pacientes con respuesta	Pacientes sin respuesta
Número de pacientes	35	27	8
Edad al diagnóstico, media (DE), años	53,2 (14,6)	51,4 (15,1)	59,4 (11,4)
Género H/M	22/13	15/12	7/1
Flebotomías previas a EA	21	19	2
Estado actual V/F	31/4	24/3	7/1
Número total de sesiones de EA, media (DE)	18,9 (14,8)	20,9 (15,8)	12,5 (8,9)
Número de sesiones de EA para respuesta, media (DE)	13,6 (11,1)	13,6 (11,1)	
Número de pacientes con tratamiento asociado	19	15	4
Número de pacientes con efectos adversos	21	16	5

DE: desviación estándar; EA: eritrocitaféresis; F: fallecido; H: hombre; M: mujer; V: vivo.

Tabla 2
Parámetros analíticos iniciales, finales y reducción de los mismos

	Global de pacientes	Pacientes con respuesta	Pacientes sin respuesta	Pacientes «vírgenes» de flebotomías	Pacientes con flebotomías previas
Hierro inicial (mg/dl)	199,8 (55,7)	199,3 (52,9)	201,5 (68,5)	200,7 (63,8)	194,8 (44,6)
Hierro final (mg/dl)	111,1 (52,3)	96 (43,7)	161,9 (48,6)	114,2 (56,4)	179,2 (58,3)
Media de reducción de hierro, p	88,7 (58,6); p < 0,001	103,2 (52,1); p < 0,001	39,6 (55,2); p = 0,082	86,6 (55,8); p < 0,001	15,6 (62,9); p = 0,28
Sat Transf inicial (%)	70,4 (21,1)	72 (19,3)	65,1 (27,3)	69,6 (22,4)	80,1 (31,5)
Sat Transf final (%)	34,9 (17,3)	29,4 (12,8)	53,5 (18,3)	36,14 (22,9)	69,4 (25,2)
Media de reducción de Sat Transf, p	35,5 (26,2); p < 0,001	42,6 (21,9); p < 0,001	11,6 (26,5); p = 0,255	33,5 (25,7); p < 0,001	10,7 (25,8); p = 0,071
Ft inicial (ng/ml)	786,6 (855,6)	822,9 (957,7)	664,1 (355,5)	762,7 (480,6)	1.414,7 (1.316)
Ft final (ng/ml)	96,1 (140,9)	33,6 (10,9)	307,1 (173,7)	138,7 (185,4)	704 (725,3)
Media de reducción de Ft, p	690,5 (870,4); p < 0,001	789,3 (957,9); p < 0,001	356,9 (326,4); p = 0,017	603,9 (476,9); p < 0,001	710,6 (886,3); p = 0,002
GOT inicial (U/l)	36,4 (35,9)	39,2 (40,5)	27 (7,6)	43,4 (52,2)	SD
GOT final (U/l)	28,4 (24)	29 (27,1)	26,3 (8,4)	28 (17,3)	SD
Media de reducción de GOT, p	8 (34,2); p = 0,174	14,852 (28,2); p = 0,011	0,750 (5,9); p = 0,730	15,3 (37,4); p = 0,15	SD
Glucemia inicial (mg/dl)	131,2 (68,2)	132,6 (68,5)	126,8 (71,7)	133,3 (68,9)	SD
Glucemia final (mg/dl)	117,8 (55,2)	119,3 (61,5)	112,5 (26,7)	123,8 (34,5)	SD
Media de reducción de glucemia, p	13,5 (49,9); p = 0,120	13,2 (42,9); p = 0,121	14,3 (72,6); p = 0,596	9,4 (62,1); p = 0,57	SD

Ft: ferritina; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; Sat Transf: saturación de la transferrina; SD: sin datos.
Datos expresados en media (desviación estándar).

p: grado de significación estadística de la media de reducción del parámetro analítico.

las EA. Cuatro de los 5 pacientes diabéticos mostraron un descenso de los valores iniciales de glucemia (tabla 2).

Diez pacientes recibieron tratamiento con ácido fólico, 6 con ácido fólico y vitamina B₁₂, 2 monoterapia de vitamina B₁₂, y una paciente, ácido fólico asociado a eritropoyetina humana recombinante (EPOrh). La dosis inicial de EPOrh fue de 300 µg semanales, pero posteriormente se redujo por aparición de hipertensión y cefalea, recibiendo una dosis total de 3.450 µg (tabla 1).

Análisis por subgrupos

Los menores de 60 años, los portadores de la mutación homocigota C282Y y los pacientes que recibieron flebotomías previas al inicio de las EA demostraron tener tasas de respuesta significativamente mayores (p = 0,031, p = 0,012 y p = 0,021, respectivamente). En las mujeres y los pacientes de alto riesgo también se observaron buenos resultados (respuesta en 92 y 100%, respectivamente), a pesar de no tener significado estadístico (tablas 2 y 3).

Los pacientes con mutación homocigota C282Y (n = 22), comparados con aquellos con otras mutaciones, obtuvieron mayores tasas de respuesta (C282Y/C282Y: 90,9% frente a C282Y/H63D: 75% y N/C282Y: 20%).

Por último, al comparar los resultados obtenidos con la flebotomía frente a EA en los pacientes que recibieron flebotomías previamente al inicio de las EA (grupo A) frente al grupo de pacientes «vírgenes» de flebotomías (grupo B) y que iniciaron directamente tratamiento con EA, nos encontramos que la tasa de

respuesta del grupo B fue mayor (57 frente a 0%), con descensos significativamente estadísticos en las cifras de todos los parámetros analíticos del metabolismo del hierro y conseguidos en menos de la mitad del tiempo (medianas de 7 [1-25] frente a 15 [1-108] meses [datos no mostrados en las tablas]) y con un 25% menos de procedimientos (medianas de 9 [1-42] frente a 12 [2-38] procedimientos [datos no mostrados en las tablas]). Además, el 90,5% de los pacientes del grupo A alcanzó la respuesta en una mediana de 15 (1-108) meses y tras una mediana de 12 (2-38) sesiones de EA (datos no mostrados). Las medias de estos resultados pueden verse en la tabla 3.

Las características de los pacientes de ambos grupos eran similares en cuanto a edad y tenían igual número de casos de alto riesgo (14,3%); sin embargo, en el segundo grupo había predominio del sexo masculino (71,5 frente a 57,2%), una mayor tasa de fallecimientos (21,4 frente a 4,7%) y una menor tasa de mutación homocigota C282Y (42,9 frente a 76%). Todos ellos son factores limitantes de la respuesta y, por tanto, hacen más llamativos los resultados obtenidos con las EA.

Discusión

Se trata de una de las series más grandes y con más largo seguimiento de pacientes afectados de sobrecarga férrica bioquímica sometidos a EA. Ante la efectividad, tolerancia y seguridad, nuestro centro decidió hace años ofrecer la realización de EA a este tipo de pacientes⁷.

Tabla 3
Características de los subgrupos de pacientes y su respuesta

Subgrupo	Categoría	Número de pacientes	Respuesta, n (%), p, OR (IC 95%)	Número de EA hasta respuesta, media (DE)	Número de meses hasta respuesta, media (DE)
Edad	60 años o menos	24	21 (87,5%); p = 0,031, OR: 0,171 (0,031-0,933)	13,1 (11,9)	14,3 (23,6)
	Mayor de 60 años	11	6 (54,5)	15,3 (7,6)	23,5 (12,5)
Sexo	Varón	22	15 (68%)	16,3 (11,7)	14,9 (14,3)
	Mujer	13	12 (92%)	10,3 (9,7)	18,2 (29,3)
Mutación genética	C282Y/C282Y	22	20 (91%); p = 0,012, OR: 0,117 (0,019-0,718)	14,35 (10,2)	17,6 (24,6)
	C282Y/H63D	8	6 (75%)	6,5 (3,6)	12,3 (11,4)
	N/C282Y	5	1 (20%)	42	15
Grado de riesgo	Alto	5	5 (100%)	20,8 (8,7)	12,2 (7,8)
	Sin	14	8 (57%)	11,3 (8,9)	12,1 (14,9)
Flebotomías previas	Sin	14	8 (57%); p = 0,021, OR: 7,1 (1,17-43,14)	15 (12,2)	18,8 (25)
	Con	21	19 (90,5%)	15 (12,2)	18,8 (25)

DE: desviación estándar; EA: eritrocitaféresis; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Un aspecto a destacar en nuestra serie, quizás por su largo seguimiento y elevada edad, es la aparición de neoplasias malignas en 7 (20%) pacientes, que en 4 de ellos fue la causa de su fallecimiento. Clásicamente, la sobrecarga férrica se ha relacionado con un mayor riesgo de neoplasias: la homocigosidad H63D¹² con el cáncer colorrectal y los homocigotos compuestos C282Y con cáncer de mama y colorrectal^{13,15}. Sin embargo, solo en uno de los 7 pacientes hubo relación con la mutación genética (C282Y/C282Y y cáncer de mama). Sería interesante ampliar la serie y su seguimiento para poder confirmar el beneficio de la depleción férrica en el desarrollo de neoplasias.

Al comparar la mediana de tiempo y el número de sesiones hasta la obtención de respuesta frente a otros trabajos publicados, observamos que nuestros datos son mayores a los descritos por Kohan et al.¹⁰: 3,25 (1-7,5) meses con 3,1 sesiones mensuales (total: 10,1 sesiones). Los datos de nuestra serie podrían explicarse por la inclusión de 2 pacientes cuya frecuencia entre sesiones fue de 2 a 3 meses (por enfermedades intercurrentes en un caso y por escasa adherencia terapéutica en el otro). Al excluirlas, las medianas serían de 8 (1-48) meses y 10 (1-31) sesiones, menores a los resultados publicados por Rombout-Sestrienkova et al.⁸: 9 (4-20) sesiones durante 19,6 (7-37) meses. En cuanto a la media de sesiones necesarias para alcanzar respuesta, nuestros datos son similares a los publicados por Muncunill et al.¹¹ (media de 13,5 [7,2] sesiones) y menores a los de Mariani et al.¹⁴ (media de 17,33 [4,04] sesiones).

Pérez-Aguilar¹² recomienda la realización de una media de 18-22 sangrías para alcanzar depleción férrica. Los pacientes de nuestra serie que recibieron previamente flebotomías fueron sometidos a una media de 17,6 (25) sangrías, sin lograr respuesta. No obstante, el 90,5% de este mismo grupo de pacientes, con la realización de una media de 15 (12,2) sesiones de EA, alcanzaron la respuesta. Podemos concluir que las flebotomías, en nuestra serie, producen resultados menores que las EA, con la desventaja añadida de requerir un mayor número de sesiones y tiempo.

Se puede concluir de nuestros resultados que los factores predictores de buena respuesta al tratamiento con EA son: edad menor de 60 años, portadores de la mutación homocigota C282Y y pacientes que recibieron flebotomías previas. No obstante, también existe una tendencia (no estadísticamente significativa) hacia una mayor tasa de respuesta en los subgrupos de alto riesgo y sexo femenino (tabla 2).

Las menores tasas de respuesta las obtuvieron los pacientes de sexo masculino, heterocigotos C282Y y mayores de 60 años (tabla 2). En los varones podría explicarse por la mayor masa eritrocitaria, pero, de manera general, podrían existir factores medioambientales u otras enfermedades que estuvieran interfiriendo con los resultados o elevando falsamente los valores analíticos; aspectos que escapan al objetivo de este trabajo.

Al investigar las posibles causas de falta de respuesta en nuestra serie, nos encontramos con las siguientes circunstancias limitantes: 4 pacientes con mala adherencia terapéutica; 2 pacientes cuyos malos accesos venosos y comorbilidad forzaron la suspensión de las sesiones de EA y el inicio de quelantes orales *off-label* antes de alcanzar el objetivo terapéutico; un paciente con mala tolerancia hemodinámica a la técnica a pesar de disminuir el volumen procesado, y en el cual se decidió suspender las EA tras la aparición de un síncope vasovagal, e iniciar tratamiento con quelantes del hierro; y, por último, un paciente que en el momento de la recogida de datos había iniciado recientemente (un mes) las sesiones de EA. Cabe destacar que los pacientes que no alcanzaron respuesta solo recibieron una sesión menos que los que la alcanzaron.

Las limitaciones inherentes a este estudio descriptivo de práctica clínica habitual radican en la imposibilidad de comparar

los resultados de los pacientes tratados con EA frente a un grupo de similares características y misma población no sometidos a tratamiento alguno o con flebotomía; no obstante, tiene la fortaleza de ser un registro prospectivo del escenario de tratamiento actual en nuestro medio y que potenció la elaboración del protocolo de seguimiento en nuestro centro.

En síntesis, la EA, a pesar de cualquier efecto adverso, es una herramienta terapéutica efectiva, segura y con importantes ventajas en la rapidez de la depleción férrica, que puede evitar la progresión de la enfermedad, mejorar el pronóstico y prevenir complicaciones infecciosas. Hay que resaltar su especial eficacia en los pacientes homocigotos compuestos C282Y de alto riesgo que no responden a las flebotomías. Los datos referidos justifican, en nuestra opinión, la realización de estudios prospectivos aleatorizados y controlados para poder determinar fehacientemente los datos observados.

Conflicto de intereses

Ninguno para este artículo.

El Dr. José Antonio García-Erce ha recibido ayudas para la asistencia a un congreso científico por Cobe-Caridian.

Agradecimientos

Al Dr. Pérez-Lungmus, la Dra. Cortes, el Dr. Pison y a todo el personal del banco de sangre y la Unidad de Aféresis del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Bibliografía

- Siddique A, Kowdley KV. Review article: The iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:876-93.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53:3-22.
- Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood.* 2010;116:317-25.
- Gan EK, Powell LW, Olynyk JK. Natural history and management of HFE-hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 2011;31:293-301.
- Castillo-Rueda A, Khosravi-Shahi P. Papel del hierro en la interacción entre el huésped y el patógeno. *Med Clin (Barc).* 2010;134:452-546.
- Szczepiorowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—Evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25:83-177.
- Fernández-Mosteirín N, Salvador-Osuna C, García-Erce JA, Orta E, Pérez-Lungmus G, Giralt M. Comparison between phlebotomy and erythrocytapheresis of iron overload in patients with HFE gene mutation. *Med Clin (Barc).* 2006;127:409-12.
- Rombout-Sestrienkova E, Nieman F, Essers B, van Noord P, Janssen M, van Deursen C, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: Results from a randomized trial. *Transfusion.* 2012;52:470-7.
- García-Erce JA, Muñoz M, Bisbe E, Sáez M, Solano V, Beltrán S, et al. Predeposit autologous donation in spinal surgery: A multicentre study. *Eur Spine J.* 2004;13 Suppl 1:S34-9.
- Kohan A, Niborski R, Daurich J. Erythrocytapheresis with recombinant human erythropoietin in hereditary hemochromatosis therapy: A new alternative. *Vox Sang.* 2000;79:40-5.
- Muncunill J, Vaquer P, Galmés A. In hereditary hemochromatosis, red cell apheresis removes excess iron twice as fast as manual whole blood phlebotomy. *J Clin Apher.* 2002;17:88-92.
- Pérez-Aguilar F. Nuevos conceptos patogénicos sobre hemocromatosis hereditaria. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:358-65.
- Shaheen N, Silverman L, Keku T, Lawrence L, Rothblat E, Martin C, et al. Association between hemochromatosis (HFE) gene mutation carrier status and the risk of colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:154-9.
- Mariani R, Pelucchi S, Perseglin P. Erythrocytapheresis plus erythropoietin: An alternative therapy for selected patients with hemochromatosis and severe organ damage. *Haematologica.* 2005;90:171-8.
- Osborne N, Gurrin L, Allen K, Constantine C, Delatycki M, McLaren C, et al. HFE C282Y homozygotes are at increased risk of breast and colorectal cancer. *Hepatology.* 2010;51:1311-8.

Therapeutic leukapheresis: 9-year experience in a University Hospital

Ingrid M. Parra Salinas¹, Victoria P. González Rodríguez¹, José A. García-Erce²

¹Haematology Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza; ²Haematology Department, San Jorge Hospital, Huesca, Spain

Background. Hyperleucocytosis is associated with higher morbidity and mortality related to possible development of leucostasis, tumour lysis syndrome and/or disseminated intravascular coagulation. There is insufficient evidence of the need for leukocytapheresis during early treatment of hyperleucocytosis, and its efficiency remains controversial, although leucoreduction is a measure that can prevent adverse events and death. The aim of this study was to analyse the safety and effectiveness of therapeutic leukocytapheresis and its influence on early mortality in our case series, adjusted to independent mortality risk factors described in the literature.

Materials and methods. This was a retrospective review (June 2003-June 2012) of procedures carried out for the treatment of hyperleucocytosis at the Haematology and Haemotherapy Service of Miguel Servet University Hospital. The patients' data and technical information were prospectively registered for each leukocytapheresis session.

Results. Thirteen patients underwent a total of 27 leukocytapheresis procedures. After an average of two sessions, a statistically significant drop in the initial leucocyte counts was observed ($p < 0.01$), as well as a relevant drop in lactate dehydrogenase levels. The only analytical value statistically related to early mortality in univariate analysis was initial creatinine level greater than 1.2 mg/dL ($p = 0.012$, OR=2.5).

Discussion. Despite the small size and limited homogeneity of our case series, we can conclude that leukocytapheresis is a safe and effective therapeutic measure for leucoreduction in haematological pathologies of any lineage, particularly in patients without acute myeloid leukaemia. Patients with acute myeloid leukaemia had worse outcomes within 6 months of having finished leukocytapheresis sessions, as well as in terms of mean global survival and mean time of mortality. However, global mortality rates were similar in patients with or without acute myeloid leukaemia.

Keyword: hyperleucocytosis, leukocytapheresis, leucoreduction, leucostasis.

Introduction

Hyperleucocytosis is arbitrarily defined as a leucocyte count greater than $100 \times 10^9/L$, and typically appears in some haematological neoplasms¹. Hyperleucocytosis implies higher rates of morbidity and mortality related to the possible development of leucostasis, tumour lysis syndrome and/or disseminated intravascular coagulation². The number of leucocytes necessary for leucostasis changes with each pathology, owing to, among other factors, different morphological, molecular and plasticity characteristics of the blast cells¹, as well as the capacity of endothelial cell to release cytokines. In acute myeloid leukaemia (AML), leucostasis appears at leucocyte counts above $100 \times 10^9/L$, and severe symptoms appear above $400 \times 10^9/L$ in acute lymphoblastic leukaemia; however, symptoms do not appear in chronic lymphoid leukaemia until the leucocyte count exceeds $500 \times 10^9/L$ - $1,000 \times 10^9/L$ ³.

Hyperleucocytosis mainly affects the central nervous system and respiratory system. There may

be gastrointestinal symptoms, but these are less frequent³. Leucoreduction is a measure to prevent adverse events and death caused by hyperleucocytosis, since it influences cell differentiation in the bone marrow by increasing the proportion of blast cells in S-phase, a fact that translates into increased efficiency of certain antineoplastic agents such as cytarabine and methotrexate¹.

Although the technical foundations for performing leukocytapheresis (LCP) were laid more than 20 years ago, there is insufficient evidence about its use in the early treatment of leukaemia with hyperleucocytosis⁴. In addition, the efficiency of LCP remains controversial⁴. The invasive and risky nature of this technique, the need for experienced staff and, in some cases, central venous access, as well as the additional costs and limited scientific evidence proving its effectiveness with regards to global long-term survival are reasons why some centres prefer more conventional treatment in asymptomatic and paediatric patients^{4,6}.

However, the clinical guidelines for therapeutic apheresis of the American Society for Apheresis (ASFA)² support the routine implementation of LCP in cases of hyperleucocytosis secondary to acute myeloid leukaemia (AML) with signs of leucostasis (ASFA indication level I, evidence level 1B), whereas the evidence for efficacy of prophylactic LCP use in acute lymphoblastic leukaemia is controversial (indication level III, evidence level 2C). The Spanish Apheresis Group (*Grupo Español de Aféresis*, GEA), Spanish Society of Blood Transfusion (*Sociedad Española de Transfusión Sanguínea*, SETS) and Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (*Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia*, SEHH) recommend LCP in cases of hyperleucocytosis with leucostasis in their document, "Urgent indications for therapeutic apheresis".

Non-randomised and prospective studies have examined the benefits of LCP in patients with hyperleucocytosis. There are many published retrospective analyses proving that LCP, combined with chemotherapy, reduces early mortality without influencing the long-term prognosis^{4,7,9}, although the short-term benefit was not found in some other studies¹⁰⁻¹².

The aim of this study was to analyse the safety and effectiveness of therapeutic LCP as a leucoreduction strategy and its influence on early mortality in our case series, adjusted to the independent mortality risk factors described in the literature.

Materials and methods

We retrospectively reviewed LCP procedures carried out over a period of 9 years (June 2003 to June 2012) for the treatment of hyperleucocytosis at the Haematology and Haemotherapy service of a level IV 1,200-bed hospital, a reference centre for related allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Data were obtained from patients' clinical histories and electronic medical records (Intranet, Modulab, Netbank, Izasa®, Zaragoza, Spain). Data were registered prospectively at each LCP session in the transfusion unit, to ensure that there was no loss of data. In our centre, we considered starting LCP in patients with a leucocyte count greater than $100 \times 10^9/L$, or at development of symptoms of leucostasis.

Demographic, clinical, analytical and technical variables were reviewed. Tumour lysis syndrome was defined on the basis of the following criteria: hyperkalaemia, hyperuricaemia, hyperphosphataemia, hypocalcaemia and uraemia¹³. Early mortality was defined as death within the first 14 days after diagnosis.

Procedure

To perform LCP according to our centre's protocol, all patients required a central catheter for blood extraction and return, and a peripheral venous access for fluid

replacement and administration of medications. The COBE® Spectra™ LRS (Barcelona, Spain) continuous flow system was used. The collection speed is calculated by the system's programme using its configuration for leucoreduction, taking into account the data introduced for each patient (leucocyte count, weight and size). The volume that is normally processed is 1.5-2 blood volumes in adults and 3-3.5 volumes in children. The anticoagulant used is acid-citrate-dextrose solution A (ACD-A), and the blood/anticoagulant ratio ranges between 13:1 and 15:1. At the beginning of each session, two 10-mL vials of 10% intravenous calcium gluconate are administered prophylactically, by continuous infusion. In the case of symptomatic hypocalcaemia, another 10-mL vial is administered orally. In cases in which volume replacement is required, this is achieved with Human Albumin Grifols® 5% (Barcelona, Spain).

Statistical methods

We performed descriptive analyses of all variables, determining the frequencies and percentages for qualitative variables and measures of central tendency (average±standard deviation) for quantitative variables. Relationships between quantitative variables and categorical and quantitative variables were determined by applying the Student's *t*-test. Mortality rates were obtained by means of Kaplan-Meier curves. P values less than 0.05 were considered statistically significant. We used SPSS version 18 software (IBM, Zaragoza, Spain) for the statistical analyses.

Results

During the 9 years reviewed, LCP procedures were performed on 13 patients, with an average age of 53 years (range, 7-80 years) (Table 1). The most frequent diagnosis was acute leukaemia: of the nine patients (69.2%) with this condition, six had *de novo* leukaemia, two had secondary leukaemia and one had AML in first relapse after haematopoietic stem cell transplantation. The remaining pathologies were two cases of chronic myelomonocytic leukaemia, one case of myelofibrosis and one case of T-cell prolymphocytic leukaemia. Poor-prognosis cytogenetic features were present in three of the 13 patients.

With respect to clinical manifestations among symptomatic patients, the most frequent symptoms were respiratory (46.2%), as shown in Table 1. There was only one case of tumour lysis syndrome after the LCP procedure. This coincided with the beginning of chemotherapy in a patient with persistent leucocytosis, despite 60% leucoreduction achieved by LCP. We observed more symptoms (mainly respiratory) at disease debut, as well as tumour lysis syndrome, in patients without AML, despite the fact that most of AML cases were of the monocytic (M4 or M5) type.

Table 1 - Clinical and analytical characteristics of patients, by diagnosis.

Pt	Age/ gender	Diagnosis	Clinical features	Leucocytes before LCP ($\times 10^9/L$)	Leucocytes after LCP ($\times 10^9/L$)	HU	CT schema	Disease state within 6 months after LCP	Time of death (days after LCP)
1	49/W	CT-related AML (M4)	F	240.9	47.8	No	ICE	MRD	Alive
2	44/M	1 st relapse after allogeneic HSCT for AML (M4)	No	263.9	54.6	Yes (before LCP)	ICE	2 nd Relapse	368
3	64/M	AML (M4)	F	117.4	84.3	No	ICE	Deceased	10
4	61/M	AML (M4)	No	179	72.6	No	ICE	Deceased	77
5	29/W	AML (M4)	No	136	50.1	No	ICE	PR	163
6	7/W	AML (M5)	D	264.2	113.7	No	AIE SHOP- AML/2007	Deceased	56
7	18/W	T-cell ALL	R	390	47.8	Yes (after LCP)	PETHEMA 2003/AR	CR	Alive
8	51/M	Type 1 CMML	R, D, TLS	412	275	Yes	No	Deceased	8
9	59/M	Biphenotypic and bilineal AL	TLS with CT	200	112	No	ICE	CR	725
10	77/M	T-cell prolymphocytic leukaemia	R	394.9	123	No	COP	PR	1306
11	64/M	Type 1 CMML	R and D	198.9	155.8	Yes	No	AML (M4) progression	360
12	53/M	MF after ET	F and R	136.9	57.5	No	MP	Deceased	99
13	80/W	Ambiguous lineage leukaemia after ET and PV	R and TLS	323.5	44.2	Yes (before LCP)	No	Deceased	1

Pt: patient; M: man; W: woman; CT: chemotherapy; HU: hydroxyurea; LCP: leukocytapheresis; AML: acute myeloid leukaemia; ALL: acute lymphoblastic leukaemia; CMML: chronic myelomonocytic leukaemia; HSCT: haematopoietic stem cell transplantation; MF: myelofibrosis; ET: essential thrombocytosis; PV: polycythemia vera; R: respiratory; F: fever; D: digestive; TLS: tumour lysis syndrome; PETHEMA 2003/AR: 2003 High Risk ALL protocol, Spanish Programme for the Study and Treatment of Malignant Haemopathologies; ICE: idarubicin, cytarabine, etoposide; COP: cyclophosphamide, vincristine, prednisone; MP: melphalan, prednisone; AIE: cytarabine, idarubicin, etoposide; SHOP-AML/2007: 2007 AML treatment protocol, Leukaemia Working Group of the Spanish Paediatric Haematology and Oncology Society; CR: complete remission; MRD: minimal residual disease; PR: partial remission.

The mean initial leucocyte count was $240.2 (\pm 120.4) \times 10^9/L$, which reduced to $95.2 (\pm 65) \times 10^9/L$ at completion of all LCP sessions. A statistically significant global drop in initial leucocyte counts was observed ($p < 0.01$, 95% CI 80.1-209.8) after an average of two LCP sessions; the average decrease was $145 (\pm 107.3) \times 10^9/L$ (60.4% with respect to the initial counts), as shown in Figure 1. There were no relevant variations in creatinine levels (before LCP: 1.28 ± 0.7 mg/dL; after LCP: 1.27 ± 0.8 mg/dL). However, a substantial drop of 51.8% in lactate dehydrogenase (LDH) levels was seen ($1,142.7 \pm 550$ U/L vs 609.6 ± 534.2 U/L), as shown in Figure 2. No important differences in leucoreduction rate were observed when comparing diagnosis, age or disease state within 6 months of ending LCP.

Patients without AML had higher initial leucocyte counts and haemoglobin, haematocrit and creatinine values, but lower initial LDH levels. AML patients had greater reductions in LDH (62.35% vs 33.38%), but decreases in leucocyte count were similar in both groups (64.78% in AML patients and 61.85% in the remaining patients). Declines in initial leucocyte counts were statistically significant in both groups ($p = 0.005$ for AML patients and $p = 0.004$ for other cases) (Table II).

Five (38.5%) patients were transfused before beginning LCP, and 11 patients were transfused during the LCP procedure (6 required red blood cell transfusions, 2 platelet transfusions and 2 both red blood cell and platelet transfusions). Haemoglobin values fell an average of 0.5 g/dL, haematocrit decreased by 1.8% and platelet counts dropped an average of $86 \times 10^9/L$.

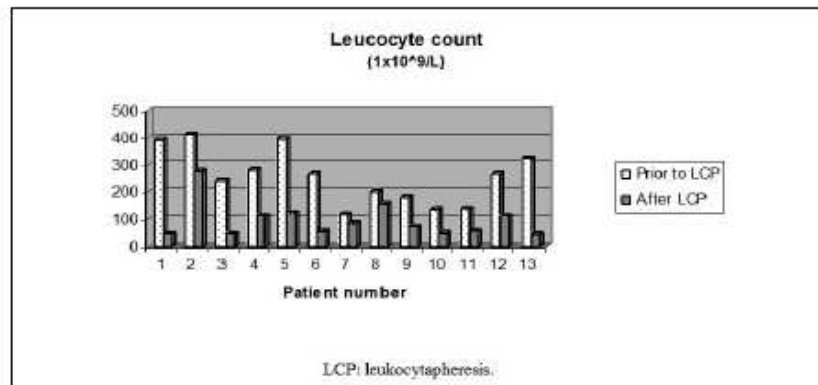


Figure 1- Leucocyte count prior to and after leukocytapheresis.

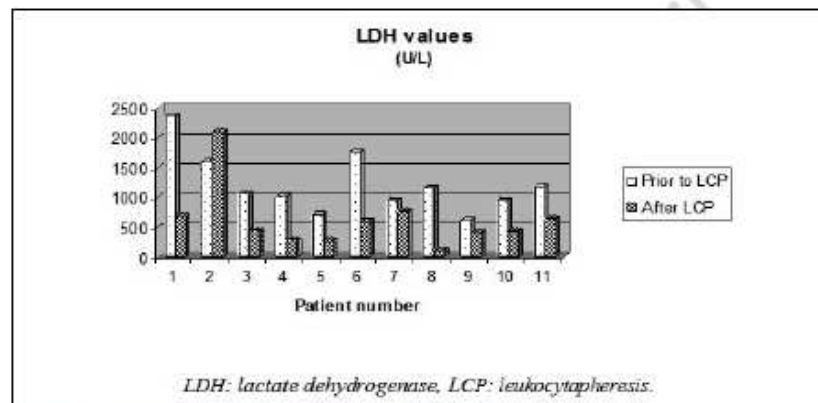


Figure 2 - LDH levels prior to and after leukocytapheresis.

Regarding independent risk factors for early mortality (dyspnoea, initial creatinine greater than 1.2 mg/dL and initial LDH levels greater than 1,000 U/L)², no patients presented these three factors concurrently. The only analytical parameter statistically related to early mortality in the case series in univariate analysis was an initial creatinine level greater than 1.2 mg/dL ($p=0.012$, $OR=2.5$, 95% CI 0.855-7.3) (Tables I and III). Despite the fact that patients without AML had neoplasms with worse prognosis and more risk factors for mortality (Table II), they had better outcomes within 6 months after having finished the LCP sessions, and a longer time to death. However, global mortality rates were similar for both groups (83.3% for AML patients, and 85.7% for the remaining patients).

Before beginning LCP, two patients received hydroxyurea therapy, with an average dose of 2 g/day (1-3 g/day). Nine patients (69.2%) received induction chemotherapy (Table I). Rasburicase was administered to three patients in the case series before the start of chemotherapy.

Apheresis techniques

Each patient underwent an average of two (range, 1-4) LCP sessions. Average body weight in the case series was 63 kg (range, 28-84.5 kg). In each session, 1.5 (range, 1.5-2) whole blood volumes were processed, equivalent to 4,095 mL (range, 1820-5492.5 mL), and the average replacement volume was 951 mL (range, 441-1912.3 mL). Most patients (61.5%) began LCP between 24-48 hours after diagnosis, with the mean being 1.92 ± 1.3 days (range, <24 hours-5 days). Patients without AML required two or more LCP sessions, whereas AML patients received one or more sessions.

Twenty-seven LCP sessions were performed during the period reviewed. Technique-related adverse events were observed in seven sessions (25.9%). The most frequent adverse event was hypotension (2 sessions), with the remainder including dizziness, bradycardia, perioral paraesthesia, and problems with catheter flow and return pressure. None of these events was severe, but on one occasion (hypotension) the session was cancelled at the

Table II - Results in patients with AML vs patients with other haematological neoplasms.

	AML	Other diseases
Patients (n)	6	7
Age (years)	46.5 (7-65)	59 (18-80)
Gender (n, M/W)	3 M / 3 F	5 M / 2 F
Diagnosis (n)	<i>De novo</i> : 4 Secondary to CT: 1 Relapse: 1	<i>De novo</i> : 3 Progression: 2 Chronic: 2
Current status*	Alive: 1 Deceased: 5	Alive: 1 Deceased: 6
Symptoms at disease onset (n)	Asymptomatic: 3 Fever: 2 Abdominal pain: 1	Asymptomatic: 1 Respiratory: 4 Respiratory and abdominal pain: 1 Fever and respiratory: 1
Tumour lysis syndrome (n)	None	3
Initial WBC count ($\times 10^9/L$)	200.2 \pm 65.1	305.3 \pm 105.8
WBC count after LCP ($\times 10^9/L$)	70.5 \pm 25.5	116.5 \pm 81.8
Initial LDH levels (U/L)	1155.4 \pm 411.5	1133.7 \pm 664.4
LDH levels after LCP (U/L)	435 \pm 213.7	755.2 \pm 691.7
Decrease in WBC count ($\times 10^9/L$)	129.7 \pm 67.2	188.8 \pm 111.7
Decrease in LDH levels (U/L)	720.4 \pm 397.9	510.7 \pm 716.3
Risks factors (n):		
Over 60 years old	2	3
Start of LCP 48 h after diagnosis	2	2
Poor prognosis pathologies	1	3
Poor prognosis cytogenetics	2	1
Initial WBC count $\geq 300 \times 10^9/L$	0	4
Initial LDH level $\geq 1,000 U/L$	4	3
Initial creatinine above 1.2 mg/dL	1	4
Presence of dyspnoea	0	5
No HU therapy before LCP	5	3
Disease state within 6 months after LCP*	Deceased: 3 Second relapse: 1 PR: 1 MRD: 1	Deceased: 3 CR: 2 PR: 1 Progression: 1
Time of death**	77 (10-368)	229.5 (1-1306)
Mean global survival (months)	14.8 \pm 6.3	20.8 \pm 8.3

M: man, W: woman, CT: chemotherapy, WBC: white blood cells, LDH: lactate dehydrogenase to the caption HU: hydroxyurea, LCP: leukocytapheresis, PR: partial response, MRD: minimal residual disease.
* Status at the end of follow up; ** Median days after LCP.

request of the patient, despite recovery of blood pressure. No predominance of adverse effects was seen according to gender, pathology or age range. Technique-related adverse events were more common in AML patients (n=4, 66.7% vs n=1, 14.3% in the other patients).

The mean follow-up time of the patients was 45.2 \pm 30.7 months (range, 4.2-109.9), with a global mortality rate of 11 (84.6%) patients by the end of the study. Most deaths were of infectious origin (53.8%): septic shock in four patients and pneumonia in three. The remaining causes of death were: pulmonary leucostasis (n=1; according to the death report, despite normalised leucocyte count after LCP, 48 hours before death), fulminant liver failure of multifactorial origin (n=1), brain haemorrhage (n=1) and second relapse of AML after haemopoietic stem cell transplantation (HSCT) (n=1). The mean survival of the whole series was 18.3 \pm 6.3 months. Early mortality rates were higher in patients without AML (28.6% vs 16.6% for AML), but mean global survival was higher in these latter patients (20.8 \pm 8.3 months vs 14.8 \pm 6.3 months for patients with AML) (Table II).

Discussion

In terms of diagnoses, clinical presentation of leucostasis and causes of death, the characteristics of our case series are similar to those of other published studies^{4,5,7-12,14-16}. However, the low frequency of neurological^{8,10,11,14,15} or haemorrhagic^{7,16} symptoms secondary to leucostasis in our patients is noteworthy. This might be due to the promptness of LCP completion by our team. No important adverse events related to the technique were observed, despite the fact that we were mostly treating patients with serious disorders.

It is, however, important to clarify that insertion of a central catheter and use of a two- or three-lumen catheter may not be necessary for LCP done at other centres, if the patient has appropriate peripheral venous access. This is because one or two LCP processes are normally carried out, and the flows used are low. At our centre, we implant such devices because our patients will need chemotherapy to ensure effectiveness of the procedure.

The global survival of the AML patients in our series (14.8 months) was longer than that in other studies^{5,7,8} (6.5 months, 10.5 months and 10 days, respectively), with no important differences observed with respect to age, diagnosis or risk factors among these patients and ours. However, it is important to clarify that none of the AML patients in our series had tumour lysis syndrome. The chemotherapy schema, analytical values and technical characteristics of our case series are similar to those published by other centres^{4,8,14}.

We did not find statistically significant differences in early mortality rates and mortality within 6 months,

Table II - Mortality rates adjusted to risk factors.

Studied risk factors	Mortality within 2 weeks			Mortality within 6 months		
	Living	Deceased	p-value	Living	Deceased	p-value
Older than 60 years	3	2 (40%)	0.252	0	5 (100%)	0.224
Beginning LCP 48 h after diagnosis	2	2 (50%)	0.913	1	3 (75%)	0.522
Pathologies with poor prognosis*	4	0 (0%)	0.913	1	3 (75%)	0.522
Cytogenetics with poor prognosis**	2	1 (33.3%)	0.279	0	3 (100%)	0.4
Initial leucocyte count above 300×10 ⁹ /L	2	2 (50%)	0.125	1	3 (75%)	0.522
Initial LDH level above 1,000 U/L	5	2 (28.6%)	0.735	2	5 (71.4%)	0.190
Initial creatinine level above 1.2 mg/dL	2	3 (60%)	0.012	0	5 (100%)	0.224
Presence of dyspnoea	3	2 (40%)	0.835	1	4 (80%)	0.715
No hydroxyurea before LCP	7	1 (12.5%)	0.252	3	5 (62.5%)	0.429

LCP: leukocytapheresis. LDH: lactate dehydrogenase.

*Pathologies with poor prognosis were defined as: relapsed disease or chronic disease transformed into acute disease or polymorphocytic leukaemia.

**Cytogenetics with poor prognosis was defined as: complex karyotype, F11.3-ITD AML.

with respect to age, pathology, cytogenetics, presence of dyspnoea, leucocyte count, LDH level, hydroxyurea use or time interval between diagnosis and the start of LCP sessions.

The early mortality rate in our case series (23%) is similar to those published by Tan *et al.*⁴ (28%) and Bug *et al.*⁷ (25%). But early mortality in our AML cases was lower (28.57%) than the rates published by Chang *et al.*¹⁰ and De Santis *et al.*⁹ (33% and 46%, respectively). Early LCP completion did not prove to be either a prognostic factor or a response predictor. The effect of cytoreductive chemotherapy prior to LCP could not be properly assessed, because it was received by only two of the patients in our case series. Factors found to be predictive of early mortality in other case series were not statistically significant in univariate analysis in our series, except for initial creatinine levels, which could have been influenced by our small sample size. However, in three of the five patients who received hydroxyurea therapy, the survival rate was over 360 days, which may be attributable to synergy between LCP, hydroxyurea and chemotherapy, although establishing the influence of each of these factors on the survival rate is beyond the scope of this article.

When comparing results in patients with AML vs those with other haematological malignancies, we can conclude that the former had worse outcomes within 6 months after having finished LCP sessions, as well as in terms of mean global survival and mean time of mortality.

We cannot estimate the incidence of hyperleucocytosis at our centre because this is not registered systematically. However, the approximate frequency is at least one case per year. A limitation of our service is that all LCP sessions must be carried out on weekdays because there is a lack of experienced staff available for urgent

procedures. The small number of cases in our centre does not justify the creation of such a team. However, two important aspects must be taken into account. Firstly, all the cases in which therapeutic apheresis techniques (plasma replacement and cytapheresis) are indicated, and secondly, the possibility of major deterioration in the patient's condition or decreased possibility of treatment response, if these procedures are delayed. These points are examined further in the document mentioned above, "Urgent indications for therapeutic apheresis" by GEA, SEHH and SETS.

Despite the small size and limited homogeneity of our case series, our results lead us to conclude that LCP is a safe and effective therapeutic method of leucoreduction in haematological pathologies of any lineage, particularly in patients without AML. In most cases, after an average of two sessions, significant decreases in leucocyte count and LDH level are achieved. The reduction of LDH can be interpreted as a consequence of reduction in tumour burden and/or tumour lysis syndrome. A multicentre, randomised trial is needed to confirm our conclusions.

Acknowledgements

We thank Dr. Juan Gimeno Lozano, the nursing and assistant staff in the Apheresis and Transfusion Medicine Unit. We also thank Dr. Eduardo Muñoz Díaz and the Spanish Society of Blood Transfusion (*Sociedad Española de Transfusión Sanguínea* - SETS) for revision of the paper.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest regarding this article.

Dr. José Antonio García-Erce received a grant from Cobe-Caridian to attend a science congress.

References

- 1) Ganzel C, Becker J, Mintz PD, et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev* 2012; **26**: 117-22.
- 2) Szczepiorkowski ZM, Winters JF, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; **25**: 83-177.
- 3) Jain R, Bansal D, Marwaha RK. Hyperleukocytosis: emergency management. *Indian J Pediatr* 2013; **80**: 144-8.
- 4) Tan D, Hwang W, Goh YT. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukaemias. The experience of a tertiary institution in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; **34**: 229-34.
- 5) Nelson S, Bruggers C, Kurtzberg J, Friedman HS. Management of leukemic hyperleukocytosis with hydration, urinary alkalinization, and allopurinol. Are cranial irradiation and invasive cytoreduction necessary? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; **15**: 351-5.
- 6) Oñoro G, Salido A, Martínez I, et al. Leukoreduction in patients with severe pertussis with hyperleukocytosis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; **31**: 873-6.
- 7) Bug G, Anargyrou K, Torsten T, et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion* 2007; **47**: 1843-50.
- 8) Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, et al. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma* 2011; **42**: 67-73.
- 9) De Santis GC, De Oliveira LC, Romano LG, et al. Therapeutic leukapheresis in patients with leukostasis secondary to acute myelogenous leukemia. *J Clin Apher* 2011; **26**: 181-5.
- 10) Chang MC, Chen TY, Thng JL, et al. Leukapheresis and cranial irradiation in patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia: no impact on early mortality and intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2007; **82**: 976-80.
- 11) Porcu P, Danielson CE, Orazi A, et al. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukaemias: lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate. *Br J Haematol* 1997; **98**: 433-6.
- 12) Thébaud A, Thomas X, Belhabri A, et al. Impact of preinduction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Ann Hematol* 2000; **79**: 501-6.
- 13) Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons J. *Hematología Clínica*. 5^a edition. Elsevier, Madrid Spain; 2007.
- 14) Chekol S, Bhatnagar B, Gojo I, Hess JR. Leukapheresis for profound hyperleukocytosis. *Transfus Apher Sci* 2012; **46**: 29-31.
- 15) Shafique S, Bona R, Kaplan A. A case report of therapeutic leukapheresis in an adult with chronic myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis and leukostasis. *Ther Apher Dial* 2007; **11**: 146-9.
- 16) Ranganathan S, Sesikeran S, Gupta V, Vanajakshi. Emergency therapeutic leukapheresis in a case of acute myeloid leukemia M5. *Asian J Transfus Sci* 2008; **2**: 18-9.

Arrived: 13 November 2013 - Revision accepted: 17 November 2013

Correspondence: Gutierrez Mellado
Street number 21, 4thB
50009 Zaragoza, Spain
e-mail: ingodmps@gmail.com

4. Recambio plasmático terapéutico

4.1. Recambio plasmático terapéutico en patologías nefrológicas

NEFRO 453 1-4

ARTICLE IN PRESS

NEFROLOGIA 2017;xx(x):xxx-xxx



Carta al Director

Seguridad de los recambios plasmáticos terapéuticos en la lesión renal aguda secundaria a vasculitis

Safe of plasma exchange in acute renal failure secondary to vasculitis

Señor director,

Los recambios plasmáticos terapéuticos (RPT) están indicados como tratamiento coadyuvante, en los casos de lesión renal aguda (LRA) grave secundaria a vasculitis¹⁻⁷. Su beneficio se ha objetivado tanto en la fase aguda de estas enfermedades como durante el primer año, reduciendo la tasa de dependencia dialítica del 60 al 40%^{3,5}.

A pesar del beneficio demostrado en diversas patologías, las técnicas de aféresis

terapéutica han tenido una aplicación limitada durante años. Esto podría explicarse, entre otras cosas, debido a la dificultad técnica del procedimiento, la rápida recurrencia de algunas de las enfermedades en las cuales se emplean, así como a la escasez de meta-análisis y estudios controlados y aleatorizados que avalen su utilidad y en cambio, a una serie de artículos con conceptos no actualizados sobre su eficacia, seguridad y costes.

Cómo citar este artículo: Parra Salinas IM, Arnaudas Casanova L, Blasco Forcén A, González Rodríguez VP, García-Erce JA. Seguridad de los recambios plasmáticos terapéuticos en la lesión renal aguda secundaria a vasculitis. Nefrología 2017. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.12.001>

Comentamos a continuación los resultados de un estudio unicéntrico, descriptivo, longitudinal y de una base prospectiva, de pacientes con LRA secundaria a vasculitis, tratados mediante RPT en el servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. La gravedad de la lesión renal aguda se clasificó según la escala AKIN (Acute Kidney Injury Network) y los criterios RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney Disease risk, Injury).

Se analizaron 13 casos, 7 eran mujeres, con una mediana de edad de 67.7 años. El 92.3% tenía una comorbilidad alta (índice de Charlson >4). Más del 60% de los casos correspondían a indicaciones tipo I o II de las guías de la Sociedad Americana de Aféresis². Todos los casos precisaron soporte con diálisis pero solo en 4 se realizó de manera urgente y antes del inicio de los RPT (estos 4 presentaban

valores séricos de creatinina > 6.8 mg/dL).

Las demás características de la serie se exponen en la tabla 1.

La tasa de respuesta al mes de haber finalizado los RPT fue del 38.5%. Los valores de creatinina sérica menores a 5.8 mg/dL se relacionaron con mejores respuestas ($p=0.032$, RR: 0.16, IC95% [0.02-1.03]), coincidiendo con bibliografía publicada de series mayores²⁻⁶.

A nivel analítico, se objetivaron descensos significativos en los valores de creatinina sérica ($p=0.005$), filtrado glomerular ($p=0.003$) y proteinuria en muestra simple de orina ($p=0.045$). También se objetivó, descenso de los valores de plaquetas ($p=0.022$) y fibrinógeno ($p=0.037$), sin embargo, estos últimos hallazgos analíticos no se relacionaron con manifestaciones hemorrágicas.

Tabla 1. Características generales de la serie.

	<i>n</i> (%)
Diagnósticos:	
Brote de GNRP asociada a ANCA	<i>n</i> = 4 (30,6)
Poliangeitis granulomatosa	<i>n</i> = 3 (23,1)
Enfermedad por Ac anti-MBG	<i>n</i> = 2 (15,4)
Brote de GN no asociada a ANCA	<i>n</i> = 2 (15,4)
Nefropatía Schönlein-Henoch	<i>n</i> = 1 (7,7)
Crioglobulinemia esencial	<i>n</i> = 1 (7,7)
Indicación según guías ASFA:	
Indicación I:	
GNRP asociada a ANCA con DD (1A)	<i>n</i> = 3 (23,1)
Poliangeitis granulomatosa con DD (1A)	<i>n</i> = 2 (15,4)
Poliangeitis granulomatosa con HAD (1C)	<i>n</i> = 1 (7,7)
Enfermedad por Ac anti-MBG con HAD (1C)	<i>n</i> = 1 (7,7)
Indicación II:	
Crioglobulinemia esencial grave (2A)	<i>n</i> = 1 (7,7)
Indicación III:	
Enfermedad por Ac anti-MBG con DD (2B)	<i>n</i> = 1 (7,7)
Nefropatía Schönlein-Henoch (2C)	<i>n</i> = 1 (7,7)
GNRP asociada a ANCA con ID (2C)	<i>n</i> = 1 (7,7)
Fuera de indicación:	
GN no asociada a ANCA	<i>n</i> = 2 (15,4)
Hallazgos histológicos en la biopsia renal:	
Presencia de semilunas	<i>n</i> = 8 (61,5)
Atrofia tubular	<i>n</i> = 6 (46,2)
Fibrosis	<i>n</i> = 6 (46,2)
No disponible (otro centro)	<i>n</i> = 2 (15,4)

Tabla 1 (continuación). Características generales de la serie.

	n (%)
Clasificación AKIN:	
LRA I	$n = 0$
LRA II	$n = 1$ (7,7)
LRA III	$n = 12$ (92,3)
Clasificación RIFLE:	
Risk	$n = 0$
Injury	$n = 1$ (7,7)
Failure	$n = 12$ (92,3)
Loss	$n = 0$
End stage Kidney Disease	$n = 0$
Tratamiento previo a RPT:	
Pulsos de MTP ^a	$n = 4$
Pulsos de MTP ^a y Cy	$n = 7$
Prednisona oral ^b	$n = 2$
Tratamiento concomitante con RPT:	
Bolus de Cy ^c + MTP	$n = 7$
Bolus de Cy ^c + prednisona	$n = 6$
Tratamiento posterior a RPT:	
Cy + prednisona	$n = 12$
Rituximab ^d	$n = 1$

Ac: anticuerpos, ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, AKIN: del acrónimo en inglés Acute Kidney Injury Network, Cy: ciclofosfamida, DD: dependencia dialítica, ID: independencia dialítica, FA: fuera de indicación, GN: glomerulonefritis, GNR: glomerulonefritis rápidamente progresiva, HAD: hemorragia alveolar difusa, MBG: membrana basal glomerular, MTP: metilprednisolona, RIFLE: Acrónimo en inglés de Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney Disease risk, Injury, RPT: recambios plasmáticos terapéuticos.

^a Dosis de los pulsos de metilprednisolona: 1 g/24horas, durante 3 días

^b Dosis de prednisona oral: 1 mg/kg de peso/día

^c Dosis de los bolus de ciclofosfamida: 300 a 1.000 mg/m² de superficie corporal

^d Dosis de Rituximab: tres dosis semanales de 375mg/m² de superficie corporal

En cuanto a la técnica de recambio plasmático, durante el procedimiento realizamos profilaxis de la hipocalcemia con Gluconato cálcico endovenoso, cuya administración se repite ante la aparición de síntomas. Y al final del mismo, y con el fin de prevenir la coagulopatía dilucional se administra de manera profiláctica vitamina K endovenosa. Los dispositivos utilizados, son separadores celulares de flujo continuo (Cobe Spectra® u Optia Spectra®, Terumo) con adenina-citrato-dextrosa formula A (ACD-A) como anticoagulante. Los accesos venosos centrales de los pacientes fueron, catéter hickman ($n=9$), shaldon ($n=2$) y femoral ($n=2$).

La mediana de días entre la sospecha clínica y el inicio de los RPT fue 10 (0-28). Se realizaron 6 sesiones (4-17) por paciente, con un volumen intercambiado de 3371 (2333 - 4759) mL, correspondiendo a 1-1.5 volemias. La reposición se hizo de manera estándar con albumina 5%.

De las 96 sesiones realizadas en total, hubo una (1.04%) con baja presión de acceso y 4 (4.1%) con complicaciones clínicas (prurito en 3 y en una fiebre), correspondiendo todas ellas a 2 pacientes (ver tabla 2). Ninguna de ellas fue grave y únicamente hubo que suspender una sesión ante la presencia de fiebre. Los pacientes que desarrollaron más complicaciones (clínicas y técnicas) tenían una cifra mayor de leucocitos previo al inicio de los RPT ($p=0.04$) y se les había realizado un mayor número de sesiones de RPT ($p=0.010$), consultar tabla 2. También se objetivó una mayor tasa de complicaciones en los RPT realizados antes del año 2010 (28.6% vs 0%), sin significado estadístico.

Es lógico pensar que a mayor número de sesiones, habrá un mayor número de eventos adversos relacionados con la técnica. Aun así, la frecuencia global de complicaciones en nuestra serie fue menor a la publicada en otros trabajos⁸⁻¹⁰. El hallazgo de una mayor cifra de leucocitos

iniciales en los pacientes con más complicaciones, se podría deber a una dosis inicial más alta de corticoesteroides, no obstante este dato no se pudo confirmar. Su relación con el desarrollo de complicaciones deberá estudiarse en series de mayor casuística.

El hecho de que nuestra tasa de complicaciones sea menor a la publicada, nos permite concluir que los RPT son una estrategia terapéutica segura en nuestro centro y nos anima a continuar con la realización de los mismos. Podríamos postular que las maniobras profilácticas que usamos, son las que están evitando su aparición.

Tabla 2. Características de los pacientes con y sin complicaciones.

Características	Pacientes con complicaciones n (%)	Pacientes sin complicaciones n (%)
Nº total de pacientes	2 (15.4)	11 (84.6)
Edad (años) ^a	72.6 (70.5-74.8)	67.5 (51.5- 79.9)
Sexo		
Mujeres	1 (50)	6 (54.5)
Hombres	1 (50)	5 (45.5)
Comorbilidad alta (IC>4)	2 (100)	10 (90.9)
Indicación según guías ASFA:		
Indicación tipo I	1 (50)	6 (54.5)
Indicación tipo II	0	1 (9.1)
Indicación tipo III	0	3 (27.3)
Fuera de indicación	1 (50)	1 (9.1)
Escala AKIN		
II	0	1 (9.1)
III	2 (100)	10 (90.9)
Escala RIFLE		
I	0	1 (9.1)
F	2 (100)	10 (90.9)
Tiempo hasta el inicio de los RPT (días) ^a	17 (17-17)	7 (0-28)
Número de sesiones ^a	12.5 (8-17)	6 (4-11)
Leucocitos antes de RPT ($\times 10^9/L$) ^a	20.1 (15.2-24.9)	10.3 (4.5-16.5)
Hemoglobina antes de RPT (g/dL) ^a	10.8 (9-12.7)	9.6 (7.9-13.1)
Plaquetas antes de RPT ($\times 10^9/L$) ^a	208.5 (136-281)	211 (101-440)
Creatinina sérica antes de RPT (mg/dL) ^a	5.9 (4.2-7.6)	6.2 (4.4-10.7)
pH antes de RPT ^a	7.41 (7.36-7.47)	7.37 (7.31-7.45)
Albumina antes de RPT (mg/dL) ^a	1.95 (1.9-2)	2.7 (2.1-3.6)

AKIN: del acrónimo Acute Kidney Injury Network, ASFA: Asociación Americana de Aféresis, HD: hemodiálisis, IC: Índice de Charlson, RPT: recambios plasmáticos terapéuticos, RIFLE: del acrónimo Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney Disease risk, Injury.

^aValores expresados en mediana (rango intercuartílico).

BIBLIOGRAFIA.

1. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(1): 177-84.
2. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith LA, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–338.
3. Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (9):CD003232.
4. Ara del Rey. Tratamiento de las vasculitis ANCA positivas. *NefroPlus* 2010; 3: 28-38.
5. de Luna G, Chauveau D, Aniort J, Carron PL, Gobert P, Karras A, et al. Plasma exchanges for the treatment of severe systemic necrotizing vasculitides in clinical daily practice: Data form the French Vasculitis Study Group. *J Autoimmun.* 2015; 65: 49-55.
6. Jayne D, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, et al. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180–8.
7. de Joode AA, Sanders JS, Smid WM, Stegeman CA. Plasmapheresis rescue therapy in progressive systemic ANCA-associated vasculitis: single-center results of stepwise escalation of immunosuppression. *J Clin Apher* 2014; 29(5): 266-72.
8. McLeod BC, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randels MJ, et al. Frequency of immediate adverse effect associated with therapeutic apheresis. *Transfusion* 1999; 39(3): 282-8.
9. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma Exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 817-27.

10. Rufino Hernández M, Escamilla Cabrera B, Álvarez Sosa D, García Rebollo S, Losada Cabrera M, Hernández Marrero D, et al. Patients treated with plasmapheresis: a case review from University Hospital of the Canary Islands. *Nefrología (Madr.)* 2011; 31: 415-34.

Treatment of Plasma Replacement Therapy Combined with Intravenous Immunoglobulin and Rituximab or Bortezomib for Acute Antibody Mediated Rejection in ABO-Compatible Kidney Transplant Recipients

This article was published in the following Scientific Open Access Journal:
Journal of Blood Disorders, Symptoms & Treatments

Received January 25, 2018; Accepted February 05, 2018; Published February 13, 2018

Ingrid Magnolia Parra Salinas^{1*}, Alex Gutierrez-Dalmau², Victoria Paz González Rodríguez³, Juan José Gimeno Lozano⁴, José Antonio Gracia Pina⁵, Francisco Javier Paul Ramos⁶ and José Antonio García-Erce³

¹Hematology Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

²Nephrology Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

³Blood Bank of Navarra, Spain

Abstract

Acute antibody mediated rejection (AAMR) is the principal immunological risk factor for the development of chronic graft dysfunction. The slow reversion of clinical symptoms due to delayed therapeutic effect and the long-term persistence of donor specific antibodies (DSA), are factors that significantly impede the improvement of results in AAMR. This study aims to analyze the response of episodes of AAMR treated with Plasma Replacement Therapy (PRT), and evaluate the safety of the technique.

Materials and Methods: Unicentric retrospective review (prospective database) of 16 patients with ABO compatible renal transplant AAMR, treated with PRT in conjunction with other therapies, over 5 consecutive years. Cases without DSA, absence of histological specific findings and/or low intensity C4d deposits (<2) were designated as suspected. Response (dialysis independence) was evaluated 30 days after terminating PRT.

Results: Median age was 42 years. All received intravenous immunoglobulin (IVIg). Six patients required dialysis. Eleven received rituximab (RTX) which, in seven cases, was in combination with methylprednisolone (MTP). Eleven patients achieved response (3 were suspicious cases). RTX in combination with MTP demonstrated better results ($p=0.034$). Patients with higher (≥ 4) Charlson Comorbidity Index demonstrated a certain tendency towards worse results ($p=0.077$). Out of the 118 sessions performed, 3 cases presented catheter related complications and 5 clinical complications. After a follow-up of 4.7 years, 81.3% of the patients were still alive, and graft survival was 50%. **Conclusions:** Combination therapy with PRT, IVIg, RTX and MTP demonstrated greater responses. PRT is a safe therapeutic procedure in our center, probably regarding our prophylactic measures (intravenous calcium gluconate administration at the beginning of the each session and intravenous vitamin K administration at the end of the procedure).

Keywords: Acute antibody mediated rejection, ABO compatible kidney transplantation, Humoral kidney rejection, Plasma exchange, Plasma therapy

Introduction

Acute antibody mediated rejection (AAMR) is the principal immunological risk factor for development of chronic graft dysfunction and predicts chronic allograft nephropathy, the latter being the main cause of graft loss during the first post-transplant year [1-8].

Advances in the definition of AAMR, in the evolution of plasma replacement techniques and knowledge of transplant immunology [9] have not been accompanied by efficacious therapeutic strategies. Following current treatment guidelines, up to 80% of cases achieve a response, however it is still poor in episodes occurring 3-6 months after transplant (late AAMR) [3,4,9]. On the other hand, the slow reversion of clinical symptoms due to delayed therapeutic effect and the long-term persistence of donor specific antibodies (DSA), are factors that significantly impede the improvement of results in AAMR [10].

The current standard treatment consists of a combination of plasma replacement therapy (PRT), intravenous immunoglobulin (IVIg) and pulses of high dose corticoids [2,7,9,11]. The benefit of PRT in this context has been widely demonstrated in various randomized controlled clinical trials [11] and its use has been recommended by various scientific societies and clinical practice guidelines [2,7,11].

*Corresponding Author: Ingrid Parra Salinas, Hematology Department Miguel Servet University Hospital, Paseo Isabel La Católica 1-3, 50009 Zaragoza, Spain, Email: Ingrid.mps@gmail.com

New therapeutic possibilities include agents directed against B lymphocytes (rituximab and alemtuzumab), plasma cells (bortezomib) and complement (eculizumab) which achieve satisfactory results [2,9]. However, routine use of these drugs is limited by their high cost and scarcity of prospective studies evaluating their efficacy and safety [5,12,13].

This study aims to analyze the response of episodes of AAMR treated with PRT, in conjunction with other therapies, and evaluate the safety of the technique.

Patients and Methods

A retrospective review of a prospective database, of all cases of AAMR after ABO compatible renal transplant (ABOcrTx), that were treated with PRT combined with IVIg and rituximab or bortezomib, in our center over 5 consecutive years (2008-2012). All kidney transplants achieved at our center have negative complement-dependent microlymphocytotoxicity crossmatch and absence of DSAs prior to transplant. This study was approved by the Local (Aragón) Clinical Research Ethics Committee according to Declaration of Helsinki (Minutes nº 04/2017).

Diagnosis of AAMR

All cases were diagnosed according to Banff 2009 [14] nomenclature, which was the last edition published, at that time. Cases without DSA, absence of histological specific findings and/or low intensity C4d deposits (<2) were designated as suspected. Serological studies for detecting and monitoring circulating donor specific anti-HLA antibodies during the post-transplant period were performed using the Luminex solid-phase technique (One Lambda®, Canoga Park, CA, USA). Until 2011, only class I single-antigen technique was performed (7 patients). The cut-off point to consider positive mean intensity of fluorescence (MFI) for DSAs class I was 1500 and 3500 for DSAs class II.

Treatment protocol

AAMR treatments were carried out according to the protocol established in our center. All patients signed an informed consent form, and received one cycle of PRT (6 sessions) and three (250 mg to 500 mg) boluses of methylprednisolone (MTP) with a subsequent rapid decrease to reach the basal dose of prednisone. Routine immunosuppression regimen was either switched or intensified. In some individual cases, a new PRT cycle was programmed if plasma creatinine clearance was lower than 20-30% of the basal rate. Two protocols were used according to the date of the diagnosis. Between 2008 and 2010, patients received a dose of 200mg/Kg of IVIg (Flebogamma®, Grifols, Barcelona, Spain) after each replacement (total dose of 1.2g/kg). And from 2011 onwards, a dose of 100mg/Kg of IVIg was given at the end of each replacement for the first 5 sessions, and a final dose of 500mg/Kg of IVIg after the last replacement (total dose of 1g/kg). Since 2011, patients receive one dose (375 mg/m²) of rituximab (RTX) "off label" (Roche®, Welwyn Garden City; GB) prior to initiating or after terminating the cycle (6 sessions) of PRT. Rituximab was administered at least 24 hours before a PRT session, and also, as far as possible from the IVIg.

Plasma replacement therapy

When AAMR is suspected, patients receive a cycle of 6 PRT on alternate days which are carried out using continuous flow

cell separators (Cobe Spectra® or Optia Spectra®, Barcelona, Spain). The process involves removing and processing 1 to 1.2 times the patient's plasma volume. The standard replacement solution is 5% human albumin (Grifols, Barcelona, Spain). To avoid hypocalcemia symptoms, intravenous calcium gluconate is administered as prophylaxis at the beginning of each session and is repeated if symptoms appear. In accordance with the local protocol to prevent dilutional coagulopathy, all patients receive intravenous vitamin K at the end of the procedure.

Definition of variables

Analytical variables were classified following recommendations made by the International Committee for Standardization in Hematology [14]. Response was evaluated 30 days after finishing the PRT cycle and was defined as dialysis independence. Other definitions were, acute "mixed" AAMR: histological findings of AAMR associated to other histological lesions, early rejection: the one established the first 6 months after the ABOcrTx and Late rejection: later than 6 months after ABOcrTx. Follow-up in the long-term was calculated from the date of the start of PRT to the date of last control or death and was analyzed in the 16 end AAMR patients.

Statistical Analysis

The bivariate analysis was performed using Student's t-test, to analyze relationships between quantitative variables and the categorical variables. When the assumptions of normal distributions of t-test were not met, we applied the non-parametric Mann-Whitney U test. Association between two categorical variables were determined by chi-square test, Yates' continuity correction or Fisher's exact test were applied, if necessary. Median survival of patients and renal graft was performed using the Kaplan-Meier test. The level of confidence selected was 95%, in all the tests performed, P values less than or equal to 0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using PASW Statistic version 18 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results

During the study period, we have performed 322 kidney transplants. Prevalence of AAMR in our center cohort was 6.5%. Twenty-one patients with AAMR were treated with PRT, but 5 were excluded because of incomplete data. From 16 end patients, 4 were suspected cases. Episodes of AAMR developed 7.4 (0.23-147.8) months after ABOcrTx. Table 1 shows the initial characteristics of all the patients included in this study.

The most frequent clinical presentation in the series was oliguria/anuria (68.8%), microscopic hematuria (62.5%) and hypertension (50%). Parameters prior to initiating PRT were: maximum serum creatinine 4.24 [1.05-7.11] mg/dL, simple urine sample proteinuria 0.7 [0.0-21] g/dL, and simple urine protein/creatinine ratio 7.7 (0-270) mg/g. Twelve patients presented anemia, 2 thrombocytopenia and 6 hypoalbuminemia.

Diagnosis

Renal biopsies demonstrated histological signs associated with borderline rejection, acute cellular rejection (ACR), and transplant glomerulopathy, in 1, 3 and 3 patients, respectively. Immunological analyses detected DSA in 6 cases, of these,

Table 1: Initial characteristics of the patients included in the study.

Variable	n or median (range)
Age (years)	42 (28.5 - 75.49)
Gender (Male/Female)	5 / 7
Charlson comorbidity index >4	7
Primary renal disease:	
Chronic interstitial nephritis	n= 3
Hepato-renal polycystosis	n= 3
Nephroangiosclerosis	n= 2
Bilateral renal hypoplasia	n= 1
Renal agenesis	n= 1
Hemolytic uremic syndrome	n= 1
Proliferative GN without mesangial deposits	n= 1
Focal segmental glomerulosclerosis	n= 1
Diabetic nephropathy	n= 1
Indeterminate cause	n= 2
Re-transplants	
Two transplants	n= 3
Three transplants	n= 1
Donor type (Live/Deceased)	1/15
Induction immunosuppression:	
Tacrolimus + mycophenolate + PD	n= 4
Associated to basiliximab	n=5
Associated to Thymoglobulin	n=4
Associated to rituximab, ATG and IVIg	n= 1
Everolimus + cyclosporine + PD + basiliximab	n= 2
Type of AAMR:	
Pure / mixed	5 / 7
Early / late	8 / 8

AAMR: acute Antibody-mediated rejection, ATG: Anti-thymocyte globulin, GN: Glomerulonephritis, PD: prednisone.

2 presented class I DSA, one presented class II DSA, and the remaining 3 presented both, 5 patients developed anti-MICA antibodies. The median DSA MFI for Class I was 4332.8 (2758.2-5509), and 13504.4 for Class II (4513.1-17446.9). The most relevant renal biopsy findings prior to initiating PRT are shown in Figure 1.

Treatment received

Due to earlier acute tubular necrosis with oliguria/anuria, one patient had initiated dialysis three days prior to developing AAMR. All the patients were receiving treatment with at least two immunosuppressants, the most frequent combination being (n=12) mycophenolate, tacrolimus [mean levels in plasma prior to PRT: 6.9 (2.2-12.3) ng/mL] and prednisone. Six patients required dialysis which was performed every-other-day alternating with PRT.

RTX was not administered in 5 patients, 2 of them before 2011, in one case due to clinical fragility, in another case because of relevant comorbidities Charlson Comorbidity index (CCI) of 6.6 and in the last case, due to stabilization of renal function after intensification of immunosuppression, IVIg and PRT.

In 2 cases where treatment failed, bortezomib "off label" (Janssen-Cilag, Madrid, Spain) was added, receiving 4 doses of 1.3 mg/m² per week. Both patients had 2 prior renal transplants, and one of them, achieved a response.

Response

A total of 11 (68.75%) patients achieved better response (3 corresponded to suspected cases). Clinical improvements were observed with decreases in oliguria/anuria and hematuria rates to 56.3% and 50%, respectively. Disappearance of class I DSA was observed in one case, however all other DSA remained

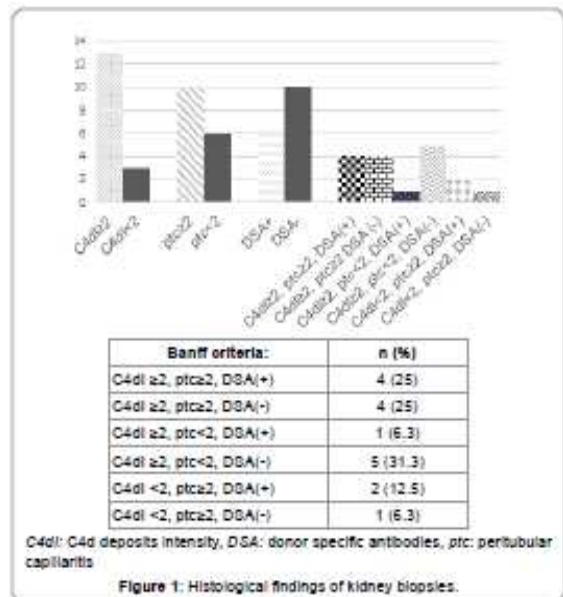


Figure 1: Histological findings of kidney biopsies.

unchanged. Although, median DSA MFI descended in both class I (3062.8 [1303-8485]) and class II (11304.5 [9157-12599.5]), DSA levels post-treatment was not associated with response. In twelve patients, maximum serum creatinine levels decreased with a mean reduction of 35.78% (value of this parameter after treatment was 3.68 [0.84-6.61] mg/dL).

Analysis by subgroups

According to the histological findings, patients with better responses (Table 2) were those that developed mixed AAMR episodes (3 ACR, 3 with transplant glomerulopathy and 1 borderline). When ACR and borderline (4/16) patients were analyzed together, the response rate was 100% compared to 58.3% of the remaining patients.

Overall, 66.7% patients with confirmed AAMR achieved a response versus 75% of suspected cases. This small difference could be due to the distribution of diverse variables in the two groups, despite the fact that there were no differences between them with respect to the treatment applied (Table 2).

The presence of circulating anti-MICA antibodies (Ab), either alone or in association with other anti-HLA antibodies, worsens the response rates (75% in cases with only class II Ab, 60% in cases with only class I Ab, 40% in cases with only MICA Ab and 0% in patients with MICA Ab in association with class I or class II Ab).

With regard to the time up to the start of PRT, better results were observed in patients who initiated PRT during the first 14 days after AAMR diagnosis. The response rates were, 75%, 100% and 50% in patients who initiated sessions during the first 6 days, between 7 and 13 days, and 14 days after the AAMR episode, respectively.

Patients who received combined treatment with RTX and MTP were more likely to achieve a response than those who did not ($p=0.034$ [RR: 2.25, CI 95 (1.08-4.67)]). But this is not the case of patients treated with only PRT and RTX (Table 3).

Table 2: Comparison between patients with and without response and between confirmed cases versus suspected cases.

Variable †	Patients with response	Patients without response	Confirmed cases	Suspected cases
n	11	5	12	4
Charlson CI	3.6 (1.9 - 6.6)	5.2 (2.9 - 9.3)	4.2 (2.3-9.3)	3.3 (1.9 - 4.5)
Age (years)	39.4 (33.2 - 75.5)	52.1 (28.5 - 72.7)	45.2 (33.2 - 75.5)	37.9 (28.5 - 48.5)
Gender (female/male)	5 / 5	1 / 4	4 / 8	3 / 1
Time with renal disease (years)	8.7 (1.4 - 16.2)	3.7 (2.5 - 9.4)	4.6 (1.6 - 16.2)	9.4 (1.4 - 13.7)
Early /Late AAMR	5 / 5	2 / 3	7 / 5	4 / 0
Pure/mixed AAMR	5 / 6	4 / 1	8 / 4	1 / 3
Confirmed/suspected cases of AAMR	5 / 3	4 / 1	12 / 0	0 / 4
Maximum creatinine prior to PRT	3.1 (1.1 - 7.1)	5.3 (2.7 - 7.1)	4.7 (1.6 - 7.1)	2.9 (1.1 - 4.7)
Prior ABOcRTx	1 (1 - 3)	1 (1 - 1)	1 (1 - 3)	1 (1 - 1)
Time since the last ABOcRTx (months)	3.1 (0.2 - 147.8)	14.8 (1.2 - 61.5)	3.3 (0.2 - 44.9)	80.1 (3.1 - 147.8)
Time to initiating PRT (days)	13 (4 - 19)	26 (5 - 36)	15 (4 - 36)	15.5 (13 - 26)
Total sessions of PRT	6 (5-12)	6 (5-6)	6 (5-12)	6 (6-6)
Treatment with rituximab and methylprednisolone	7	1	6	2

† Values expressed in n or median (range)

AAMR: acute Antibody-mediated rejection, ABOcRTx: ABO compatible renal transplant, CI: Comorbidity index, PRT: plasma replacement therapy.

Table 3: Characteristics of patients with and without treatment with Rituximab.

Variable †	Treatment with Rituximab	Treatment without Rituximab	Treatment with Rituximab and MTP	Treatment without Rituximab and MTP
n	11	5	7	9
Age (years)	44.6 (33.2 - 72.7)	38.7 (28.5 - 75.5)	39.4 (33.2 - 48.5)	45.9 (28.5 - 75.5)
Gender (female/male)	4 / 7	3 / 2	3 / 4	4 / 5
Charlson CI	3.6 (2.3 - 9.3)	4.5 (1.9 - 6.6)	2.9 (2.3 - 4.5)	4.5 (1.9 - 9.3)
Prior ABOcRTx	1 (1 - 3)	1 (1 - 1)	1 (1 - 3)	1 (1 - 2)
Time since the last ABOcRTx (months)	5.2 (0.2 - 147.8)	35.6 (0.6 - 61.5)	9.6 (0.3 - 147.8)	5.2 (0.23 - 61.53)
AAMR histology (Pure/ Mixed)	7 / 4	2 / 3	3 / 4	6 / 3
AAMR chronology (Early/Late)	6 / 5	2 / 3	3 / 4	5 / 4
Banff criteria (Confirmed case/ Suspected case)	9 / 2	3 / 2	5 / 2	7 / 2
Maximum creatinine prior to PRT	4.43 (1.9 - 7.1)	2.7 (1.1 - 7.1)	3.1 (1.92 - 7.1)	4.4 (1.1 - 7.1)
Time to initiating PRT (days)	13 (4 - 27)	18 (6 - 36)	13 (4 - 19)	18 (5 - 36)
Total sessions of PRT	6 (5 - 12)	5 (5 - 6)	11 (5 - 12)	6 (5 - 6)
Response	8	3	7	4

† Values expressed in n or median (range)

AAMR: acute Antibody-mediated rejection, ABOcRTx: ABO compatible renal transplant, CI: Comorbidity index, MTP: methylprednisolone, PRT: plasma replacement therapy.

Finally, patients with a greater comorbidity (Charlson Index ≥ 4) demonstrated a certain tendency towards worse results ($p=0.077$).

Apheresis technique

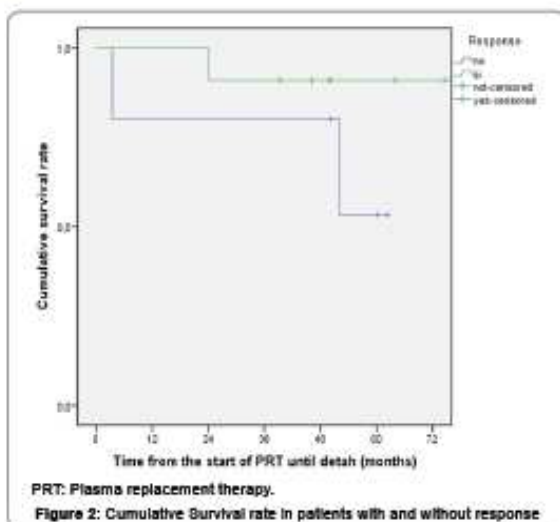
A median of 6 (5-12) sessions were performed per patient and were initiated 15 (4-36) days after being diagnosed with AAMR. Four patients required more than 6 sessions (11 or 12). PRT sessions were performed through a central venous catheter; Hickman type in 7 cases, arteriovenous fistula (AVF) in 6, and Shaldon type in 3. Median exchanged volume was 3075.5 (2098-3683) mL.

Out of the 118 sessions carried out, 3 (2.5%) presented catheter related complications (low access pressure, superficial thrombosis and phlebitis) and 5 (4.2%) clinical complications (2 patients with hypotension and dizziness, 1 with perioral paresthesia, 1 with a ruptured vein and another bleeding through the AVF).

Patient and graft survival

Altogether, 81.3% of patients were still alive after a median follow-up of 4.7 (0.3-8.06) years. Two patients died due to respiratory infection and there was one sudden death in a patient with advanced age and a high comorbidity index. The median time between AAMR and death was 24.3 (4.37-53.1) months.

At the end of follow-up period, the renal graft survival rate was 50%, and censored graft survival was 56% (one deceased patient with functioning renal graft). Seven patients recommenced dialysis, of which 2 underwent a second transplant 27 (22.6 and 31.5) months after terminating PRT. And neither of the latter patients had suffered graft rejection. Despite the fact that accumulated survival rate, at the end of the follow-up period was 60% in patients who failed to achieve response versus 90.9% in patients who did respond, this difference was not found to be



statistically significant by Kaplan-Meier test (Log Rank: 0.172) (Figure 2).

Discussion

Taking into account the inherent limitations of a retrospective, single center (a reference center for apheresis techniques and renal transplant) study, with a low number of subjects, this paper includes characteristics that have rarely appeared in the literature, such as analytic parameters, associated comorbidities and stratified clinical variables which may become factors that predict response [15].

Graft survival curves show marked variations in the various published articles. In the short-term, there are reports of between 62% and 80% graft survival 12 months after an episode of AAMR [1,4,7,8,16]. However, the long-term results are clearly inferior, with graft survival between 55% and 70% [17,18], similar to that observed in our series.

Eight patients initiated PRT more than 14 days after diagnosis and, with respect to the rest of the series, presented lower creatinine levels (3.4 vs 4.6 mg/dL), greater age (45.5 vs 38) and higher CCI (63% with ICC>4); these factors could probably influence a later start of PRT.

Due to their lack of response during the first PRT cycle, 4 patients received a second cycle of treatment. Despite the fact that all these cases demonstrated a favorable response one month after terminating the second cycle of PRT, in the medium-term (4 to 8 months) 50% of the patients suffered graft loss and had to reinstate dialysis [19].

The majority of patients who achieved a response were AAMR confirmed cases (8/11). Nevertheless, when comparing the results with suspected cases, the response rate of the latter group was higher. Suspected cases had some factors in their favor, 75% were female, 3 corresponded to mixed AAMR, 100% were early AAMR, and the group was younger (37.9 [28.5-48.5] vs 45.2 [33.2-75.5] years).

The superiority of the results in patients with early versus those with late episodes (Table 2) coincides with other published studies [4,8,9,20]. In relation to cases of mixed AAMR,

they presented lower creatinine levels (3 vs 5 mg/dL), less comorbidities (CCI >4: 28.6% vs 55.6%) and a greater proportion were treated with RTX and MTP (57.1% vs 33.3%) than the rest of the series. These factors could have contributed to obtaining better results.

Patients with great comorbidity, could had worse outcomes because only one of these 7 cases was treated with RTX and MTP, they were older (52.1[28.5-75.5] vs. 38.7[33.2-48.5] years), and had greater creatinine values (4.43[2.7-7.1] vs. 3.1[1.1-7.1] mg/dL).

Rationale for the use of IVIg after each PRT sesión, was based on clinical trials [24] and clinical practice guidelines [2,11] that have demonstrated improvement of graft survival with PRT plus IVIg versus PRT alone or IVIg alone.

Considering the patients were heterogeneously treated, we separately analyzed general results for patients treated with RTX and RTX plus MTP vs patients that had not receive them. The only variable that was clearly related with improved responses was combined treatment with RTX and MTP (Table 3), a fact which confirmed the already recognized synergy of these drugs [2,9].

With respect to the failure to detect DSA at the time of the AAMR episode, this could be justified due to the lack of anti-class II antibody studies in 7 of the patients in the series. Nevertheless, this could also be due to the fact that, in some cases, a certain delay occurred in the appearance of DSA which are detected some months after the AAMR episode. This phenomenon could possibly be due to initial "absorption" of the DSA by the graft itself or a post-transfusional origin.

We can speculate that anti-MICA antibodies worsens the response rates. However, the low number of patients included in our series, prevent us from making definitive conclusions, nevertheless similar findings have previously been published [21-23].

The rate of adverse events (technical and clinical) related to PRT were low in agreement with data published by other authors [1,18] and none of the cases were severe. Regarding to low access pressure, sometimes it solves rechanneling the needle or washing the venous access device, and occasionally with posture changes. If the problem persists, catheter thrombosis should be ruled out. To treat superficial thrombosis and phlebitis we use nonsteroidal anti-inflammatory drugs, warm compresses and compressive bandage. Also, catheter is removed.

In case of hypotension and dizziness, the patient is put into the Trendelenburg position, and the flow speed through the system is reduced. It could be due to the hemodynamic changes of the procedure, or the release of adrenaline or other catecholamines related to illness or procedure. If hypotension persists, hypovolemia must be excluded. Perioral paresthesias are most likely due to citrate anticoagulation calcium chelation. In such cases, we reduce rate of infusion and administer oral or intravenous calcium supplementation, but if symptoms are severe, unless there is a contraindication, citrate can be changed by heparin [24].

It is worth mentioning that patients in this series presented a lower rate of technique-related adverse events compared to a previous series of neurological pathology patients [25] also studied in our center (technical: 3.4%, clinical: 8.5%). This could possibly be due to better tolerance of blood volume changes

in the patients having undergone dialysis. But more catheter-related complications, compared to patients treated in our center with acute renal failure secondary to vasculitis (1.04%) [26].

With the aim of improving our results, and taking into account the kinetics of eliminating any intravascular substance from plasma, as well as the decreasing efficacy of replacements; we could theorize that insufficient plasma was removed during replacements and it is necessary to evaluate the viability of performing larger plasma replacements (1.5 to 2 volumes) if the patient's condition allows.

Finally, we stress a need to create multidisciplinary standardized treatment protocols to define the role of each drug (and their doses), as well as their pharmacokinetics with concomitant PRT (volumes, frequency, and the moment when immunosuppressants should be administered) in cases of AAMR.

Conclusions

Based on our results, we can conclude that a possible predictor of good response to treatment, is the combination therapy with PRT, IVIg, RTX and MTP.

Taking into account the low rate and mildness of the complications associated to the apheresis technique, we can conclude that, in our center, PRT is a safe therapeutic procedure, probably regarding our prophylactic measures (intravenous calcium gluconate administration at the beginning of the each session and intravenous vitamin K administration at the end of the procedure).

It is probable that the lack of statistically significant differences between responding and non-responding patients was due to the low number of cases in our study.

Acknowledgements

We would like to express our gratitude to all the personnel in the transfusion and apheresis units of the Hematology and Hemotherapy service of Miguel Servet University Hospital, as well as Nephrology service. We would also like to thank the Spanish Blood Transfusion Society - SETS and Martin Hadley-Adams for translating the manuscript.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of Interests

The authors declare that there is not conflict of interest.

References

1. Gomes AM, Pedrosa S, Martins LG, et al. Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection. *Transplant Proc.* 2005;41(3):855-858.
2. Kasike B, Zeier M, Chapman J, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010;77(4):299-311.
3. Lennertz A, Fertmann J, Thomae R, et al. Plasmapheresis in C4d-positive Acute Humoral Rejection Following Kidney Transplantation: A Review of 4 Cases. *Ther Apher Dial.* 2003;7(6):529-536.
4. Gupta G, Abu Jawdeh BG, Racusen LC, et al. Late antibody-mediated rejection in renal allografts: Outcome after conventional and novel therapies. *Transplantation.* 2014;97(12):1240-1246.
5. De Sousa-Amorim E, Revuelta I, Diekmann F, et al. Bortezomib for refractory acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients: A single-center case series. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(8):700-704.
6. Sanchez AF, Ward DM. Therapeutic Apheresis for Renal Disorders. *Semin Dial.* 2012;25(2): 119-131.
7. Burton DA, Amir N, Asbury A, et al. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. *Clin Transplant.* 2015;29(2):118-123.
8. Pefaur J, Diaz P, Panace R, et al. Early and Late Humoral Rejection: A Clinicopathologic Entity in Two Times. *Transplant Proc.* 2008;40(9):229-236.
9. Nankivell B, Alexander S. Rejection of the Kidney Allograft. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1451-1462.
10. Loupy A, Lefaucheur C, Vemerey D, et al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1215-1226.
11. Schwartz J, Padmanabhan A, Azou N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher.* 2016;31(3):149-338.
12. Macklin PG, Morris PJ, Knight DR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. *Transplant Rev (Orlando).* 2017;31(2):87-96.
13. Sautenet B, Blancho G, Büchler M et al. One-year results of the effects of Rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Transplantation.* 2016;100(2):391-399.
14. Vives Corrons JL, Aguilar Bascompte JL. Manual técnicas de laboratorio en hematología. 4ª ed. Barcelona (Spain): ELSEVIER MASSON; 2014.
15. Dis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant.* 2010;10(3): 464-471.
16. Rodríguez Cubillo B, Pérez Flores I, Calvo N, et al. Antibody-mediated Acute Vascular Rejection of Kidney Allografts: Fifteen-Year Follow-up. *Transplant Proc.* 2016;48(9):2917-2919.
17. Iberón M, Gil-Vernet S, Camera M, et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3743-3745.
18. Old J, Carbassé G, Andreu B, et al. Efficacy and safety of plasma Exchange: an 11-year single-center experience of 2,730 procedures in 317 patients. *Transfus Apher Sci.* 2014;51(2): 209-214.
19. Gungor O, Sen S, Kircelli F, et al. Plasmapheresis Therapy in Renal Transplant Patients: Five-Year Experience. *Transplant Proc.* 2011;43(3):853-857.
20. Sun Q, Liu ZH, Ji S, et al. Late and early C4d-positive acute rejection: different clinic-histopathological subentities in renal transplantation. *Kidney Int.* 2006;70(2):377-383.
21. Zou Y, Glastny P, Sösal C, et al. Antibodies against MICA Antigens and Kidney-Transplant Rejection. *N Engl J Med.* 2007;357(13):1293-1300.
22. Filippone EJ, Farber JL. Humoral Immune Response and Allograft Function in Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):337-347.
23. Chaudhuri A, Ozawa M, Every MJ, et al. The clinical impact of humoral immunity in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(4):655-664.
24. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of Combination Plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 versus High-Dose IVIg in the Treatment of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant.* 2009;9(5):1099-1107.
25. Parra-Salinas I, González-Rodríguez VP, Gracia Pina JA, et al. Benefit in long-term response and mortality of treatment with intravenous immunoglobulin prior to plasmapheresis in peripheral neuropathies. *Transfus Clin Biol.* 2017;24(1):9-14.
26. Parra Salinas IM, Aranda Casanova L, Blasco Forcén A, et al. Seguridad de los intercambios plasmáticos terapéuticos en la lesión renal aguda secundaria a vasculitis. *Nefrología.* 2017.

Copyright: © 2018 Ingrid Magnolia Parra Salinas, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

4.1. Recambio plasmático terapéutico en patologías neurológicas



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

TRANSFUSION
CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Transfusion Clinique et Biologique xxx (2016) xxx–xxx

Original article

Benefit in long-term response and mortality of treatment with intravenous immunoglobulin prior to plasmapheresis in peripheral polyneuropathies

Effets positifs sur les réactions à court terme d'un traitement des maladies neurologiques auto-immunes par immunoglobuline intraveineuse avant l'échange plasmatique

I. Parra-Salinas^{a,*}, V.P. González-Rodríguez^a, J.A. Gracia Pina^a, J.J. Gimeno Lozano^a,
J.A. García-Erce^b

^a Department of Hematology and Haemotherapy, Miguel Servet University Hospital, Paseo Isabel la Católica, 1-3, 50009 Zaragoza, Spain

^b Department of Hematology and Haemotherapy, San Jorge Hospital, Av. Martínez de Velasco, 36, 22004 Huesca, Spain

Abstract

Objectives. – The benefits of plasmapheresis (PA) for neurologic autoimmune diseases have been widely demonstrated. Little is known about the long-term neurologic prognosis and course after PA and immunosuppressive (IS) and/or intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment. We aimed to analyse features associated with short-term response and long-term outcome and prognosis (neurologic status and mortality) of peripheral polyneuropathy (PP) and central nervous system acute inflammatory disease (CNSAID) treated with PA.

Patients and methods. – A descriptive, retrospective single-centre study from January 2005 to December 2012.

Results. – There were 26 episodes, which included 16 CNSAID and 10 PP cases. First line therapy included PA ($n=4$), IS drugs ($n=15$), and IVIG ($n=7$). Responses were achieved in 80% and 50% of PP and CNSAID cases, respectively. For PP, first line treatment with IVIG and no IS treatment prior to or during PA were variables associated with short-term response ($P=0.067$), good or stable neurologic status at the end of follow-up ($P=0.008$), and lower mortality rate ($P=0.008$). For CNSAID, initial EDSS score ≥ 7 ($P=0.019$) was related to long-term good or stable neurologic status. During the study period, 177 sessions were conducted; 3.4% had technical complications and 8.5% clinical complications. However, these incidents were all minor and no PA session had to be discontinued.

Conclusion. – The response rates achieved in our patients were similar to those of other research. PA has a safe profile but double-blind, controlled studies are needed to evaluate the synergy of sequential treatment with IGIV followed by PA and the possible benefit for long-term outcome.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Devic syndrome; Guillain-Barré syndrome; Multiple sclerosis; Plasmapheresis

Résumé

Introduction. – Les effets positifs de l'aphérese plasmatique (AP) dans le traitement des maladies neurologiques auto-immunes sont largement démontrés. Le pronostic et l'évolution neurologique à long terme après un traitement par AP et immunosuppresseurs dans ce domaine sont très mal connus.

Objectifs. – Analyser les aspects associés aux réponses à court terme et à l'effet à long terme (statut neurologique et mortalité) du traitement par AP des polyneuropathies périphériques (PP) et de maladies inflammatoires aiguës du système nerveux central (MIASNC).

Patients et méthodes. – Étude descriptive, rétrospective et monocentrique (janvier 2005–décembre 2012).

Résultats. – Vingt-six épisodes : 16 MIASNC et 10 PP. Traitement de première intention : AP ($n=4$), traitement par immunosuppresseurs (IS) ($n=15$) et immunoglobuline intraveineuse (IgIV) ($n=7$). Pour des cas de PP, le traitement de première intention par IgIV sans traitement par IS préalable ou parallèle à l'AP étaient des variables associées à une réponse à court terme ($p=0,067$), un statut neurologique bon ou stable à la fin du suivi ($p=0,008$) et un taux de mortalité inférieur ($p=0,008$). Pour les cas de MIASNC, un score EDSS initial ≥ 7 ($p=0,019$) était associé à

* Corresponding author.

E-mail address: ingrid.mps@gmail.com (I. Parra-Salinas).

un statut neurologique bon ou stable sur le long terme. Durant cette période, 177 sessions ont été conduites, 3,4 % desquelles ont rencontré des complications techniques et 8,5 % des complications cliniques, toutes bénignes, et n'ayant impliqué aucune interruption de l'AP.

Conclusions. – Les réponses d'ensemble atteintes par notre série sont semblables à d'autres recherches. L'AP offre un profil sûr mais des études à double insu contrôlées seront nécessaires à l'évaluation de la synergie d'un traitement séquentiel par IgIV suivi d'une AP, et les effets positifs possibles sur des résultats à long terme.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Maladie de Devic ; Syndrome de Guillain-Barré ; Sclérose multiple ; Aphérèse plasmatique ; Immunoglobuline intraveineuse

1. Introduction

Plasmapheresis (PA), immunomodulators, and/or immunosuppressants are recommended for the treatment of neurologic autoimmune diseases by different scientific bodies, such as the Spanish Neurological Society [1], American Academy of Neurology [2], American Society for Apheresis/American Association of Blood Banks (ASFA/AABB) [3], European Federation of Neurological Societies [20], Spanish Agency of Medicines, European Medicines Agency, and the United States Food and Drug Administration. Each disease has different therapeutic indications and varying levels of scientific evidence for treatment with these drugs or with PA. However, most general guidelines strongly recommend these as a first line of treatment [1–5].

The benefit of PA in this area has been widely demonstrated, mainly by clinical series and clinical practice guidelines [1–3,7–9], given that controlled and randomised meta-analyses remain scarce [4–6]. Despite the aforementioned scientific evidence, some authors still recommend PA as a second line therapy owing to its supposed poor tolerance, higher cost, and adverse effects; this means that PA is an underused therapeutic strategy. As mentioned by Papadopoulos et al., the limited indications for performing this technique are likely owing, in part, to a lack of randomised clinical trials and not because the results of such trials have been inconclusive [6].

Little is known in this field about long-term prognosis and course after PA and immunosuppressive/immunomodulatory therapy. The aim of this work is to analyse the clinical, laboratory, and radiographic features associated with short-term response and long-term outcome and prognosis (with respect to neurologic status and mortality) of PA in patients with peripheral polyneuropathy (PP) and central nervous system acute inflammatory disease (CNSAID).

2. Patients and methods

This work is a descriptive, retrospective, single-centre study at a level-four university hospital that is a referral centre for therapeutic aphaeresis techniques. Data collection was done by reviewing prospective records using a worksheet of the hospital transfusion service, clinical histories, and hospital medical records for all patients with PP and CNSAID who underwent PA treatment at our service between January 2005 and December 2012.

CNSAIDs in this study included Devic's disease, multiple sclerosis, transverse myelitis, and rhombencephalitis; PPs included Guillain-Barré syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), acute motor axonal neuropathy (AMAN), and Miller-Fisher syndrome.

2.1. Variables

The study unit was the clinical episode (sessions performed with a patient with the same therapeutic indication). Clinical evaluation was made using internationally recognised neurological disease scales: the Hughes GBS Disability Scale for PP and the Expanded Disability Status Scale (EDSS) for CNSAID.

2.2. Response

We identified four types of response. High functional improvement (HFI) was indicated by a decrease of ≥ 2 points on the Hughes scale or ≥ 1 point on the EDSS. Moderate functional improvement (MFI) was defined as a reduction of ≥ 1 point on the Hughes scale or ≥ 0.5 points on the EDSS. Stable deficit was indicated by no changes on the scale, and deterioration by an increase ≥ 1 point on the Hughes scale or ≥ 0.5 points on the EDSS. To facilitate statistical analysis, we defined good response as the sum of patients with HFI and MFI, and the remaining patients were classified as having no response.

2.3. Procedure

Blood tests (haemogram and biochemistry and coagulation tests) were carried out before and after each PA session. Autoimmune and serological testing were also done before the first session. Continuous flow cell separators (COBE Spectra® or Spectra Optia®) using a double light tunneled catheter were used. Patient clinical data and blood test results were recorded on the worksheet at the start of each procedure. Vital signs were recorded every 30 minutes, as were technical data and complications. The volume of plasma treated was 1–1.2 times the patient's total plasma volume, and anticoagulant citrate dextrose solution (ACD-A) was used. To avoid symptoms of hypocalcaemia, 20 mL of 10% calcium gluconate was administered intravenously at the beginning of the procedure and repeated if symptoms are detected. The fluid replacement solution was human albumin Grifols® 5%. After completing the procedure, 10 mL of vitamin K was administered intravenously. The number of sessions was those recommended by

Table 1
General episodes features.

Variable	n (%) or median (range)
Total patients/episodes	22/26
Time with illness until the current episode (months)	6.73 (0.0–125.4)
Diagnoses	
Peripheral polyneuropathies	
Guillain-Barré syndrome	7 (26.9)
CIDP	1 (3.8)
AMAN	1 (3.8)
Miller-Fisher syndrome	1 (3.8)
CNSAIDc unresponsive to steroids	
Devic's disease	10 (38.5)
Multiple sclerosis	3 (11.5)
Acute transverse myelitis	2 (7.7)
Bickerstaff's encephalitis	1 (3.8)
Sex: male/female	6 (23.1)/16 (61.5)
Age (years)	49.08 (18–74)
Initial score on neurological scales	
EDSS	7 (4–9.5)
Hughes	5 (3–5)

CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; AMAN: acute motor axonal neuropathy; CNSAID: central nervous system acute inflammatory diseases; EDSS: Expanded Disability Status Scale.

ASFA/AABB guidelines and, in some cases, in agreement with the neurology department, until clinical improvement of the patient.

2.4. Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using PASW Statistics Version 18.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Variables were analysed with descriptive measures and quantitative variables using the Student's *t*-test or nonparametric Mann–Whitney *U*-test. Qualitative variables were analysed using Pearson's Chi² test and applying Yates' continuity correction or Fisher's exact test, if necessary. The level of confidence chosen for statistical tests was 95%. The selection criterion for variables with significant influence was based on a significance level of 0.05.

3. Results

3.1. General patient characteristics

A total of 177 PA sessions in 26 episodes of 22 patients were analysed. There were 22 debut cases and 4 relapsing cases (corresponding to 3 of 10 episodes with Devic's disease). General episodes features are shown in Table 1.

Nine episodes required support in the intensive care unit (ICU), including 7 PP and 2 CNSAID cases. This support occurred prior to starting PA in all cases, and indications were as follows: 2 cases of haemodynamic instability, 6 of respiratory failure, and one case for reasons that were unclear. Debut episodes predominated (100%), as did higher initial EDSS score (9 vs. 6.5). Average stay in the ICU was 13 days (5–21 days) for PP cases and 66 days (1–140 days) for CNSAID. No patients were transferred to the ICU during or after PA sessions.

3.2. First line therapy

PA was the first choice of treatment in 4 patients with immunosuppressant refractory disease or in cases where IS therapy was contraindicated, such as steroid-unresponsive multiple sclerosis, Miller-Fisher syndrome with incomplete response to IVIG treatment, Guillain-Barré syndrome with concurrent nosocomial pneumonia, and CIDP exacerbation resulting from discontinuation of medication in the context of severe abdominal postoperative infection. IS drugs were administered as first line therapy in 15 episodes (all CNSAID), and IVIG was the first treatment option in 7 episodes (all PP).

Simultaneously to PA sessions, 2 patients with PP received IVIG (1 g/kg/day for 2 days). To avoid eliminating IVIG with PA, it was administered after the third and last PA session. Other treatments given concurrently or in addition to PA are explained in Table 2.

3.3. Clinical response

Responses at the end of PA are presented in Table 2. The largest response among patients with PP was seen in those with debut episodes (100%), females (87.5%, $P=0.067$), those requiring ICU support (75%), those who had no IS treatment prior to or during PA (87.5%, $P=0.067$), and patients who had received IVIG prior to PA (87.5%, $P=0.067$). In the CNSAID group, females (87.5%), patients who did not require ICU support (87.5%), patients younger than 50 years (75%), debut cases (62.5%), an initial EDSS score ≥ 7 (62.5%), and early start of PA (≤ 7 days) (62.5%) had better outcomes, but without statistical relevance.

3.4. Technical characteristics and safety profile of the procedure

Blood access methods were as follows: Hickman catheter ($n=22$) and femoral central venous access ($n=4$). The average total blood volume processed per session was 1.1 (range 1–1.2). Approximate length of the procedure was 120–180 minutes. The average number of sessions per episode was 7 (5–14) for patients with PP and 6 (4–7) for those with CNSAID. The time up to the start of PA was 11 days (3–36 days) for patients with PP and 6.5 days (1–101 days) for those with CNSAID. A delay in starting PA for one patient (101 days) was owing to misdiagnosis of acute transverse myelitis and consequent administration of various immunosuppressive treatments prior to PA.

Of the 177 sessions carried out during the study period, technical incidents occurred in 6 (3.4%): there were difficulties with flow in 3 sessions, a drop in input pressure during one session, and bacterial catheter colonization in 2 sessions. Infectious complications responded promptly to systemic antibiotics and no PA sessions were discontinued. There were 15 (8.5%) clinical complications, including transient hypotension ($n=9$), dizziness without hypotension ($n=2$), perioral paraesthesia ($n=2$), and fever owing to bacterial catheter infection ($n=2$). None of these were serious and it was not necessary to suspend any sessions.

Table 2
General characteristics of peripheral polyneuropathies and acute inflammatory diseases of the central nervous system.

	Peripheral polyneuropathies (n = 10)	Acute inflammatory diseases of the CNS (n = 16)
Gender: male/female	7/3	13/3
Median age (years)	67.25 (44–74)	40.03 (18–66)
Median time with illness (months)	Impossible to calculate (most of them were debut cases)	33.32 (0–125.39)
Type of episode: debut/relapsing	10/0	12/4
Need of ICU support	7 (70%)	2 (12.5%)
Initial score on neurological scales	Hughes ≥ 5 : (n = 7, 70%)	EDSS ≥ 7 : (n = 9, 56.3%)
First line therapy		
Immunosuppressants	None	15 (93.8%)
Intravenous immunoglobulin	7 (70%)	None
PA	3 (30%)	1 (6.3%)
IS or IVIG along with PA	2 (20%)	3 (18.8%)
IS and/or IVIG further to the PA sessions	None	11 (68.8%)
Short-term response		
High functional improvement	3 (30%)	2 (12.5%)
Moderate functional improvement	5 (50%)	6 (37.5%)
Stable deficit	2 (20%)	6 (37.5%)
Deterioration	None	2 (12.5%)
Neurological status at end of follow-up		
High functional improvement	2 (20%)	4 (25%)
Moderate functional improvement	3 (30%)	2 (12.5%)
Stable deficit	2 (20%)	6 (37.5%)
Deterioration	3 (30%)	4 (25%)

CNS: central nervous system; PA: plasmapheresis; ICU: intensive care unit; IS: immunosuppressants; IVIG: intravenous immunoglobulin.

On completing PA, decreases in patient values of haemoglobin and fibrinogen were observed ($P < 0.001$ and $P = 0.009$, respectively). In 6 episodes (all during ICU admission), transfusions of red blood cell concentrates were necessary. Values of platelets, white blood cells, prothrombin time, partial thromboplastin time, pH, albumin, and creatinine and albumin levels remained stable.

3.5. Follow-up

After 4.7 years (0.11–15.12 years) of follow-up, 17 (77.3%) patients were alive (10 with CNSAID and 7 with PP) and 7 were still receiving IS treatment (all of them had CNSAID). Most deaths (4 of 5) occurred during the first year after the beginning of the episode. The average number of days from admission to death was 69 days (39–630 days) for patients with PP and 131.5 days (20–243 days) for those with CNSAID. Causes of death were respiratory failure ($n = 4$) and lung squamous cell carcinoma ($n = 1$).

Neurologic status at the end of the observation period is presented in Table 2. Variables related to good or stable neurologic status at the end of follow-up were different in each group. In PP cases, treatment with IVIG prior to PA ($P = 0.008$), no IS treatment prior to or during PA ($P = 0.008$), and an increasing trend in patients that achieved short-term response ($P = 0.067$); for CNSAID cases, the main variable was initial EDSS score ≥ 7 ($P = 0.019$; RR: 2.3, 95% confidence interval: 0.99–5.49).

Concerning mortality rates, among patients with PP, variables related to lower mortality were cases in which first line of treatment was IVIG ($P = 0.008$), those with no IS treatment before or together with PA ($P = 0.008$), and short-term response showed

a tendency to lower mortality (12.5% vs. 100%, $P = 0.067$). Among patients with CNSAID, IS treatment simultaneously to PA sessions showed a tendency to lower the mortality rate (0% vs. 40%, $P = 0.083$).

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study to assess the feasibility of neurologic short- and long-term response to PA in patients with PP and CNSAID, based on neurologic disease scales and with specific definitions of stratified response for analysis. In addition, this work includes long-term monitoring of the evolution of the patient, and analysis of the prognostic impact of different variables on survival, an area that has been largely unexplored [10–19]. This study has limitations owing to non-representative casuistry for illness and the lack of a control group.

Despite our strict definition of good response, the results achieved in both groups of patients are similar to those of other research [2–5,11–17,19]. The period before the start of PA and the average number of sessions per episode at our centre are those recommended by clinical guidelines [1,3,7–9].

It is likely that response rates among patients with PP were better than those among patients with CNSAID because of the acute nature of most of these diseases (7 cases of Guillain-Barré syndrome and 1 case of acute motor axonal neuropathy) and short-lasting illness (Table 2).

In both groups, debut cases showed better results, which might be owing to a shorter disease evolution time and, therefore, lower aggressiveness and chronicity of the resulting

inflammatory lesion. This variable alone could be a possible predictive factor of good response in larger series.

Bearing in mind, there were few alterations in the analytical parameters and low incidence of clinical and technical complications (these were all minor and did not require suspension of the sessions), it can be concluded that PA has a safe profile. We believe that compared with incidence referenced in the literature [4,5], our low incidence of adverse effects is owing to the innovation and safety of the current cell separators, the well trained staff at our apheresis reference centre, and our prophylactic measure of administering calcium gluconate and vitamin K during sessions.

It is classically agreed that in patients with PP, PA should be considered if IVIG and/or corticosteroids are ineffective [3,20]. However, all our patients who had received immunoglobulins, but not IS treatment, prior to PA had better long-term results, which could have a prognostic impact on survival. Nevertheless, it is difficult to pinpoint the effect of PA on long-term prognosis with respect to neurologic status and mortality because of the influence of chronic pharmacological immunosuppression or immunomodulation among these patients as well as a lack of information about other comorbidities; such analysis therefore becomes impossible in our patients. The benefits for short-term response demonstrate the synergy of these therapeutic strategies, but a larger series may be necessary to reach statistical significance.

Finally, our finding of better long-term response among patients with a higher initial EDSS score may be because most of them were debut episodes (66.7%) or younger patients (66.7% were under 40 years old), and owing to the synergy effect of associated treatments (patients were treated with more than one IS drug prior to and during PA sessions).

5. Conclusion

The results of our study are promising; however, double-blind controlled studies are needed to evaluate the synergy of sequential treatment with IGIV followed by PA and possible benefit for long-term outcome.

Given the severity of these diseases, their physical and cognitive morbidity, and important changes to patient quality of life and living environment, it is necessary to create trained multidisciplinary teams that include intensive care staff, neurologists, and haematologists, for the careful selection and management of patients for treatment with PA. In addition, national and international prospective registers that include local treatment guidelines for these patients are also needed.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgements

To all the technical personnel and the nursing team of the transfusion and apheresis unit, and to Dr. Jose Luis Capablo (Department of Neurology, Miguel Servet University Hospital).

References

- [1] Merino A, Fernandez O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en Esclerosis Múltiple: escalado terapéutico. *Neurología* 2010;25:378–90.
- [2] Cortese I, Chaudhry V, So Y, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76:294–300.
- [3] Schwartz J, Winters J, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – Evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013;28:145–284.
- [4] Raphael J, Chevret S, Hughes R, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD002063. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002063.pub6>.
- [5] Mehndiratta M, Hughes R, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD003906. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003906.pub4>.
- [6] Papadopoulos M, Bennet J, Verkman A. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol* 2014;10:493–506.
- [7] Van den Bergh P, Hadden R, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *Eur J Neur* 2010;17:356–63.
- [8] Russi G, Marson P. Urgent plasma exchange: how, where and when. *Blood Transfus* 2011;9:356–61.
- [9] Howell C, Douglas K, Cho G, El-Ghariani K, Taylor P, Potok D, et al. Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. *Transfus Med* 2015;25:57–78.
- [10] Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Tamura N, Kubota M, Hattori T. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow-up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:66–70.
- [11] Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2009;28:108–15.
- [12] Magaña S, Keegan B, Weinschenker B, Erickson BJ, Pittock SJ, Lennon VA, et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol* 2011;68:870–8.
- [13] Roesner S, Appel R, Gbadamosi J, Martin R, Heesen C. Treatment of steroid-unresponsive optic neuritis with plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 2012;126:103–8.
- [14] Sorgun MH, Erdogan S, Bay M, Ayyıldız E, Yütemen N, İhan O, et al. Therapeutic plasma exchange in treatment of neuroimmunologic disorders: review of 92 cases. *Transfus Apher Sci* 2013;49:174–80.
- [15] Gaafor VA, Jose J, Saifudheen K, Musthafa M. Plasmapheresis in neurological disorders: experience from tertiary care hospital in South India. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18:15–9.
- [16] Ye Y, Li SL, Li YJ. Comparison on therapeutic effect of plasma exchange and intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Transfus Med* 2015;25:79–84.
- [17] Meca-Lallana JE, Rodríguez-Hilario H, Martínez-Vidal S, Saura-Luján I, Carretón-Ballester A, Escribano-Soriano JB, et al. Plasmaféresis: su utilidad en esclerosis múltiple y otros procesos desmielinizantes del sistema nervioso central. Estudio observacional. *Rev Neurol* 2003;37:917–26.
- [18] Salazar Ramirez C, Daga Ruiz D, Cota Delgado F, Fernandez Aguirre C, Fernandez Añon J, García Fernandez J. Utilidad de la Plasmaféresis en cuidados intensivos. *Med Intensiva* 2010;34:74–8.

- [19] Cid J, Carbassé G, Andreu B, Baltanás A, Garcia-Carulla A, Lozano M. Efficacy and safety of plasma exchange: a 11-year single-center experience of 2730 procedures in 317 patients. *Transfus Apher Sci* 2014;51:209–14.
- [20] Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *Eur J Neurol* 2010;17:356–63.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La hemaféresis terapéutica es una herramienta de gran utilidad en determinadas patologías y nuestros resultados, aunque mejorables, animan a continuar con su ejecución principalmente en las indicaciones en las que se ha demostrado eficacia.
2. La tasa de indicaciones inadecuadas fue baja. No obstante, hay margen para que mejore con la elaboración de guías clínicas de actuación y protocolos basados en la evidencia científica.
3. La patología más frecuentemente tratada fue la sobrecarga férrica debido a su alta prevalencia.
4. En todos los procesos de aféresis terapéutica estudiados, el inicio temprano del tratamiento se acompañó de una mayor tasa de respuestas.
5. La frecuencia de reacciones adversas registradas en nuestra serie, están dentro de los márgenes publicados en la bibliografía internacional.
6. La tasa de eventos adversos es mayor en las leucoaféresis probablemente debido a la gravedad clínica que presentan estos pacientes.
7. La hemaféresis es una estrategia terapéutica segura en nuestro medio, gracias a las medidas profilácticas que se toman, la monitorización que se realiza a los pacientes y la intervención de personal entrenado.
8. El hecho de que las principales causas de muerte sean infecciosas o neoplasias secundarias demuestra el alto riesgo que tienen estos pacientes de desarrollar complicaciones a largo plazo, que no solo derivan del tratamiento inmunosupresor que se administra en la mayoría, sino también de la propia patología.
9. La necesidad de soporte transfusional se relacionó con un mayor número de sesiones y con grados de recomendación ASFA/AABB tipo III o fuera de indicación.

10. La eritroaféresis es una técnica efectiva para la depleción férrica en pacientes con sobrecarga de hierro, especialmente en la hemocromatosis hereditaria de alto riesgo.
11. Los principales factores asociados a una mejor respuesta a la eritroaféresis en la sobrecarga de hierro fueron, la edad inferior a 60 años, la hemocromatosis hereditaria como causa de la sobrecarga y el tratamiento previo con flebotomías.
12. En las leucoaféresis los valores iniciales de creatinina mayores a 1,2 mg/dl se asociaron con mayor mortalidad temprana.
13. En los pacientes con leucemia mieloblástica con hiperleucocitosis tratados con leucoaféresis, la supervivencia a 6 fue peor que los afectos de otras causas de hiperleucocitosis. No obstante, la tasa de mortalidad global fue similar al resto de pacientes tratados con ésta técnica.
14. En las polineuropatía periféricas los factores asociados a una mejor respuesta global al recambio plasmático terapéutico fueron el tratamiento previo con gammaglobulina endovenosa a dosis altas y la ausencia de inmunodepresión previa al recambio o durante éste.
15. En las patologías desmielinizantes del sistema nervioso central un puntaje inicial ≥ 7 en la escala EDSS se relaciona con estabilidad o mejoría del déficit neurológico a largo plazo.
16. En las vasculitis con afectación renal tratadas mediante recambios plasmáticos terapéuticos se objetivó que los valores de creatinina sérica menores a 5,8 mg/dl se relacionaron con mejores respuestas.
17. En las vasculitis renales, los pacientes que desarrollaron más complicaciones, tanto clínicas como técnicas, tenían cifras de leucocitos previas al recambio plasmático más altas y requirieron un mayor número de sesiones.

18. En el rechazo agudo mediado por anticuerpos post trasplante renal ABO compatible, la combinación de los recambios plasmáticos terapéuticos con inmunoglobulina endovenosa, rituximab y metilprednisolona demostró mejores resultados que la combinación de los recambios plasmáticos terapéuticos y rituximab.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Anaya F. AFÉRESIS TERAPÉUTICA. 2ª edición. Ediciones NORMA-CAPITEL. Madrid, 2007.
2. Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, McGlave P. HEMATOLOGY: BASIC PRINCIPLES AND PRACTICE. ELSEVIER. 4th edition. USA, 2005.
3. Cohn EJ, Hendry JL, Prentiss AM. Studies in the physical chemistry of the proteins. V. Molecular weights of the proteins. J Biol Chem. 2002;277:19.
4. Grifols JA. Use of plasmapheresis in blood donors. Br Med J. 1952; 1: 854.
5. Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. N Engl J Med. 1960; 263: 574-579.
6. Luna Mendoza L, Suaste Mendoza ML. Aféresis plaquetaria. Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica 2007; 15: 89-93.
7. Kliman A, Gaydos L, Schroeder L, Freireich J. Repeated plasmapheresis of blood donors as a source of platelets. Blood 1961; 18:303-309.
8. Lichtman M, Spivak J, Boxer L, Shattil S, Henderson E. HEMATOLOGY: LANDMARK PAPERS OF THE TWENTIETH CENTURY. 1st edition. Academic Press. USA, 2000.
9. Jones JV, Cumming RH, Bucknall RC, Asplin CM. Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus? Lancet. 1976; 1:709-711.
10. McLeod B. Therapeutic apheresis: history, clinical application and lingering uncertainties. Transfusion 2010; 50:1413-1426.
11. Muñoz J. Therapeutic apheresis procedures: mechanisms of action and Immunomodulatory effects. Special Issue: State of the Art Presentations XXXth International Congress of the ISBT. ISBT Science Series 2008; 3:95-103.
12. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM. Technical Manual of the American Association of Blood Banks. AABB Press. 18th Edition. USA, 2014.

13. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis* 2016; 31:149–338.
14. Rantala H, Uhari M, Cherry JD, Shields WD. Risk factors of respiratory failure in children with Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Neurol* 1995; 13:289-92.
15. Bussel A, Boulechfar H, Naim R. Immunoglobulins or plasma exchange? Synchronization of plasma exchange and intravenous polyvalent immunoglobulins. A consecutive study of 11 patients. *Ann Med Interne (Paris)* 1993; 144:532-538.
16. Lundsgaard-Hansen P. Intensive plasmapheresis as a risk factor for arteriosclerotic cardiovascular disease? *Vox Sang* 1977; 33:1-4.
17. Isbister JP, Biggs JC. Reactions to rapid infusion of stable plasma protein solution during large volume plasma exchange. *Anaesth Intensive Care* 1976; 4:105-107.
18. Arcadio F, Loire R, Roche L. Quick death from myocardial infarct during plasmapheresis: clinical and anatomic study. *Med Leg Dommage Corpor* 1969; 2:278-81.
19. Sultan Y, Bussel A, Maisonneuve P, Poupenev M, Sitty X, Gajdos P. Potential danger of thrombosis after plasma exchange in the treatment of patients with immune disease. *Transfusion* 1979; 19:588-593.
20. Wing EJ, Bruns FJ, Fraley DS, Segel DP, Adler S. Infectious complications with plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis. *JAMA* 1980;244:2423-2426.
21. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney International* 2010; 77:299–311.

22. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the therapeutics and technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 76: 294-99.
23. Cho G, Douglas K. BCSH guideline on the clinical use of apheresis procedures: new changes and future directions. *Transfusion Medicine* 2015; 25: 55–56.
24. Howell C, Douglas K, Cho G, El-Ghariani K, Taylor P, Potok D, et al. Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. *Transfus Med* 2015; 25:57-78.
25. Baker R, Jardine A, Andrews P. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. Post-operative Care of the Kidney Transplant Recipient. UK Renal Association 5th Edition. Final Version (5th February 2011). Guideline 4.1-4.10.
26. Contreras E, de la Rubia J, del Rio-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. Conferencia de consenso. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatía trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc)* 2015; 144(7): 331.e1-e13.
27. Documento de indicaciones urgentes de la aféresis terapéutica. Recomendaciones del Grupo Español de Aféresis. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular, 2012.
28. Russi G, Marson P. Urgent plasma exchange: how, where and when. *Blood Transfus* 2011;9:356-361
29. Merino A, Fernandez O, Montalbán X, de Andrés, C, Arbizu, T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en Esclerosis Múltiple: escalado terapéutico. *Neurologia* 2010;25:378-390.
30. Van den Bergh P, Hadden R, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report

- of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *Eur J Neur* 2010; 17:356-363.
31. Pavenski K, Shehata N. Clinical guide to transfusion: chapter 14. Therapeutic apheresis. Canadian Blood Services [Internet]. Updated March 2014. Publicación on-line, disponible en: www.transfusionmedicine.ca.
 32. Mehndiratta M, Hughes R. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Syst Rev* 2012; 9. Art. No.: CD003906.
 33. Raphaël J, Chevret S, Hughes R, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev* 2012; 7. Art. No.: CD001798.
 34. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for generalised myasthenia gravis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002; 4. Art. No.: CD002275.
 35. Stork AC, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Notermans NC. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database of Syst Rev* 2015; (3):CD005376.
 36. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database of Syst Rev* 2012; (5): CD002827.
 37. Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9):CD003232.
 38. Informe anual del Instituto Aragonés de Estadística. Gobierno de Aragón 2016. Población y pirámides de población de las zonas de salud. Publicación online, disponible en:www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Institutos/InstitutoAragonesEstadistica.
 39. Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. HEMATOLOGIA CLINICA. Quinta edición. Elsevier 2007. Madrid, España.

40. Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia* 2009;23:834-844.
41. Vannucchi A. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2014;124: 3212-3220.
42. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005;130, 174–195.
43. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013;122: 2176-2184.
44. Zarkovic M, Kwaan HC. Correction of hyperviscosity by apheresis. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:535–542.
45. Rusak T, Ciborowski M, Uchimiak-Owiczko A, Piszcz J, Radziwon P, Tomasiak M. Evaluation of hemostatic balance in blood from patients with polycythemia vera by means of thromboelastography: the effect of isovolemic erythrocytapheresis. *Platelets* 2012; 23:455-62.
46. Evers D, Kerkhoffs JL, Van Egmond L, Schipperus MR, Wijermans PW. The efficiency of therapeutic erythrocytapheresis compared to phlebotomy: a mathematical tool for predicting response in hereditary hemochromatosis, polycythemia vera, and secondary erythrocytosis. *J Clin Apher.* 2014;29:133-138.
47. ESH Handbook on Disorders of Iron Metabolism. European School of Hematology, 2009. Publicación on line, disponible en: www.esh.org/esh-handbook-on-disorders-of-iron-metabolism-2009.
48. Pollari G, Antonini V, Izzo A, Moreschini G, Serraino M, Tonelli V, et al. The role of erythrocytapheresis in secondary erythrocytosis therapy. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999;21:353-355.

49. Bláha M, Skorepová M, Masín V, Spásová I, Paráková Z, Malý J, et al. The role of erythrocytapheresis in secondary erythrocytosis therapy. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2002;26:273-275.
50. Bisaga W. Preliminary evaluation of erythrapheresis in the treatment of chronic cor pulmonale. [ABSTRACT, Articulo en Polaco]. *Wiad Lek.* 1989;42:218-22.
51. Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MGJ, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol.* 2016;175:759-770.
52. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3–22.
53. Fernández-Mosteirín N, Salvador-Osuna C, García-Erce JA, Orna E, Pérez-Lungmus G, Giralt M. Comparison between phlebotomy and erythrocytapheresis of iron overload in patients with HFE gene mutations. *Med Clin (Barc)* 2006; 127:409–412.
54. Rombout-Sestrienkova E, Winkens B, Essers BA, Nieman FH, Noord PA, Janssen MC, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial. *Transfusion* 2016;56:261-270.
55. Sundic T, Hervig T, Hannisdal S, Assmus J, Ulvik RJ, Olausson RW, et al. Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. *Blood Transfus.* 2014 ;12 Suppl 1:s84-9.
56. Ong SY, Dolling L, Dixon JL, Nicoll AJ, Gurrin LC, Wolthuizen M, et al. Should HFE p.C282Y homozygotes with moderately elevated serum ferritin be treated? A randomised controlled trial comparing iron reduction with sham treatment (Mi-iron). *BMJ Open.* 2015 Aug 12;5(8):e008938.
57. Rombout-Sestrienkova E, Nieman F, Essers B, van Noord P, Janssen M, van Deursen C, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: Results from a randomized trial. *Transfusion* 2012;52:470–477.

58. Altés A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, Briones J, Brunet S, et al. Patients with biochemical iron overload. Causes and characteristics of a cohort of 150 cases. *Ann Hematol* 2003; 82: 127-130.
59. Valbonesi M, Bruni R. Clinical application of therapeutic erythrocytapheresis (TEA). *Transfus Sci.* 2000;22:183-194.
60. Myers SN, Eid R, Myers J, Bertolone S, Panigrahi A, Mullinax J, et al. Long-term Erythrocytapheresis Is Associated With Reduced Liver Iron Concentration in Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38:22-26.
61. Aqui N, O'Doherty U. Leukocytapheresis for the treatment of hyperleukocytosis secondary to acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;1:457-460.
62. Bruserud Ø, Liseth K, Stamnesfet S, Cacic DL, Melve G, Kristoffersen E, Et al. Hyperleukocytosis and leukocytapheresis in acute leukaemias: experience from a single centre and review of the literature of leukocytapheresis in acute myeloid leukaemia. *Transfus Med* 2013;23:397-406.
63. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Chezi Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management. *Blood Reviews* 2012;26: 117–122.
64. Bruserud Ø, Liseth K, Stamnesfet S, Cacic DL, Melve G, Kristoffersen E, et al. Hyperleukocytosis and leukocytapheresis in acute leukaemias: experience from a single centre and review of the literature of leukocytapheresis in acute myeloid leukaemia. *Transfus Med* 2013;23:397-406.
65. Villgran V, Agha M, Raptis A, Hou JZ, Farah R, Lim SH, et al. Leukapheresis in patients newly diagnosed with acute myeloid leukemia. *Transfus Apher Sci* 2016;55:216-220.
66. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma.* 2000;39:1-18.

67. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev* 2012; 26: 117-22.
68. Chekol S, Bhatnagar B, Gojo I, Hess JR. Leukopheresis for profound hyperleukocytosis. *Transfus Apher Sci* 2012; 46: 29-31.
69. Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, Korbling MJ, O'Brien, Anderlini P, et al. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma* 2011; 42: 67-73.
70. Wong GC. Hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia patients is associated with high 30-day mortality which is not improved with leukapheresis. *Ann Hematol* 2015;94:2067-2068.
71. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol* 2014;164:342-351.
72. Brust JC. Diagnóstico y tratamiento en NEUROLOGÍA. Segunda edición. Mc Graw Hill. España, 2012.
73. Van den Bergh P, Hadden R, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-fistrevision. *Eur J Neur* 2010;17:356–363.
74. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, de Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci* 2017; 7:7(7). pii: E78.
75. Merino A, Fernandez O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en Esclerosis Múltiple: escalado terapéutico. *Neurología* 2010; 25:378–390.

76. Grapsa E, Triantafyllou N, Rombos A, Lagouranis A, Dimopoulos MA. Therapeutic plasma exchange combined with immunomodulating agents in secondary progressive multiple sclerosis patients. *Ther Apher Dial* 2008;12:105-108.
77. Keegan M, Konig F, McClelland R, Bruck W, Morales Y, Bitsch A, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005;366:579-582.
78. Meca-Lallana JE, Hernandez-Clares R, Leon-Hernandez A, Genoves Aleixandre A, Cacho Perez M, Martin-Fernandez JJ. Plasma exchange for steroid-refractory relapses in multiple sclerosis: an observational, MRI pilot study. *Clin Ther* 2013;35: 474-85.
79. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2009;28:108-115.
80. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, et al. Doubleblind study of true vs. Sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1143–1149.
81. Sellnera J, Boggildb M, Clanetc M, Hintzend RQ, Illese Z, Montalbanf X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis óptica. *European Journal of Neurology* 2010;17:1019–1032
82. Roesner S, Appel R, Gbadamosi J, Martin R, Heesen C. Treatment of steroid-unresponsive optic neuritis with plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 2012;126:103-108.
83. Awad A, Stuve O. Idiopathic transverse myelitis and neuromyelitis optica: clinical profiles, pathophysiology and therapeutic choices. *Curr Neuropharmacol* 2011;9:417–428.

84. Merle H, Olindo S, Jeannin S, Valentino R, Mehdaoui H, Cabot F, et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 2012;130:858–862.
85. Magaña S, Keegan B, Weinshenker B, Erickson BJ, Pittock SJ, Lennon VA, et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol* 2011;68:870-878.
86. Sorgun MH, Erdogan S, Bay M, Ayyıldız E, Yüçemen N, İhan O, et al. Therapeutic plasma exchange in treatment of neuroimmunologic disorders: review of 92 cases. *Transfus Apher Sci* 2013; 49:174-180.
87. Salazar Ramirez C, Daga Ruiz D, Cota Delgado F, Fernandez Aguirre C, Fernandez Añon J, García Fernandez J. Utilidad de la Plasmaféresis en cuidados intensivos. *Med Intensiva* 2010; 34:74-78.
88. Meca-Lallana JE, Rodríguez-Hilario H, Martínez-Vidal S, Saura-Luján I, Carretón-Ballester A, Escribano-Soriano JB, et al. Plasmaféresis: su utilidad en esclerosis múltiple y otros procesos desmielinizantes del sistema nervioso central. Estudio observacional. *Rev Neurol* 2003; 37:917-926.
89. Gaafor VA, Jose J, Saifudheen K, Musthafa M. Plasmapheresis in neurological disorders: experience from tertiary care hospital in South India. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18:15-19.
90. McAdams-DeMarco MA, Olorundare IO, Ying H, Warsame F, Haugen CE, Hall R, et al. Frailty and Postkidney Transplant Health-Related Quality of Life. *Transplantation*. 2017 Sep 6. doi: 10.1097/TP.0000000000001943.
91. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725-1730.

92. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000;57:307-313.
93. Daga Ruiz D, Fernández Aguirre C, Segura González F, Carballo Ruiz M. Indicaciones y resultados a largo plazo de los trasplantes de órganos sólidos. Calidad de vida en pacientes trasplantados. *Med Intensiva*. 2008; 32:296-303.
94. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50:235-242.
95. Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D, F Valderrabano. Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998;32:93-100.
96. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Duong van Huyen JP, Mooney N, et al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. *N Engl J Med* 2013; 369:1215-1226.
97. Hernandez Avendaño L. Nefrología clínica. 4ª edición. Editorial Médica Panamericana S.A. España, 2009.
98. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the Kidney Allograft. *N Engl J Med* 2010; 363: 1451-1462.
99. Süsal C, Opelz G. Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013; 18:438-444.
100. Ruiz San Millán J, Arias Rodriguez M, Lopez Hoyos, Pastor Martinez JM. Inmunobiología del trasplante. Estudios inmunológicos del donante y receptor del trasplante renal. *Nefrología al día 2010*. 2ª edición. Barcelona.
101. Van Timmeren M, Lems S, Hepkema B, Bakker S. Anti-human leukocyte antigen antibodies and development of graft failure after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88:1399-1401.

102. Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, *et al.* Anti-Human Leukocyte Antigen and Donor-Specific Antibodies Detected by Luminex Posttransplant Serve as Biomarkers for Chronic Rejection of Renal Allografts. *Transplantation* 2009; 87: 1505-1513.
103. Ruiz San Millán JC, López-Hoyos M, Segundo DS, Quintela E, Rodrigo E, Gómez-Alamillo C, *et al.* Predictive factors of allosensitization in renal transplant patients switched from calcineurin to mTOR inhibitors. *Transpl Int* 2014;27:847-856.
104. Opelz G, Döhler B. HLA matching and kidney transplantation: beyond graft survival. *Clin Transpl* 2013; 121-126.
105. Kanter Berga J. (2015). Tesis doctoral: Análisis de la sensibilización HLA pretrasplante y postrasplante en pacientes receptores de un injerto renal: factores de riesgo e implicaciones pronósticas. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.
106. Terasaki PI, Cai J. Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation. *Transplantation* 2008;86:377-383.
107. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, *et al.* Consensus Guidelines on the Testing and Clinical Management Issues Associated With HLA and Non-HLA Antibodies in Transplantation. *Transplantation*. 2013;95(1):19-47.
108. Sanchez AP, Ward DM. Therapeutic Apheresis for Renal Disorders. *Semin Dial* 2012; 25: 119-131.
109. Clark W, Huang S, Walsh M, Farah M, Hildebrand A, Sontrop J. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int* 2016; 90:974-984.
110. Gomes AM, Pedroso S, Martins LS, *et al.* Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection. *Transplant Proc* 2009;41:855-858.
111. Gupta G, Abu Jawdeh BG, Racusen LC, Bhasin B, Arend LJ, Trollinger B, *et al.* Late antibody-mediated rejection in renal allografts: Outcome after conventional and novel therapies. *Transplantation* 2014; 97: 1240-1246.

112. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN'). *American Journal of Transplantation* 2007;7: 518-526.
113. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014;14:272-283.
114. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009; 9:1099–1107.
115. Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, Illoh O, Kerman R, Reyes M et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant* 2009;23:63-73.
116. Macaluso J, Killackey M, Paramesh A, et al. Comparative study of bortezomib therapy for antibody mediated rejection. *Am J Transplant* 2011; 11 (Suppl 2, Abstract #431): 160.
117. De Sousa-Amorim E, Revuelta I, Diekmann F, Cofan F, Lozano M, Cid J, et al. Bortezomib for refractory acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. A single-center case series. *Nephrology (Carlton)* 2016; 21:700-704.
118. Waiser J, Budde K, Schütz M, Liefeldt L, Rudolph B, Schönemann C, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1246-1251.
119. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. *Transplant Rev (Orlando)* 2017; 31: 87-95.
120. Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year results of the effects of Rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal

- transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Transplantation* 2016; 100: 391-399.
121. Eskandary F, Bond G, Schwaiger E, Kikic Z, Winzer C, Wahrmann M, et al. Bortezomib in late antibody-mediated kidney transplant rejection (BORTEJECT Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;3;15:107.
122. Djamali A, Brennan DC. Prevention and treatment of antibody-mediated rejection of renal allograft. Wolters Kluwer Health (Ed), 2017 UpToDate, Inc® [Internet]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
123. Oppenheimer Salinas F, Pascual Santos J, Pallardó Mateu L. Inmunosupresión en el trasplante renal. *Nefrologia* 2012, Vol. 7 Nº 1. Disponible en: www.revistanefrologia.com.
124. UNOS Policy 3.5.I. Expanded criteria donor definition and point system. Richmond, Va: United Network for Organ Sharing; 2002.
125. Burton SA, Amir N, Asbury A, Lange A, Hardinger KL. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. *Clin Transplant* 2015; 29: 118-23.
126. Ibernón M, Gil-Vernet S, Carrera M, Serón D, Moreso F, Bestard O, et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3743-3745.
127. Cid J, Carbassé G, Andreu B, Baltanás A, Garcia-Carulla A, Lozano M. Efficacy and safety of plasma Exchange: an 11-year single-center experience of 2,730 procedures in 317 patients. *Transfus Apher Sci* 2014; 51: 209-214.
128. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65:1–11.
129. de Lind van Wijngaarden R, Hauer H, Wolterbeek R, Jayne D, Gaskin G, Rasmussen N. Clinical and Histologic Determinants of Renal Outcome in ANCA-Associated Vasculitis: A

- Prospective Analysis of 100 Patients with Severe Renal Involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2264-2274.
130. Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:48-55.
131. Bonatti F, Reina M, Neri TM, Martorana D. Genetic Susceptibility to ANCA-Associated Vasculitis: State of the Art. *Front Immunol* 2014;17:577.
132. Lally L, Spiera R. Current therapies for ANCA-associated vasculitis. *Annu Rev Med* 2015; 66:227-240.
133. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:177-184.
134. Caravaca-Fontán F, Yerovi E, Delgado-Yagüe M, Galeano C, Pampa-Saico S, Tenorio MT, et al. Vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilo con afectación renal: análisis de 89 casos. *Med Clin (Barc)* 2017;148:1-7.
135. Cobo Caso MA, Miquel Rodríguez R, González Rinne A. Afectación renal de las enfermedades sistémicas. *Nefrología* 2012: Vol. 6 Nº 1 Año 2012. doi: 10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed35.chapter1828. publicación on-line, disponible en: www.revistanefrologia.com.
136. Bacon PA. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med* 2005; 352: 330-332.
137. Merkel PA, Kaplan AA, Falk RJ. Initial immunosuppressive therapy in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Wolters Kluwer Health (Ed), 2017 UpToDate, Inc® [Internet]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
138. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.

139. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926.
140. Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003; 64:1535.
141. Salant DJ. Goodpasture's Disease — New Secrets Revealed. *N Engl J Med* 2010; 363:388-391.
142. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1162-1172.
143. Hié M, Costedoat-Chalumeau N, Saadoun D, Azoulay E. The pulmonary-renal syndrome: a diagnostic and therapeutic emergency for the internist and the intensivist. *Rev Med Interne* 2013;34:679-686.
144. Fernández Fresnedo G. Glomerulonefritis Primarias. *Nefrología al Día*, capítulo 2. Publicación on-line, disponible en: www.revistanefrologia.com.
145. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements* 2012; 2: 139–259. doi:10.1038/kisup.2012.27.
146. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an updated review. *Autoimmun Rev* 2014;13:355-358.
147. Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, Chanal J, Amoura Z, Le Gouvellec N, et al. Characteristics and Management of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein) in Adults: Data From 260 Patients Included in a French Multicenter Retrospective Survey. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1862.
148. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev* 2017;16:1246-1253.

149. Dedeoglu F, Kim S. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): Management. Wolters Kluwer Health (Ed), 2017 UpToDate, Inc® [Internet]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
150. Elefante E, Monti S, Bond M, Lepri G, Quartuccio L, Talarico R, et al. One year in review 2017: systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 Suppl 103(1):5-26.
151. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012;379:348-360.
152. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med* 2015;128:950-955.
153. Frascà GM, Zoumparidis NG, Borgnino LC, Neri L, Neri L, Vangelista A, et al. Combined treatment in Wegener's granulomatosis with crescentic glomerulonephritis--clinical course and long-term outcome. *Int J Artif Organs* 1993;16:11-19.
154. Stegmayr BG, Almroth G, Berlin G, Fehrman I, Kurkus J, Norda R, et al. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int J Artif Organs* 1999;22:81-87.
155. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-2188.
156. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al; EUVAS. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2189-2197.
157. Cui Z, Zhao J, Jia XY, Zhu SN, Jin QZ, Cheng XY, et al. Anti-glomerular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:303-311.

158. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al; PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:73
159. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum* 2010;62:616.
160. Mahr A, Chaigne-Delalande S, De Menthon M. Therapeutic plasma exchange in systemic vasculitis: an update on indications and results. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:261-266.
161. de Menthon M, Mahr A. Treating polyarteritis nodosa: current state of the art. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1 Suppl 64):S110-6.
162. de Luna G, Chauveau D, Aniort J, Carron PL, Gobert P, Karras A, et al. Plasma exchanges for the treatment of severe systemic necrotizing vasculitides in clinical daily practice: Data from the French Vasculitis Study Group. *J Autoimmun* 2015;65:49-55.
163. Wijermans P, Van Egmond L, Ypma P, Kerkhoffs JL, Schipperus MR, Bohmer L, et al. Isovolemic erythrocytapheresis technique as an alternative to conventional phlebotomy in patients with polycythemia rubra vera and hemochromatosis. *Transfus Apher Sci* 2009; 40: 137-140.
164. Bai J, Zhang L, Hu X, Xue Y, Long F, Zhang B, et al. Investigation of the influence of body weight index to the result of therapeutic erythrocytapheresis in patients with polycythemia vera. *Transfus Apher Sci* 2012;47:295-299.
165. Kurnaz F, Sivgin S, Pala C, Yildirim R, Baldane S, Kaynar L, et al. The effect of volume replacement during therapeutic leukapheresis on white blood cell reduction in patients with extreme leukocytosis. *Transfusion* 2013;53:2629-2634.

166. Nwose EU, Richards RS. Whole blood viscosity issues VII: The correlation with leucocytosis and implication on leukapheresis. *N Am J Med Sci* 2010;2:576-581.
167. Gruener G, Bosch EP, Strauss RG, Klugman M, Kimura J. Prediction of early beneficial response to plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1987;44:295-298.
168. Buzzigoli SB, Genovesi M, Lambelet P, Logi C, Raffaelli S, Cattano D. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barré syndrome: potential benefit over intravenous immunoglobulin. *Anaesth Intensive Care* 2010;38:387-389.
169. Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Tamura N, Kubota M, Hattori T. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:66-70.
170. Keegan M, Pineda A, McClelland, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-146.
171. Llufríu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Ríó J, Vallès M, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73:949-953.
172. Magaña S, Keegan B, Weinshenker B, Erickson BJ, Pittock SJ, Lennon VA, et al. Beneficial plasma exchange response in Central Nervous System inflammatory demyelination. *Arch Neurol* 2011;68:870-878.
173. Ehler J, Koball S, Sauer M, Mitzner S, Hickstein H, Benecke R, et al. Response to Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Treatment in Clinically Isolated Syndromes and Acute Worsening of Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of 90 Patients. *PLoS One* 2015;10(8):e0134583.
174. Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, León-Hernández A, Genovés Aleixandre A, Cacho Pérez M, Martín-Fernández JJ. Plasma exchange for steroid-refractory relapses in multiple sclerosis: an observational, MRI pilot study. *Clin Ther* 2013;35:474-485.

175. Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* 2013;9:36-42.
176. Lim YM, Pyun SY, Kang BH, Kim J, Kim KK. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2013;19:1216-1218.
177. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European Journal of Neurology* 2010;17:1019–1032.
178. Chang DY, Luo H, Zhou XJ, Chen M, Zhao MH. Association of HLA Genes with Clinical Outcomes of ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 1293–1299.
179. Walsh M, Casian A, Flossman O, Westman K, Höglund P, Pusey C, et al., for the European Vasculitis Study Group. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma Exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013;84:397-402.
180. Walker R, Scheinkestel C, Becker G, Owen JE, Dowling JP, Kincaid-Smith P. Clinical and morphological aspects of the management of crescentic anti-glomerular basement membrane antibody (anti-GBM) nephritis/Goodpasture's syndrome. *Q J Med* 1985; 54:75-89.
181. Yapici Ü, Kers J, Bemelman FJ, Roelofs JJ, Groothoff JW, van der Loos CM, et al. Interleukin-17 positive cells accumulate in renal allografts during acute rejection and are independent predictors of worse graft outcome. *Transpl Int* 2011;24:1008-1017.
182. Ramon DS, Huang Y, Zhao L, Rendulic T, Park JM, Sung RS, et al. Use of complement binding assays to assess the efficacy of antibody mediated rejection therapy and prediction of graft survival in kidney transplantation. *Hum Immunol* 2017;78:57-63.

183. Fridey J, Kaplan A. Therapeutic apheresis (plasma exchange and cytapheresis): Indications and technology. Wolters Kluwer Health (Ed), 2017 UpToDate, Inc® [Internet]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
184. Barba Evia JR. Plasmaféresis y recambio plasmático. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2014;61:163-174.
185. COBE SpectraTHERM™. Blood/Fluid. OPERATOR'S MANUAL Warmer. COBE BCT, Inc., by Stihler Electronic GmbH, USA 1993.
186. Spectra Optia® Apheresis System Service Manual. Caridian BCT, Inc. USA 2011.
187. Kitchens C, Konkle B, Kessler CM. Consultative Hemostasis and Thrombosis. Elsevier Saunders. Third edition. USA, 2013.
188. Farrokhi P. Optimization of citrate use in platelet collection. Transfus Sci 1993;14:57-60
189. McLeod BC, Price TH, Weinstein R. Apheresis: principles and practice. Bethesda Md, AABB Press. USA, 2003.
190. Kaplan A, Fridey J. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheresis): Complications. Wolters Kluwer Health (Ed), 2017 UpToDate, Inc® [Internet]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
191. Huestis DW. Mortality in therapeutic haemapheresis. Lancet 1983;1 (8332):1043.
192. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma Exchange: complications and management. Am J Kidney Dis 1994;23:817-827.
193. McLeod BC, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randels MJ, et al. Frequency of immediate adverse effect associated with therapeutic apheresis. Transfusion 1999; 39:282-288.
194. Norda R, Stegmayr BG. Swedish Apheresis Group. Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. Transfus Apher Sci 2003;29:159-166.
195. Stegmayr B, Ptak J, Nilsson T, Berlin G, Mirea V, Axelsson CG et al. Panorama of adverse events during cytapheresis. Transfus Apher Sci 2013;48:155-156.

196. Cid J, Magnano L, Lozano M. Automation of blood component preparation from whole blood collections. *Vox Sang* 2014;107:10-18.
197. Kaplan AA, Halle SE. Plasma exchange with a rotating filter. *Kidney Int* 1990;38:160-6.
198. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW, et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003;43:788-798.
199. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA* 2003; 289:959-962.
200. Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005;45:254-264.
201. Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM. Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion* 2004; 44:1555-1561.
202. Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE. Transmission of hepatitis A via WBC-reduced RBCs and FFP from a single donation. *Transfusion* 2003; 43:536-540.
203. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a nonhyperendemic country. *Transfus Med* 2006; 16:79-83.
204. Apter AJ, Kaplan AA. An approach to immunologic reactions associated with plasma exchange. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:119-124.
205. Hostoffer R. Selective IgA deficiency: Management and prognosis. Wolters Kluwer Health (Ed), 2017 UpToDate, Inc® [Internet]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
206. Kaplan AA. Towards a rational prescription of plasma exchange: the of immunoglobulin removal. *Seminars in Dialysis* 1992;5:227-229.
207. Keller AJ, UrbaniakSJ. Intensive plasma exchange on the cell separator: effects on serum immunoglobulins and complement components. *Br J Haematol* 1978; 38:531-540.
208. Finlayson JS. Albumin products. *Semin Thromb Hemost* 1980;6:85-120.

209. Stafford CT, Lobel SA, Fruge BC, Moffitt JE, Hoff RG, Fadel HE. Anaphylaxis to human serum albumin. *Ann Allergy* 1988;61:85-88.
210. Vives Corrons JL, Aguilar Bascompte JL. Manual técnicas de laboratorio en hematología 4ª edición. ELSEVIER MASSON. Barcelona España, 2014.
211. Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. Laboratory evaluation of hemostatic and thrombotic disorders. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 6ª edición. Elsevier Saunders. Philadelphia, 2012.
212. Siegel S, Castellan NJ. Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. 4a. edición. Editorial Trillas. México, 1995.
213. Canavos GC. Probabilidad y Estadística, Aplicaciones y Métodos". Ed. McGRAW-HILL/interamericana de México, 1988.

APÉNDICES

Apéndice 1. Información de las revistas biomédicas en las que se realizaron las publicaciones.

Medicina Clínica, fundada en 1943, es la única publicación semanal de contenido clínico que se edita en España y constituye el máximo exponente de la calidad y pujanza de la medicina española. Son características fundamentales de esta publicación el rigor científico y metodológico de sus artículos, la actualidad de los temas y, sobre todo, su sentido práctico, buscando siempre que la información sea de la mayor utilidad en la práctica clínica. Los contenidos de Medicina Clínica abarcan dos frentes: trabajos de investigación original rigurosamente seleccionados atendiendo a su calidad, originalidad e interés, y trabajos orientados a la formación continuada, encomendados por la revista a autores relevantes (Editoriales, Revisiones, Conferencias clínicas y clínico-patológicas, Diagnóstico y Tratamiento). En estos artículos se ponen al día aspectos de destacado interés clínico o conceptual en la medicina actual. Medicina Clínica es un vehículo de información científica de reconocida calidad como demuestra su inclusión en los más prestigiosos y selectivos índices bibliográficos del mundo.

Factor de impacto 2016: 1,125

Blood Transfusion. Publica artículos originales, de revisión, casos clínicos y cartas al editor en todos los campos relacionados con la medicina transfusional. Su idioma oficial es el inglés y es la revista con mayor trayectoria dedicada al campo transfusional. Está indexada en PubMed-MEDLINE, Google Scholar, Embase, Scopus y PubMed central. Es la revista oficial de la Sociedad Italiana de medicina transfusional e inmunohematología, de la Sociedad Española de trasfusión sanguínea y terapia celular, así como de otras sociedades científicas europeas.

Factor de impacto 2016: 1,607

Transfusion Clinique et Biologique es la revista oficial de la Sociedad Francesa de Transfusión sanguínea. Publica artículos en francés e inglés. Es la única revista francesa indexada con contenidos actuales en los campos de la Hematología e Inmunología. Publica artículos originales, de revisión, serie de casos, cartas al editor y editoriales, de práctica clínica y de investigación básica. Publica 4 ediciones al año cubriendo todos los aspectos médicos de la transfusión: inmunología, hematología, enfermedades infecciosas, genética y biología molecular, entre otras.

Factor de impacto 2016: 0,741

Nefrología es la publicación oficial de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Está referenciada en la Web of Knowledge e incluida en la mayoría de bases de datos bibliográficas con acceso libre al texto íntegro original y a su traducción al inglés. Publica artículos de investigación relacionados con nefrología, hipertensión arterial, diálisis y trasplante renal. El envío y revisión de manuscritos se realiza íntegramente online desde la web. El idioma oficial es el español admitiéndose artículos en inglés. Nefrología edita al año 6 números regulares con suplementos dedicados a guías y consensos o resúmenes de congresos. Todos los contenidos y material complementario publicado son de acceso libre y gratuito en la web.

Factor de impacto 2016: 1,183.

Journal of Blood Disorders, Symptoms & Treatments es una de acceso libre, no indexada, por revisión de pares que provee información actualizada de los síntomas de trastornos de la coagulación y trombosis, enfermedades de los eritrocitos, leucocitos y plaquetas, desórdenes mieloproliferativos, insuficiencias medulares, alteraciones del metabolismo del hierro, patologías de las células plasmáticas y producción de anticuerpos, así como otros desórdenes hematológicos.

Es una revista internacional que publica artículos originales de investigación, artículos de revisión, reportes de casos, editoriales y comunicaciones cortas sobre investigación innovadora y estudios clínicos en todas las áreas de las patologías sanguíneas, sus síntomas y tratamiento.

Apéndice 2. Variables recogidas.

Variables comunes a todas las bases de datos:

Código de identificación del paciente
Sexo
Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)
Diagnóstico e indicación de las guías AABB para la realización de la TAT
Fecha del diagnóstico inicial (dd/mm/aaaa)
Fecha del ingreso hospitalario (dd/mm/aaaa)
Fecha del episodio que motivó la realización de la TAT (dd/mm/aaaa)
Fecha del inicio y finalización de la técnica de aféresis (dd/mm/aaaa)
Parámetros analíticos previos y posteriores a la TAT
Presencia de factores predictivos de respuesta propuestos en la bibliografía revisada
Tratamientos recibidos (previos, durante y después de la finalización de la TAT). Fecha de inicio y dosis de los mismos
Número de sesiones de aféresis
Número de sesiones con complicaciones y tipo de complicación (técnica/clínica)
Fecha del último control y tratamiento recibido en ese momento
Estado del paciente (vivo/fallecido) en el momento de la recogida de datos
En caso de fallecimiento: fecha y causa del mismo
Parámetros analíticos o escalas de valoración clínica del último control

Variables específicas para cada técnica de aféresis:

Con base en los valores normales recomendados por la Comisión de Química Clínica de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) y apoyadas por el Comité Internacional para la Normalización en Hematología²¹⁰ se definieron las siguientes variables: leucocitosis (cifra de leucocitos mayor a $11,5 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobina < 12 g/dL en mujeres y < 14 g/dL en hombres), trombocitopenia ($< 150 \times 10^9/L$), hipoalbuminemia ($< 3,2$ g/dL), alteraciones en el pH ($< 7,35$ o $> 7,45$), alargamiento del tiempo de protrombina (> 14 segundos), alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (> 35 segundos) e hipofibrinogenemia (< 200 mg/dL)²¹¹.


	Eritroaféresis	Leucoaféresis
Clínicas	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de sobrecarga férrica secundaria asociada - Tipo de mutación del gen HFE - Nº de flebotomías previas al inicio de EAT - Estratificación del riesgo de progresión según la EASL 	<ul style="list-style-type: none"> - Citogenética - Pronóstico de la enfermedad - ECOG - Síntomas secundarios a hiperviscosidad - Presencia de factores de riesgo de mortalidad - Requerimientos transfusionales -Peso y volemia del paciente
Parámetros analíticos	<ul style="list-style-type: none"> - En los pacientes que recibieron flebotomías previas a EAT: valores iniciales y finales de hierro (mg/dL), ferritina (ng/mL), y saturación de transferrina (%). - Valores analíticos previos y posteriores a la realización de las EAT: hierro, ferritina, saturación de transferrina (%), glucosa (mg/dl), GOT (U/L) y albúmina (g/dL). 	<ul style="list-style-type: none"> - Signos de lisis tumoral^{39,210} - Valores analíticos: leucocitos ($1 \times 10^9/L$), hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), plaquetas ($1 \times 10^9/L$), LDH U/L y creatinina (mg/dL).
Datos técnicos	<ul style="list-style-type: none"> - Volumen extraído en cada sesión 	<ul style="list-style-type: none"> -Volumen procesado -Volumen de reemplazo
Respuesta	<ul style="list-style-type: none"> - Nº de EAT hasta control - Meses con EAT hasta control 	
Seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> -Nº de sesiones de EAT de mantenimiento - Neoplasias secundarias 	<ul style="list-style-type: none"> -Estado de la enfermedad a los 6 meses de haber finalizado LATF

EAT: eritroaféresis terapéutica. EASL: European Association for the Study of the Liver. ECOG: escala de la Eastern Cooperative Oncology Group para objetivar la calidad de vida del paciente. GOT: transaminasa glutámico-oxalacética. LATF: leucoaféresis. QT: quimioterapia. LDH: lactato deshidrogenasa.

	RPT en patologías neurológicas	RPT en patologías nefrológicas
Clínicas	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamientos farmacológicos recibidos antes del episodio que motivó la realización de los RPT - Necesidad de soporte en UCI (causa y Nº de días) - Estratificación del déficit neurológico con la escala correspondiente (Hughes o EDSS) - Requerimientos transfusionales 	<ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de soporte dialítico previo al episodio - Trasplantes renales previos: nº, fecha, tipo de donante - En caso de pérdida de injertos renales previos: causa - Índice de comorbilidad de Charlson - Manifestaciones clínicas relacionadas con el fracaso renal - En TxR: niveles séricos de fármacos IS - Necesidad de diálisis previa ó concomitante a los RPT
Pruebas complementarias	<ul style="list-style-type: none"> - Valores analíticos: leucocitos ($1 \times 10^9/L$), hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), plaquetas ($1 \times 10^9/L$), autoinmunidad, características del LCR, presencia de anticuerpos anti NMO, TP (seg), TTPa (seg), Fibrinógeno (g/L), creatinina (mg/dL), albúmina (g/dL) y pH - Exploraciones radiológicas (RMN o TAC) previas y/o posteriores a los RPT en los casos que tenían interés 	<ul style="list-style-type: none"> - Hallazgos histológicos en biopsias renales, estudio de ADE, MFI - Valores analíticos: leucocitos ($1 \times 10^9/L$), hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), plaquetas ($1 \times 10^9/L$), autoinmunidad, TP (seg), TTPa (seg), fibrinógeno (g/L), creatinina nadir (mg/dL), proteinuria en muestra simple de orina (g/dL), proteinuria en 24 horas (mg/24 horas), filtrado glomerular ($mL/min/1,73 m^2$), anticuerpos anti MBG, niveles de ANCA, albúmina (g/dL) y pH.
Datos técnicos	<p>Peso, talla y volemia del paciente</p> <p>Volumen procesado, intercambiado y extraído en cada sesión</p> <p>Tipo de acceso venoso central</p>	
Seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> - Recidivas de su enfermedad - Tratamiento que recibe en el último control, incluyendo HD 	<ul style="list-style-type: none"> - Recidivas de su enfermedad - Tratamiento que recibe en el último control incluyendo HD - si TxR tras la finalización de los RPT: fecha del mismo

ADE: anticuerpos donante específicos. ANCA: anticuerpos séricos anti citoplasma de neutrófilos. EDSS: escala Expanded Disability Status Scale. FRA: fracaso renal agudo. HD: hemodiálisis. IS: inmunosupresor. LCR: líquido cefalorraquídeo. MBG: membrana basal glomerular. MFI: mean fluorescence intensity. NMO: neuromielitis óptica. TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado. TP: tiempo de protrombina. UCI: Unidad de Cuidado Intensivos. TxR: trasplante renal.

Apéndice 3. Consentimiento informado para las técnicas de aféresis terapéutica.

 <p>HOSPITAL UNIVERSITARIO "MIGUEL SERVET"</p> <p>Pº Isabel la Católica, 1-3 50009 ZARAGOZA</p> <p>Imprimir</p> <p>Borrar datos</p> <p>Servicio de Hematología y Hemoterapia</p>	<p>Apellidos. [redacted]</p> <p>Nombre. [redacted] Sexo. [redacted]</p> <p>Fecha de nacimiento. [redacted] Nº Historia. [redacted]</p> <p>Afiliación. [redacted]</p> <p>Domicilio. [redacted]</p> <p>Población. [redacted] Teléfono. [redacted]</p>
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA AFÉRESIS	
<p>Médico informante [redacted] Fecha [redacted]</p> <p>..</p>	
<p style="text-align: center;">¿Qué es una aféresis?</p> <p>La aféresis es un proceso empleado para extraer algún componente sanguíneo destinado a la transfusión o para el tratamiento de algunas enfermedades que precisan la eliminación de un componente patológico de la sangre. En su caso se empleará para. [redacted]</p> <p>..</p> <p style="text-align: center;">¿En qué consiste la aféresis?</p> <p>El procedimiento de aféresis consiste en conectar por vía venosa (1-2 accesos) al donante o al paciente a una máquina separadora de células, mediante un equipo de bolsas y tubos de recolección estériles, desechables y de un único uso. La sangre llega al separador celular, donde se procesa y se selecciona el producto a recolectar; el resto de la sangre es devuelta al paciente o donante.</p> <p>Según el tipo de máquina de recolección y el producto que se pretende obtener la aféresis puede durar entre 30 minutos y 2 horas.</p> <p>Los criterios de selección del donante son similares a los establecidos para la donación de sangre.</p> <p>Este procedimiento se realiza bajo la supervisión de personal médico y de enfermería con experiencia en este tipo de donación.</p> <p>Periódicamente se realizan una serie de controles de la donación como pulso, tensión, estado general del donante o paciente.</p> <p>RIESGOS PERSONALIZADOS: estos riesgos están relacionados con el estado de salud previo y los más significativos en su caso son:</p> <p>[redacted]</p>	<p style="text-align: center;">DECLARACIONES Y FIRMAS</p> <p>Declaro que he sido informado por el médico de los riesgos explicados en este documento, relacionados con el procedimiento de aféresis. Estoy satisfecho con la información recibida, he podido formular las preguntas que he creído convenientes, me han aclarado todas las dudas planteadas y sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. Por ello, doy mi consentimiento para la realización de aféresis.</p> <p>Firma del paciente _____ Firma del médico _____</p> <p>.....</p>
<p style="text-align: center;">TUTOR LEGAL O FAMILIAR</p> <p>D/Dª [redacted] DNI [redacted]</p> <p>y en calidad de [redacted], es consciente de que el paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento, no es competente para decidir en este momento, por lo que asume la responsabilidad de la decisión. He sido suficientemente informado de la realización del procedimiento de aféresis que se le va a realizar y otorgo expresamente mi consentimiento, que podrá retirar en el momento que desee.</p> <p>Firma del tutor o familiar _____</p>	
<p style="text-align: center;">Por la presente, no autorizo / anulo mi consentimiento para la realización de aféresis. Me han sido explicadas, y entiendo y asumo, las repercusiones que sobre la evolución de mi proceso ello pudiera derivar.</p> <p>Firma del paciente _____ Fecha _____ o representante legal</p> <p style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 2px;">03.174</p> <p>.....</p>	

1.- La plasmaféresis terapéutica es un proceso empleado para extraer algún componente sanguíneo para el tratamiento de algunas enfermedades que precisan la eliminación de un componente patológico de la sangre

2.- El procedimiento de plasmaféresis terapéutica consiste en conectar por vía venosa (1-2 accesos) al paciente a una máquina separadora de células, mediante un equipo de bolsas y tubos de recolección estériles, desechables y de un único uso. La sangre llega al separador celular, donde se procesa y se selecciona el plasma del paciente que se va extrayendo siendo sustituido por plasma fresco congelado procedente de donantes, que junto con el resto de la sangre del paciente es devuelto al paciente. El procedimiento dura aproximadamente 2 horas

Este procedimiento se realiza bajo la supervisión de personal médico y de enfermería con experiencia en este tipo de procedimiento.

Periódicamente se realizan una serie de controles de la donación como pulso, tensión, estado general del paciente.

3.- **Riesgos.-** Durante la plasmaféresis terapéutica los efectos secundarios más frecuentes son los calambres musculares, que se solucionan con cierta facilidad suministrando calcio

Otros efectos secundarios de muy baja frecuencia son: hipotensión debido a la circulación extracorpórea, malestar general o síncope, reacción alérgica a la infusión de plasma fresco congelado.

Riesgos relacionados con sus circunstancias personales específicas:

4.- El médico me ha explicado que Una alternativa a la realización de plasmaféresis terapéutica (recambio de plasma del paciente por plasma fresco congelado procedente de donantes) es la transfusión periódica de plasma fresco congelado con diferente resultado terapéutico y riesgo de sobrecarga de volumen. cirugía.

Consentimiento Informado
PLASMAFÉRESIS TERAPÉUTICA

DECLARACIONES Y FIRMAS

Etiqueta

Don/doña:
Fecha de nacimiento:
Nº Historia:
Afiliaión:
Domicilio:
Teléfono:

Declaro:

Que el Dr./Dra.: (nombre y apellidos del facultativo que proporciona la información) me ha informado de la necesidad/conveniencia de realizar una **plasmaféresis terapéutica** y se me ha explicado y he aceptado y comprendido la información que se me ha dado. El facultativo que me ha atendido es quien me ha facilitado las explicaciones en lenguaje claro y sencillo y he comprendido el procedimiento, así como sus riesgos y complicaciones más frecuentes, tanto de tipo general como derivados de mi situación concreta.

He sido, así mismo, informado/a de las posibles alternativas, he podido formular todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado las dudas planteadas.

Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

En consecuencia, **doy mi consentimiento** para que se me realice la intervención que me ha sido explicada anteriormente.

En Zaragoza, a de de

Firma del paciente:

Firma del médico

.....

.....

TUTOR LEGAL O FAMILIAR

D./Dña. con DNI. y en calidad de soy consciente de que el paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento, no es competente para decidir en este momento, por lo que asumo la responsabilidad de la decisión.

He sido suficientemente informado/a del procedimiento que se le va a realizar y doy expresamente mi consentimiento para su realización, que podré retirar en el momento que lo desee.

Firma del tutor o representante legal

.....

NO AUTORIZACIÓN / ANULACIÓN

Por la presente **NO AUTORIZO / ANULO** cualquier consentimiento plasmado en el presente impreso, que queda sin efecto a partir de este momento. Me han sido explicadas, y entiendo y asumo las repercusiones que sobre la evolución del proceso ello pudiera derivar.

En Zaragoza, a de de

Firma del paciente o representante legal

.....

Apéndice 4. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón para la publicación de los artículos correspondientes a las patologías nefrológicas de esta Tesis.



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA)
Avda. San Juan Bosco, 19
50009 Zaragoza

Dña. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

Que el CEICA ha revisado (en su reunión de 01/03/2017, Acta nº 04/2017) el artículo remitido por Dña. Ingrid Parra Salinas titulado "Respuesta y seguridad de los recambios plasmáticos terapéuticos en pacientes con por fracaso renal agudo" y este Comité considera que no se ha vulnerado ningún principio ético ni legal en su realización.

Lo que firmo en Zaragoza, a 1 de marzo de 2017.



María González Hinjos

Dña. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

Que el CEICA ha revisado (en su reunión de 01/03/2017, Acta nº 04/2017) el artículo remitido por Dña. Ingrid Parra Salinas titulado "Factores predictores de respuesta en el rechazo humoral agudo postrasplante renal ABO compatible tratado mediante recambios plasmáticos terapéuticos" y este Comité considera que no se ha vulnerado ningún principio ético ni legal en su realización.

Lo que firmo en Zaragoza, a 1 de marzo de 2017.



María González Hinjos