

## Recambio plasmático terapéutico: aplicaciones en neurología

José M. Láinez-Andrés, Francisco Gascón-Giménez, Francisco Coret-Ferrer, Bonaventura Casanova-Estruch, José M. Santonja

Servicio de Neurología; Hospital Clínico Universitario (J.M. Láinez-Andrés, F. Gascón-Giménez, F. Coret-Ferrer, J.M. Santonja). Universidad Católica de Valencia (J.M. Láinez-Andrés, F. Coret-Ferrer). Servicio de Neurología; Hospital Universitario y Politécnico La Fe (B. Casanova-Estruch). Valencia, España.

### Correspondencia:

Dr. José Miguel Láinez Andrés.  
Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. E-46010 Valencia.

### Fax:

+34 963 900 321.

### E-mail:

miguel.lainez@sen.es

### Agradecimientos:

Dr. S. Deferme (PharmaXL, Bélgica), por su colaboración en la redacción de este artículo.

### Aceptado tras revisión externa:

10.09.14.

### Cómo citar este artículo:

Láinez-Andrés JM, Gascón-Giménez F, Coret-Ferrer F, Casanova-Estruch B, Santonja JM. Recambio plasmático terapéutico: aplicaciones en neurología. Rev Neurol 2015; 60: 120-31.

© 2015 Revista de Neurología

**Introducción.** El recambio plasmático es una técnica utilizada en el tratamiento de algunas enfermedades neurológicas de base autoinmune desde los años ochenta, especialmente en situaciones agudas. En los últimos años se han publicado nuevos datos sobre su empleo en numerosas entidades con base autoinmune, ampliando, con ello, el espectro de utilización.

**Objetivo.** Actualizar las indicaciones de esta técnica en el tratamiento de las enfermedades neurológicas.

**Desarrollo.** Se ha realizado una revisión exhaustiva de todos los artículos publicados desde los años ochenta sobre la eficacia del recambio plasmático en el tratamiento de las diferentes enfermedades neurológicas. También se ha efectuado un análisis detallado de las recomendaciones y evidencias de la utilización de este procedimiento por parte de las diferentes sociedades científicas.

**Conclusiones.** El recambio plasmático ha demostrado ser una alternativa eficaz con evidencia científica de primer nivel en enfermedades como el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica o la miastenia grave. Ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de episodios desmielinizantes agudos sin respuesta a otras terapias, en los brotes de neuromielitis óptica y en otras enfermedades del sistema nervioso central producidas por anticuerpos. En los estudios comparativos con inmunoglobulinas intravenosas, la eficacia de ambas terapias es similar. Es preciso seguir realizando estudios comparativos para conocer mejor los mecanismos y establecer indicaciones prioritarias y comparar la relación coste-eficacia de ambos procedimientos.

**Palabras clave.** Esclerosis múltiple. Miastenia grave. Neuromielitis óptica. Plasmaféresis. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Recambio plasmático. Síndrome de Guillain-Barré.

## Introducción

‘Aféresis’ es un término general que describe la extracción de células sanguíneas y componentes plasmáticos anómalos por métodos extracorpóreos de depuración sanguínea. El término ‘plasmaféresis’ fue creado en 1914 por Abel para describir la extracción de factores plasmáticos potencialmente patógenos en los pacientes [1]. En la actualidad, el método de aféresis más empleado es el recambio plasmático (RP) terapéutico [1]. Aunque plasmaféresis y RP son conceptos ligeramente distintos (la plasmaféresis es la extracción de plasma y el RP implica la reposición del plasma extraído por otro líquido), ambos términos se usan en la literatura médica como sinónimos. El RP se utilizó inicialmente para inducir hipoproteinemia y tratar el edema experimental en perros, y se introdujo posteriormente en terapia humana para tratar el síndrome de hiperviscosidad [1]. En la actualidad, el RP es un tratamiento consolidado en diversas patologías neurológicas y hematológicas, y en otros trastornos autoinmunitarios.

El objetivo del presente artículo es revisar el uso del RP en las diferentes enfermedades neurológicas. Para ello, hemos realizado una revisión exhaustiva

de todos los artículos publicados desde los años ochenta sobre la eficacia del RP en el tratamiento de las diferentes enfermedades neurológicas. Asimismo, hemos efectuado un análisis detallado de las recomendaciones y evidencias de la utilización de este procedimiento por parte de las diferentes sociedades científicas.

## Características técnicas del procedimiento

El esquema básico de la extracción de componentes en el RP se ilustra en la figura. En resumen, se extrae sangre al paciente, se mezcla con una cantidad adecuada de anticoagulante y se introduce en el dispositivo de separación. El componente de interés se desvía hacia una bolsa colectora y los componentes residuales de la sangre se mezclan con más líquido (si procede) y se retornan al paciente.

El instrumental más usado en el RP separa los glóbulos y los líquidos de la sangre extracorpórea por filtración, según el tamaño o la carga de cada componente, o por centrifugación, según la diferencia relativa entre las densidades específicas de las diversas fracciones.

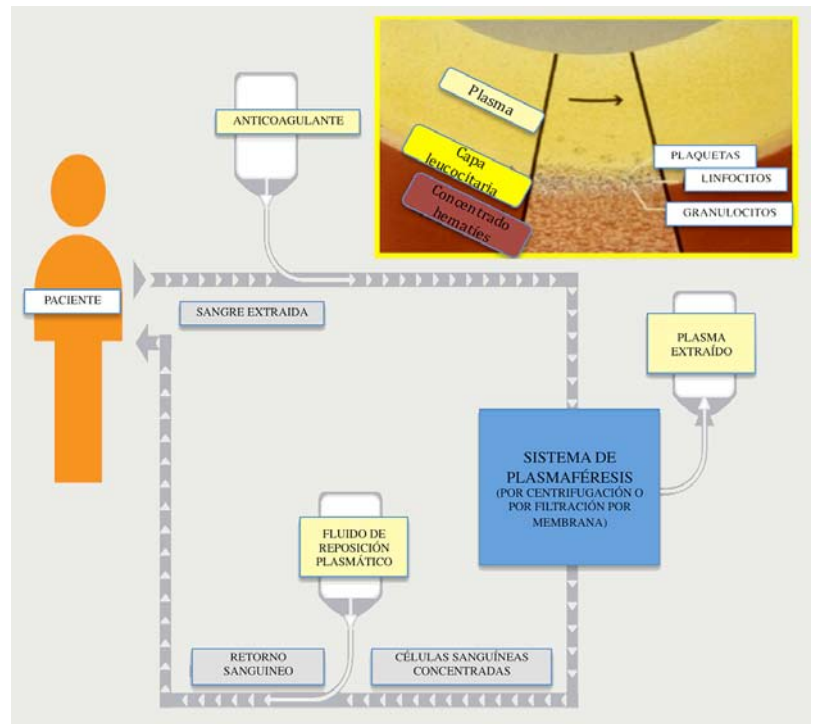
En las máquinas de RP por centrifugación, la sangre se procesa de forma continua o discontinua. En el caso del RP discontinuo, se introduce un volumen discreto de sangre en la cámara, se separa, se recoge y, finalmente, se devuelve (con el líquido de reposición) antes de extraer y procesar el volumen de sangre siguiente. En los métodos de flujo continuo se introduce sangre ininterrumpidamente en el circuito extracorpóreo al tiempo que se separa, se recoge y se reinfunde. El diseño de algunas máquinas sólo permite usarlas en una modalidad, en tanto que otras se pueden programar para un proceso continuo o discontinuo [2].

La separación extracorpórea del plasma también se puede realizar mediante filtración por membrana, que puede ser de fibra hueca o una placa plana. Se pueden utilizar filtros de diferentes tamaños de poro, con los que se consigue separar el plasma del paciente de los demás componentes sanguíneos. La limitación de esta tecnología de filtración es que únicamente se puede usar para aislar plasma.

Puesto que el procedimiento suele requerir flujos de sangre de 50-150 mL/min, es imprescindible un acceso venoso que permita alcanzar velocidades de flujo elevadas. En los procedimientos de aféresis discontinua, basta con una vena de buen calibre, mientras que con los métodos de flujo continuo se requieren dos accesos venosos. Además, la enfermedad del paciente y la duración del procedimiento determinan cuál es el acceso vascular adecuado [3]. Las venas cefálica y basílica pueden servir en los pacientes con venas grandes y que no necesitan un gran número de procedimientos [2,3]. En un ensayo sobre el uso a largo plazo de las venas cefálicas para el RP, Noseworthy et al no observaron problemas con el acceso venoso en casi el 80% de los procedimientos [3], y vieron que era posible realizar un RP semanal durante 20 semanas utilizando las venas cefálicas superficiales sin necesidad de recurrir a métodos más invasivos [3]. En la vía de extracción se puede utilizar una aguja de aféresis o diálisis de acero recubierta de teflón o silicona, con agujero en la parte posterior y de calibre 16 a 18 para los adultos, o una mariposa del calibre 18 para pacientes pediátricos. Los catéteres de aféresis o diálisis de doble luz son ideales para los procedimientos de flujo continuo, mientras que, para los métodos discontinuos, es más adecuado un catéter de una sola luz.

El procedimiento de RP dura aproximadamente 2-3 horas. La frecuencia de las sesiones depende del tipo y del tamaño del mediador de la enfermedad. Las pautas terapéuticas específicas para cada enfermedad pueden consultarse en la guía de la American Society for Apheresis (ASFA) [4]. La can-

Figura. Esquema básico de recambio plasmático.



tidad de volumen plasmático que se recambia influye en el porcentaje de mediador de la enfermedad eliminado. En un modelo compartimental, un recambio de un volumen plasmático extraería probablemente como máximo el 63% del mediador de la enfermedad; para retirar el 95% sería necesario recambiar tres veces el volumen de plasma.

Para evitar la coagulación extracorpórea durante el RP, se añade un anticoagulante a la sangre del paciente conforme se extrae. Dadas las características del procedimiento, es preferible utilizar un anticoagulante de acción corta [2,5,6]. El citrato -ácido cítrico-citrato-dextrosa (CAD), 3%- se usa frecuentemente como anticoagulante, sobre todo en los procedimientos de RP por centrifugación. Sin embargo, puesto que el ion citrato forma un quelato con el calcio ionizado del plasma, la anticoagulación con citrato puede reducir el ion calcio y producir síntomas de hipocalcemia, en especial cuando se usa combinado con el plasma fresco congelado, que también contiene citrato. Estos efectos hipocalcémicos son fáciles de prevenir o tratar. Entre las posibles estrategias para minimizar los síntomas

hipocalcémicos están la disminución de la velocidad de infusión del citrato y la administración profiláctica de calcio [2,5,7]. En los métodos de separación del plasma por membrana, a menudo se usa como anticoagulante la heparina no fraccionada, sola o en combinación con CAD [2,5,6]. Sin embargo, la reinfusión continua de heparina extracorpórea durante los procedimientos de RP prolonga el tiempo de coagulación. En los pacientes con alto riesgo de hemorragias o con hipersensibilidad a la heparina, la aféresis debe realizarse solo con CAD. Cuando sea preciso utilizar heparina en algún paciente con riesgo elevado de hemorragias, habrá que controlar estrechamente el tiempo de coagulación activada.

El volumen extracorpóreo no deberá superar el 15% de la volemia total tanto para fines generales como para la recogida de sangre [2]. En caso de que el volumen de sangre extracorpórea necesario para rellenar la cámara de separación resulte excesivo para el paciente, existen dos opciones para evitar la hipovolemia: administrar al paciente líquidos adicionales o cebar la cámara de separación con hemáties alógenas, aunque esta última opción expone al paciente a un componente alógeno de la sangre. El plasma fresco congelado o el plasma desprovisto de crioprecipitado pueden estar indicados como parte del líquido de reposición durante el RP. Los pacientes con anemia, trombocitopenia o ciertas coagulopatías pueden necesitar transfusiones complementarias de hemáties, plaquetas o plasma, que es mejor transfundir una vez finalizado el RP.

### Utilidad clínica en enfermedades neurológicas

En la actualidad, el RP es un tratamiento consolidado y ampliamente utilizado en diversas patologías neurológicas y hematológicas, y en otros trastornos autoinmunes [1]. Además de las enfermedades neurológicas que se abordan en esta revisión, se han llevado a cabo estudios prospectivos aleatorizados sobre el uso del RP para el tratamiento de enfermedades no neurológicas, como la artritis reumatoide, la miocardiopatía dilatada, la insuficiencia hepática crónica reagudizada, la colitis ulcerosa y la eliminación de endotoxinas en septicemias, entre otras [4]. En la década de los ochenta comenzó a utilizarse el RP en el tratamiento de algunas enfermedades neurológicas, demostrándose su eficacia en el tratamiento de las crisis miasténicas [8] y del síndrome de Guillain-Barré (SGB) [9]. En la misma época se empezó a utilizar también como tratamiento no selectivo en brotes graves de esclerosis múltiple [10],

y en nuestros días el RP terapéutico es un tratamiento establecido para los brotes de esclerosis múltiple que no responden a los corticosteroides [11, 12]. Además, en los últimos años, se han definido otras indicaciones neurológicas del RP, como el tratamiento de los brotes de neuromielitis óptica (NMO) [13] y otras enfermedades del sistema nervioso periférico con síntomas graves o potencialmente mortales [9].

La ASFA ha publicado recientemente unas guías para el uso del RP en la práctica clínica, basadas en la evidencia, con diferentes grados de recomendación (según grados de recomendación de Guyatt et al), clasificando la indicación del RP en cuatro categorías ASFA, detalladas en la tabla I [14]. Asimismo, la American Academy of Neurology (AAN) también ha publicado una guía clínica basada en la evidencia del uso del RP en enfermedades neurológicas, estableciendo una serie de niveles de evidencia según los criterios de la AAN (Tabla I) [15]. A lo largo del texto haremos referencia a las indicaciones y grados de recomendación establecidos por la ASFA, así como por la AAN, para el uso del RP en las diferentes enfermedades neurológicas (Tablas I y II) [14,15].

### Enfermedades del sistema nervioso periférico

#### *Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda o SGB*

En el SGB, los tratamientos que han mostrado eficacia son el RP y las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV). La AAN describe similares niveles de evidencia que apoyan el uso del RP o de las IgIV en el tratamiento del SGB sin encontrar diferencias significativas entre ambas en cuanto a respuesta clínica. Sin embargo, en estudios de coste-eficacia, el RP, frente a las IgIV, presenta un coste bastante más reducido [16].

El RP fue el primer tratamiento que logró actuar favorablemente sobre la enfermedad y su eficacia se ha confirmado en varios estudios clínicos aleatorizados y controlados importantes [17]. El primer uso del RP en el tratamiento del SGB se notificó en 1979 [17], con pequeñas series no controladas en las que se constataba un efecto clínico beneficioso. A partir de esos primeros estudios se fueron realizando diversos estudios aleatorizados en los que se comparaba el RP con el tratamiento de soporte solo, que demostraban que el RP puede acelerar la recuperación motora, reducir el tiempo de uso del respirador y abreviar la consecución de otros marcadores clínicos de mejoría del paciente [17-22]. El RP parece ser más eficaz cuando el tratamiento se instaura

**Tabla I.** Grado de recomendación y categorías del recambio plasmático (RP) según la American Society for Apheresis (ASFA), y niveles de evidencia según los criterios de la American Academy of Neurology (AAN).

ASFA		AAN	
Grados de recomendación		Categorías	Niveles de evidencia
Grado 1	Grado 2	I RP aceptado como tratamiento de primera línea, en monoterapia o asociado a otros tratamientos	Grado A Efectivo, inefectivo o perjudicial de forma establecida (al menos dos estudios clase I)
Recomendación fuerte	Recomendación débil		
Grado A	Evidencia de alta calidad basada en ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones	II RP aceptado como tratamiento de segunda línea, en monoterapia o asociado a otros tratamientos	Grado B Probablemente efectivo, inefectivo o perjudicial (al menos un estudio clase I o dos clase II consistentes)
Grado B	Evidencia de calidad moderada basada en ensayos clínicos aleatorizados con importantes limitaciones	III El rol del RP no está bien establecido, la toma de decisiones ha de ser individualizada	Grado C Posiblemente efectivo, inefectivo o perjudicial (al menos un estudio clase II o dos clase III consistentes)
Grado C	Evidencia de baja o muy baja calidad basada en estudios observacionales o series de casos	IV El RP es ineficaz e incluso perjudicial según la evidencia publicada	Grado U Datos inadecuados o conflictivos, de forma que el tratamiento no está aprobado

en los siete días siguientes al inicio de la enfermedad [15]. Estudios retrospectivos muestran que el uso del RP en pacientes que no responden a IgIV tiene un efecto terapéutico limitado, de forma que, en estos contextos, la decisión habrá de tomarse de forma individualizada [14].

La estrategia de RP habitual en el tratamiento del SGB es el recambio de 200-250 mL de plasma del paciente por kilo de peso corporal a lo largo de 10-14 días. Para ello se requieren, por lo general, cinco o seis procedimientos de RP con reposición de albúmina al 5%. Dado que puede haber disfunción neurovegetativa, es posible que los pacientes afectados sean más susceptibles a los cambios de volemia, tensión arterial y frecuencia cardíaca durante el tratamiento extracorpóreo.

De este modo, la ASFA recomienda el RP como tratamiento de primera línea del SGB (categoría I, grado 1A), pero como tratamiento de rescate tras IgIV solo de forma individualizada (categoría III, grado 2C) [14]. La AAN establece que el RP es efectivo en el tratamiento de las formas graves de SGB, capaces de alterar la deambulación o que requieren ventilación mecánica (estudios clase 1, grado de recomendación A), y que probablemente también es efectivo en las formas leves de SGB, (basado en un único estudio clase I con un grado de recomendación B). Las IgIV son un tratamiento alternativo para el SGB, sin que exista evidencia suficiente para

demostrar la superioridad de un tratamiento sobre el otro en la actualidad [15].

***Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)***

Los tratamientos con eficacia demostrada en la PDIC son los glucocorticoides, el RP y las IgIV, entre otros. Los corticoides, el RP y las IGIV tienen una respuesta clínica similar en la PDIC, de forma que la elección de un tratamiento u otro se basa en muchas ocasiones en la disponibilidad, los efectos adversos e incluso el coste, destacando la importancia de iniciar el tratamiento de forma precoz [23]. No obstante, recientemente se han descrito casos de PDIC asociados a anticuerpos IgG4 frente a la neurofascina, que presentan una evolución más grave, que asocia temblor discapacitante y una pobre respuesta a IgIV. En algunos de estos casos, sí hubo, sin embargo, respuesta al RP [24].

En la mayoría de los casos se requiere un tratamiento de mantenimiento para evitar recaídas [14]. Levy et al [25,26] y Server et al [27] fueron los primeros en comunicar el efecto positivo del RP en la PDIC. Desde entonces se han constatado efectos beneficiosos en muchos estudios de informes de casos individuales o pequeñas series no controladas, que podrían ser susceptibles de sesgo [28]. En los dos únicos estudios aleatorizados, controlados y doble ciego en los que se comparó el RP con un tratamien-

**Tabla II.** Evidencia y grados de recomendación del recambio plasmático en enfermedades neurológicas según la American Society for Apheresis (ASFA) y la American Academy of Neurology (AAN).

	Recomendación de la ASFA		Recomendación de la AAN	
Síndrome de Guillain-Barré	Tratamiento de primera línea	Categoría I, grado 1A	Clase I, efectividad establecida	
	Tratamiento de rescate tras IgIV	Categoría III, grado 2C	Formas graves	Grado A
			Formas leves	Grado B
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Categoría I, grado 1B		Clase I, efectividad establecida; grado A	
Neuropatía asociada a gammapatía monoclonal de significado incierto	IgG e IgA	Categoría I, grado 1B	IgG e IgA	Grado B, clase I, probablemente efectiva
	IgM	Categoría I, grado 1C	IgM	Grado B, clase I, probablemente inefectiva
	Mieloma múltiple	Categoría III, grado 2C		
Miastenia grave	Moderada-grave	Categoría I, grado 1B	Clase III, evidencia insuficiente	
	Pretimectomía	Categoría I, grado 1C	Crisis miasténicas	Grado U
			Pretimectomía	Grado U
Esclerosis múltiple	Brotos	Categoría II, grado 1B	Brotos remitentes recurrentes refractarios a esteroides	Grado B, clase I, probablemente efectiva
	Progresiva	Categoría III, grado 2B	Formas fulminantes	Grado C, clase II, posiblemente efectiva
			Progresiva	Grado A, clase I, ineficacia establecida
Neuromielitis óptica	Brote	Categoría II, grado 1B		
	Mantenimiento	Categoría III, grado 2C		
Encefalomiелitis aguda diseminada	Categoría II, grado 2C			
Síndromes neurológicos paraneoplásicos	Categoría III, grado 2C			
Síndrome de Eaton-Lambert	Categoría II, grado 2C			
Enfermedades con anticuerpos anticanales de potasio dependientes del voltaje	Categoría II, grado 1C			
Síndrome de la persona rígida	Categoría III, grado 2C			
PANDAS	Categoría I, grado 1B		Clase III, evidencia insuficiente; grado U	

IgIV: inmunoglobulinas intravenosas; PANDAS: trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunes asociados a infección estreptocócica.

to ficticio [29,30], se comunicó un efecto a corto plazo del RP en aproximadamente dos tercios de los pacientes con PDIC [31]. El estudio de Hahn et al [30] parecía indicar que el tratamiento con RP debe administrarse dos o tres veces por semana hasta lograr la mejoría. Los ensayos parecían indicar también que, al terminar el tratamiento de RP,

podía producirse un rápido deterioro [14]. En estos casos puede ser necesario una terapia de mantenimiento, con RP u otros inmunomoduladores, que deberá adaptarse a cada paciente. La frecuencia del RP de mantenimiento puede oscilar entre uno semanal y uno mensual, según sea necesario para el control de los síntomas.



De este modo, tanto la ASFA como la AAN establecen que el RP es efectivo en el tratamiento a corto plazo de la PDIC (categoría I, grado 1B de la ASFA; y grado de recomendación A de la AAN, basado en dos estudios clase I, que muestran una respuesta no sostenida, con empeoramiento a partir de las 1-5 semanas), siendo necesarios más estudios que valoren su efectividad a largo plazo como tratamiento de mantenimiento [14,15].

#### ***Neuropatías disímunes paraproteínicas***

En la polineuropatía asociada a la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), un estudio clase I mostró eficacia del RP en la polineuropatía asociada a GMSI IgA e IgG, pero no en la IgM. Otro estudio clase III en polineuropatía asociada a GMSI IgM no encontró diferencias significativas al comparar el tratamiento con clorambucilo aislado frente a clorambucilo asociado a RP. De este modo, la AAN establece que el RP es probablemente efectivo en la polineuropatía asociada a GMSI IgA e IgG (grado de recomendación B, basado en un estudio clase I), y es probablemente inefectivo y no debe considerarse en la GMSI IgM (grado de recomendación B, basado en un estudio clase I y otro clase III) [15]. Las recomendaciones de la ASFA son algo más laxas en el caso de la GMSI IgM, estableciendo una categoría I, con un grado de recomendación 1C [14]. Hacen falta más estudios que distingan entre formas desmielinizantes y formas axonales, e incluso entre GMSI IgM asociada a anti-MAG o no [15]. La pauta habitual son 5-6 sesiones de RP a lo largo de 10-14 días, aunque se pueden considerar otras pautas en casos individualizados [14].

#### ***Miastenia grave***

La miastenia grave es una enfermedad autoinmune en la que el 80-90% de los pacientes presenta anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, y del 10-20% restante, la mitad presenta anticuerpos anti-Musk. Una pequeña proporción de pacientes son seronegativos, probablemente por la presencia de anticuerpos a niveles indetectables con los métodos de laboratorio actuales o por la presencia de otros anticuerpos no determinados en la práctica clínica habitual. El RP en la miastenia grave se utiliza para eliminar los autoanticuerpos circulantes, aunque tanto los pacientes seropositivos como los seronegativos responden al RP [14].

En la década de los setenta se demostró la relevancia patológica de los anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina [1], que implicaba un posible papel terapéutico del RP. Los primeros estudios sobre la eficacia del RP en la miastenia grave se lle-

varon a cabo en la década de los ochenta. Posteriormente se hicieron estudios controlados y varias revisiones Cochrane actualizadas sirvieron para confirmar la eficacia del RP en el tratamiento de la miastenia grave. En el primer estudio aleatorizado, controlado y con grupos cruzados, Gajdos et al asignaron aleatoriamente a 87 pacientes con crisis miasténica o debilidad muscular de grado alto a un tratamiento de RP o con IgIV durante tres o cinco días consecutivos [32]. A los 15 días de tratamiento se produjo una clara mejoría en las escalas desde la situación basal para ambas terapias. Qureshi et al hicieron una comparación retrospectiva de la eficacia y la tolerabilidad del RP y la IgIV en 54 casos de crisis miasténica, y demostraron una mejoría en el estado del respirador a las dos semanas y un resultado funcional significativamente mejor al cabo de un mes de tratamiento con RP [33]. En otro estudio retrospectivo de 19 pacientes con timomas, se investigó la influencia del RP preoperatorio sobre los resultados [34]. En el grupo de pacientes sometidos a RP preoperatorio, sólo el 20% necesitó un respirador tras la timectomía, en comparación con el 67% de los pacientes del grupo de control. Además, los pacientes tratados con RP presentaron mejorías significativas y persistentes de los síntomas en comparación con el grupo de control. Estos resultados se tradujeron en una estancia hospitalaria más breve, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos [34]. Recientemente se comparó el resultado del tratamiento de la miastenia grave con corticoesteroides, RP e IgIV en un estudio retrospectivo con 53 pacientes [35]. En dicho estudio, los pacientes respondieron más favorablemente a los tratamientos con corticoesteroides y RP (53% y 1% de los pacientes, respectivamente) y menos favorablemente a la IgIV (20%). Los resultados a largo plazo fueron favorables en el 60% de los casos. Se han efectuado más estudios en los que se ha comprado el RP y la IgIV como tratamiento de la miastenia grave, y la conclusión a la que se ha llegado son que tanto el RP como la IgIV son eficaces y se toleran en igual medida en los pacientes adultos con miastenia moderada o grave [36,37].

En el caso de la miastenia grave asociada a anticuerpos anti-MUSK (que tiene un fenotipo más agresivo, con una debilidad de predominio en la musculatura bulbar y respiratoria, y una pobre respuesta a la timectomía), el tratamiento preferido de las crisis es el RP, ya que la mayoría de series de casos establece que es superior a la IgIV, aunque la IgIV puede seguir siendo una alternativa de tratamiento en caso de inaccesibilidad al RP o fracaso previo a éste. En muchos de estos casos, sobre todo en formas

graves, el rituximab también ofrece resultados prometedores [38].

La ASFA recomienda el RP (categoría I) en la miastenia moderada-grave (grado 1B) y pretimetomía (grado 1C) [14]. Sin embargo, a pesar de que el RP se utiliza en la práctica clínica habitual para la miastenia grave, la AAN establece que la evidencia es insuficiente para apoyar o refutar la eficacia del RP en el tratamiento de las crisis miasténicas y de la miastenia grave pretimetomía (grado U de recomendación por la falta de ensayos clínicos aleatorizados con evaluación ciega) [15], lo que ha suscitado algunas críticas por parte de los clínicos.

### Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central

#### *Esclerosis múltiple*

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune en la que interviene no sólo la inmunidad celular, sino también la inmunidad humoral. En ella existe una síntesis intratecal persistente de bandas oligoclonales, formación de autoanticuerpos y lesiones desmielinizantes tipo II según Luchinetti, formación de folículos linfoides ectópicos en las meninges, etc. La eliminación directa de los factores humorales a través del RP puede tener efectos favorables en los brotes graves de esclerosis múltiple.

La primera prueba con el RP la realizaron Weinschenker et al [11] en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y grupos cruzados de pacientes que presentaban un déficit neurológico agudo y grave causado por esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. En este estudio, el RP se tradujo en una mejoría del 42%, en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron placebo. Además, Keegan et al hallaron una correlación entre la respuesta al tratamiento con RP y el patrón inmunopatológico de las lesiones en pacientes sometidos a una biopsia cerebral [39]. Únicamente los pacientes con depósito local de anticuerpos y complemento en el cerebro (es decir, con el patrón de tipo II) mostraron una mejoría neurológica al menos moderada. Los pacientes con otros subtipos de esclerosis múltiple no responden al RP [39]. Hasta el momento no está claro si las IgIV pueden sustituir al RP como tratamiento en los pacientes con brotes graves de esclerosis múltiple [1,40].

De esta manera modo, el RP debe considerarse como tratamiento adyuvante de los brotes de esclerosis múltiple remitente recurrente refractarios a corticoides (grado de recomendación B de la AAN,

basado en un estudio clase I; categoría II de la ASFA, grado de recomendación 1B) [14,15]. En la esclerosis múltiple aguda que no responde a los corticosteroides, con 5-7 procedimientos de RP se consigue una respuesta de aproximadamente el 50% [40-44].

Puede incluso considerarse en el tratamiento de formas fulminantes de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central que no responden a dosis altas de corticoides, incluyendo esclerosis múltiple, encefalomielitis aguda diseminada, NMO y mielitis transversa (grado de recomendación C de la AAN, basado en un estudio clase II) [15].

Para la esclerosis múltiple progresiva primaria no existe ningún tratamiento adecuado para detener la progresión. Sin embargo, en diversos estudios controlados y aleatorizados se ha demostrado un ligero efecto beneficioso al combinar el RP con inmunosupresores en pacientes con esclerosis múltiple crónica progresiva [11,39,41,42,45]. La ASFA establece que el papel del RP en las formas progresivas de esclerosis múltiple no está establecido y las decisiones deben tomarse de forma individualizada (categoría III, grado 2B) [14]. Sin embargo, la AAN recomienda que, en las formas progresivas de esclerosis múltiple, el RP no debe utilizarse (grado de recomendación A), puesto que es inefectivo basado en evidencia consistente de estudios clase I [15]. Aunque es probable que la terapia de RP no sea eficaz en las formas progresivas primarias o secundarias de esclerosis múltiple, se han comunicado dos casos de eficacia del RP en brotes sobreimpuestos en la esclerosis múltiple secundaria progresiva, de forma que el RP es, probablemente, un tratamiento eficaz para la actividad inflamatoria de la esclerosis múltiple [43,44].

En el caso de la leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple producida por la desprotección inmunológica del sistema nervioso central a la infección por el virus JC, debido al bloqueo del acceso de las células linfoides al sistema nervioso central, el tratamiento consiste en acelerar la eliminación sanguínea del fármaco para restituir el acceso del sistema inmune al sistema nervioso central. Para ello, se utiliza el RP en diversas pautas asociado a otros fármacos de eficacia dudosa, como la mirtazapina, la mefloquina o el cidofovir. Es importante conocer que unos días o unas semanas después del RP puede producirse un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, con un deterioro neurológico potencialmente grave, junto con signos inflamatorios en la resonancia magnética, que requiere corticoides intravenosos en altas dosis [46,47].

### Neuromielitis óptica

El papel patogénico de los mecanismos humorales en la NMO se puso de manifiesto en 2004 con la identificación de los anticuerpos NMO-IgG o antiacuaporina-4, un canal hídrico que se expresa en los pedículos de los astrocitos perivasculares [48, 49]. Tradicionalmente, los ataques agudos se tratan con dosis altas de corticoesteroides intravenosos y, si los síntomas no remiten, se añade el RP. Con frecuencia, los brotes son resistentes a los corticoesteroides, y el RP puede ser útil en la recuperación de un ataque agudo, aunque no previenen los brotes futuros [4]. El tratamiento de mantenimiento y preventivo de futuros brotes incluye inmunosupresores como el rituximab, la azatioprina o el micofenolato de mofetilo. Keegan et al fueron los primeros en demostrar la eficacia del RP en la NMO [50]. De igual modo, Watanabe et al comunicaron su éxito terapéutico en una serie de seis pacientes con anticuerpos NMO-IgG positivos, tres de ellos con neuritis óptica y los otros tres con mielitis, que no respondían a dosis elevadas de corticoesteroides [13]. No se ha encontrado una asociación entre el estado serológico de anticuerpos NMO y la respuesta al RP, de forma que debe haber otros autoanticuerpos y citocinas involucrados en la NMO [51].

Sobre el tratamiento a largo plazo, tan sólo existe un pequeño estudio de series de casos clínicos según el cual el RP no sólo es eficaz como tratamiento agudo, sino que también puede ser útil aplicar RP discontinuo en casos seleccionados, cuando fracasa el tratamiento a largo plazo con inmunosupresores [48-53]. De este modo, la ASFA recomienda el RP como tratamiento agudo de los brotes de NMO refractarios a esteroides (categoría II, grado 1B), mientras que su uso como tratamiento de mantenimiento en casos refractarios a inmunosupresores es mucho más discutido (categoría III, grado 2C) [14]. Asimismo, la European Federation of Neurological Societies recomienda el RP (hasta siete sesiones en días alternos) en el caso de brotes graves de NMO refractarios a dosis altas de corticoides [54].

### Encefalomiелitis aguda diseminada

Con respecto a la encefalomiелitis aguda diseminada, no hay ensayos clínicos controlados aleatorizados, de forma que los tratamientos se basan en series de casos o notificaciones de casos, y en la similar patogenia de la encefalomiелitis aguda diseminada con la esclerosis múltiple. En este caso, el RP probablemente actúe eliminando citocinas, como el factor de necrosis tumoral, la IL-6 y la IL-10, y anticuerpos frente a gangliósidos, como, por ejemplo, GM1. De este modo, el tratamiento de primera lí-

nea son los corticoides en altas dosis, y el RP o las IgIV se reservan para los casos refractarios. El RP precoz se ha mostrado eficaz en casos aislados y series de casos de encefalomiелitis aguda diseminada [45,55]. Así, la ASFA recomienda el RP como tratamiento de segunda línea de la encefalomiелitis aguda diseminada (categoría II, grado de recomendación 2C), habitualmente de 3-6 sesiones, observándose la respuesta generalmente después de la segunda o tercera sesión [14].

### Otras enfermedades neurológicas

#### Síndromes neurológicos paraneoplásicos

La asociación de estos síndromes con anticuerpos específicos presentes en el suero y el líquido cefalorraquídeo ha dado lugar al uso de tratamientos inmunosupresores y del RP en determinadas ocasiones. En muchos casos, a la mayoría de los pacientes tratados con RP se les ha administrado también fármacos inmunosupresores y antineoplásicos. El RP con frecuencia reduce los anticuerpos séricos, pero no los anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo. El RP no se puede considerar una terapia estándar para los síndromes neurológicos paraneoplásicos autoinmunes. Sin embargo, antes de llegar a un deterioro neurológico grave con un síndrome de progresión rápida, puede ser razonable probar una inmunosupresión intensiva o el RP, en un intento de detener el proceso [4]. Los pacientes con neuromiotonía adquirida y anticuerpos contra los canales de potasio dependientes del voltaje o con degeneración cerebelosa paraneoplásica con anticuerpos anti-Tr tienen más probabilidades de responder al RP [4]. El RP también se ha utilizado en casos de encefalitis con anticuerpos frente al receptor de NMDA [56]. No obstante, el papel del RP en los síndromes neurológicos paraneoplásicos no está establecido, por lo que la decisión de tratamiento ha de tomarse de forma individualizada en cada caso (categoría III, grado de recomendación 2C de la ASFA) [14].

Existen notificaciones de casos o series de casos de diferentes enfermedades neurológicas, como el síndrome de Lambert-Eaton, el síndrome de la persona rígida (*stiff person*) o la encefalitis límbica asociada a anticuerpos frente a canales de potasio dependientes del voltaje, en los que se describen respuestas al RP [57-60]. No obstante, el escaso número de estudios y de pacientes, así como la falta de ensayos clínicos aleatorizados, hacen que el RP no se pueda recomendar de forma generalizada, debiendo tomar decisiones de forma individualizada en cada caso (grado de recomendación 2C de la ASFA) [14].



En el caso de los trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunes asociados a infección estreptocócica (PANDAS), las recomendaciones son controvertidas. A pesar de que existen estudios de respuesta al RP y de que la ASFA establece el RP como categoría I con un grado de recomendación 1B, la AAN afirma que no hay evidencia suficiente para apoyar o refutar el uso del RP en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo o de los tics agudos o del corea de Sydenham asociado al PANDAS con un grado de recomendación U [14,15].

El RP se ha demostrado ineficaz e incluso perjudicial (categoría IV de la ASFA) en otras enfermedades neurológicas, como la esclerosis lateral amiotrófica (grado 1C), las miopatías inflamatorias, como la polimiositis y la dermatomiositis (grado 2A), o la miopatía por cuerpos de inclusión (grado 2C) y el síndrome POEMS (grado 1C), entre otras [14].

### Consideraciones sobre seguridad

En general, el RP se tolera bien, pero no está totalmente exento de riesgos y puede causar efectos adversos, desde mínimos a potencialmente mortales. En la mayor parte de los estudios o registros se ha comunicado una incidencia relativamente baja de complicaciones (del 5 al 12%) [6]. La mayoría de los efectos adversos se clasifican como de grado I (leve, no precisa intervención; 1,5%) o de grado II (moderado, precisa intervención, pero se finaliza el tratamiento; 2,5%). Los síntomas comunicados con más frecuencia se debieron a reacciones anafilactoides, hipocalcemias e hipovolemias [6]. Los efectos adversos más graves (de grados III y IV) se producen con muy poca frecuencia y son de tipo cardiovascular, pulmonar y neurológico. Las hemorragias, las trombosis y las infecciones se originan con poca frecuencia (< 1%). Se ha descrito algún caso de muerte en relación con el RP debido a parada cardíaca o respiratoria, anafilaxia y sepsis relacionada con el catéter [6].

Existen diversos factores que pueden influir en la tasa de complicaciones, como el anticoagulante usado, el líquido de reposición, el acceso vascular, el estado de la enfermedad subyacente y el tipo de procedimiento. Las principales complicaciones que se producen con el uso de heparina o citrato como anticoagulantes ya se han abordado en esta revisión. Un segundo factor que influye en el tipo y la frecuencia de efectos adversos es el líquido de reposición elegido, que, a menudo, es plasma fresco congelado o albúmina. El plasma fresco congelado se asocia con un riesgo dos veces mayor de efectos

adversos totales (sobre todo reacciones anafilactoides) que la albúmina [6]. Cuando se emplea plasma fresco congelado con análisis negativos, el riesgo de infecciones es muy raro. Cuando el RP se efectúa con albúmina como líquido de reposición, la reducción de los factores de la coagulación y del fibrinógeno puede dar lugar a coagulopatías y aumentar el riesgo de hemorragias. La magnitud de la eliminación de factores de la coagulación depende de la situación clínica [2]. El tipo de acceso vascular es un tercer factor que influye en los efectos adversos. La incidencia de complicaciones en el acceso vascular es baja en la mayoría de las series, si bien se trata de los efectos adversos notificados con mayor frecuencia en el Registro Internacional de Aféresis. Entre las complicaciones se incluyen infecciones, trombosis, hemorragias, neumotórax y complicaciones mecánicas. Los principales riesgos del acceso venoso periférico son la formación de cicatrices en las venas y las dificultades de canalización tras múltiple usos. El cateterismo venoso central, por ejemplo, en la yugular, se asocia con un mayor riesgo de infección, que se puede prevenir con antibióticos. Otro factor que influye en los efectos adversos del RP es el estado de la enfermedad subyacente. Las series de RP con una prevalencia elevada de púrpura trombótica trombocitopénica se asocian con una elevada proporción de complicaciones (aproximadamente el 66%) [6]. El último factor importante que influye en la proporción de efectos adversos es el tipo de procedimiento de RP. Aunque el total de efectos adversos es similar con el RP por centrifugación y el RP por filtración, se han notificado con mayor frecuencia efectos adversos graves y trombocitopenias con la centrifugación. Los efectos adversos atribuibles a la membrana en el RP son, fundamentalmente, reacciones anafilácticas.

Para resumir se podría decir que, conociendo las posibles reacciones adversas susceptibles de producirse durante los procedimientos de RP, se puede prevenir y minimizar su frecuencia. Además, es necesario controlar el estado del paciente antes del procedimiento y durante éste, por lo que, antes del RP, es preciso realizar diversos análisis de laboratorio. De este modo, es posible supervisar el hemograma, incluido el hematocrito, que es importante para calcular los volúmenes sanguíneo y plasmático del paciente, sus parámetros bioquímicos y las concentraciones de electrólitos, como calcio, magnesio, potasio y bicarbonato. También se debe realizar un estudio de la coagulación. Durante el procedimiento es necesario controlar las constantes vitales, y el personal de aféresis deberá vigilar a los pacientes de forma rigurosa. Asimismo, cuando se somete

a un paciente a un RP, es imprescindible controlar también otros factores. Por ejemplo, la retirada de grandes cantidades de plasma durante el RP puede influir en diversos parámetros farmacocinéticos, como la semivida, el volumen de distribución y la fracción libre, así como la eficacia de determinados fármacos [5].

La información disponible sobre la relación coste-eficacia del RP terapéutico en los trastornos neurológicos es limitada, ya que sólo se han publicado unos cuantos estudios, la mayoría de ellos centrados en la situación de Estados Unidos. En los primeros estudios se confirmó que el uso de RP supone un ahorro de costes [61]. En 1999, un grupo de investigadores canadienses publicó un análisis de minimización de costes favorable al RP [62]. Sin embargo, es probable que en dicho estudio se hayan exagerado los costes de la IgIV y la albúmina. En un estudio reciente y bien elaborado llevado a cabo por Winters et al, se compararon los costes directos del RP y la IgIV en el tratamiento del SGB. Los autores llegaron a la conclusión de que, en los pacientes con SGB, los costes directos del tratamiento con IgIV son más del doble que los del RP [16]. En vista de que la eficacia es equivalente y los efectos adversos son similares en cuanto a gravedad y frecuencia, el RP sería una opción terapéutica de primera línea menos costosa para el tratamiento de los pacientes con SGB. Es difícil comparar los sistemas sanitarios, los hospitales, la financiación y los seguros de salud de los pacientes entre Estados Unidos y Europa, por lo que habría que realizar estudios en nuestro medio. No obstante, dado que las diferencias de costes residen esencialmente en los componentes (IgIV frente a líquido de reposición en el RP), es previsible que, en nuestro medio, estas diferencias sean también importantes.

## Futuro y conclusiones

Aunque se ha demostrado la eficacia del RP en muchos trastornos autoinmunitarios, en los años venideros será necesario responder a algunas preguntas no resueltas [1,15]. En primer lugar, las investigaciones inmunológicas y los estudios experimentales tendrán que abordar más en profundidad los mecanismos de acción del RP. Aunque es cierto que la eliminación de anticuerpos es un posible mecanismo de acción, es preciso caracterizar con más detalle la modulación de las respuestas inmunitarias celulares tras la eliminación de los factores humorales. En segundo lugar, se necesitan más estudios aleatorizados, prospectivos y doble ciego para com-

parar directamente la eficacia del RP y la IgIV en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos [15]. Por último, es especialmente importante el desarrollo de biomarcadores adecuados para los pacientes que respondan al RP.

Como conclusión, cabe afirmar que el efecto terapéutico del RP se basa en la retirada de factores inmunitarios patógenos circulantes, como los autoanticuerpos. El RP se puede considerar una alternativa terapéutica eficaz, segura, rentable y claramente establecida para diversas enfermedades neurológicas de base autoinmune.

## Bibliografía

- Schroder A, Linker RA, Gold R. Plasmapheresis for neurological disorders. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1331-9.
- Linenberger ML, Price TH. Use of cellular and plasma apheresis in the critically ill patient: part 1: technical and physiological considerations. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 18-27.
- Noseworthy JH, Shumak KH, Vandervoort MK. Long-term use of antecubital veins for plasma exchange. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. *Transfusion* 1989; 29: 610-3.
- Szczepiorkowski 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.
- Hanafusa N. Theoretical basis of pathogenic substance removal during plasmapheresis. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 421-30.
- Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA. Introduction and overview of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25: 240-9.
- Weinstein R. Hypocalcemic toxicity and atypical reactions in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2001; 16: 210-1.
- Newsom-Davis J, Vincent A, Wilson SG, Ward CD, Pinching AJ, Hawkey C. Plasmapheresis for myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1978; 298: 456-7.
- Dyck PJ, Kurtzke JE. Plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1105-7.
- Hauser SL, Dawson DM, Lechrich JR, Beal ME, Kevy SV, Weiner HL. Immunosuppression and plasmapheresis in chronic progressive multiple sclerosis. Design of a clinical trial. *Arch Neurol* 1983; 40: 687-90.
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878-86.
- Schilling S, Linker RA, König FB, Koziol M, Bähr M, Müller GA, et al. Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients. *Nervenarzt* 2006; 77: 430-8.
- Watanabe S, Nakashima I, Mitsu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13: 128-32.
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, 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. *J Clin Apher* 2013; 28: 145-284.
- 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: 294-300.
- Winters JL, Brown D, Hazard E, Chainani A, Andrzejewski C

- Jr. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 101.
17. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 7: CD001798.
  18. Farkkila M, Kinnunen E, Haapanen E, Iivanainen M. Guillain-Barré syndrome: quantitative measurement of plasma exchange therapy. *Neurology* 1987; 37: 837-40.
  19. The Guillain-Barré syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1096-104.
  20. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987; 22: 753-61.
  21. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41: 298-306.
  22. Greenwood RJ, Newsom-Davis J, Hughes RA, Aslan S, Bowden AN, Chadwick DW, et al. Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984; 1: 877-9.
  23. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; 3: 838-45.
  24. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-García R, Díaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014; 82: 879-86.
  25. Levy RL, Newkirk R, Ochoa J. Treatment of chronic relapsing Guillain-Barré syndrome by plasma exchange. *Lancet* 1979; 2: 259-60.
  26. Levy RL, Newkirk R, Ochoa J. Treating chronic relapsing Guillain-Barré syndrome by plasma exchange. *Lancet* 1979; 2: 741.
  27. Server AC, Lefkowitz J, Braine H, McKhann GM. Treatment of chronic relapsing inflammatory polyradiculoneuropathy by plasma exchange. *Ann Neurol* 1979; 6: 258-61.
  28. Brannagan TH III. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2009; 39: 563-78.
  29. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986; 314: 461-5.
  30. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1055-66.
  31. Mehndiratta MM, Hughes RA, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 9: CD003906.
  32. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol* 1997; 41: 789-96.
  33. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999; 52: 629-32.
  34. Sarkar BK, Sengupta P, Sarkar UN. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis—a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 1007-10.
  35. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, Trivedi J, Barohn RJ, Herbelin L, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010; 41: 370-4.
  36. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001; 25: 967-73.
  37. Barth D, Nabavi NM, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; 76: 2017-23.
  38. El-Salem K, Yassin A, Al-Hayk K, Yahya S, Al-Shorafat D, Dahbour SS. Treatment of MuSK associated myasthenia gravis. *Curr Treat Options Neurol* 2014; 16: 283.
  39. Keegan M, König F, McClelland R, Brück W, Morales Y, Bitsch A, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005; 366: 579-82.
  40. Tselis A, Perumal J, Caon C, Hreha S, Ching W, Din M, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1163-7.
  41. Habek M, Barun B, Purettec Z, Brinar VV. Treatment of steroid unresponsive relapse with plasma exchange in aggressive multiple sclerosis. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 298-302.
  42. 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.
  43. Zettl UK, Hartung HP, Pahnke A, Brueck W, Benecke R, Pahnke J. Lesion pathology predicts response to plasma exchange in secondary progressive MS. *Neurology* 2006; 67: 1515-6.
  44. Linker RA, Chan A, Sommer M, Koziolok M, Müller GA, Paulus W, et al. Plasma exchange therapy for steroid-refractory superimposed relapses in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 1288-9.
  45. Llüfriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009; 73: 949-53.
  46. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438-46.
  47. Fernández O, García-Merino JA, Arroyo R, Álvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Saiz A, et al. Consenso español actualizado sobre el uso del natalizumab (Tysabri®)-2013. *Neurología* 2013; Dec 18. [Epub ahead of print].
  48. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-12.
  49. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473-7.
  50. Keegan M, Pineda AA, McClelland R, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58: 143-6.
  51. Magaña S, Keegan BM, Weinshenker BG, Erickson BJ, Pittock SJ, Lennon VA, et al. Beneficial plasma exchange response in CNS inflammatory demyelination. *Arch Neurol* 2011; 68: 870-8.
  52. Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Fujihara K. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 59-66.
  53. Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 505-8.
  54. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1019-32.
  55. Lin CH, Jeng JS, Yip PK. Plasmapheresis in acute disseminated encephalomyelitis. *J Clin Apher* 2004; 19: 154-9.
  56. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armanuag T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157-65.
  57. Dau PC, Denys EH. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. *Ann Neurol* 1982; 11: 570-5.

58. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update. *J Clin Apher* 2012; 27: 138-45.
59. Brashear HR, Phillips LH II. Autoantibodies to GABAergic neurons and response to plasmapheresis in stiff-man syndrome. *Neurology* 1991; 41: 1588-92.
60. Jaben EA, Winters JL. Plasma exchange as a therapeutic option in patients with neurologic symptoms due to antibodies to voltage-gated potassium channels: a report of five cases and review of the literature. *J Clin Apher* 2012; 27: 267-73.
61. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 733-41.
62. Nagpal S, Benstead T, Shumak K, Rock G, Brown M, Anderson DR. Treatment of Guillain-Barré syndrome: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Apher* 1999; 14: 107-13.

### Therapeutic plasma exchange: applications in neurology

**Introduction.** Plasma exchange is a technique used in the treatment of some neurological autoimmune disorders since the 80s, especially in acute conditions. In recent years new data about its use has been published in many diseases with autoimmune basis, expanding the range of use of this technique.

**Aim.** To update the current indications of this technique in the treatment of neurological diseases.

**Development.** We conducted a thorough review of all articles about the efficacy of plasma exchange in the treatment of different neurological diseases published since the 80s. We have also carried out a detailed analysis of recommendations and evidence of the use of this procedure by analyzing the guidelines of different scientific societies.

**Conclusions.** Plasma exchange has proven to be an effective alternative treatment with high grade scientific evidence in diseases such as Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and myasthenia gravis. It has been effective in treating acute demyelinating episodes unresponsive to other therapies, neuromyelitis optica relapses and other central nervous system diseases induced by antibodies. In comparative studies with intravenous immunoglobulin efficacy of both therapies is similar. Comparative studies should continue to be conducted in order to better understand the mechanisms of action, prioritize indications and compare the cost-effectiveness ratio of both procedures.

**Key words.** Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Guillain-Barré syndrome. Multiple sclerosis. Myasthenia gravis. Neuromyelitis optica. Plasma exchange. Plasmapheresis.