

# Importancia de la aféresis terapéutica en la especialidad de nefrología

Fernando Anaya

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

## **Resumen**

La aféresis terapéutica tiene como finalidad a) la extracción y eliminación del plasma de los componentes considerados responsables patógenos de una enfermedad; b) el reemplazo de factores deficitarios, y c) mejorar la función del sistema reticuloendotelial y ciertos mediadores inflamatorios. Representa, junto a la farmacología y a la cirugía, una modalidad terapéutica encaminada fundamentalmente al tratamiento de determinadas enfermedades cuando el procedimiento convencional no ha obtenido la respuesta deseada. El plasma puede separarse de las células sanguíneas por centrifugación o por filtración. La separación del plasma por centrifugación es realizada por hematólogos, y su finalidad es la de separar y almacenar el plasma y los diferentes componentes normales de la sangre, procedentes de donantes sanos, para posteriormente poder ser utilizarlos en receptores con coagulopatías u otras enfermedades que precisen de algún factor específico. La separación del plasma por filtración se realiza a través de membranas de alta permeabilidad. Su fundamento es la separación de la sangre entre sus componentes celulares y no celulares. Los poros de dicha membrana permiten el paso del plasma pero impiden el paso de las células sanguíneas.

La aféresis terapéutica se realiza generalmente utilizando la separación del plasma por filtración. Dada su gran simi-

litud entre el procedimiento de separación del plasma con membranas y la técnica de hemodiálisis, creemos que la aféresis terapéutica debe ser realizada por la especialidad de nefrología, y éste es el principal objetivo de este artículo. Con tal fin se muestra a lo largo del mismo un razonamiento detallado entre ambas técnicas basándose fundamentalmente en las bases de la circulación extracorpórea y su manejo (acceso vascular, anticoagulación, controles de seguridad relacionados con la técnica, monitores de depuración, conocimiento de las diferentes líneas y filtros) y complicaciones, así como el cuidado de pacientes en distintas patologías acompañadas de inestabilidad hemodinámica, muy frecuente actualmente en los pacientes en hemodiálisis.

**Palabras clave:** Aféresis terapéutica. Plasmaaféresis o intercambio de plasma. Inmunoadsorción. Aféresis LDL. Diálisis de albúmina hepática (MARS, Prometheus). Leucocitoaféresis. Hemodiálisis.

## IMPORTANCE OF THERAPEUTIC APHERESIS IN NEPHROLOGY

## **Abstract**

The aims of therapeutic apheresis are: *a)* extraction and elimination from plasma of disease mediators or disease carrying media, *b)* replacement of deficient factors, and *c)* improvement of the function of the reticuloendothelial systems and certain inflammatory mediators. Together with Pharmacology and Surgery, therapeutic apheresis

Correspondencia: Dr. Fernando Anaya.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.  
Correo electrónico: fanaya@senefro.org

represents a treatment modality designed mainly for the treatment of specific diseases in which conventional therapy has not achieved the desired response. Plasma can be separated from blood cells by centrifugation or filtration. Plasma separation by centrifugation is performed by hematologists, and the aim is to separate and store plasma and the various blood components from healthy donors for subsequent use in recipients with coagulation disorders or other diseases requiring specific factors. Plasma separation by filtration is performed through high permeability membranes. The aim is to separate the cellular and non-cellular components of blood. The pores of the high permeability membranes allow the passage of plasma but prevent that of blood cells.

Therapeutic apheresis is usually performed through plasma separation by filtration. Given the similarity between plasma separation with membranes and the technique of hemodialysis, the aim of the present article is to advocate the use of therapeutic apheresis in nephrology. We provide a detailed explanation of both techniques, based mainly on extracorporeal circulation and its management (vascular access, anticoagulation, safety measures of the techniques, purification monitors, knowledge of the various lines and filters) and complications, as well as the care of patients with distinct diseases leading to hemodynamic instability, currently highly frequent in patients under hemodialysis.

**Key words:** Therapeutic Apheresis. Plasmapheresis or Plasma exchange. Immunoabsorption. LDL-apheresis. Liver albumin dialysis (MARS, Prometheus). Leukocyte apheresis. Hemodialysis.

Quiero dar a este artículo un carácter especial. Lo escribo sentado en el borde del camino junto a mi amigo Ángel Sánchez-Casajús y reflexionando sobre cuando comenzamos andar, hace ya unos 25-30 años, por esta entonces joven especialidad de la medicina que era la nefrología.

La mayoría de los que elegimos esta especialidad fuimos una generación de nefrólogos que yo denomino “generación espontánea” y que entonces, llenos de ilusión, seguimos a los pioneros de la nefrología en España, como el Dr. Hernando, el Dr. Rever, el Dr. Botella, el Dr. Sánchez-Sicilia, el Dr. Valderrábano, etc., los cuales supieron transmitirnos el interés de esta nueva rama de la medicina que por una se-

rie de circunstancias tenía un atractivo especial. Era demandada por múltiples especialistas, tanto de medicina como de cirugía, debido, entre otras muchas cosas, a sus diferentes maniobras intervencionistas, como eran la implantación de catéteres centrales, generalmente en venas femorales, según la técnica de Shaldon (nefrólogo), la realización de fistulas arteriovenosas externas y la implantación de catéteres peritoneales. Todas las biopsias renales eran hechas por nosotros sin la ayuda de la entonces inexistente ecografía. Tampoco hay que olvidar el hecho de que la mayoría de los servicios de nefrología contaban con su propio laboratorio, lo que contribuía a dar una alta calidad científica y fomentaba al mismo tiempo la investigación. Y si a todo esto se suma el indiscutible papel que la nefrología estaba representando a escala universal a mediados de la pasada década de los setenta, con ese carácter innovador y mágico del nacimiento y desarrollo del trasplante renal, pilar básico en el que se ha ido asentando el trasplante de otros órganos sólidos, es comprensible que la nefrología fuera entonces una de las especialidades médicas solicitada por los primeros números del MIR.

Ha pasado el tiempo, y desde hace unos 15 años la especialidad de nefrología ha cambiado. Ha perdido prácticamente toda la actividad intervencionista y actualmente está en manos de radiólogos, ecografistas e intensivistas. La mayoría de los servicios ya no cuentan con un laboratorio propio y, asimismo, el trasplante renal ha perdido ese carácter exclusivo y mágico, al ser acompañado por el trasplante de otros órganos y ser considerado actualmente como una medida terapéutica de rutina.

Por todo ello, la aféresis terapéutica abre una nueva esperanza a la especialidad de nefrología para volver a retomar el carácter intervencionista y ser demandada de nuevo por otros especialistas. ¿Y esto por qué? Creo que por dos razones fundamentales. La primera razón se basa en que la aféresis terapéutica es una modalidad de tratamiento actual universalmente admitida por las diferentes sociedades interna-

cionales<sup>1-8</sup>, como The American Society for Apheresis (ASFA), The International Society for Apheresis (ISFA) y The Japanese Society for Apheresis (JSFA), las cuales controlan sus indicaciones de acuerdo con 4 categorías (tabla 1) que son revisadas y publicadas periódicamente. Su interés general queda reflejado, como puede comprobarse en el Pub Med, con más de 3.500 publicaciones en los últimos 5 años.

Sus indicaciones van dirigidas a múltiples especialidades<sup>9-14</sup>, tales como:

- Enfermedades con desórdenes metabólicos.
- Enfermedades renales.
- Enfermedades autoinmunes y reumáticas.
- Enfermedades hematológicas.
- Enfermedades neurológicas.
- Enfermedades oftalmológicas.
- Enfermedades digestivas.
- Enfermedades hepáticas.
- Trasplante renal.
- Trasplante hepático.
- Trasplante de médula ósea.

**Tabla 1.** Categorías de la American Society for Apheresis (ASFA)

Categoría I	La aféresis terapéutica está ampliamente demostrada y su eficacia está aceptada. No implica un tratamiento obligatorio, pero desempeña un papel principal alternante o coadyuvante junto a otras medidas terapéuticas. Existen suficientes ensayos clínicos controlados o significativas experiencias publicadas que apoyan el uso de la plasmaférésis.
Categoría II	La aféresis terapéutica es generalmente aceptada, aunque es considerada como tratamiento de apoyo a otros tratamientos más definidos en lugar de actuar como tratamiento de primera línea.
Categoría III	La experiencia todavía es insuficiente para establecer su eficacia, y la relación beneficios/riesgos no está aún claramente demostrada. En estas condiciones la aféresis terapéutica puede ser usada en pacientes individuales en los que han fracasado otros tratamientos convencionales.
Categoría IV	Los estudios disponibles y contrastados han demostrado carecer de eficacia terapéutica. La aféresis terapéutica en estas enfermedades es desecharla y deberá realizarse bajo un protocolo de investigación.

Los resultados de las diferentes enfermedades tratadas de acuerdo a las 4 categorías se muestran en la tabla 2.

La *segunda razón* es que generalmente en los procedimientos con los que se realiza la aféresis terapéutica se utiliza la separación del plasma por filtración. El plasma puede ser separado de las células sanguíneas por *centrifugación* o por *filtración* (fig. 1). Tradicionalmente, la plasmaférésis se ha realizado por técnicas de *centrifugación* con los sistemas usados en los bancos de sangre. La plasmaférésis por centrifugación se basa en el uso de las fuerzas G para separar los diferentes componentes del plasma.

La separación del plasma puede también llevarse a cabo a través de *filtración* utilizando membranas de alta permeabilidad. El fundamento de esta metodología es que la separación de la sangre entre sus componentes celulares y los componentes no celulares se lleva a cabo a través de los poros de una membrana. Estos poros permiten el paso del plasma pero impiden el paso de las células sanguíneas.

Hoy día, la separación del plasma por centrifugación continúa siendo realizada por la especialidad de hematología, en los bancos de sangre, y su finalidad fundamental es la de separar y almacenar el plasma y los diferentes componentes normales de la sangre, procedentes de donantes sanos, para posteriormente poder utilizarlos en receptores con coagu-

**Tabla 2.** Indicaciones de la aféresis terapéutica, procedimientos y categorías según The American Society for Apheresis

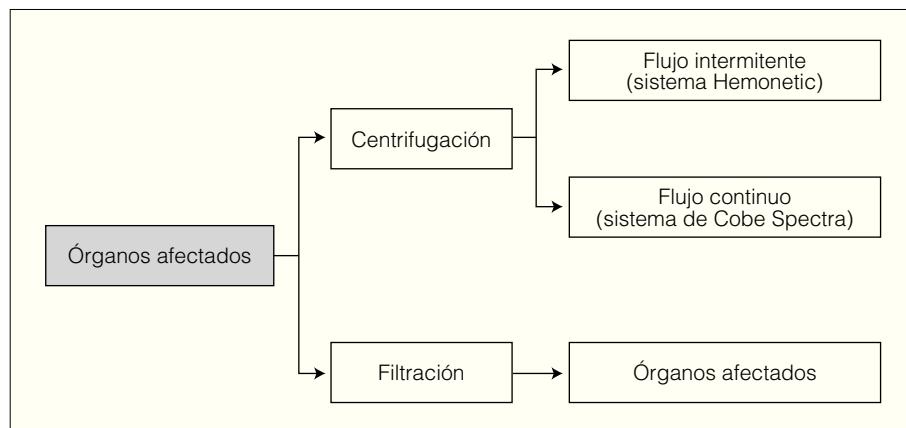
Enfermedad	Procedimiento	Categoría
<b>Enfermedad renal y metabólica</b>		
Antimembrana basal	Plasmaféresis	I
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Plasmaféresis	II
Síndrome urémico hemolítico	Plasmaféresis	III
Trasplante renal		
Rechazo	Plasmaféresis	IV
Presensibilización	Plasmaféresis	III
Recurrencia de la glomeruloesclerosis focal	Plasmaféresis	III
Fallo hepático agudo	Plasmaféresis	III
Hipercolesterolemia familiar	Absorción selectiva	I
	Plasmaféresis	II
Envenenamiento	Plasmaféresis	III
Enfermedad por almacenaje de ácido pitánico	Plasmaféresis	I
<b>Enfermedad autoinmune y reumática</b>		
Crioglobulinemia	Plasmaféresis	II
PTI	IADS	II
Fenómeno de Raynaud	Plasmaféresis	III
Vasculitis	Plasmaféresis	III
Anemia hemolítica autoinmune	Plasmaféresis	III
Artritis reumatoide	IADS	II
	Linfoplasmaféresis	II
	Plasmaféresis	IV
Esclerodermia/esclerosis sistémica progresiva	Plasmaféresis	III
Lupus eritematoso sistémico	Plasmaféresis	III
<b>Enfermedad hematológica</b>		
Trasplante de médula incompatible ABO	Plasmaféresis	II
Eritrocitosis/policitemia vera	Sangría	I
Leucocitosis y trombocitosis	Citaféresis	I
PTT	Plasmaféresis	I
Púrpura postransfusional	Plasmaféresis	I
Drepanocitosis	Eritrocitoaféresis	I
Síndrome de hiperviscosidad/mieloma	Plasmaféresis	II
Mieloma/fracaso renal agudo	Plasmaféresis	II
Inhibidores de los factores de la coagulación	Plasmaféresis	II

(Continúa)

**Tabla 2.** Indicaciones de la aféresis terapéutica, procedimientos y categorías según The American Society for Apheresis (Continuación)

Enfermedad	Procedimiento	Categoría
<b>Enfermedad hematológica (Continuación)</b>		
Anemia aplasia/aplasia pura de células rojas	Plasmaféresis	III
Linfoma cutáneo de células T	Fotoaféresis	I
	Leucocitoaféresis	III
Enfermedad hemolítica del recién nacido	Plasmaféresis	III
Aloinmunización plaquetaria	Plasmaféresis	III
	IADS	III
Malaria/baberosis	Eritrocitoaféresis	III
<b>Enfermedad neurológica</b>		
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Plasmaféresis	I
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda	Plasmaféresis	I
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Plasmaféresis	II
Esclerosis múltiple		
Intermitente	Plasmaféresis	III
Progresiva	Plasmaféresis	III
Miastenia grave	Plasmaféresis	I
Enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central	Plasmaféresis	II
Síndrome neurológico paraneoplásico	Plasmaféresis	III
	IADS	III
Polineuropatía desmielinizante con IgG/IgA	Plasmaféresis	I
	IADS	III
Corea de Sidenham	Plasmaféresis	II
Polineuropatía con IgM ( $\pm$ Waldenström)	Plasmaféresis	II
	IADS	III
Crioglobulinemia con polineuropatía	Plasmaféresis	II
Mieloma múltiple con polineuropatía	Plasmaféresis	III
Síndrome de POEMS	Plasmaféresis	III
Amiloidosis sistémica	Plasmaféresis	IV
Polimiositis o dermatomiositis	Plasmaféresis	III
	Leucocitoaféresis	IV
Encefalitis de Rasmussen	Plasmaféresis	III
PANDAS	Plasmaféresis	II
Síndrome de Stiff-Man	Plasmaféresis	III

IADS: inmunoadsorción; PTI: púrpura trombopénica idiopática; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica.



**Figura 1.** La separación del plasma puede realizarse por centrifugación o por filtración.

lopatías u otras enfermedades que precisen de algún factor específico.

La separación del plasma con membranas tiene una serie de ventajas sobre el procedimiento por centrifugación, pues el plasma filtrado está completamente libre de todos los elementos celulares. La separación del plasma por filtración suele realizarse en pacientes con alguna enfermedad en la que la aféresis terapéutica con sus diferentes procedimientos ha demostrado su eficacia y cuya finalidad es la extracción y eliminación del plasma de los componentes considerados responsables patógenos de una enfermedad o bien de sus manifestaciones clínicas (tabla 3). Para conseguir dicho objetivo, exceptuando la técnica de plasmaférésis, no es necesario eliminar todos los componentes plasmáticos, sino únicamente la molécula o inmunocomplejo deseado, retornado de nuevo todo el plasma separado al paciente.

La gran similitud entre el procedimiento de separación del plasma con membranas y la técnica de hemodiálisis nos hace creer que la aféresis terapéutica debe pertenecer a la especialidad de nefrología. En la tabla 4 se muestran los numerosos puntos en común entre la aféresis terapéutica por separación del plasma con membranas y la hemodiálisis:

1. *Definición.* La hemodiálisis y la aféresis terapéutica tienen por definición el mismo objetivo: la

**Tabla 3.** Procedimientos de la aféresis terapéutica

Plasmaférésis
Inmunoadsorción
Doble filtración
DALI
Adsorción del plasma
Reoaféresis
Leucocitoaféresis
Granulocitoaféresis
MARS
Prometheus

**Tabla 4.** Puntos comunes entre aféresis terapéutica y hemodiálisis

Definición
Circulación extracorpórea
Acceso vascular
Anticoagulación
Controles de seguridad en relación a la técnica
Monitores de depuración
Conocimiento de las diferentes líneas y filtros
Manejo de una circulación extracorpórea
Tolerancia clínica a la técnica
Complicaciones propias de la circulación extracorpórea
Mantenimiento crónico de un programa

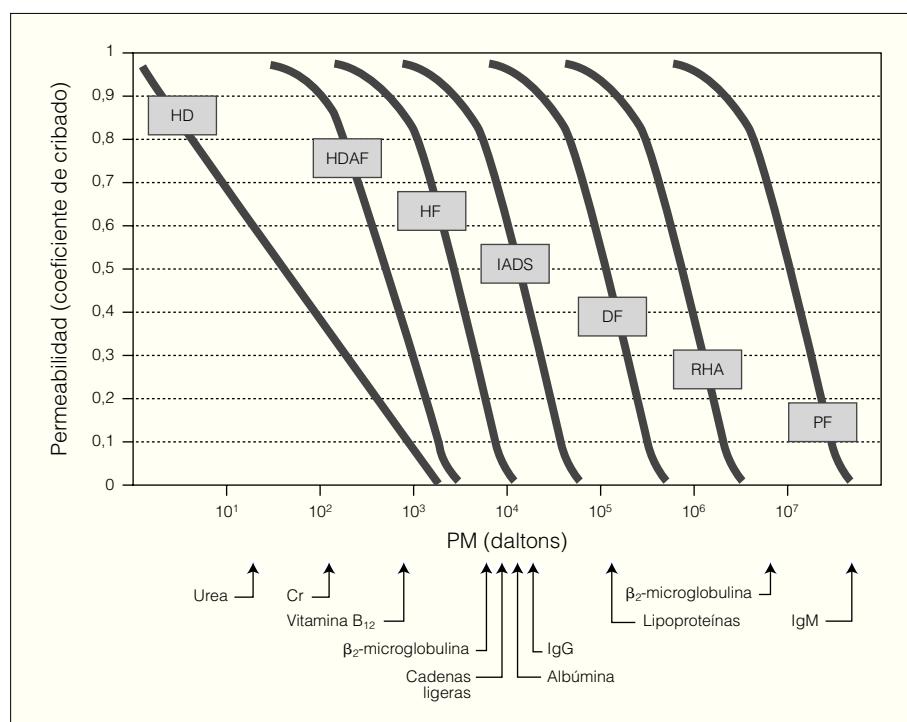
eliminación del torrente circulatorio, a través de membranas separadoras, de las moléculas que condicionan la enfermedad. En la hemodiálisis se trata de las moléculas de pequeño y mediano peso molecular derivadas de la insuficiencia renal, y en la aféresis terapéutica, de moléculas de características y pesos moleculares muy variables que condicionan los distintos procedimientos aferéticos que deben utilizarse, como queda reflejado en la figura 2.

2. *Circulación extracorpórea.* Nadie mejor que el personal de nefrología conoce el manejo de la circulación extracorpórea. Las diferentes técnicas de la aféresis terapéutica son similares a las técnicas de hemodiálisis. Así, se precisa un acceso vascular para proporcionar un flujo de sangre medio de  $100 \pm 20$  ml/min, que puede hacerse a través de accesos vasculares semejantes a los de hemodiálisis, como son FAV o catéteres permanentes. Durante el proceso aferético, que tiene una duración media de 2-3 h, se precisa una anticoagulación semejante a la de hemodiálisis, gene-

ralmente con heparina, aunque también se utiliza citrato. Las diferentes líneas, filtros y monitores que se emplean en la aféresis, semejantes a los de hemodiálisis, no tienen ningún secreto para el personal adiestrado en enfermería nefrológica.

3. *Conocimiento y complicaciones propias de la circulación extracorpórea.* Es fundamental estar familiarizado con la circulación extracorpórea, como lo está el personal especializado en nefrología, y conocer las maniobras de inicio, mantenimiento y finalización de dichos procedimientos extracorpóreos, así como de sus complicaciones, ya que la mayoría de ellas son reversibles, y dicha reversibilidad depende de la precocidad de su diagnóstico y tratamiento.

4. *Mantenimiento crónico de un programa.* Las indicaciones de la aféresis terapéutica son en su gran mayoría de tipo agudo, pero existen una serie de enfermedades que precisan ser tratadas periódicamente, ya sea de forma limitada, como en el caso de las enfermedades inflamatorias intestinales con leucocito-



**Figura 2.** Permeabilidad de los diferentes procedimientos extracorpóreos en relación con el peso molecular de los diferentes constituyentes del plasma. HD: hemodiálisis; HDAF: hemodiafiltración; HF: hemofiltración; IADS: imunoabsorción; DF: doble filtración; RHA: reoaféresis; PF: plasmaférésis.

aféresis o granulocitoaféresis, durante 5-8 semanas a razón de una sesión por semana, o bien en la maculopatía senil degenerativa, que con reoaféresis se realizan 2 sesiones al mes durante 5-6 meses. Puede también establecerse un programa crónico de aféresis terapéutica indefinido, como en la hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica, la amiloidosis familiar portuguesa y la enfermedad dérmica ampullosa, de forma semejante a un programa de hemodiálisis.

Por todo ello, mi amigo Ángel y yo pensamos que los nefrólogos no podemos perder esta oportunidad de hacer nuestra esta modalidad terapéutica. Contamos con tener ya recorrido bastante camino en este sentido para conseguir dicho objetivo:

1. Desde hace 24 años y de forma ininterrumpida, el servicio de nefrología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón cuenta con un programa de aféresis terapéutica en el que se ha tratado a 613 pacientes portadores de 54 enfermedades diferentes correspondientes a distintas especialidades médicas, con 5.314 sesiones de aféresis en las que se han utilizado 9 procedimientos aferéticos diferentes, como queda reflejado en la tabla 5.
2. Hace 2 años se creó el Grupo de Trabajo de Aféresis Terapéutica (GTAFT), integrado en la Sociedad Española de Nefrología, y cuyos objetivos son:

- Brindar la posibilidad de adiestrar a médicos y enfermeras especializados en nefrología en los diferentes procedimientos aferéticos tales como plasmaférésis, inmunoadsorción, doble filtración, reoaféresis, adsorción de plasma, leucocitoaféresis, DALI y MARS.
- Abrir un registro nacional donde figuren las enfermedades tratadas con los distintos procedimientos aferéticos de acuerdo a las 4 categorías de la ASFA.
- Publicar periódicamente los resultados de dicho registro con el fin de que sirvan de control y guía en nuestro país.

– Ofrecer la posibilidad de realizar trabajos multicéntricos relacionados con las diferentes técnicas o estudios clínicos.

– Con el apoyo de la SEN, dar la máxima difusión de este nuevo Grupo de Trabajo, a través de distintas comunicaciones y ponencias, con el fin de informar y despertar el interés de la aféresis terapéutica en los principales hospitales de las distintas comunidades de nuestro país.

– Informar a las gerencias de los principales hospitales de las distintas comunidades autónomas de nuestro país con el fin de solicitar conjuntamente de la Administración sanitaria el reconocimiento de la aféresis como una modalidad terapéutica de demostrada eficacia, y la ayuda económica para que la aféresis terapéutica pueda llevarse a cabo sin dificultades.

3. Cada nefrólogo español dispone actualmente del libro *Aféresis terapéutica*, en el que se describen de forma esquemática y sencilla los fundamentos, indicaciones, procedimientos y manejo de la aféresis terapéutica<sup>15</sup>. Puede ser de gran ayuda para el nefrólogo interesado en familiarizarse con esta modalidad terapéutica.

**Tabla 5.** Aféresis terapéutica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón desde junio de 1982

Procedimiento	Pacientes	Sesiones
Plasmaférésis	320	2.255
Inmunoadsorción	114	824
Doble filtración	45	1.397
Adsorción del plasma	12	217
Doble adsorción del plasma	1	6
MARS	64	180
Reoaféresis	3	75
Leucocitoaféresis	52	312
DALI	2	48
Total	613	5.314

Por todo ello, mi amigo Ángel y yo pensamos que la aféresis terapéutica puede contribuir de nuevo a que la nefrología vuelva a ser lo que siempre fue, es decir, una especialidad intervencionista y demandada

por múltiples especialidades. Mi amigo y yo, después de este tiempo de reflexión, nos levantamos con la esperanza y la ilusión que así será y continuamos nuestro camino.

## Bibliografía

1. American Society for Apheresis Bulletin. 1995;4-5.
2. American Association of Blood Banks Hemapheresis Committee. Guidelines for therapeutic hemapheresis. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 1995.
3. The Clinical Applications Committee of the American Society for Apheresis. Clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis*. 1986;3:1-97.
4. Smith JW, Weinstein R; for The AABB Hemapheresis Committee KL, Related Ar AABB Hemapheresis Committee, American Society for Apheresis. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories end the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion*. 2003;43:820-2.
5. Rock G, Clark R, Sutton D; CAG; CAAN. The Canadian apheresis registry. *Transfus Apheresis Sci*. 2003;29:167-77.
6. Norda R, Stegmavr BG; Swedish Apheresis Group. Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse. *Transfus Apheresis Sci*. 2003;29:159-66.
7. Kawamura A. Therapeutic apheresis in Japan. *Ther Apher Dial*. 2003;7:497.
8. De Silvestro G, Marson P, Russo GE, Vicarioto M, Donadel C. National survey of apheresis activity in Italy (2000). *Transfus Apheresis Sci*. 2004;30:61-71.
9. Teruya J. Practical issues in therapeutic apheresis. *Ther Apher*. 2002;6:288-9.
10. McLeod BC. An approach to evidence-based therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis*. 2002;17:124-32.
11. Shehata N, Kouroukis C, Kelton JG. A review of randomized controlled trials using therapeutic apheresis. *Transfus Med Rev*. 2002;3:200-29.
12. Madore F. Plasmapheresis. Technical aspects and indications. *Crit Care Clin*. 2002;18:375-92.
13. Khatri BO. Approach to evidence based therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis*. 2003;18:71.
14. Luban NL. Indications for therapeutic apheresis. *Transfusion*. 2004;44:795.
15. Anaya F. Aféresis terapéutica. Anaya F, editor. Madrid: Ediciones Norma-Capitel; 2005.