



Reducción de IgG en recambio plasmático semi selectivo y no selectivo en un hospital de cuarto nivel

Autor:

Andrés Mauricio Gómez Suárez

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de Nefrólogo

**Bogotá, Colombia
2024**

**Reducción de IgG en recambio plasmático semi selectivo y no selectivo en un hospital
de cuarto nivel**

Autor

Andrés Mauricio Gómez Suárez.

Tutores

Eduardo Adolfo Zuñiga Rodriguez

Alejandra Patricia Molano Triviño

Juan Camilo Castellanos De la Hoz.

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Nefrología.

Universidad del Rosario.

Bogotá, Colombia

2024

Identificación del proyecto: Reducción de IgG en recambio plasmático semi selectivo y no selectivo en un hospital de cuarto nivel

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Título de la investigación: Reducción de IgG en recambio plasmático semi selectivo y no selectivo en un hospital de cuarto nivel

Instituciones participantes: La Cardio

Tipo de investigación: Estudio observacional, analítico de corte transversal retrospectivo

Investigador principal: Andrés Mauricio Gómez Suárez

Asesor clínico o temático: Dr. Eduardo Adolfo Zúñiga Rodríguez

Asesor metodológico: Dr. Juan Camilo Castellanos De la Hoz

Contenido

1. Introducción	4
1.1 <i>Planteamiento del problema</i>	4
1.2 <i>Justificación</i>	4
2. Marco Teórico	5
3. Pregunta de investigación	14
4. Objetivos	15
4.1 <i>Objetivo general</i>	15
4.2 <i>Objetivos específicos</i>	15
5. Formulación de hipótesis	16
6. Metodología	17
6.1 <i>Tipo y diseño de estudio</i>	17
6.2 <i>Población y muestra</i>	17
6.3 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	17
6.3.1 <i>Criterios de inclusión:</i>	17
6.3.2 <i>Criterios de exclusión</i>	17
6.4 <i>Definición y operacionalización de variables</i>	18
6.5 <i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	22
6.6 <i>Procesamiento de muestras biológicas</i>	22
6.7 <i>Plan análisis de datos</i>	22
6.8 <i>Alcances y límites de la investigación</i>	25
7. Aspectos éticos	26
8. Administración del proyecto	27
8.1 <i>Presupuesto</i>	27
8.2 <i>Cronograma</i>	28
9. Resultados	29
10. Discusión y conclusiones	31
11. Referencias	33
12. Anexos	35

Introducción

El recambio plasmático terapéutico (RPT) es una técnica de purificación de sangre extracorpórea que se describió por primera vez en 1914. Consiste en eliminar sustancias patógenas como autoanticuerpos, lipoproteínas y complejos inmunes circulantes en el plasma. Puede desempeñar un papel predominante en el tratamiento de diversas enfermedades de orden autoinmune, metabólico, neurológico, y en el ámbito del rechazo de órganos sólidos (1).

1.1 Planteamiento del Problema

La RPT no selectiva a través de membrana semipermeable es la modalidad más frecuente utilizada en Norteamérica y en nuestro medio; sin embargo, tiene múltiples desventajas como reacciones alérgicas, riesgo de contaminación cruzada o infecciones virales (2). Adicionalmente, requiere de grandes volúmenes de líquido para la sustitución, mayoritariamente albúmina, un recurso muy limitado en el país. Actualmente en Colombia no hay estudios que comparen la eficiencia de terapias de purificación extracorpórea, en virtud de un menor requerimiento de líquido de sustitución con albúmina, y sus complicaciones.

1.2 Justificación

La terapia de recambio plasmático terapéutico de doble filtración (DFPP) permite, mediante dos filtros (un plasma separador y un plasma fraccionador) una remoción más específica de las sustancias patógenas, pero conservando gran cantidad de la albúmina que posteriormente es retornada al paciente. Por ende, no requiere de grandes cantidades de líquido de sustitución (3). En nuestra institución, anualmente se realizan aproximadamente 385 terapias de recambio plasmático terapéutico con requerimientos elevados de reposición de albúmina. Por lo anterior, la DFPP podría representar una alternativa válida. Se pretende describir la eficiencia de la RPT y DFPP en la tasa de remoción de inmunoglobulina G (IgG) (2).

2. Marco teórico

El término “aféresis” proviene del latín “aphaeresis,” que significa separación. En el ámbito de la medicina, hace referencia a un procedimiento que permite la eliminación de elementos patógenos de alto peso molecular (>15,000 Daltons) entre los que destacan inmunoglobulinas, complejos inmunes, mediadores inflamatorios del plasma, toxinas y lipoproteínas (4).

El primer intercambio de plasma terapéutico verdadero se realizó en 1914 en el Hospital John Hopkins, donde se demostró que la sangre de un animal vivo puede ser dializada fuera del cuerpo y retornar a la circulación sistémica. Sin embargo, no fue hasta 1960 cuando Schwab y Fahey realizaron la primera RPT manual terapéutica para reducir los niveles de globulina en un paciente con macroglobulinemia de Waldenström (2).

La RPT es la separación del componente corpuscular de la sangre y el plasma, que se realiza mediante centrifugación o filtración por membrana semipermeable. Puede clasificarse en tres grandes grupos: no selectiva, en la cual el plasma es eliminado completamente y se sustituye en igual volumen por soluciones de reemplazo; selectiva, en la que se remueven sustancias específicas mediante el uso de aglutinantes y posteriormente, se re-infunde el plasma purificado; finalmente, semi selectiva, en la cual el volumen del plasma es transportado a un segundo filtro donde se retienen partículas en el componente plasmático y sustancias con peso molecular desde 10,000 Daltons (Da) (tabla 1). Una vez purificado el plasma, se retorna al paciente y se requieren volúmenes de sustitución más bajos. Las características ideales de la sustancia que se eliminará incluyen un gran peso molecular, buena distribución en el espacio intravascular y una vida media prolongada (5,6).

Tabla 1. Clasificación de la RPT.

Modalidad	Técnica	Filtro secundario o columna	Líquido de reemplazo
No selectiva	Terapia de recambio plasmático (TPE)	Ninguno	Si
Semi selectiva	De doble filtro (DFPP)	Segundo plasma fraccionador	Si en menor volumen
Selectiva	Inmunoadsorción.	Columna que elimina selectivamente los patógenos	No

Terapia de recambio plasmático no selectiva:

Como se mencionó previamente, las dos modalidades principales para separar el plasma de la sangre durante un procedimiento de recambio plasmático son la centrifugación y la filtración por membrana. En la primera, se extraen y centrifugan volúmenes secuenciales de sangre total; el componente celular se retorna al paciente y el proceso se repite hasta que se extrae el volumen de plasma deseado (7). La centrifugación puede ser intermitente o continua. La sangre se bombea desde el paciente a una velocidad de flujo de 100 ml/min hacia una unidad de tratamiento que consiste en una campana que gira a una alta velocidad, aproximadamente de 2,000 a 2,500 revoluciones por minuto. Los componentes sanguíneos más densos se centrifugan contra las paredes laterales y el plasma se extrae por medio de una salida central en la parte superior del recipiente.

Las ventajas de la centrifugación intermitente son su relativa simplicidad de operación, la portabilidad de las máquinas y la posibilidad aparente de una única vía de venopunción periférica; sin embargo, en América y Latinoamérica el uso de catéter periférico es del 5 y el 2% respectivamente. Las principales razones para evitar dicho acceso fueron alarmas de presión de entrada baja por colapso de la vena, pausas en la terapia y por lo siguiente tiempos más prolongado. (8)

La separación por membrana semipermeable se limita únicamente al intercambio plasmático y no puede separar los componentes celulares de la sangre; por ese motivo, no se puede utilizar para aféresis celular. Esta metodología separa la sangre en sus componentes celulares y no celulares a través de una membrana formada por microtúbulos con poros de entre 0.2 y 0.6 μm de diámetro, lo que permite el paso de proteínas plasmáticas, pero retiene las células sanguíneas dentro de la luz de la fibra hueca. Su funcionamiento es muy similar al de una máquina para terapia de hemofiltración veno-venosa continua, con la diferencia de que el diámetro del poro en el filtro para RPT no selectiva es significativamente mayor. A medida que se filtra el plasma, se repone con líquidos apropiados, por lo general albúmina o plasma fresco congelado según sea el caso. La tasa de eliminación de un componente está determinada por la tasa de filtración del plasma y el coeficiente de cribado (SC) (2,6).

2.1.2 Accesos Vasculares

El acceso vascular es el conducto por el cual la sangre fluye hacia el dispositivo y permite que se produzca el proceso de centrifugación o filtración. Sin un flujo sanguíneo adecuado, se puede realizar la RPT, pero con importantes desventajas, incluidos tiempos de procedimiento más prolongados, menor eficiencia y la necesidad de abortarlo antes de que se haya procesado el volumen plasmático objetivo.

Entre las opciones para tener un acceso vascular en un paciente sometido a un procedimiento de recambio plasmático, encontramos desde una aguja de gran calibre para canular las venas periféricas del paciente, hasta el uso de dispositivos intravasculares implantables, derivaciones arteriovenosas o fistulas y catéteres venosos centrales (9). Los dispositivos de aféresis que utilizan centrifugación requieren velocidades de flujo sanguíneo de 50-120 ml/min, comparado con 100-200 ml/min en recambio plasmático de filtración por membrana. Por lo anterior, se requiere de accesos con puertos de acceso y retorno sanguíneo.

Con respecto a la utilización de acceso intravenoso periférico de gran calibre, se usan agujas de calibre 17:19, que son precisas para suministrar velocidades de flujo sanguíneo que oscilan entre 80 y 60 ml/min. De forma rutinaria, se extrae sangre de la vena basilica o cefálica y se devuelve con líquido de reemplazo a venas más pequeñas en las manos.

Los catéteres venosos centrales para diálisis proporcionan tasas de flujo sanguíneo consistentes y confiables. Generalmente, se colocan en las venas yugulares internas o femorales, pero pueden acarrear complicaciones infecciosas o hemorrágicas al momento de la inserción.

Las fistulas o los injertos arteriovenosos son excelentes opciones para pacientes sometidos a terapia de recambio plasmático continuo y repetitivo, ya que proporcionan un flujo sanguíneo rápido, bajo riesgo de infección y excelente permeabilidad a largo plazo. Podrían ser el acceso de elección, particularmente para los receptores de hemodiálisis que requieren RPT. Las fistulas arteriovenosas se utilizan solo en el 2 al 4% de los procedimientos de aféresis, dado que el tiempo necesario para su creación y maduración no es adecuado para pacientes que requieren tratamientos urgentes o cortos (6).

2.1.3 Anticoagulación

La anticoagulación se utiliza para prevenir la coagulación en el circuito extracorpóreo. La elección del anticoagulante específico depende del método de aféresis, comorbilidades y la necesidad de anticoagulación sistémica para otras indicaciones. Hay dos agentes anticoagulantes estándar que se utilizan para mantener la permeabilidad del circuito: el citrato y la heparina.

Citrato

En general, se prefiere el citrato a la heparina porque es eficaz, tiene una vida media más corta (aproximadamente 30 a 60 minutos), un perfil de seguridad más favorable y sus efectos pueden revertirse más rápidamente con calcio. El citrato se metaboliza principalmente en el hígado, por lo que debe usarse con precaución en pacientes con antecedente de cirrosis. Vale la pena señalar que la anticoagulación con citrato es

predominantemente un efecto in vitro. Una vez que la sangre regresa al paciente, no se produce anticoagulación sistémica. Es poco probable que los pacientes que reciben solo citrato durante la RPT tengan un riesgo significativamente mayor de hemorragia debido a la interferencia con los factores de la coagulación; sin embargo, se debe prestar atención al equilibrio ácido-base, ya que puede presentarse alcalosis metabólica como un efecto acumulativo (3).

Heparina

La heparina es económica y tiene una vida media corta aproximadamente de 23 minutos a 2.48 horas, pero a diferencia del citrato, su efecto anticoagulante es activo en vivo y puede contribuir a hemorragias clínicamente significativas. La dosis requerida de la heparina es aproximadamente el doble de la necesaria para hemodiálisis, debido a que se elimina una cantidad significativa de la misma infundida junto con el plasma. La dosis inicial de heparina es de 40 U/kg, se administra generalmente por vía intravenosa, seguida de una infusión continua de 20 U/kg hora ajustada para mantener una anticoagulación regional adecuada en el circuito. Los pacientes que están recibiendo anticoagulación estándar bien sea con cumarínicos o con anticoagulantes directos deben recibir dosis bajas de citrato o heparina para conseguir anticoagulación regional para facilitar el tratamiento y prevenir la coagulación durante la técnica. Generalmente, la dosis de heparina se puede reducir por lo menos un 50% en esta situación. En pacientes en estado crítico con anomalías de la coagulación se recomienda el uso regional de citrato (10).

2.1.4 Líquido de reemplazo

El volumen de líquido extraído del paciente mediante aféresis debe reemplazarse para evitar una disminución marcada del volumen intravascular. La albúmina al 5%, en combinación con soluciones isotónicas y plasma fresco congelado, es el principal líquido de elección para la mayoría de las afecciones. La elección del líquido de reposición depende de la indicación de la aféresis, así como de los riesgos de infección y hemorragia (6).

La albúmina es el líquido de reemplazo más comúnmente utilizado en comparación con el plasma fresco congelado, ya que tiene la ventaja de no transmitir virus y posee un menor riesgo de reacciones anafilácticas. Sin embargo, dará como resultado una reducción del 50 al 60% en los factores procoagulantes, así como la eliminación de inmunoglobulinas y complemento, lo que predispone a posibles manifestaciones hemorrágicas e infecciones. En cuanto a la composición electrolítica de las soluciones con albúmina, se caracterizan por un nivel de sodio de aproximadamente 145 mmol/L y un nivel de potasio inferior a 2 mmol/L.

El plasma fresco congelado contiene todos los componentes no celulares de la sangre y no provoca coagulopatía. Se considera esencial para el tratamiento de la púrpura

trombocitopénica trombótica, ya que repone ADAMTS13 y los factores de coagulación en pacientes con hemorragia alveolar difusa. Las desventajas incluyen reacciones anafilácticas, en su mayoría leves, aunque algunas pueden poner en peligro la vida, toxicidad por citrato y un riesgo pequeño, pero persistente, de transmisión viral (4).

2.1.4 Prescripción

El volumen sanguíneo promedio en adultos es el 6.5% del peso corporal, del cual el 60% es plasma. El volumen plasmático estimado se puede calcular a partir del volumen sanguíneo estimado bajo la siguiente fórmula: $VPE = (0.065 \times \text{peso}) \times (1 - HTO)$.

El intercambio de volumen plasmático elimina aproximadamente entre el 65 y el 70% de la sustancia objetivo del compartimiento intravascular. Las sesiones de recambio plasmático terapéutico suelen intercambiar entre 1 y 1.5 volúmenes plasmáticos totales; más allá de eso, la terapia se vuelve menos efectiva y la concentración plasmática de la sustancia disminuye debido a la dilución con el líquido de sustitución (6).

Las inmunoglobulinas tienen una vida media relativamente larga, acercándose a 21 días para la IgG y cinco días para la IgM. Tienen una distribución extravascular sustancial del 60% para la IgG y 20% para la IgM, y exhiben un equilibrio intravascular-extravascular que es relativamente lento, aproximadamente de 1 a 3% por hora. Por lo tanto, no se puede esperar que el uso de agentes inmunosupresores que actúan solo deprimiendo la síntesis de anticuerpos reduzca los niveles de un auto anticuerpo patógeno durante al menos varias semanas, incluso si la producción está completamente bloqueada. De ahí el fundamento básico para su eliminación por medios extracorpóreos, considerando que la distribución extravascular de una sustancia no puede eliminarse hasta que haya entrado al espacio intravascular, y que poco después de la reducción inicial de los niveles séricos de inmunoglobulina se producirá un rebote parcial debido a la síntesis renovada de la sustancia o a la redistribución del espacio extravascular al intravascular. Por lo tanto, deberán realizarse varios intercambios consecutivos, separados por 24 a 48 horas, para eliminar un porcentaje sustancial de la carga corporal total. En general, si las tasas de producción son modestas, se necesitarán al menos cinco tratamientos en un periodo de 7 a 10 días para eliminar el 90% de la carga corporal total inicial en el paciente (4).

2.1.5 Complicaciones

La RPT es un procedimiento relativamente bien tolerado, con eventos adversos comunes pero desenlaces fatales poco frecuentes, ocurriendo en menos del 0.1% de los casos (2). Las complicaciones reportadas en la literatura varían ampliamente, entre el 1.6% y el 25% de los casos, estando en su mayoría relacionadas con la colocación del acceso vascular y la composición del líquido de sustitución. Las reacciones adversas son menos frecuentes

cuando se utiliza albúmina como líquido de recambio en comparación con el plasma fresco congelado. Los eventos adversos más comunes incluyen fiebre, escalofríos y urticaria, que pueden presentarse en hasta un 11% de las terapias con plasma fresco congelado (11). Los hematomas, neumotórax e infecciones asociadas al catéter ocurren en el 4% de las terapias. También deben considerarse las reacciones anafilácticas, coagulopatías inducidas por una sustitución inadecuada de los factores de coagulación e infecciones por transmisión hematológica, que pueden presentarse en aproximadamente un 1% de los casos. Entre el 0.4% y el 4% de los pacientes pueden experimentar episodios de hipotensión, arritmias, náuseas y fiebre (7).

En la tabla 2 se resumen las complicaciones más frecuentes (5).

Tabla 2

Modalidad	Complicación
Acceso vascular	Hematoma Neumotórax Infecciones del catéter
Líquidos de sustitución	Reacciones anafilácticas al plasma fresco congelado Coagulopatías Transmisión de infecciones víricas Hipocalcemia Hipopotasemia Reducción del fibrinógeno Prurito
Otras modalidades	Hipotensión Disnea Trombocitopenia Eliminación de eritropoyetina y fármacos unidos a proteínas plasmáticas

2.2 Terapia de recambio plasmático de doble filtro

La RPT de doble filtro es un tipo de recambio plasmático semi selectivo en la cual dos filtros con diferente tamaño de poro son usados para separar sustancias tóxicas del plasma. Esto permite la eliminación de albúmina y su retorno a la circulación del paciente. Esta característica proporciona la ventaja de reducir la necesidad de líquido de reemplazo y las complicaciones asociadas, incluidas alergias a infecciones que pueden ocurrir con la RPT

no selectiva. El uso de doble filtración también podría reducir el alto costo del líquido de reemplazo.

La sangre se retira en la circulación del paciente a través del acceso vascular y se separa en sus componentes celulares y plasma mediante el plasma separador que es la primera membrana. A continuación, el plasma pasa por una segunda membrana, el plasma fraccionador, donde tiene lugar el fraccionamiento de sustancias de alto y bajo peso molecular. Está diseñada para remover selectivamente inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgD e IgE). Las sustancias tóxicas o patógenas son separadas y se desechan, mientras que las células y otros componentes necesarios del líquido de reemplazo incluido la albúmina regresan a la circulación sistémica. La ventaja de la DFPP es que el volumen del líquido reposición se puede reducir significativamente en comparación con la RPT no selectiva (3).

2.2.1 Líquido de reemplazo

No existe un consenso acerca de la estimación del volumen de reposición de albúmina durante la DFPP, en donde existe pérdida de albúmina que aunque es menor en proporción que la RPT no selectiva si requiere de un volumen de sustitución y concentración de albúmina que aún o está bien definido.

Un estudio examinó el cambio del volumen sanguíneo de los pacientes durante una sesión de DFPP utilizando un monitor continuo de hematocrito. El CRT-LINE™ detectó un aumento del hematocrito de 28,7 a 31.3%, después de una sesión que se correlacionó con una disminución de la concentración de albúmina plasmática (3.7 a 3.5 gr/L), disminución en el volumen plasmático y una caída de la presión oncótica que resultó en hipotensión. Dichas mediciones permitieron la formulación de un modelo de volumen variable para determinar la concentración óptima de albúmina y del volumen de reposición (12).

La concentración de albúmina del líquido de reemplazo está determinada de acuerdo con la concentración de albúmina pretratamiento en relación con la eficiencia del plasma fraccionador para la eliminación de IgG, de manera similar, el líquido de sustitución estará determinado por la relación entre el peso corporal y la eficiencia para el aclaramiento de IgG del plasma fraccionador (13).

2.2.2 Características clínicas

Un estudio de cohorte observacional prospectivo evaluó la eliminación de varios componentes plasmáticos después de una sesión de DFPP. Específicamente encontraron que la proporción sérica eliminada de IgG fue significativa, 55% después de la primera sesión y de un 72% al final de la cuarta sesión. Sin embargo, conforme avanzan el número

de terapias de recambio plasmático hay una reducción en la eficiencia, particularmente cuando los niveles de IgG se encontraban entre 200 y 300 mg/dl (14).

La IgM al ser una molécula de mayor tamaño que las otras dos inmunoglobulinas, tuvo una mayor eliminación acumulada entre la primera y la cuarta sesión; siendo del 85 y 96% respectivamente. Para el fibrinógeno la eliminación acumulada fue similar con un 88% al final de la cuarta sesión, representando una depresión importante del mismo que confirió riesgo de sangrado espontáneo sobre todo si los niveles estaban por debajo de 50 mg/dl (14).

2.2.3 Complicaciones

Diversos estudios han encontrado complicaciones de la DFPP en aproximadamente el 26% de las sesiones. Sin embargo, las complicaciones menores fueron las más frecuentes. La hipotensión transitoria se ha reportado en hasta el 33% de los casos cuando la reposición de albúmina se utiliza con la fórmula estándar; sin embargo, este porcentaje puede reducirse hasta el 16% si se usa la misma concentración de albúmina del efluente como reemplazo. Los episodios de sangrado se han observado en aproximadamente el 20% de los casos, y las complicaciones relacionadas con el acceso vascular en aproximadamente un 6% de las ocasiones. No se han documentado complicaciones infecciosas con frecuencia, ni tampoco aquellas que conlleven a la muerte del paciente (15).

2.3 DFPP VS RPT en diferentes entornos

La sustancia más común a la que se dirige la terapia de recambio plasmático es la IgG y puede ser un marcador sustituto para monitorear la eliminación de autoanticuerpos patógenos. Sin embargo, la evidencia en la literatura sobre la eficiencia entre la DFPP Y RPT mediante el aclaramiento de inmunoglobulinas es escasa. Un estudio observacional retrospectivo de 7 pacientes con enfermedades neurológicas investigó la eliminación de las subclases de IgG por terapia de recambio plasmático convencional y semiselectiva. Las reducciones porcentuales medias por RPT fueron IgG, 63,2%; IgG1, 64,5%; IgG2, 64,0%; IgG3, 61,4%; e IgG4, 69,5%. Cuando el volumen procesado medio fue de 1,18 y de la semiselectiva IgG, 51,6 %; IgG1, 55,3 %; IgG2, 52,0 %; IgG3, 53,7 %; e IgG4, 64,6 %. mostrando una eliminación eficaz independiente del subtipo de IgG en las dos modalidades(16).

Las terapias se han comparado en diferentes entornos clínicos. Un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (AAV) con daño renal severo (creatinina de 5.6 mg/dl) comparó RPT y DFPP en términos de los cambios en los parámetros clínicos, tasas de eventos adversos y supervivencia del riñón después de la terapia. 42 pacientes fueron incluidos en el

estudio, 20 para RPT y 22 para DFPP con un seguimiento de 22 meses. Concluyeron, que no se encontraron diferencias en la efectividad de la terapia en el corto plazo, tampoco en la tasa de eventos adversos ni en el cambio a nivel de la creatinina sérica entre las dos modalidades (17).

Por otra parte tanto la RPT como la DFPP hacen parte del tratamiento de primera línea en diversas enfermedades neuroinmunes. Un estudio reunió 20 pacientes con diagnósticos de síndrome de Guillain-Barré (SGB), miastenia gravis en crisis grave, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuromielitis óptica en quienes se realizaron 62 procedimientos plasmaféresis no selectiva y 14 en doble filtración. Se encontró que al final de las dos terapias la tasa global de mejoría fue del 80% con complicaciones sistémicas leves, transitorias y reversibles que no requirieron de la interrupción del tratamiento (13).

3. Pregunta de investigación

Estrategia PEO

Población: Adultos con requerimiento de terapia de recambio plasmático.

Exposición: Terapia de recambio plasmático semiselectiva de doble filtración y Recambio plasmático terapéutico no selectivo.

Desenlace: Tasa de reducción de IgG.

¿Cuál es la tasa de reducción de IgG de la terapia de recambio plasmático terapéutica no selectiva y de doble filtración en un hospital de cuarto nivel?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir el efecto de la terapia de recambio plasmático semiselectiva de doble filtración y la terapia de recambio plasmático no selectiva en la tasa de reducción de la IgG independiente de la terapia de inmunosupresión y volumen plasmático tratado.

4.2 Objetivos específico

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que requirieron terapia de recambio plasmático.
- Evaluar la correlación entre la tasa de reducción de IgG y presencia de inmunosupresión.
- Evaluar la correlación entre la tasa de reducción de IgG y el volumen plasmático tratado.
- Establecer la proporción de complicaciones clínicas asociadas a los dos tipos de terapia.
- Describir las complicaciones asociadas al filtro en cada una de las terapias.

5. Hipótesis

Hipótesis nula

No afecta y no es estadísticamente significativa la media ajustada de tasa de reducción de la IgG entre la terapia de recambio plasmático no selectiva y la semiselectiva de doble filtración.

Hipótesis alterna

La media ajustada de tasa de reducción de la IgG si se afecta entre la terapia de recambio plasmático no selectiva y la semiselectiva de doble filtración.

6 Metodología

6.1 Diseño de estudio

Estudio observacional, analítico de corte transversal retrospectivo con recolección de datos desde agosto de 2023 hasta junio 2024.

6.2 Población y muestra

La población de estudio fueron pacientes mayores de 18 años de edad atendidos en un hospital de cuarto nivel en Bogotá Colombia, con indicación médica para someterse a terapia de recambio plasmático. El periodo de recolección de datos fue entre Agosto de 2023 y Junio de 2024. La asignación de las terapias estuvo a cargo del criterio del médico tratante, no se considera que este aspecto influyera en la tasa de reducción de IgG.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Diagnóstico clínico que justifique la terapia de recambio plasmático tales como: Enfermedad antimembrana basal glomerular, Hemorragia alveolar difusa, glomerulonefritis rápidamente progresiva, vasculitis ANCA positiva, microangiopatía trombótica, rechazo de injerto renal mediado por anticuerpos o mixto, trasplante renal con incompatibilidad ABO, glomeruloesclerosis focal y segmentaria en recaída, lupus eritematoso sistémico severo, prurito por enfermedad hepática refractario, síndrome de hiperviscosidad, Miastenia gravis, síndrome de Guillain barré o polineuropatía desmielinizante crónica.

6.3.2 Criterios de exclusión

- Mujeres en estado de gestación.
- Paciente con presencia de hipotensión sostenida, arritmias cardiacas, sangrado activo.

Muestra

El tamaño de muestra necesario para este estudio fue calculado utilizando el software G*Power, versión 3.1. El análisis principal empleó una regresión lineal múltiple para evaluar la relación entre la tasa de reducción de IgG y de 2 variables independientes

predictoras como lo son la presencia la presencia de inmunosupresión y el volumen plasmático tratado. Este número de predictores se tuvo en cuenta el modelo.

Los parámetros específicos considerados en el cálculo fueron un nivel de significancia (α) de 0,05 y una poder estadístico de $(1 - \beta)$ de 0,80. Además, se estimó un tamaño del efecto esperado del efecto o f^2 de 0.15 dado ausencia de estudios similares previos.

Utilizando estos parámetros, el tamaño de la muestra calculado es de 77 terapias entre plasmaféresis no selectiva y de doble filtración. Actualmente la frecuencia de la prescripción es de 22% en DFPP y 78% en TPE por lo que se estima que se incluirán 17 terapias en esta modalidad y 60 terapias en plasmaféresis no selectiva.

6.4 Definición y operación de variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Categoría	Operacionalización
Edad	Número de años cumplidos del paciente en el momento del estudio.	Cuantitativa continua.	- Años.	Calculado a partir de la fecha de nacimiento en el registro médico.
Género	Género de los participantes.	Cualitativa nominal.	- Masculino - Femenino.	Registrado en la historia clínica.
Peso	Peso en kilogramos.	Cuantitativa continua.	- kilogramos.	Registrado en historia clínica.
Diagnóstico Médico	Enfermedad o condición médica para la cual se requiere terapia de recambio plasmático.	Cualitativa Nominal.	- Autoinmune. - Metabólicas. - Intoxicaciones. - Neurológico. - Trasplante de órgano.	Identificación y clasificación de la enfermedad o condición médica de los participantes, basada en el diagnóstico registrado en la historia clínica.

Tasa de reducción de IgG	(IgG pre terapia - IgG post terapia) / IgG pre terapia x100.	Cuantitativa continua.	- Porcentaje.	Valores de IgG sérica antes del inicio de la terapia de recambio plasmático y post tomados inmediatamente después de terminar la terapia
Hematocrito.	Expresa el porcentaje de volumen que ocupan los glóbulos rojos en una muestra de sangre total.	Cuantitativa continua.	- Porcentaje.	Valores de hematocrito antes de la terapia tomados de los reportes de laboratorio clínico.
Volumen plasmático tratado	Cantidad de plasma tratado en cada terapia de recambio plasmático.	Cuantitativa continua.	- Mililitros.	Volumen de plasma tratado por sesión registrado en la prescripción de cada terapia.
Tiempo de la terapia	Duración de cada terapia de recambio plasmático.	Cuantitativa continua.	- minutos.	Registro del tiempo total de duración de cada sesión de terapia de recambio plasmático.
Flujo Sanguíneo	Flujo sanguíneo durante la terapia de recambio plasmático.	Cuantitativa continua.	- ml/min.	Registro de enfermería que especifica la configuración de bomba de sangre en mililitros de sangre por minuto.
Niveles de fibrinógeno al final de la terapia.	Niveles de fibrinógeno posterior a la	Cuantitativa continua.	- Miligramos /decilitros.	Valores recogidos de los informes de laboratorio.

	terapia de recambio plasmático.			
Hemorragia.	Complicaciones hemorrágicas de la terapia de recambio plasmático.	Cualitativa nominal.	- Si/No.	Registro en la historia clínica de la presencia o no de sangrado relacionado con la terapia.
Disfunción de acceso vascular.	Funcionamiento inadecuado del acceso vascular que no permite dar flujo sanguíneo.	Cualitativa nominal.	- Si/No.	Dificultades con el funcionamiento del acceso vascular para la RPT que se registran en la historia clínica.
Hipotensión arterial.	Disminución de la tensión arterial sistólica $> 0 = a 20$ mmhg o 10 mmhg de la presión arterial media asociado a eventos clínicos y necesidad de tratamiento médico.	Cualitativa nominal.	- Si/No.	Registro de la presencia o ausencia de hipotensión arterial durante la terapia de recambio plasmático y revisión de la historia clínica para establecer la presencia de eventos clínicos.
Novedades del filtro.	Disfunción del filtro que ocasiona la desconexión antes de completar la terapia.	Cualitativa nominal.	- Coagulación - Saturación. - Ruptura.	Registro de mal funcionamiento del filtro que detiene la RPT que se recogen de la historia clínica.
Anticoagulación.	Uso de	Cualitativa	- Ninguna.	Uso de heparina o

	anticoagulante para evitar novedades del filtro.	nominal.	- Heparina.	citrato utilizado durante la terapia, datos que se recogerán de la prescripción de la RPT.
Fracción de filtración.	Proporción de plasma purificado en relación con el volumen total de plasma tratado por la máquina durante una sesión RPT .	Cuantitativa continua.	- Porcentaje.	Tomado del registro de enfermería que especifica la fracción de filtración en porcentaje.
Tipo de terapia.	Tipo de RPT utilizada en el tratamiento.	Cualitativa nominal.	- Selectiva - Semi selectiva.	Tipo de terapia que figura en el registro médico.
Reacciones anafilácticas.	Respuestas alérgicas graves y potencialmente mortales, desencadenadas por alérgenos específicos de la membrana.	Cualitativa nominal.	- Si. - No.	Registro en historia clínica sobre presencia de reacciones anafilácticas.
Reacciones alérgicas leves	Presencia de rash cutáneo o habones a causa de la terapia que no representan compromiso de la vía aérea o potencialmente mortal	Cualitativa nominal	-Si -No	Registro en historia clínica

Immunosupresión	Aplicación de fármacos encaminados a disminuir la respuesta inmunológica tanto humoral como celular.	Cualitativa nominal.	- Si. - No.	Registrado en historia clínica
-----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	----------------	--------------------------------

6.5 Técnicas, procedimientos e instrumentos de recolección de datos

6.6 Plan de procesamiento de muestras biológicas

No se realizó procesamiento de muestras biológicas.

6.7 Plan de análisis de datos

Preprocesamiento de datos

Antes del análisis, se verificarán los datos en busca de valores faltantes. Se excluyeron todas las variables con más del 5% de datos faltantes.

Se probaron los supuestos para la regresión lineal, incluida la linealidad, la normalidad de los residuos, la homocedasticidad y la ausencia de multicolinealidad entre variables independientes.

Recolección de datos

- Descripción general de la recolección de datos
 - La recolección de datos se hizo a partir de registros médicos electrónicos y archivos de los pacientes.
- Tipo/formato de datos.
- Tipo de datos:
 - Niveles de IgG pre y post tratamiento.
 - Información demográfica de los pacientes (edad, sexo, diagnóstico).
 - Tipo de plasmaféresis (doble filtración o plasmaféresis no selectiva)
 - Prescripción de la terapia (hematocrito, flujo sanguíneo, tiempo de la terapia, volumen plasmático tratado y anticoagulación).
 - Inmunosupresión.

- Complicaciones derivadas de la terapia(hemorragia, hipotensión, desconexión del circuito, disfunción del acceso vascular, hipotensión arterial).
- Formato de datos:
 - Los datos se tabularon en formato de hojas de cálculo (Excel) y bases de datos electrónicas.
 - Los resultados de laboratorio se almacenaron en formatos PDF y documentos digitales.
- Volumen de datos:
Cantidad estimada: Se recolectaron 41 terapias, con dos conjuntos de datos principales para cada paciente (pre y post tratamiento) y datos adicionales sobre el tipo de terapia y características del paciente.
- Métodos de recolección.
Fuentes de datos:
 - Registros médicos electrónicos de LaCardio.
 - Reportes de laboratorio, notas clínicas y de enfermería relacionadas con los tratamientos de plasmaféresis.
- Procedimiento de recolección:
 - Revisión de registros médicos: Se revisaron los registros médicos electrónicos para extraer datos previamente mencionados.
 - Recopilación de datos de laboratorio: Los resultados de laboratorio se obtuvieron de los informes digitales disponibles en el sistema de gestión de laboratorios.
- Acceso a datos:
 - El equipo de investigación tuvo acceso a los registros médicos a través de permisos especiales de LaCardio.
- Documentación.
Registro de datos:
 - Se mantendrá una documentación detallada sobre el origen de los datos, el proceso de recolección y los procedimientos para la entrada de datos.
- Consideraciones éticas y legales
Consentimiento y confidencialidad:
 - Consentimiento: no se requiere de consentimiento informado ya que los datos se extraerán de la historia clínica.
 - Confidencialidad: se garantizará la confidencialidad de los datos clínicos de otras afecciones diferentes a la del estudio si así fuera necesario. Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores y de quienes recae la responsabilidad de guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas, se eliminaron las variables identificadoras y se almacenaron con un número serial no relacionado con la cédula. Dicho número está consignado en una base de datos que se

mantendrá en custodia por 5 años, encriptada con una clave la cual solo será de conocimiento del investigador principal y jefe del servicio.

- Plan de revisión y actualización
Revisión periódica:
 - Se realizó una revisión periódica de los procedimientos de recolección de datos para garantizar la integridad y precisión continuas de los datos.
- Actualización de protocolo:
 - Se actualizará el protocolo de recolección de datos según sea necesario, basado en revisiones y auditorías para mantener la relevancia y calidad de los datos.

Estadística descriptiva

Se hizo la selección de los pacientes que cumplieron con los criterios arriba mencionados atendidos en LaCardio, Bogotá, Colombia. Previa autorización, se revisaron las bases de datos y las historias clínicas de los pacientes para recolectar las variables establecidas relacionadas con el procedimiento.

Se realizó un análisis univariado con distribución de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas pruebas de normalidad mediante la prueba de Shapiro Wilk y de acuerdo a esta se describieron con medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rangos intercuartiles).

Análisis de regresión multivariable

Se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar la relación entre la tasa de reducción de IgG (RR) y el tipo de terapia en conjunto con las variables de confusión de VPT e inmunosupresión. Se generará un modelo con las siguientes características:

Tasa de reducción de IgG = $\beta_0 + \beta_1(\text{tipo de terapia}) + \beta_2(\text{inmunosupresión}) + \beta_3(\text{volumen plasmático tratado})$

La evidencia de no linealidad en variables continuas se explorará visualmente mediante suavizado LOWESS univariable y se evaluará estadísticamente mediante polinomios fraccionarios univariables cuadráticos y logarítmicos. La bondad de ajuste se evaluará mediante R cuadrado, Se realizarán diagnósticos de regresión para comprobar si existen puntos influyentes u otros problemas potenciales. Verificando la heterocedasticidad, la normalidad de los residuos y la multicolinealidad.

Riesgo de sesgos

-
- **Sesgo de información:** la calidad de los datos pueden variar si en los registros de la historia clínica no están los datos completos que pueden dar lugar a conclusiones erróneas.
 - Intervención: uno de los investigadores hará una selección al azar de los pacientes seleccionados para verificar los datos recogidos.
- **Sesgo de confusión:** es posible que no se puedan controlar adecuadamente las variables de confusión al influir negativamente en la relación entre la exposición y el resultado ocasionando una interpretación incorrecta de la relación causal.
 - Intervención: Se realizará un análisis multivariado para ajustar las variables de confusión.

Software estadístico

Los análisis se realizaron utilizando R versión 4.1.0.

Nivel significativo

Todas las pruebas se hicieron a dos colas y un valor de p inferior a 0,05 se considerará estadísticamente significativo.

6.8 Alcances y límites de la investigación

Los resultados de esta propuesta de investigación se presentarán a alguna revista indexada y se buscará difusión de resultados en eventos académicos de interés. Este trabajo de investigación contribuye a nuestra formación como especialista en nefrología.

Las limitantes de la investigación podrían estar representadas por el riesgo de sesgo de información, dado que solo se hará revisión de historias clínicas que pueden tener datos o registros incompletos.

7. Consideraciones éticas

Según la resolución 08430 de 1993 que regula los aspectos éticos de las investigaciones realizadas en seres humanos, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo puesto que se obtendrá la información a partir de la revisión de historias clínicas de la institución, lo que no representa ningún riesgo para el paciente. No obstante, se garantizará la confidencialidad de los datos clínicos de otras afecciones diferentes a la del estudio si así fuera necesario.

La custodia de los datos será responsabilidad del equipo de investigación, bajo la supervisión directa del jefe del servicio de Nefrología, quien cumple las funciones de investigador principal.

Los datos serán anonimizados al momento de la recolección y se eliminarán las variables identificadoras, se guardarán con un número serial no relacionado con datos personales o identificables.

Los datos recolectados serán almacenados en servidores seguros y en un ordenador que pertenece a LaCardio. El acceso al archivo estará protegido por contraseñas para prevenir accesos no autorizados y su consulta sólo le será permitida al grupo de investigación aprobado.

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

Recurso	Valor
Recursos humanos	\$1.000.000 COP
Servicios Técnicos	\$1.000.000 COP
Materiales y suministros	\$ 500.000 COP
Software	\$ 300.000 COP
Total	\$2.8000.000 COP

8.2 Cronograma

	ene-24	feb-24	mar-24	abr-24	may-24	jun-24	jul-24	ago-24	sep-24	oct-24	nov-24
Actividades											
Realización de Protocolo de Investigación	X	X	X	X	X						
Revisión y corrección del protocolo						X	X				
Presentación a comité de investigación								X			
Evaluación y aval por comité de ética								X			
Recolección y Tabulación de los datos									X		
Análisis de los datos y entrega									X	X	

9. Resultados

Se reunieron 23 participantes con indicación de terapia de recambio plasmático terapéutico entre DFPP y RPT, a las que se les hizo medición de IgG pre y post en la primera sesión, y aquellas con un tiempo de por lo menos 72 horas entre sesiones. Para la DFPP se utilizó en todas las sesiones un plasma fraccionador FRACTIO smart Small 2.0 y para el caso de la RPT un filtro Prismaflex TPE 2000.

Se incluyeron 48 sesiones, de las cuales 18 recibieron tratamiento con DFPP y 30 fueron tratados con terapia no selectiva. La edad promedio de los participantes fue 37.4 años. En el grupo de DFPP presentaron una media de edad de 39.3 años, mientras que en el grupo de RPT la media fue de 36.3 años.

La mayoría de las terapias fueron indicadas por un diagnóstico relacionado con trasplante de órgano sólido principalmente por rechazo de injerto renal y en menor proporción de causa metabólica por 3 terapias indicadas en contexto de prurito hepático refractario. recibieron terapia inmunosupresora en 87.5 % de los casos, la mayoría de los participantes fueron mujeres (Tabla 1). El volumen plasmático tratado fue similar entre ambos grupos.

Los cambios a corto plazo en las concentraciones séricas de la IgG antes e inmediatamente después de la DFPP fueron las siguientes: media de IgG pre 10.5 gr/dl (DE=3.61) e IgG post de 4.46 gr/dl (DE= 2.04). Para el caso de la RPT la media de IgG pre fue de 7.99 gr/dl (DE 4.06) e IgG post de 2.91 gr/dl (Tabla 2).

La mediana de tasa de reducción de IgG (RR) en el grupo de DFPP fue de 55% (rango: 32.3, 73.3 %) y en el grupo de de 65.1% RPT (rango 21,1-83.6) sin diferencia estadísticamente significativa (P 0.25) (Figura 1) .

Para evaluar el impacto de la terapia en la RR se realizó un modelo de regresión lineal múltiple (Tabla 3) con R^2 ajustado de 0.28 donde el único predictor estadísticamente significativo fue el VPT con una P 0.0018 (Figura 4) y, adicionalmente Se hicieron pruebas diagnósticas de gráfico Q-Q, el histograma de residuales y valores residuales vs ajustados (se encuentran en anexos) mostraron una distribución normal central pero con presencia de valores extremos.

Con referencia a la RR y la variable de inmunosupresión se encontró una mediana en el grupo de sin inmunosupresión fue de 66.7% (rango de 32.3 a 72.5) y en el inmunosupresión es de 63.1% (rango 21,1 83.6) sin evidenciarse un impacto significativo (Figura 2).

No se presentaron complicaciones relevantes en ninguna de las dos terapias. Con respecto a las novedades del filtro el 91.7% de las terapias no presentaron ninguna alteración. En el grupo tratado con DFPP el 11% de las terapias presentaron saturación del filtro. Por parte del grupo de RPT el 100% de las terapias se desarrollaron sin contratiempos. El volumen de albúmina al 5% empleado en DFPP fue menor al volumen requerido en RPT con una mediana de 908 cc y 2580 cc respectivamente $P = 0.0011$ (Figura 4).

Todas las terapias en DFPP y el 95.8% en RPT no experimentaron complicaciones clínicas, la hipotensión se presentó en 1 terapia del grupo de no selectiva representando el 2.1% de las sesiones en dicho grupo. No se presentaron complicaciones hemorrágicas, reacciones alérgicas tanto leves como severas, convulsiones o prurito (Tabla 4).

10. Discusión y conclusiones

La terapia de recambio plasmático terapéutica es una herramienta diseñada para eliminar sustancias patógenas del plasma principalmente inmunoglobulinas, a través de dispositivos de membranas o centrifugación. Desde su invención se han utilizado en una amplia gama de enfermedades y existen diferentes modalidades incluyendo terapias no selectivas, semi selectivas y selectivas.

Actualmente la terapia de recambio plasmático no selectiva es la forma predominante en nuestro país, no obstante, tiene importantes limitaciones como el uso de volúmenes altos de líquido de sustitución, principalmente albúmina, un recurso que es limitado en nuestro medio. Las guías para el uso de aféresis terapéutica o “ASFA”, por sus siglas en inglés, consideran el uso de la DFPP en un número reducido de patologías, por el contrario en el sistema nacional de seguridad médica de Japón está cubierta para un importante número de condiciones médicas equiparables a la terapia convencional.

La sustancia más común a la que se dirige tanto la DFPP como la RPT es la IgG y puede ser un marcador sustituto para monitorear la eliminación de autoanticuerpos patógenos. En Colombia no hay estudios sobre la eficiencia de DFPP y RPT en términos de aclaramiento de IgG, y la literatura a nivel mundial es escasa y con resultados muy variados. Jadish *et al.* realizaron un estudio observacional sobre la eficiencia de la DFPP en la remoción específica de sustancias del plasma incluyendo IgG en la cual encontraron una remoción acumulativa en 4 sesiones de terapia del 72% (14).

Ohkubo *et al.* presentaron un estudio observacional retrospectivo de 7 pacientes con enfermedades neurológicas en quienes evaluaron la eliminación de las subclases de IgG por terapia de recambio plasmático convencional y semiselectiva. Las reducciones porcentuales medias por RPT fueron IgG 63,2%, cuando el volumen procesado medio fue de 1,18 y de la semiselectiva IgG, 51,6% mostrando un adecuado perfil de eliminación en ambas terapias(16). En nuestro estudio, la mayoría de los participantes tenían una indicación de terapia de recambio plasmático terapéutica por diagnósticos relacionados a trasplante de órgano sólido principalmente trasplante renal, así mismo, gran parte de los participantes fueron mujeres y esto podría corresponder a que la enfermedad renal crónica predomina en el género femenino con una incidencia del 58.23% para el año 2023 según la cuenta de alto costo en Colombia. Se identificó que la mediana de la RR en el grupo de DFPP fue de 55% (rango: 32.3, 73.3 %) y en el grupo de de 65.1% RPT (rango 21,1-83.6) sin diferencia estadísticamente significativa entre los dos tipos de terapia (P 0.25) El único factor que mostró un relación positiva con la RR fue el VPT.

La presencia de inmunosupresión tampoco tuvo un impacto relevante en la RR y el volumen de albúmina como líquido de sustitución fue significativamente más alto en el grupo de RPT que en el de DFPP, el cual es un recurso muy limitado en nuestro entorno.

Históricamente se han descrito complicaciones esperadas a los dos tipos de terapia. En la literatura varían ampliamente, entre el 1.6% y el 25% de los casos. Las reacciones más comunes incluyen fiebre, escalofríos y urticaria especialmente en las terapias que reciben plasma como líquido de sustitución (11). También se han documentado reacciones anafilácticas graves como coagulopatías y sangrados en el 1% de las terapias (7). Para el caso de la DFPP la hipotensión transitoria se ha descrito en el 33% de los casos y no se han documentado con frecuencia complicaciones infecciosas o que conlleven a la muerte del paciente (15).

En términos de complicaciones, los datos de nuestro estudio contrastan con los de la literatura actual. Se evidenció una baja proporción de eventos adversos en ambas terapias aunque predominaron en el grupo de RPT en donde se presentó un episodio de hipotensión que corresponde al 2.1% de los pacientes en esa modalidad de terapia, no se registraron eventos de sangrado, infecciones o reacciones anafilácticas, lo que sugiere que ambas terapias en general fueron bien toleradas. Se presentaron 11% de novedades por saturación del filtro en 2 terapias de DFPP.

Finalmente, consideramos que no hay una diferencia importante de la RR entre la RPT la DFPP y que tienen un adecuado perfiles de seguridad con un consumo de albúmina significativamente menor en el grupo de DFPP. Es por ello, que esta última podría considerarse como una opción válida de terapia de recambio plasmático terapéutico con menores requerimientos de albúmina como sustitución en situaciones clínicas en las que hasta ahora tradicionalmente se han indicado terapias no selectivas.

Se reconocen las limitaciones del estudio, principalmente el tamaño de la muestra pequeña que impide que el modelo de regresión lineal sea robusto frente a los valores extremos encontrados. Adicionalmente, puede existir un error tipo II en la detección de diferencias significativas al comparar las medianas de la RR. Se requiere de futuros estudios con mayor cantidad de participantes para confirmar si los hallazgos evidenciados se mantienen con muestras más grandes.

11. Referencias

1. Hafer C, Golla P, Gericke M, Eden G, Beutel G, Schmidt JJ, et al. Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol*. 2016 Jan 1;48(1):133–8.
2. Ernesto Sabath y Bradley M. Denker. Plasmaféresis. In: Alan S. L. Yu, Glenn M. Chertow, Valerie Luyckx, Philip A. Marsden, Karl Skorecki, Maarten W. Taal, editors. *Brenner y Rector El riñón. Undecima*. 2021. p. 2131–47.
3. Hirano R, Namazuda K, Hirata N. Double filtration plasmapheresis: Review of current clinical applications. Vol. 25, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 145–51.
4. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: A technical and operational review. In: *Journal of Clinical Apheresis*. 2013. p. 3–10.
5. Altobelli C, Anastasio P, Cerrone A, Signoriello E, Lus G, Pluvio C, et al. Therapeutic Plasmapheresis: A Revision of Literature. Vol. 48, *Kidney and Blood Pressure Research*. S. Karger AG; 2023. p. 66–78.
6. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. *American Journal of Kidney Diseases*. 2023;81:475–92.
7. Madore F. Plasmapheresis. Technical aspects and indications. *Crit Care Clin*. 2002 Apr;18(2):375-92.
8. Tanhehco YC, Zantek ND, Alsammak M, Chhibber V, Li Y, Becker J, et al. Vascular access practices for therapeutic apheresis: Results of a survey. *J Clin Apher*. 2019 Oct 1;34(5):571–8.
9. Ipe TS, Marques MB. Vascular access for therapeutic plasma exchange. Vol. 58, *Transfusion*. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 580–9.
10. Shunkwiler SM, Pham HP, Wool G, Ipe TS, Fang DC, Biller E, et al. The management of anticoagulation in patients undergoing therapeutic plasma exchange: A concise review. Vol. 33, *Journal of Clinical Apheresis*. Wiley-Liss Inc.; 2018. p. 371–9.
11. Sutton, D., Nair, R., & Rock, G. (1989). Complications of plasma exchange. *Transfusion*, 29(2), 124–127.
12. Mineshima M. Double filtration plasmapheresis: Determination of the optimal albumin concentration in the supplementation fluid. Vol. 56, *Transfusion and Apheresis Science*. Elsevier Ltd; 2017. p. 654–6.
13. Roman-Filip C, Catană MG, Bereanu A, Lăzăroae A, Gligor F, Sava M. therapeutic plasma exchange and double filtration plasmapheresis in severe neuroimmune disorderS. *Acta Clin Croat*. 2019 Dec 1;58(4):621–6.
14. Jagdish K, Jacob S, Varughese S, David VG, Mohapatra A, Valson A, et al. Effect of double filtration plasmapheresis on various plasma components and patient safety: A prospective observational cohort study. *Indian J Nephrol*. 2017 Sep 1;27(5):377–83.

15. Miyamoto S, Ohkubo A, Seshima H, Maeda T, Itagaki A, Kurashima N, et al. Removal Dynamics of Immunoglobulin and Fibrinogen by Conventional Plasma Exchange, Selective Plasma Exchange, and a Combination of the Two. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2016 Aug 1;20(4):342–7.
16. Ohkubo A, Okado T, Kurashima N, Maeda T, Arai S, Miyamoto S, et al. Removal Characteristics of Immunoglobulin G Subclasses by Conventional Plasma Exchange and Selective Plasma Exchange. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2015 Aug 1;19(4):361–6.
17. . Cheng L, Tang YQ, Yi J, Ren Q, Yang XY, Gou SJ, Zhang L, Fu P. Double Filtration Plasmapheresis in the Treatment of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Severe Kidney Dysfunction. *Blood Purif*. 2020;49(6):713-722.

12. Anexos.

Anexo 1 : tablas

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población.

	Doble filtración (N=18)	No selectivo (N=30)	Total (N=48)
Género			
Femenino	10 (55.6%)	19 (63.3%)	29 (60.4%)
Masculino	8 (44.4%)	11 (36.7%)	19 (39.4%)
Edad			
Media (SD)	39.3 (15.2)	36.3 (16.7)	37.4 (16.0)
Mediana [Min, Max]	41.0 [19.0, 83.0]	25.0 [19.0, 76.0]	31.0 [19.0, 83.0]
Peso en Kg			
Media (SD)	62.5 (13.3)	57.9 (12.1)	59.1 (12.8)
Mediana [Min, Max]	59.2 [47.0, 85.0]	58.6 [43.0, 74.2]	58.6 [43.0, 85.0]
Diagnóstico			
Autoinmune	3 (27.3%)	0 (0%)	3 (6.3%)
Metabólico	2 (11.1%)	1 (3.3%)	3 (6.3%)
Neurológico	0 (0%)	1 (3.3%)	1 (2.1%)
Trasplante de órgano	13 (72.2%)	28 (93.3%)	41 (85.4%)
Inmunosupresión			
Si	14 (77.8%)	28 (93.3%)	42 (87.5%)
No	4 (22.2%)	2 (6.7%)	6 (12.5%)
Hematocrito			
Media (SD)	35.1 (8.64)	31.5 (5.13)	32.8 (6.82)
Mediana [Min, Max]	33.8 [23.5, 59.3]	31.5 [23.6, 51.2]	31.9 [23.5, 59.3]

Tabla 2. Consideraciones técnicas de la terapia de recambio plasmático terapéutico

	Doble Filtración (N=18)	No selectiva (N=30)	Total (N=48)
Anticoagulación			
Heparina	8 (44.4%)	0 (0%)	8 (16.7%)
Ninguna	10 (55.6%)	30 (100%)	40 (83.3%)
Volumen plasmático			
Media (SD)	3030 (689)	2950 (734)	2980 (711)
Mediana [Min, Max]	3150 [1230, 3910]	2700 [1890, 4500]	2930 [1230, 4500]
Volumen plasmático tratado			
Media (SD)	1.21 (0.160)	1.23 (0.183)	1.23 (0.173)
Mediana [Min, Max]	1.30 [1.00, 1.50]	1.30 [1.00, 1.50]	1.30 [1.00, 1.50]
Volumen de albúmina al 5%			
Media (SD)	1040 (930)	2750 (904)	2110 (1230)
Mediana [Min, Max]	908 [234, 3880]	2580 [729, 4470]	2380 [234, 4470]
Qb			
Media(SD)	111 (36.5)	180 (31.9)	154 (47.6)
Mediana [Min, Max]	100 [40.0, 200]	200 [100, 200]	175 [40.0, 200]
Fracción de filtración			
Media (SD)	20.3 (4.67)	20.2 (2.08)	20.3 (3.25)
Mediana [Min, Max]	20.0 [10.0, 30.0]	21.0 [16.0, 25.0]	20.0 [10.0, 30.0]
IgG pre			

Media (SD)	10.5 (3.61)	7.99 (4.06)	8.94 (4.06)
Mediana [Min, Max]	10.2 [2.54, 18.6]	7.12 [1.64, 17.0]	8.79 [1.64, 18.6]
IgG post			
Media (SD)	4.46 (2.04)	2.91 (1.71)	3.49 (1.97)
Mediana [Min, Max]	4.05 [1.41, 11.0]	2.34 [1.08, 8.00]	3.27 [1.08, 11.0]
Tasa de reducción IgG			
Media (SD)	56.6 % (11.9)	60.7% (14.6)	59.2 % (13.6)
Mediana [Min, Max]	55.0 [32.3, 73.0]	65.1 [21.1, 83.6]	61.8 [21.1, 83.6]

Tabla 3. Resumen del modelo lineal múltiple.

Coefficiente	Estimado	P
Intercepto	-3.63	0.817
Inmunosupresión	3.26	0.596
Tipo de terapia	4.497	0.317
VPT	46	0.0018

Tabla 4. Complicaciones durante la terapia de recambio plasmático terapéutico

	DFPP (N=11)	RPT (N=30)	Total (N=41)
Novedades filtro			
Ninguna	14 (77.8%)	30 (100%)	38 (92.7%)
Otros	2 (11.1%)	0 (0%)	2 (4.2%)
Saturación	2 (11.1%)	0 (0%)	2 (4.2%)
complicaciones			
Hipotensión	0 (0%)	1 (3.3%)	1 (2.1%)
Ninguna	18 (100%)	29 (96.7%)	45 (97.8%)

Anexo 2: Figuras

Figura 1. Efecto del tipo de terapia sobre la tasa de reducción de IgG.

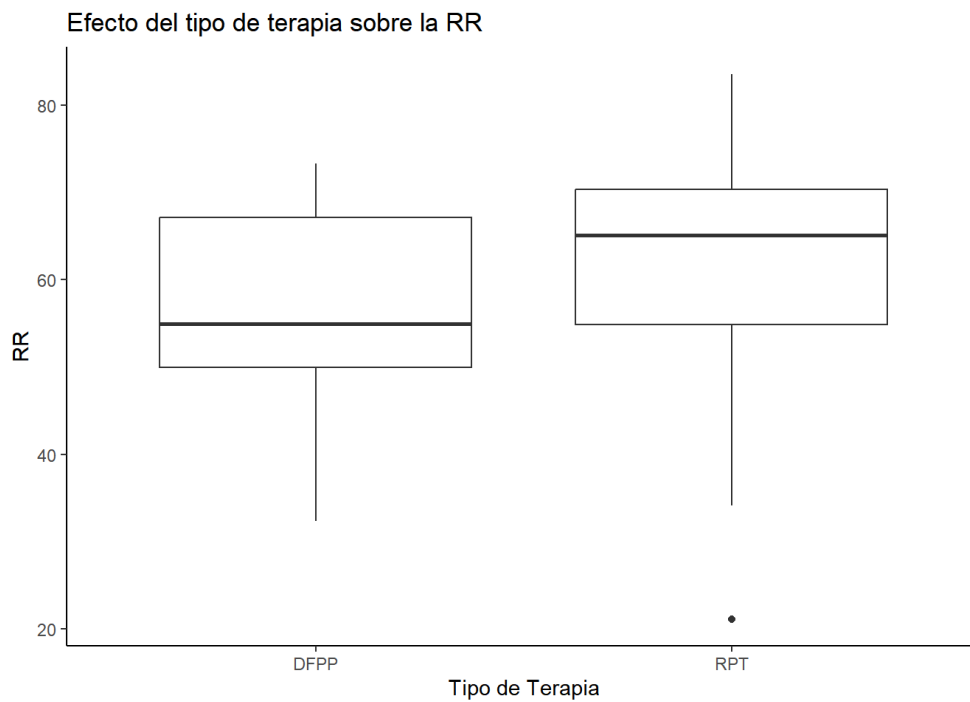


Figura 2. Efecto de la inmunosupresión sobre la tasa de reducción de IgG.

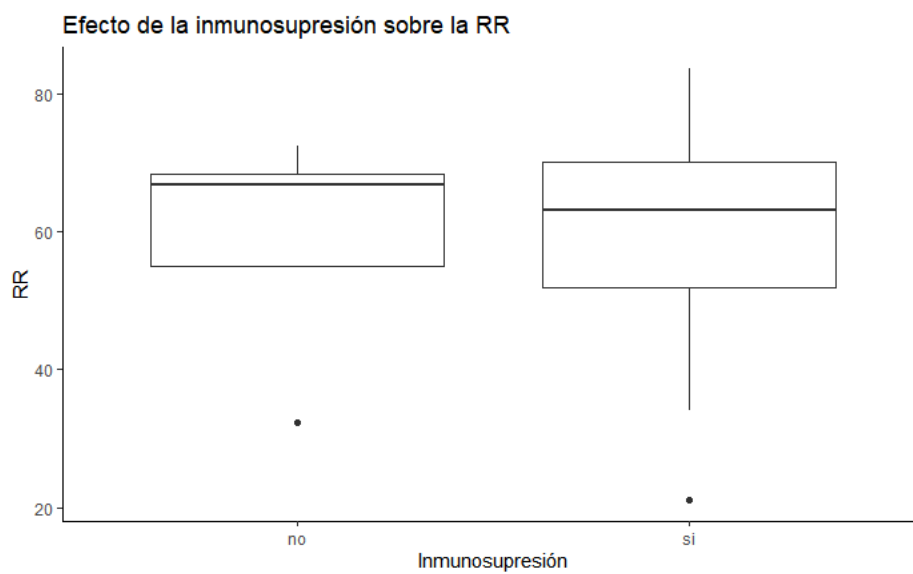


Figura 3. Relación entre VPT y las tasa de reducción según tipo de terapia

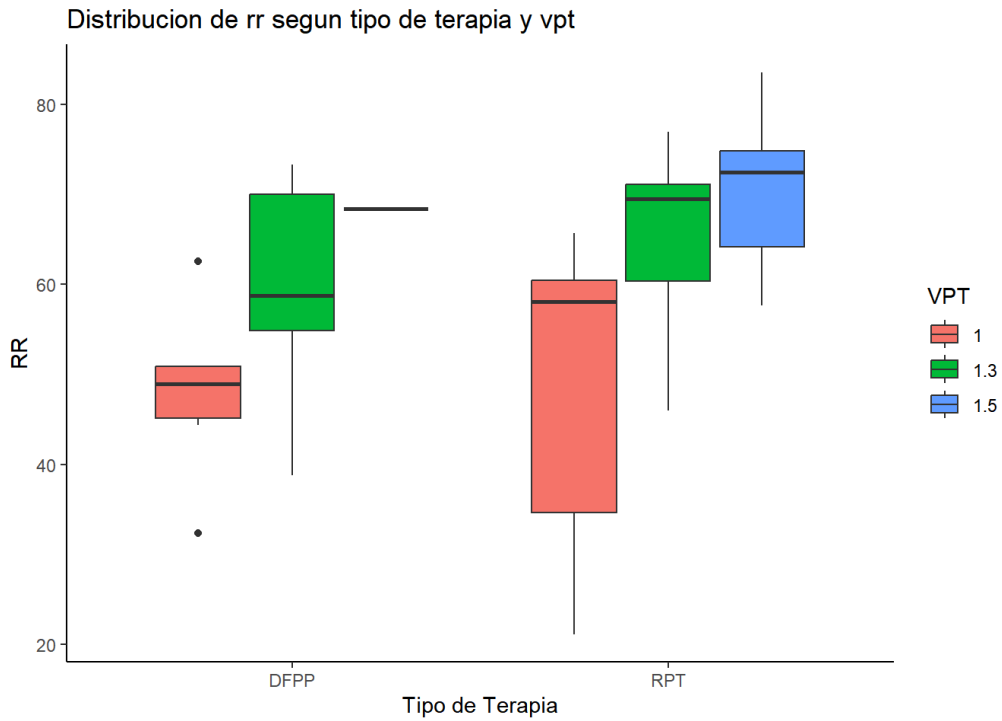
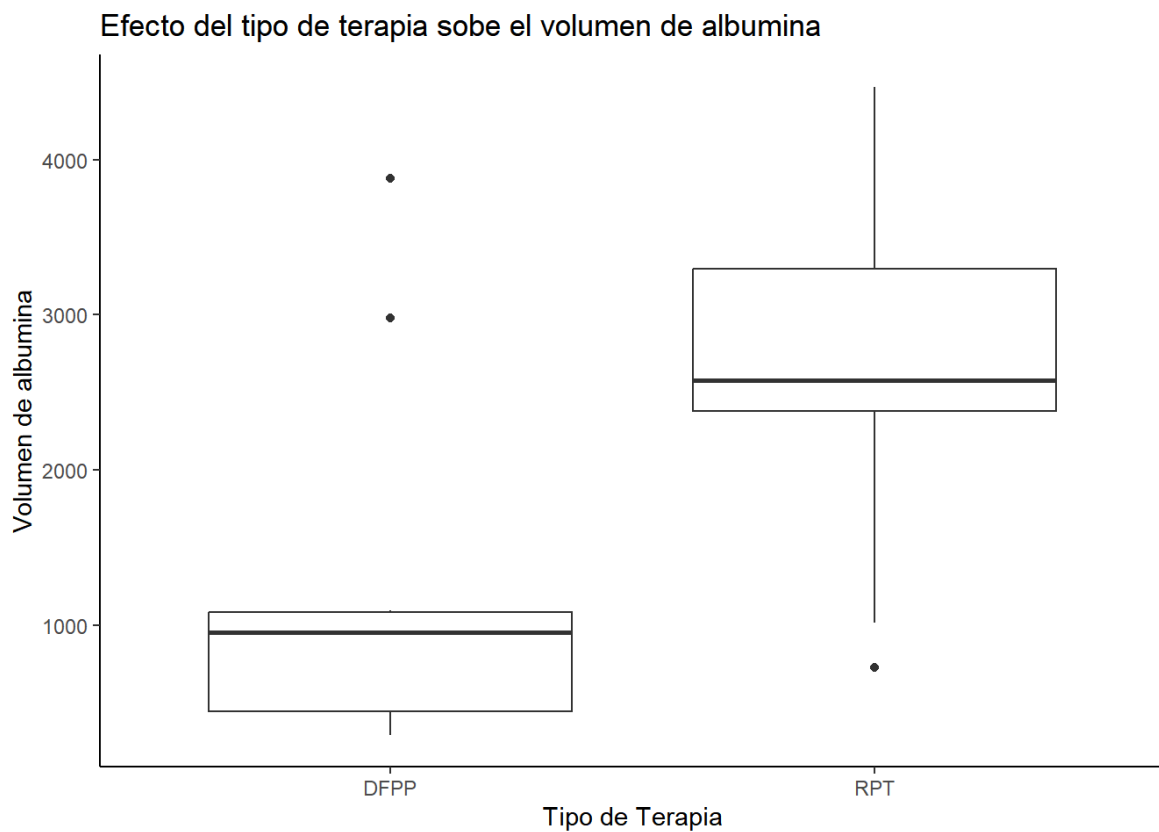
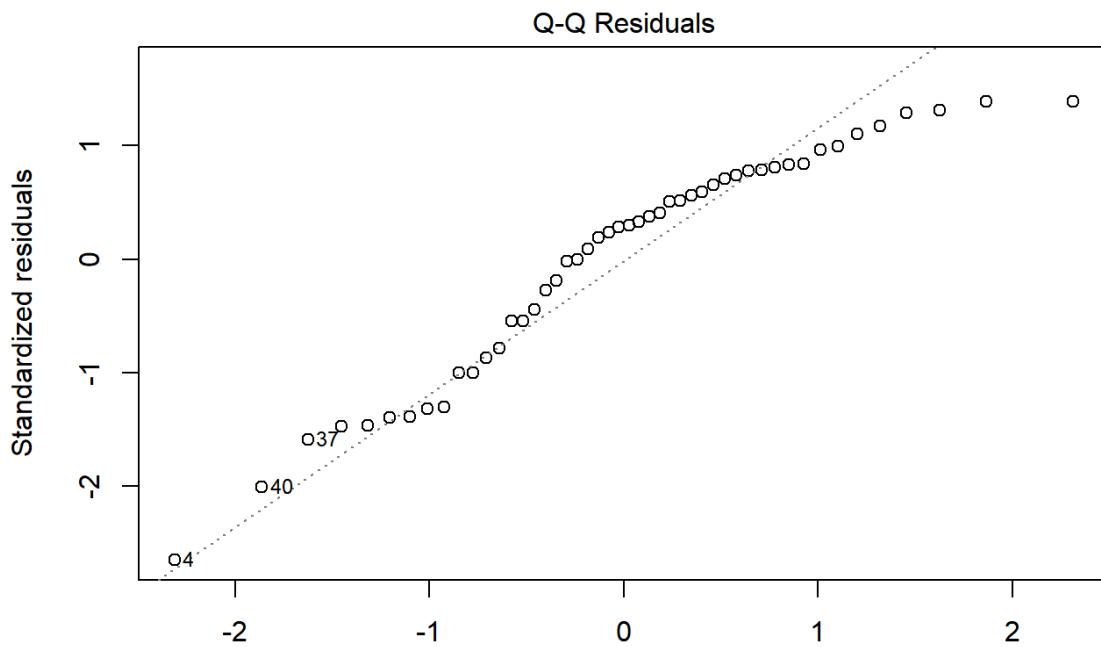
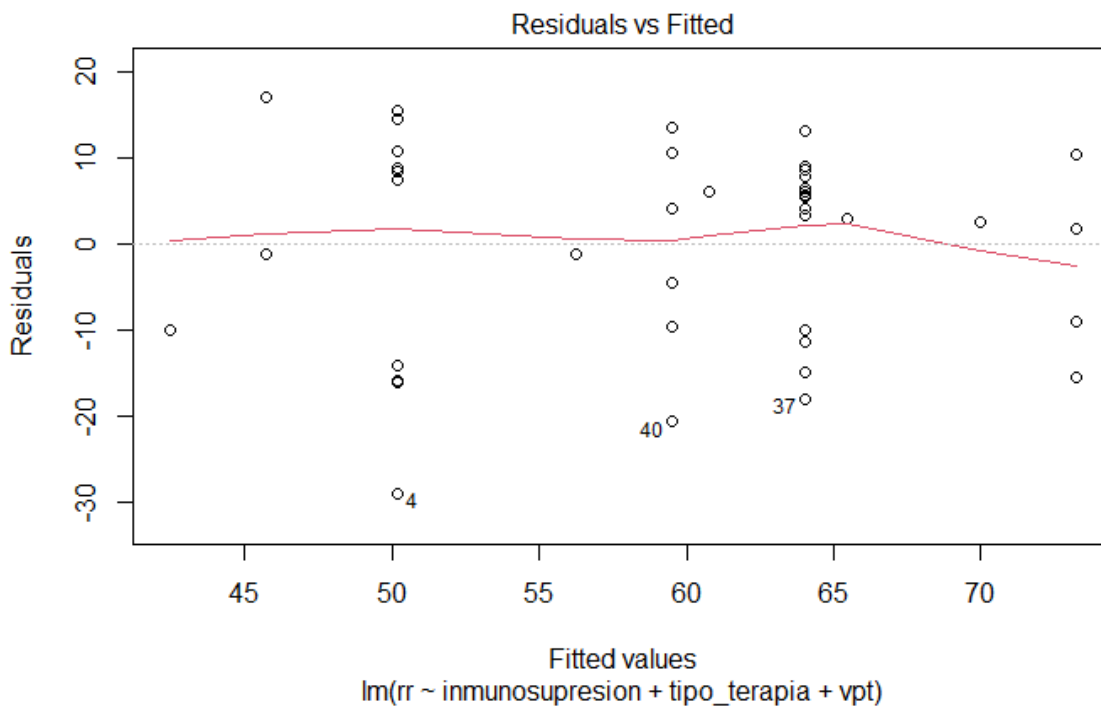


Figura 4.



Anexo 3: pruebas diagnósticas de gráfico



Histograma de Residuos

