

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**AFERESIS TERAPÉUTICA:
PLASMAFERESIS, INMUNOADSORCIÓN, DOBLE
FILTRACIÓN Y PLASMADSORCIÓN.
ASPECTOS BIOFÍSICOS, CLÍNICOS Y PRÁCTICOS.**

FERNANDO ANAYA FERNANDEZ-LOMANA

TESIS DOCTORAL

AÑO 1996



FERNANDO VALDERRÁBANO QUINTANA, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID Y JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO "GREGORIO MARAÑÓN" DE MADRID,

C E R T I F I C A: Que el trabajo titulado: "AFERESIS TERAPÉUTICA: PLASMAFERESIS, INMUNOADSORCIÓN, DOBLE FILTRACIÓN Y PLASMADSORCIÓN. ASPECTOS BIOFÍSICOS, CLÍNICOS Y PRÁCTICOS", realizado por el Dr. Fernando Anaya Fernandez-Lomana, bajo mi dirección en el Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", reúne a mi juicio méritos suficientes y originalidad para que su autor pueda obtener con él el Grado de Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que así conste, expido el presente en Madrid, a veintico de Septiembre de mil novecientos noventa y seis.



Fernando Valderrábano Quintana

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

La Tesis titulada "AFERESIS TERAPEUTICA: PLASMAFERESIS, INMUNOADSORCION, DOBLE FILTRACION Y PLASMADSORCION. ASPECTOS BIOFISICOS, CLINICOS Y PRACTICOS", realizada por el Dr. Fernando Anaya Fernández-Lomana, bajo mi dirección en el Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" de Madrid, reúne a mi juicio, mérito suficiente y originalidad para que su autor pueda obtener con ella el título de Grado de Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid.

cumple todas las normas para la presentación de Tesis Doctorales de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Vº Bº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI

Fdo.: 27-9-96
(Fecha y firma)

DNI

~~D. Rafael Enríquez de Salamanca Lorente, como Catedrático y Director del Departamento de Medicina, de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid~~
INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

INFORMO: Que una vez examinado el Trabajo presentado por **D. Fernando Anaya Fernández-Lomana**, titulado: **"AFERESIS TERAPEUTICA: PLASMAFERESIS, INMUNOADSORCION, DOBLE FILTRACION Y PLASMADSORCION. ASPECTOS BIOFISICOS, CLINICOS Y PRACTICOS"**, dirigido por el Prof. D. Fernando Valderrabano Quintana, éste Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

27-9-96

El Director del Departamento

27-9-96

Fdo. Prof. Dr. R. Enríquez de Salamanca
(Fecha y firma)

*A Pepa, Fernando y Oscar
por el tiempo que les robé*

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas, que directa o indirectamente me han ayudado a lo largo de estos catorce años, en el que se ha ido elaborando esta tesis, pero especialmente a:

Al Hospital Gregorio Marañón

A Fernando Valderrábano Quintana, mi maestro y amigo.

A mis compañeros, M.S García de Vinuesa, F. Gómez - Campderá, R. Jofre, E. Junco, J.M. López Gómez, J. Luño, R. Pérez García, J.R. Polo Melero, M.Rengel y A.Tejedor, por su colaboración y aliento durante tantos años que llevamos juntos.

A los médicos residentes y compañeros de otras especialidades por su ayuda, confianza y amistad.

Al personal de enfermería del Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, cuyo trabajo fue fundamental para la realización de esta tesis.

A Guadalupe Campos por su labor como secretaria.

A todos los pacientes que fueron tratados con Aféresis Terapéutica.

INDICE

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
1. 1. AFERESIS TERAPEUTICA	1
1. 1. 1. CONCEPTO Y PERSPECTIVA HISTORICA	1
1. 1. 2. FUNDAMENTOS BIOFISICOS Y PRINCIPIOS CINETICOS DE LA PLASMASEPARACIÓN	3
1. 1. 2. 1.- Volumen de plasma a tratar	5
1. 1. 2. 2.- Volumen de distribución y vida media de los componentes eliminados por Plasmaseparación	6
1. 1. 2. 3.- Factores que controlan la renovación	6
1. 1. 2. 4.- Factores que controlan el transporte de masas en la Plasmaseparación	7
1. 1. 2. 5.- Cinética de las proteínas	10
2.- RAZONAMIENTO CIENTÍFICO Y OBJETIVOS DE LA TESIS	12
2. 1.- RAZONAMIENTO CIENTÍFICO	12
2. 2.- OBJETIVOS DE LA TESIS	13
3.- PACIENTES Y PACIENTES	14
3. 1. - METODOS	14
3. 1. 1.- Accesos vasculares	14
3. 1. 2.- Anticoagulación	14
3. 1. 3.- Líquidos de remplazamiento	15

3. 1. 4.- Procedimientos Aferéticos	15
3. 1. 5.- Analisis Estadistico de los Datos	16
3. 2.- PACIENTES	16
3. 2. 1.- ENFERMEDADES RENALES	16
3. 2. 1. 1.- Glomerulonefritis rapidamente progresiva	16
3. 2. 1. 2.- Glomerulonefritis por Ancuerpos Anti-Membrana Basal	17
3. 2. 1. 3.- Nefritis Lúpica	17
3. 2. 1. 4.- Crioglobulinemias	18
3. 2. 1. 5.- Nefropatía IgA	19
3. 2. 1. 6.- Mieloma	19
3. 2. 1. 7.- PTT/SUH	19
3. 2. 1. 8.- Trasplante renal	20
3. 2. 1. 8. 1.- Hipersensibilidad anti-HLA	20
3. 2. 1. 8. 2.- Rechazo vascular agudo	20
3. 2. 1. 8. 3.- Recidiva de la glomerulonefritis	21
3. 2. 2.- ENFERMEDADES NEUROLOGICAS	21
3. 2. 2. 1.- Síndrome Agudo de Guillain-Barré	21
3. 2. 2. 2.- Myastenia Gravis	21
3. 2. 2. 3.- Esclerosis Múltiple	22
3. 2. 3.- ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS	23
3. 2. 3. 1.- Púrpura Trombocitopenica Idiopática	23
3. 2. 3. 2.- Factores inhibidores de la coagulación	24

3. 2. 4.- ENFERMEDADES METABÓLICAS	24
3. 2. 4. 1.- Hipercolesterolemia Familiar	24
3. 2. 4. 2.- Fallo Hepático	27
3. 2. 4. 3.- Amiloidosis Familiar Portuguesa	27
3. 2. 4. 4.- Xantomatosis Cerebro-Tendinosa	28
3. 2. 5.- ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS	29
3. 2. 5. 1.- Penfigo vulgar	29
3. 2. 5. 2.- Penfigoide Bulloso	29
3. 2. 5. 3.- Psoriasis	30
3. 2. 6.- ENFERMEDADES REUMÁTICAS	30
3. 2. 6. 1.- Esclerodermia y Artritis Reumatoide	31
4.- RESULTADOS	32
4. 1.- TECNICA	32
4. 1. 1.- Accesos vasculares	32
4. 1. 2.- Constantes Hemodinámicas. Hemograma y Estudio de Coagulación	33
4. 1. 3.- Inmunoglobulinas y Complemento	33
4. 1. 4.- Complicaciones	33
4. 2.- PACIENTES	34
4. 2. 1.- ENFERMEDADES RENALES	34
4. 2. 1. 1.- Glomerulonefritis rápidamente progresiva (no anti-MB)	34
4. 2. 1. 2.- Glomerulonefritis por anticuerpos anti membrana basal	35

4. 2. 1. 3.- Nefritis lúpica	35
4. 2. 1. 4.- Crioglobulinemias	36
4. 2. 1. 5.- Nefropatía IgA	37
4. 2. 1. 6.- Mieloma	37
4. 2. 1. 7.- PTT/SUH	37
4. 2. 1. 8.- Trasplante renal	37
4. 2. 1. 8. 1.- Hipersensibilidad anti HLA	37
4. 2. 1. 8. 2.- Rechazo vascular agudo	38
4. 2. 1. 8. 3.- Recidiva GN post-trasplante	39
4. 2. 2.- ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS	40
4. 2. 2. 1.- Síndrome de Guillain-Barré	40
4. 2. 2. 2.- Myastenia Gravis	41
4. 2. 2. 3.- Esclerosis Múltiple	41
4. 2. 3.- ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS	42
4. 2. 3. 1.- Púrpura Trombótica Idiopática	42
4. 2. 3. 2.- Factores Inhibidores de la coagulación	43
4. 2. 4.- ENFERMEDADES METABÓLICAS	43
4. 2. 4. 1.- Hipercolesterolemia Familiar	43
4. 2. 4. 1. 1.- Metabolismo lipídico	45
4. 2. 4. 1. 2.- Valoración clínica	47
4. 2. 4. 1. 3.- Valoración experimental	48
4. 2. 4. 2.- Enfermedades hepáticas	49

4. 2. 4. 2. 1.- Bioquímica hepática	49
4. 2. 4. 2. 2.- Valoración clínica	49
4. 2. 4. 3.- Amiloidosis Familiar Portuguesa	50
4. 2. 4. 4.- Xantomatosis cerebro-tendinosa	50
4. 2. 5.- ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS	51
4. 2. 5. 1.- Pénfigo vulgaris	51
4. 2. 5. 2.- Penfigoide Bulloso	52
4. 2. 6.- ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS	53
4. 2. 6. 1.- Artritis Reumatoide	53
5.- DISCUSIÓN	55
5. 1.- ASPECTOS TECNICOS DE LA PLASMASEPARACIÓN	55
5. 1. 1.- Accesos Vasculares	55
5. 1. 2.- Anticoagulación	55
5. 1. 3.- Líquidos de Reemplazamiento	56
5. 1. 4.- Complicaciones	57
5. 1. 5 - Procedimientos Aferéticos	59
5. 1. 5. 1.- Plasmaferesis (PF)	59
5. 1. 5. 2.- Inmunoadsorción (IADS)	59
5. 1. 5. 3.- Plasmadsorción (PLASD)	61
5. 1. 5. 4.- Filtración en cascada o Doble Filtración (DF)	61

5 1. 5 . 5.- Criofiltración	61
5. 1. 6.- Elección de la Técnica	62
5. 2.- ENFERMEDADES RENALES	63
5. 2. 1.- Glomerulonefritis Rapidamente Progresiva (no anti-MB)	63
5. 2. 2.- Glomerulonefritis por Anticuerpos Anti-Membrana basal	64
5. 2. 3.- Nefritis Lúpica	66
5. 2. 4.- Crioglobulinemias	67
5. 2. 5.- Nefropatía IgA	72
5. 2 . 6.- Mieloma	72
5. 2. 7.- PTT/SUH	74
5. 2. .8.- Trasplante renal	78
5. 2. 8. 1.- Hipersensibilidad anti-HLA	78
5. 2. 8. 2.- Rechazo Vascular Agudo	80
5. 2.. 8. 3.- Recidiva de la Glomerulonefritis	82
5. 3.- ENFERMEDADES NEUROLOGICAS	83
5. 3. 1.- Síndrome Agudo de Guillain-Barré	84
5. 3. 2.- Myastenia Gravis	86
5. 3. 3- Esclerosis Múltiple	88
5. 4.- ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS	91
5. 4. 1.- Púrpura Trombocitopenica Idiopática	91
5. 4. 2.- Factores Inhibidores de la Coagulación	92
5. 5.- ENFERMEDADES METABÓLICAS	93

5. 5. 1.- Hipercolesterolemia Familiar	94
5. 5. 2.- Fallo Hepático	98
5. 5. 3.- Amiloidosis Familiar Portuguesa	101
5. 5. 4.- Xantomatosis cerebro-tendinosa	102
5. 6.- ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS	
5. 6. 1.- Penfigo Vulgar	103
5. 6. 2.- Penfigoide Bulloso	104
5. 6. 3.- Psoriasis	104
5. 7.- ENFERMEDADES REUMÁTICAS	105
5. 7. 1.- Esclerodermia	105
5. 7. 2.- Artritis Reumatoide	106
6.- CONCLUSIONES	109
7.- RESUMEN	112
8.- REFERENCIAS	114

INTRODUCCION

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- AFERÉISIS TERAPÉUTICA

1.1.1.- CONCEPTO Y PERSPECTIVA HISTORICA

La Aféresis puede definirse actualmente, como una modalidad terapéutica que consiste en la extracción de un volumen determinado de plasma (de 2 a 5 litros), con el fin de eliminar aquellos elementos patógenos considerados responsables de una enfermedad o bien de sus manifestaciones clínicas. Dependiendo del tratamiento que demos al plasma extraído se derivan los diferentes procedimientos actuales de Aféresis, tales como: **Plasmaféresis; Inmunoadsorción; Doble Filtración y Plasmadsorción.**

La palabra *Féresis* deriva del griego y significa "quitar o remover una parte de su todo". El hombre, a lo largo de la historia, siempre ha pretendido para conservar su salud, eliminar del torrente circulatorio, aquellos "malos humores o toxinas", que creían condicionar su enfermedad. Desde lo más antiguo, se ha tenido la creencia médica, que la composición de la sangre era el determinante central de la enfermedad o la salud. La sangre, era considerada como el transportador de materiales tóxicos o humores dañinos, y de aquí, que desde el Renacimiento se aceptara que muchas enfermedades podían ser curadas con la práctica de sangrías. Estas sangrías, no dejaban de tener sus efectos nocivos y es probable que Luis XIII y George Washington murieran como consecuencia de las mismas (1,2). También, la inducción a la sudoración, o aumento de la diuresis y purgaciones estaban encaminadas a aumentar la eliminación de materiales indeseables a través de la piel, riñones y tracto intestinal respectivamente. Todos estos procesos fueron desarrollados con gran habilidad y destreza a lo largo de la historia y a pesar de los resultados obtenidos, nunca cayeron en una total

desaprobación .

Las bases actuales de la Aféresis Terapéutica (AFT), fueron descritas por primera vez en 1.914 por Abel y col. en la Universidad de Johns Hopkins (3), quienes reconocieron la necesidad de conservar los hematíes en los procesos de renovación del plasma para el tratamiento de los síntomas urémicos en los perros en los que experimentalmente se les había inducido a una insuficiencia renal a través de una nefrectomía bilateral. Su rudimentario procedimiento de Plasmaseparación (PS), el cual se realizaba extrayendo una unidad de sangre, centrifugando el plasma y devolviendo los hematíes al paciente; este procedimiento se repite hasta obtener el efecto deseado. No llegó a utilizarse en la práctica clínica por ser un procedimiento extremadamente engorroso.

La década de los sesenta, se va a caracterizar por un extraordinario desarrollo tecnológico en el campo de la Hemodiálisis, con la experiencia de la circulación extracorpórea, los accesos vasculares y la anticoagulación con heparina, los cuales fueron los pilares básicos para la Aféresis Terapéutica actual. En 1.959 Schwab y Fabey en el National Institutes of Health (4) comenzaron aplicarla tratando con Plasmaféresis (PF) a un paciente con severa hiperviscosidad secundaria a una Macroglobulinemia. Sin embargo, a pesar de los buenos resultados, su aplicación fue limitada, debido a lo engorroso y rudimentario de la técnica y a la rápida recurrencia de dicha enfermedad. Será durante los años setenta, cuando se consolide la técnica de AT al desarrollarse las *membranas separadoras* del plasma, siguiendo por entonces a las nuevas membranas de hemofiltración. Esto supuso un gran avance, ya que la Plasmaseparación llevada a cabo por dichas membranas es mucho más simple y eficaz que la realizada por centrifugación (5). Dada la gran similitud entre la técnica de Hemodiálisis y la Plasmaseparación con membranas, ha hecho que los distintos procedimientos de la Aféresis Terapéutica deba ser realizados por personal especializado

en Nefrología (6).

En cuanto a su utilización, generalmente se ha llevado a cabo de forma anecdótica o en estudios no controlados bien como tratamiento principal o coadyuvante a otros tratamientos, como son los inmunosupresores. En la década de los 80 y más concretamente en los 90 el análisis ha sido mucho más crítico encaminado fundamentalmente a demostrar la eficacia real de la Aféresis Terapéutica (7-11)

1.1.2.- FUNDAMENTOS BIOFISICOS Y PRINCIPIOS CINETICOS DE LA PLASMASEPARACIÓN

La Plasmaseparación puede realizarse bien por **centrifugación** o por **filtración**. La plasmaferesis por centrifugación puede realizarse por *flujo intermitente* o *flujo continuo*. La técnica por flujo intermitente (sistema Haemonetic) consiste en la extracción intermitente de un volumen determinado de sangre (125 ml en pediatría y 225-375 ml en adultos), de una vena periférica, normalmente, del antebrazo y la posterior separación y eliminación del plasma correspondiente. Este volumen de plasma es sustituido con albumina o plasma fresco. La técnica por flujo continuo, consiste en la extracción de sangre de forma continua y su paso a través de un canal de separación que consta de un tubo de plástico semirrígido de forma rectangular al que se le ha dado forma de anillo que es el que gira, generando una fuerza centrífuga, enviando el plasma a la pared "interna" de dicho canal. (Sistema Cobe SPECTRA). Hay una serie de diferencias sustanciales entre ambas técnicas, así con el sistema intermitente, solamente se necesita un solo acceso vascular, ya que por una sola aguja se extrae intermitentemente el volumen de sangre a tratar, mientras que por flujo continuo, son precisos dos, uno de salida y otro de entrada. El volumen a tratar (125-375 ml) es mayor con el primero que con el segundo (80 ml) y por lo tanto la duración de

una sesión es mas corta (1.5 horas) en procedimiento intermitente que en el continuo (4 horas).

La PS por **filtración** es llevada a cabo por membranas separadoras. Las primeras membranas, tenían una alta permeabilidad, no respetando la permeabilidad proteica y fueron utilizadas principalmente en la reinfusión del líquido ascítico en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Posteriormente fueron fabricadas con diferentes polímeros, con una permeabilidad ideal y sin retención significativa de proteínas de alto peso molecular (12). Generalmente son de *fibra hueca* y excepcionalmente en *placas*. Los plasmaseparadores de fibra hueca, tienen una superficie que varía de 0.12 a 0.60 m², un diámetro de 270-370 µm y el tamaño de poro es de 0.5 µm. Su composición puede ser de: diacetato de celulosa; polietileno; polimetilmetacrilato; aleación de polímeros (derivados diacetato de celulosa); polipropileno; polisulfona y polivenilalcohol. Desde 1987, hay disponibles plasma separadores de placas compuestos de polivenilclorido y polimetilfluorado, con una superficie de 0.13 y 0.060 m² respectivamente.

La Plasmaseparación con membranas, tiene una serie de ventajas sobre el procedimiento por centrifugación: el plasma filtrado esta completamente libre de todos los elementos celulares. El flujo sanguíneo a través del filtro y el hematocrito del paciente marcan la duración de la sesión. La duración de cada sesión es aproximadamente de 2 a 3 horas, similar al empleado mediante el sistema de centrifugación con flujo continuo. Este ultimo sistema requiere una maquina especial de Plasmaféresis, mientras que la PS con membranas (sistema Asahi) esta diseñado para utilizarlo con una máquina de diálisis. Una bomba de doble rodillo permite la extracción y reposición simultanea de volúmenes equivalentes . Por su gran semejanza con la técnica de hemodiálisis existe una gran experiencia por parte de los equipos de

Nefrología, que junto a la tecnología avanzada le dan una gran seguridad al procedimiento, por lo que actualmente la PS por centrifugación están prácticamente abandonada.

1. 1. 2. 1.- VOLUMEN DE PLASMA A TRATAR

Una correcta Plasmaféresis requiere la estimación del volumen de plasma a tratar (VPT). El VPT en cada sesión, debe ser aproximadamente igual al volumen de plasma circulante (VPC) de cada individuo. Si el paciente tiene un hematocrito normal (45%), el calculo del VPT es aproximadamente de 40 a 45 ml/kg/sesión. Así una persona de 70-kg, el VPT deberá ser de $70 \times 40 = 2800$ ml. Sin embargo, si el hematocrito es bajo, el VPT deberá ser mayor y entonces el VPT se calculaba de acuerdo a la formula de Buffaloe (13):

$$\text{Volumen de Sangre Circulante (VSC)} = \text{Peso paciente (Kg)} \times 70 \text{ ml.}$$

$$\text{VPC} = \text{VSC} \times (1.0 - \text{Hto}/100).$$

Así para un paciente de 70 kg y Hcto. 35% el VPT será de 3.185

l.

$$\text{VSC} = 70 \text{ kg} \times 70 \text{ ml} = 4900 \text{ ml.} \quad \text{VPC} = 4900 \times (1 - 35/100) = 3.185 \text{ ml.}$$

El VPT puede calcularse también con la formula:

$$\text{VPT} = (1 - \text{Hto}) (b + cP)$$

donde $b = 1.530$ para los varones, 864 para las mujeres; $c = 41$ para los varones, $47,2$

para las mujeres; $P =$ peso corporal magro

1.1.2.2.- VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN Y VIDA MEDIA DE LOS COMPONENTES ELIMINADOS POR PLASMASEPARACIÓN

Los agentes patógenos responsables de la mayoría de las enfermedades tratadas con PS (anticuerpos, inmunocomplejos, crioglobulinas, etc..) tienen una distribución principalmente intravascular con muy bajo volumen de distribución extravascular. La eficacia de una sesión de PS, para una sustancia determinada, vendrá dada por el grado de dicha distribución. La vida-media vendrá dada por el tiempo en el que los niveles de dicha sustancia patógena se recupera después de un tratamiento completo de AFT en cualquiera de sus modalidades.

1. 1. 2.3.- FACTORES QUE CONTROLAN LA RENOVACIÓN

La concentración de una sustancia renovable, disminuye exponencialmente en función a los equivalentes de VPT intercambiados. Se considera que 1-VPT es el volumen de plasma extraído en una sesión de Plasmaféresis de acuerdo al cálculo anteriormente mencionado ($1\text{-VPT} = 40\text{ml}/70\text{kg} = 2800\text{ml}$. Hto=45%; $1,5\text{-VP} = 4.200$). La mayor disminución ocurre en el primer intercambio y así suponiendo, que no existiese ninguna distribución extravascular, un recambio de 1-VPT deberá remover alrededor de un 55% de un factor intravascular dado, reduciendo a un 45% su valor pre-tratamiento. La prolongación de una sesión de PS a un 2-VPT (5600ml) haría disminuir la concentración de la sustancia, solamente a un 15% del valor original (removido un 70% de la concentración inicial). Por esta razón, generalmente solo se recambia 1-VPT en cada sesión.

1.1.2.4.- FACTORES QUE CONTROLAN EL TRANSPORTE DE MASAS EN LA PLASMA SEPARACIÓN

La separación del plasma va a depender de tres factores principales como son: a) Características de la membrana separadora; b) Composición de la sangre y c) Factores técnicos.

a).- Características de la membrana separadora, tales como: su forma (hueca o plana); tamaño del poro; longitud del filtro; diámetro de la fibra y área de superficie, las cuales juegan un papel fundamental en la eficacia de la PS. En una membrana separadora, hay que tener en cuenta también otras características tales como: el *proceso de polarización celular* que es la formación de una segunda capa compuesta por las células sanguíneas (hematíes y plaquetas), y el propio plasma, que se han ido acumulando progresivamente sobre dicha membrana a lo largo de la PS, y ello es debido al efecto dinámico tangencial que el flujo de sangre produce sobre la superficie de la membrana separadora, limitando la eficacia de filtración e incluso bloqueandola. Este fenómeno se ve aumentado cuando existe una alta fracción de filtración y una alta presión transmembrana PTM (14); y el *coeficiente de cribado (CC)* que es la relación entre la concentración de una sustancia en el líquido de filtrado/concentración en el plasma y que es el que mejor indicador que describe la permeabilidad proteica, la cual se calcula según la siguiente ecuación:

$$CC = \frac{2 C f}{C_{en} + C_{sal}}$$

C_{en} = concentración plasmática de proteínas a la entrada.

C_{sal} = concentración plasmática de proteínas a la salida.

C_f concentración de proteínas en el filtrado.

Las membranas plasmaseparadoras disponible en el mercado, poseen unas propiedades casi ideales para la permeabilidad sin apenas retención proteica pues tienen un CC de 0.95 para las IgG y de un 0.80 para las sustancias de elevado peso molecular, como la IgM, para un flujo sanguíneo de 100 ml/min y una PTM de 40 mmHg. Un CC de 0.95 significa que el 95% de la sustancia en cuestión pasará a través de la membrana junto con el plasma.

b).- Composición de la sangre. La eficacia de una PF, indudablemente va a depender de la composición de la sangre tratar, tales como son: el valor del hematocrito, la cifra de plaquetas y la concentración de los constituyentes plasmáticos de alto peso molecular, como son, IgM, beta- lipoproteinas y crioglobulinas.

c).-Factores técnicos. La eficacia de una membrana separadora está determinada por: la *presión transmembrana (PTM)*, el *índice de roce (γ)* y el *flujo filtrado por unidad de área filtrante*. En el plasma separador de fibra hueca, γ es directamente proporcional al flujo de sangre e inversamente proporcional al número de fibras y al radio de la fibra elevada al cubo (15). Esta se calcula según la ecuación:

$$\gamma = 4 \times Q_s / n \times \pi \times r^3$$

Q_s = flujo de sangre/ml/segundo.

n = número de fibras.

r = radio interno de la fibra.

La PTM representa la eficacia de presión entre el comportamiento

de la sangre y el filtrado.

$$PTM = \frac{1}{2}(P_{en} + P_{sal}) - P_f$$

P_{en} = presión de sangre a la entrada del filtrado.

P_{sal} = presión de sangre a la salida del filtrado.

P_f = presión en el lado del filtrado.

A muy bajas PTM hay un incremento casi lineal del flujo de filtrado en

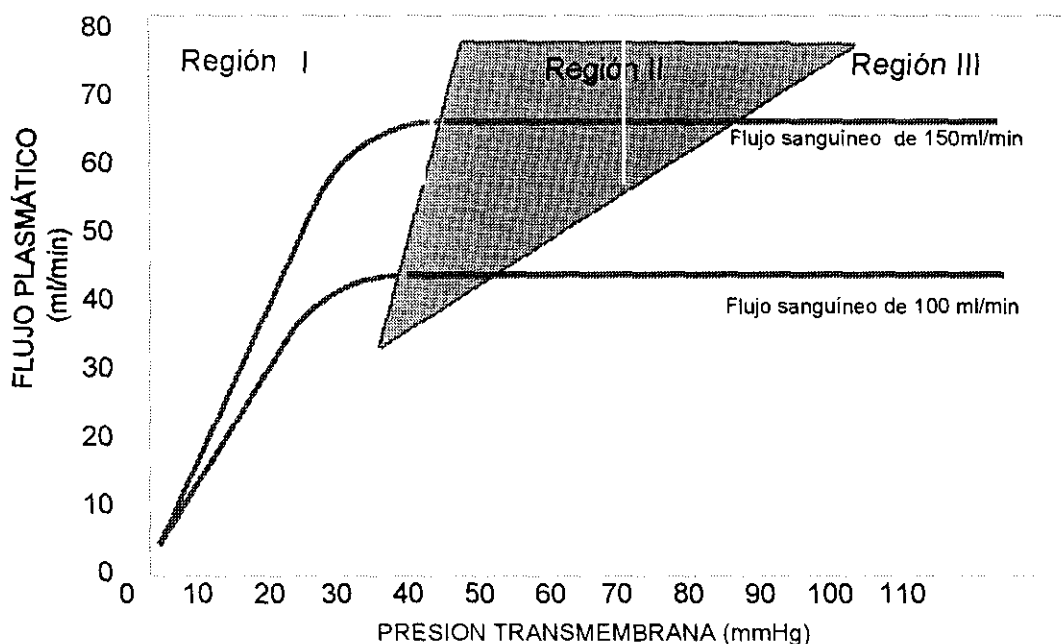


Figura 1. Relación entre el flujo del filtrado plasmático y la presión transmembrana a distintos flujos sanguíneos

relación al aumento de la PTM (Figura 1 y Región I). a PTM intermedias, el flujo de filtración alcanza una meseta (Región II) y a partir de aquí sí continúa aumentando la PTM ya no influye absolutamente nada en el flujo del filtrado, induciendo sin embargo, a una complicación importante que es una hemólisis, con hemoglobina libre en el

filtrado (Región III). Además esta Región III representa unas condiciones operativas inestables con caída del flujo de filtrado y un empeoramiento de la permeabilidad proteica. Como se ve, aquí ocurre lo contrario que en la hemodiálisis, donde al aumentar la PTM se incrementa notablemente la ultrafiltración. La separación del plasma debe realizarse a una PTM baja (<50 mmHg) para evitar hemólisis. El flujo ideal de sangre debe ser generalmente de 100-150 ml/min, pues <50ml/min tiene riesgo de coagulación de la sangre.

1.1.2.5.- CINÉTICA DE LAS PROTEINAS

En cada sesión de Plasmaféresis, existen unas pérdidas de proteínas, reemplazables con los líquidos de sustitución, las cuales pueden ser predichas con la siguiente ecuación:

$$C = C_0 \exp (- V/P)$$

C= concentración de proteínas después de la sesión de PF.

C₀= concentración inicial de proteínas (gr/l)

P= volumen total de plasma del paciente (litro)

V= volumen total de plasma cambiado.

Debido a la redistribución y resíntesis de ciertas proteínas, la disminución de las mismas, después de una sesión, no es la esperada. Esto es principalmente señalado para Inmunoglobulinas, factores de la coagulación, inmunocomplejos circulantes y lipoproteínas. Después de cada sesión de PF, existe un incremento progresivo de la concentración de proteínas (Figura 2). La primera fase se debe a la *Redistribución*, la cual es consecuencia del reequilibrio de las proteínas del

plasma en su relación con el compartimento extravascular y su duración es de 6 a 12 horas. Su amplitud depende de la distribución particular de cada proteína dentro del cuerpo. Así, para la IgM solo el 25% está localizado en el espacio extravascular, mientras que para la IgG es del 50% por lo que la redistribución para IgM es más corta que para la IgG. La siguiente fase del aumento de la concentración de proteínas plasmáticas después de la Plasmaféresis se debe a la *Resíntesis*, la cual puede ser modificada de forma intencionada por drogas inmunosupresoras que disminuyen dicha resíntesis (16).

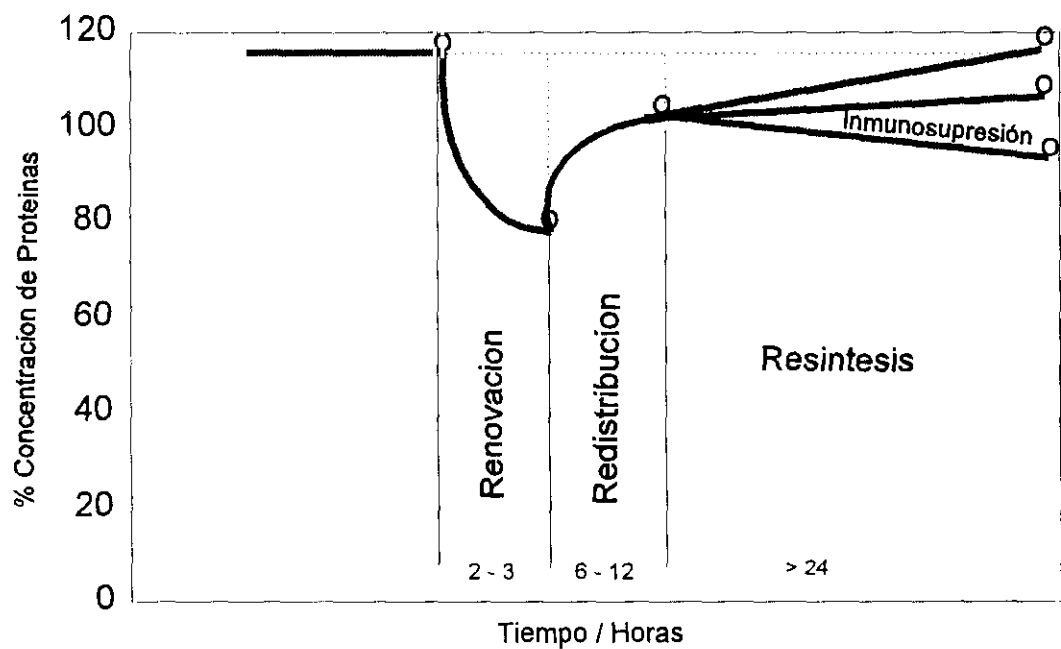


Figura 2 .- Cinética de las proteínas después de una sesión de Aféresis Terapéutica

RAZONAMIENTO CIENTÍFICO Y OBJETIVOS
DE LA TESIS

2.- RAZONAMIENTO CIENTÍFICO Y OBJETIVOS DE LA TESIS

2.1.- RAZONAMIENTO CIENTÍFICO

La Aferésis Terapéutica es utilizada generalmente con tres fines:

I.- Modular la respuesta inmune y disminuir rápidamente aquellos componentes responsables de la enfermedad tales como:

a) Anticuerpos citotóxicos o autoanticuerpos de la clase IgG o IgM responsables de múltiples enfermedades,

b) Inmunocomplejos circulantes, los cuales inducen a las enfermedades por depósitos (lupus, crioglobulinemia).

c) Paraproteínas causantes de nefropatías por depósitos (IgG, IgM etc.);

e) Componentes tóxicos, (PTT? , SUH?, o bien por envenenamiento exógeno como drogas o alimentos como setas o de origen endógeno, como el fallo hepático agudo (bilirrubina, ácidos biliares, aminoácidos aromáticos, etc).

f) Lipoproteínas de baja densidad como la LDL y Lp(a), y otras fracciones aterogénicas causantes principales de la formación de la aterosclerosis de la placa de ateroma, fundamentalmente en pacientes con hipercolesterolemia de tipo familiar.

II.- Reemplazamiento de factores deficitarios del plasma que con la infusión de plasma fresco, puede por sí mismo producir efectos beneficiosos como es posible que ocurra en el tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica PTT (17).

III.- Otros efectos sobre el sistema inmune como es la depleción de

los diferentes componentes del complemento, fibrinógeno y posibles citoquinas, mejorando la función del sistema reticuloendotelial (18,19). También puede ejercer un efecto beneficioso renovando los mediadores inflamatorios , y finalmente parece tener una acción inmunomoduladora alterando el balance de anticuerpos idiotipo/ anti-idiotipo (20). La influencia de la plamaféresis sobre la inmunidad celular esta aún pobremente definida.

Es sorprendente, que aunque la Aferesis, por sus características referidas debería de ser una modalidad terapéutica ampliamente difundida, dada las múltiples enfermedades que empíricamente podrían beneficiarse de ella, sin embargo las enfermedades que pueden tratarse actualmente con Aféresis Terapéutica son relativamente escasas y esto posiblemente sea debido, entre otra razones, a una difusión insuficiente de la técnica y por lo tanto no familiarización con la misma y no existir conclusiones definitivas, pues la indicación en la mayoría de los casos se ha llevado a cabo de forma anecdótica o en estudios no controlados.

2.2.- OBJETIVOS DE LA TESIS

Por lo anteriormente expuesto, y partiendo de la base de que la Plasmaseparación actual, se realiza en su totalidad con técnica de Plasmafiltración con Membranas, procedimiento similar a la Hemodialisis, es por ello que nos planteamos como nefrólogos estar en condiciones óptimas de llevar a cabo esta tesis con los siguientes objetivos:

1.- Estudiar los aspectos técnicos de la Plasmaseparación, Plasmaferesis, Inmunoadsorción, Doble Filtración y Plasmadsorción, fundamentalmente a nivel de flujos sanguíneos, accesos vasculares y líquidos de reposición.

2.- Analizar la indicación selectiva de los distintos procedimientos aferéticos para cada enfermedad de acuerdo al conocimiento específico de la sustancia a eliminar.

3.- Analizar la repercusión médica, social y económica de un programa crónico de Aferesis Terapéutica.

4.- Utilizar la Inmunoadsorción, Doble Filtración y Plasmadsorción en aquellas enfermedades que tengan la misma eficacia que la Plasmaferesis o bien esta este limitada.

5.- Analizar e investigar la evolución de la placa de ateroma en la hipercolesterolemia severa en pacientes sometidos a un programa crónico de L-Aféresis.

3.- PACIENTES Y MÉTODOS

3.1.- MÉTODOS

3.1.1.- ACCESOS VASCULARES

Se han utilizado diferentes accesos vasculares dependiendo de la enfermedad a tratar y la duración del tratamiento. En los procesos agudos, los accesos más frecuentemente utilizados, han sido los accesos venosos centrales (femoral, subclavia o yugular) que proporcionan un flujo sanguíneo adecuado, sin embargo, debido a los inconvenientes que los mismos acarrear, nosotros en los últimos años, hemos utilizado una nueva vía como es la *punción de la arteria radial*. En las enfermedades que requieren tratamiento con Aféresis Terapéutica de forma crónica hemos utilizado una FAV, o bien accesos vasculares permanentes externos de tipo de Perm-cath.

3.1.2.- ANTICOAGULACIÓN

La anticoagulación utilizada en la PS, se ha llevado a cabo generalmente, administrando al inicio de la circulación una heparinización general por vía intravenosa de 0.5 a 1 mg/kg de heparina sódica al 1%, o bien administrando al principio una dosis de heparina sódica más baja (40-60U/kg) seguida de una infusión

continúa de 1.000 UI/hora. En aquellos pacientes con alto riesgo de sangrar (vasculitis, ulcus gástrico, etc.) la dosis de anticoagulación fue inferior. Antes de cada sesión, se realizaba un estudio completo de coagulación haciendo principal incapié en las cifras de plaquetas, fibrinógeno y tiempo de coagulación y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). El TTPA deseado durante el tratamiento era de 180-220 seg, cuando el TTPA basal es de 145 seg. Si el TTPA era < 3 min, se incrementaba la infusión de heparina a 500 U/hora. Si el TTPA era > 4 min, se detenía la infusión de heparina. Normalmente se interrumpía la infusión de heparina 30 min antes de finalizar el proceso.

3. 1. 3.- LIQUIDOS DE REPLAZAMIENTO

Los líquidos de reemplazamiento normalmente utilizados fueron: a) *Plasma Fresco Congelado (PFC)*; b) *Solución de Albúmina Humana (SAH)* y c) *Plasmaproteínas Pasteurizadas Líquidas (PPL)*.

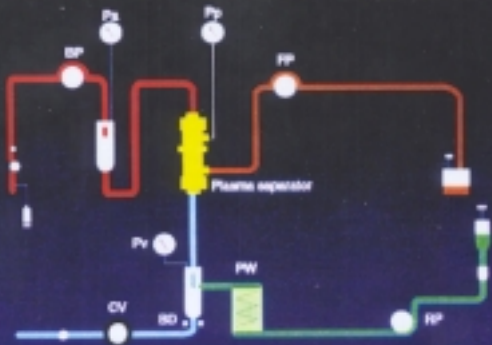
El Plasma Fresco Congelado únicamente lo hemos utilizado en los casos de PTT y otras coagulopatías. La Solución de Albúmina Humana fue el líquido de sustitución habitual durante los primeros años de iniciar nosotros el programa de Aferesis Terapéutica (1982 -1988), hasta que fue reemplazado por las Plasmaproteínas Pasteurizadas Líquidas por las numerosas ventajas que este último tiene.

3. 1. 4.- - PROCEDIMIENTOS AFERÉTICOS.

La Figura 3, muestra esquemáticamente las diferentes procedimientos que se han utilizado en nuestro programa de Aféresis Terapéutica, estos son: Plasmaferesis (PF) Inmunoadsorción (IADS) Plasmadsorción (PLASD) y Filtración en cascada o Doble Filtración (DF) .

La *PF* se aplicó en aquellas enfermedades cuya finalidad era eliminar macromoléculas, Inminoglobulinas del tipo IgM o cualquier otro componente que no podría ser extraídas por otros procedimientos aferéticos. El tipo de *IADS* utilizada por nosotros ha sido siempre el procedimiento por interacción fisico-química, cuya estructura básica es un

PLASMAFERESIS SIMPLE



BP: Bomba sangre. FP: Bomba plasma. Pa: Presión arterial.
 Pv: Presión venosa. Pp: Presión filtrado de plasma.
 BD: Detector aire. PW: Calentador de plasma. CV: clamp.

ADSORCIÓN



FB: Detector flujo de sangre insuficiente. BP: Bomba sangre.
 FP: Bomba plasma. RP: Bomba retorno. Pa: Presión arterial.
 Pv: Presión Venosa. Pp: Presión filtración de plasma.
 Pp: Presión entrada de plasma. BD: Detector de aire.
 PD: Detector de cebado. LD: Detector de nivel. RD: Detector de
 solución insuficiente. RW: Detector de peso de reposición.
 DW: Detector peso de drenaje. PW: Calentador de plasma. CV: clamp.

DOBLE FILTRACION



BP: Bomba sangre. FP: Bomba plasma. RP: Bomba retorno
 DP: Bomba drenaje. Pa: Presión arterial. Pv: Presión venosa.
 Pp: Presión filtrado de plasma. Pa: Presión entrada de plasma.
 BD: Detector aire. PW: calentador de plasma. CV: clamp.

PLASMADSORCIÓN

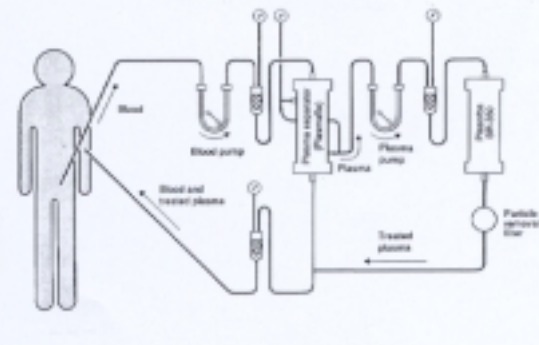


Figura 3 .- Descripción esquemática de los distintos procedimientos utilizados en la Aféresis Terapéutica

soporte inerte de polivinilalcohol unidos covalentemente a grupos activos como el triptofano y fenilalanina. Su aplicación a diversas enfermedades inmunológicas, se basó en la eficacia demostrada "in vitro", de que el grupo activo Triptofano es capaz de adsorber anticuerpos anti acetil-colina (Ac anti-R-Ach), inmunoglobulinas, factor reumatóide y anticuerpos anti DNA y que la Fenilalanina inmuoadsorbe inmocomplejos, factor reumatoide, anti DNA y anticuerpos anti proteína básica de la mielina. La *Plasmadsorción con columnas de resina de intercambio aniónico*, se aplicó única y exclusivamente para eliminar aquellas sustancias con carga aniónica elevada ($R-COO^-$ o HCO_3^-) como es la bilirrubina y acidos biliares. *Filtración en cascada o Doble Filtración* con columnas huecas de diacetato de celulosa (Cascadeflo AC-1770) fueron utilizadas para eliminar diversas macroproteínas patógenas como la LDL, Lp(a), Transtirretina, Colestanol. etc.

3. 1. 5.- ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS.

Para hacer posible el análisis de los datos, y aplicar los métodos adecuados, toda la información fue trasladada al soporte magnético de un ordenador personal. El Software utilizado fue el paquete estadístico de Rsigma.

El análisis estadístico comprendió una primera parte descriptiva y una segunda comparativa. Se ha empleado el test de la T de Student para valores cualitativos y el test de la Chi², el test de la probabilidad exacta de Fisher para datos cualitativos. Se consideró que existía significación estadística cuando $p < 0.05$.

3. 2.- PACIENTES

Todos los pacientes estudiados han sido agrupados en distintos apartados de acuerdo a las enfermedades

3.2.1.- ENFERMEDADES RENALES (TABLA 1)

3.2.1.1.- GLOMERULONEFRITIS RAPIDAMENTE PROGRESIVA (NO

ANTI-MB).

En nuestra experiencia, 18 pacientes portadores de una GNRP (no anti GBM), fueron tratados con PF (108 sesiones) junto al tratamiento inmunosupresor a base de corticoides, ciclofosfamida y azatioprina. Como marcadores de la eficacia a la respuesta de la PF se tomó la función renal y el periodo transcurrido hasta la necesidad de diálisis en relación a un grupo control con GNRP sin tratamiento con PF. Analíticamente los marcadores fueron la determinación de Inmunoglobulinas, Complemento y ANCAS.

3.2.1.2.- GLOMERULONEFRITIS POR ANTICUERPOS ANTI-MEMBRANA BASAL (GN ANTI-MB)

En nuestra experiencia hemos tratado con Plasmaféresis (16 sesiones) a dos pacientes con GNRP por anticuerpos anti-Membrana Basal acompañados de hemorragia pulmonar (Síndrome de Goodpasture). Como marcadores a la respuesta fueron la función renal y la hemorragia pulmonar. Se determinaron también los anticuerpos anti-MB en suero y a nivel de la membrana basal glomerular.

3.2.1.3.- NEFRITIS LÚPICA

En nuestro programa de AFT, hemos tratado a lo largo de todo este tiempo 12 pacientes portadores de LES. Con PF fueron tratados 10 pacientes (54 sesiones) y con IADS 2 pacientes (12 sesiones). El grupo era muy heterogéneo, con distinto grado de afectación renal y la indicación de la PF ha sido principalmente a parte de la afectación renal, por otras complicaciones acompañantes tales como PTT y afectación del SNC. Para mostrar la eficacia de la PF y la IADS se tomaron como marcadores: inmunocomplejos y anticuerpos circulantes; niveles de complemento; anticuerpos anti nucleares (ANA); anticuerpos anti-doble cadena DNA (anti-DNA) y otros anticuerpos antinucleares, y anticitoplasmáticos tales como Ro, La; Sm, RNP, y Jo-1.

TABLA 1.- AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES RENALES

Enfermedad	Técnica	Pacientes	Sesiones	Marcadores
GMRP	PF	18	108	FR, ANCAS
GN anti-MB	PF	2	16	FR, Ac-AntiMB
Nefritis Lúpica	PF	10	54	FR, ANA, Anti:
	IADS	2	12	DNA, Ro, La, Sm, RNP, Jo-1
Crioglobulinemia	PF	10	80	FR, Criocrito, VHC
Nefropatía IgA	PF	1	6	FR, IgA
Mieloma	PF	7	60	FR, Paraproteínas
PTT/SUH	PF	11/1	120/8	FR, Plaque, Haptogl, LDH
Hipersensibilidad anti - HLA	IADS	3	70	Ac-Anti HLA
Rechazo Vascular	PF	96	596	FR
Recidiva de GN	IADS/PF	2 / 3	12/24	Proteinuria, FR

GMRP= Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva; GN anti-MB= Glomerulonefritis anti-Membrana Basal ; PF= Plasmaferesis; IADS= Inmunoadsorción; FR= Función Renal

3.2.1.4.- CRIOGLOBULINEMIAS

En nuestra experiencia, a lo largo de estos 14 años hemos tratado con PF a 10 pacientes con crioglobulinemia (80 sesiones). Todas ellas eran crioglobulinemias mixtas Tipo II, en dos casos secundarias a enfermedad linfoproliferativa y hasta hace tres años teníamos 4 clasificadas como “crioglobulinemia mixta esencial”, desde entonces todas han sido secundarias a HVC. Probablemente las 4 anteriores también fueran por VHC, lo que ocurre es que antes esta etiología no se conocía y eran clasificadas como idiopáticas o esenciales. Siete de los diez pacientes presentaron afectación renal, en 4 de comienzo agudo y afectación de moderada a severa, en dos de ellos mejoró hasta normalizarse la función renal y en los otros evolucionaron a la IRC. En los tres restantes con nefropatía presentaron fundamentalmente anomalías en el sedimento urinario con función renal normal. La indicación de la PF en estos casos, no fue por la nefropatía si

no por por afectaciones extra-renales, principalmente lesiones vasculares dérmicas. Recientemente en tres pacientes con crioglobulinemia secundaria a HVC hemos administrado alfa-Interferon con el fin de intentar negativizar dicho virus y con ello remitir la crioglobulinemia. Como marcadores a la respuesta se tomaron la función renal, criocrito y determinación de VHC. En caso de afectación vascular dérmica, la evolución de dichas lesiones.

3.2.1.5.- NEFROPATÍA IgA

En nuestra experiencia tratamos a un paciente con con síndrome nefrítico por recidiva de su nefropatía IgA y que fue tratado con 6 sesiones de PF. Como marcadores se tomaron las cifras de proteinuria, la función renal y los niveles plasmáticos de Inmunoglobulinas y de fundamentalmente de IgA.

3.2.1.6.- MIELOMA

Nosotros hemos tratado con PF (60 sesiones) a 7 pacientes con nefropatía por MM. En cuatro de ellos presentaban una insuficiencia renal aguda severa (Crp > 6mg/dl) y los otros tres restantes, una afectación renal de larga evolución. La función renal y las cifras de paraproteínas en sangre y orina se tomaron como marcadores a la respuesta con PF.

3.2.1.7.- PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT) Y SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO (SUH).

En nuestra experiencia, un total de 120 sesiones de PF fueron realizadas en 11 pacientes portadores de PTT. En nueve, el tratamiento fue eficaz con 6 sesiones y en dos hubo que hacer más de 25 sesiones. En un paciente con LES y PTT se realizaron 36 sesiones en tres ciclos a lo largo de dos meses y otra paciente con PTT secundaria a infección digestiva 27 sesiones, en dos ciclos. La incidencia está incrementándose de forma sorprendente en los pacientes con HIV. En todos ellos el líquido de sustitución fue siempre plasma fresco o sus derivados. Como marcadores se tomaron la valoración

clínica, la función renal, la cifra de plaquetas, haptoglobina y LDH.

3.2.1.8.- TRASPLANTE RENAL

Con el fin de eliminar los anticuerpos citotóxicos y otros mediadores inflamatorios, la plasmaferesis ha sido utilizada en protocolos experimentales con el fin de prevenir o tratar el rechazo. También como tratamiento de las glomerulonefritis recurrentes después del trasplante.

3.2.1.8.1.- *Hipersensibilidad anti-HLA*

Estar en lista de espera para trasplante renal y mantener más del 85% de anticuerpos citotóxicos anti- HLA (Ac-HLA) , como mínimo durante los últimos seis meses, eran los puntos en común que tenían nuestros tres paciente que fueron tratados con (IADS). Se les trató con 70 sesiones, de las cuales 51 se llevaron a cabo solamente en un paciente a lo largo de un año, en tres ciclos, separados por tres y seis meses. El tratamiento de mantenimiento fue únicamente Ciclofosfamida a dosis mínima de 1mg/Kgr durante una semana y Prednisona 10 mg/día. El título y tasa de Ac-HLA pre y post-IADS nos servía como marcadores a la respuesta al tratamiento y la prueba cruzada negativa ante potenciales trasplantes.

3.2.1.8.2.- *Rechazo Vascular Agudo.*

En nuestra experiencia, desde 1982 hemos tratado a 96 pacientes con trasplante renal y portadores de un rechazo vascular agudo evidenciado en todos los casos por biopsia. Hasta 1985, todos ellos (30 pacientes) fueron diagnosticados histológicamente de rechazo vascular agudo, pero sin clasificar sus lesiones vasculares. Sin embargo, a partir de 1986, se comenzó a clasificar el rechazo vascular agudo, dependiendo de las características histológicas vasculares, en tres tipos: *Tipo I* o *Endovasculitis Aguda*; *Tipo II* o *Endovasculitis con Edema Mucoide* y *Tipo III* o *Fibrosis Intimal*. Desde

entonces 57 pacientes trasplantados han sido tratados: Tipo I 28 pacientes, Tipo II 16 pacientes y Tipo III 11 pacientes. A todos ellos se les determinaba diariamente la función renal durante el periodo de tratamiento y posteriormente cada semana. La biopsia renal post-tratamiento se realizó en 38 pacientes fundamentalmente en los de Tipo I.

3.2.1.8.3.- Recidiva de la Glomerulonefritis

Hemos estudiado a siete pacientes con síndrome nefrótico recidivante, 6 por GNSF y uno por GNIgA. De los pacientes con GNSF, a 3 de ellos se realizó en el momento de aparición de la proteinuria, tratamiento con Aféresis en sus distintas modalidades de Plasmaféresis o Inmunoadsorción. Como marcadores a la respuesta con PF/IADS se tomaron la función renal, y el valor de la proteinuria así como otras determinaciones del síndrome nefrótico.

3.2.2- ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS. (TABLA 2)

3.2.2.1.- SÍNDROME AGUDO DE GUILLAIN-BARRE (SAGB)

Nosotros hemos tratado con AT, a 22 pacientes con SAGB de los cuales 19 fueron con PF (123 sesiones) y 3 con IADS (15 sesiones). Todos ellos fueron valorados de acuerdo con la Escala Funcional de Guillain-Barré (Neurology 1986). Desde el punto de vista analítico no existía ningún parámetro conocidos que nos permitieran comprobar objetivamente la evolución de dicha enfermedad. Dada la mayor experiencia y conocimiento del tratamiento del SAGB con PF, hemos decidido, a todo paciente portador de éste síndrome iniciar el tratamiento con PF y únicamente reservar la IADS en el caso de que por alguna condición no pudiera llevarse a cabo la PF.

3.2.2.2.- MYASTENIA GRAVIS

Hasta 1989, tres pacientes portadores de Myastenia Gravis, fueron tratados con 18 sesiones de PF, obteniendo en todos ellos una respuesta satisfactoria. Sin embargo,

a partir de dicha fecha y dada la introducción de la IADS en nuestro programa y sabiendo que los anticuerpos anti Acetilcolina (Ac. anti-ach) eran adsorbidos tanto por Triftofano como con Fenilalanina, iniciamos el tratamiento de todos los casos de Myastenia Gravis con dicho tratamiento. Hasta la fecha han sido tratados 22 pacientes con 180 sesiones de IADS. La valoración fué llevada a cabo desde el punto de vista bioquímico con la medición o tasa de Ac. anti ACh, y desde el punto de vista clínico, de acuerdo a la Escala Funcional de Weisinger (EFMG).

TABLA 2.- AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Enfermedad	Técnica	Pacientes	Sesiones	Marcadores
Guillain Barré	PF	19	125	EFSGB
	IADS	3	15	
Miastenia Gravis	IADS	22	180	Ac-RAch, EFMGr de Besinger
	PF	3	18	
Polineuro asociada a Paraproteinemia	PF	1	6	FN, Paraproteínas
Escleros. Múltiple				
<i>Recaída Aguda</i>	IADS	5	30	Escala Funcional de Kecrtzke
<i>Cronica Progresiva</i>	IADS	13	77	

PF= Plasmaferesis; IADS= Inmunoadsorción; EFSGB= Escala Funcional Síndrome Guillain Barré; Ac-RAch= Anticuerpos Anti- Acetil Colina; EFMGr= Escala Funcional de la Miastenia Gravis; FN= Función Neurológica

3.2.2.3.- ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En nuestra experiencia, un total de 18 pacientes portadores de EM han sido tratados con IADS. Con RA en 5 pacientes (30 sesiones) y en FPG 13 pacientes (77 sesiones). La valoración clínica fué llevada a cabo de acuerdo a la EFK, admitida internacionalmente para la valoración de dicha enfermedad. La graduación de dicha escala va de 1 a 10. Para ser incluidos en el tratamiento de IADS, todos ellos tenían una escala superior a 7.5, lo cual significaba estar en silla de ruedas y cama casi todo el día y usar algo en los brazos para caminar. La escala 9 y 10 necesitaban alimentación enteral

y en la última escala prácticamente estaban en coma. No existe ninguna valoración bioquímica para la objetivación de la mejoría.

3.2.3.- ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS (Tabla 3)

La mayor parte de las enfermedades hematológicas que son subsidiarias de tratamiento con AFT han sido ya descritas en el apartado de las enfermedades renales, tales como la PTT/SUH; crioglobulinemia y mieloma múltiple por ser este órgano el principal afectado en dichas enfermedades. Otros desordenes de origen hematológico pueden actualmente beneficiarse de la Aféresis Terapéutica con algunas de sus modalidades, tales como: *Púrpura postrasfusional; Factores inhibidores de la coagulación; Anemia aplásica, Anemia hemolítica autoinmune; Enfermedad hemolítica del recién nacido; y PTI.* Haremos a continuación referencia a los frecuentes.

TABLA 3.- AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Enfermedad	Técnica	Pacientes	Sesiones	Marcadores
Síndrome de Hiperviscosidad				FR, Criocrito, VHC
<i>Crioglobulinemia</i>	PF	10	80	Paraproteínas
<i>Mieloma</i>	PF	7	60	Plaquet, Haptogl, LDH
<i>PTT/SUH</i>	PF	11/1	120/8	IgM, Polm. Anorl.
<i>Macroglobulia de Waldenström</i>	PF	4	24	IgA, IgG
PTI	IADS	2	12	Ac-Anti Plaquetas
Inhibidores del Factor VIII	IADS	1	6	Ac-Inhibidores Fact. VIII

PF= Plasmaferesis; IADS= Inmunoadsorción; FR=Función Renal

3.2.3.1.- PÚRPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPÁTICA (PTI)

Nosotros hemos tratado con éxito a 2 pacientes con IADS (12 sesiones). Parece razonable que o bien como primer tratamiento o ante la no respuesta a la terapia estándar anteriormente mencionada, la PTI deberá tratarse con AT (PF o IADS), aisladamente o en combinación con Ig i.v a una dosis de 1 g/Kg durante 2 días consecutivos. Como

marcadores a la respuesta con PT o con IADS se tomaron la cifra de plaquetas y el nivel de anticuerpos anti- plaquetas.

3.2.3.2.- FACTORES INHIBIDORES DE LA COAGULACIÓN

En nuestro programa, una mujer de 25 años, fue tratada con 12 sesiones de IADS con el fin de reducir el título elevado de inhibidores circulantes de los factores de la coagulación (anticuerpo anti factor VIII), desarrollados como consecuencia de la administración terapéutica de factores exógenos (multitransfundida post-partum). Como marcadores se tomaron los Ac-Inhibidores Fact.VIII y otros factores de coagulación.

3.2.4.- ENFERMEDADES METABÓLICAS (Tabla 4)

Dos son las alteraciones metabólicas que van a requerir mayor atención por nuestra parte, a saber *La hipercolesterolemia familiar o hiperlipemia refragtaria* y *El fallo hepático*.

3.2.4.1.- HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Desde mayo de 1992, mantenemos un programa periódico de L-Aféresis con técnica de Doble Filtración (PD) en aquellos pacientes con Hipercolesterolemia secundaria a dislipemias refractarias al tratamiento con dieta y fármacos y Ateromatosis evidenciada morfológica y funcionalmente, con riesgo de presentar enfermedad isquémica progresiva. Su *objetivo* es pretender demostrar la eficacia de la L-Aferesis sobre la evolución de la placa de ateroma objetivando sus resultados al: Prevenir la progresión e incluso facilitar la regresión de las lesiones ateroscleróticas; Prevenir la estenosis o el cierre de los injertos coronarios; Disminuir la morbi- mortalidad y en consecuencia aumentar el número de pacientes con capacidad para retornar a su vida activa. Los **Criterios de inclusion** son: *Edad < 65 años; Hiperlipemia mantenida* durante un periodo mínimo de 6 meses, a pesar del tratamiento con dieta y drogas hipolipemiantes, incluidas los Inhibidores de la HMG-CoA- Reductasa. Dicha hiperlipemia es definida por: Colesterol Total > 270 mg/dl; LDL- Colesterol > 130 mg/dl; HDL- Colesterol < 30 mg/dl. y Lp(a) > 20 mg/dl. *Evidencia*

Morfológica de Ateromatosis. y Clínica de Cardiopatía Isquémica (CI) la cual estaba definida por: IAM en el tercer mes de evolución; Angina con PEG positiva; y By-pass o ACPT en el tercer mes de evolución. Son **Criterios de exclusión** : Angina espástica comprobada; Trombosis coronaria responsable de sus manifestaciones clínicas; Fracción de eyección menor del 40 %; Arritmias graves mortales o potencialmente mortales; Enfermedad grave intercurrente como: Diabetes no controlable, HTA severa grado III OMS, Cáncer, Enfermedad toroidea e Insuficiencia renal o hepática avanzada.

A todos los pacientes, se les realiza una previa valoración Analítica, Morfológica y Clínica de su dislipemia y su Aterosclerosis.

A.- Valoración Analítica:

Al comienzo y al final de cada sesión se determina en sangre: **Estudio del Metabolismo lipídico:** Colesterol Total; Colesterol Libre; HDL-C; LDL-C; Triglicéridos; Apolipoproteína A1; Apolipoproteína B; Electroferesis de Apolipoproteínas y Lp(a). Estas mismas determinaciones lipídicas se realizarán también en el Filtrado.

B.- Valoración Morfológica de la Placa de Ateroma:

1. *Estudio con Eco-Doppler.* Topografía; Morfología y Hemodinámica de la placa de ateroma.

2. *Ergometría.* - Prueba ergométrica con protocolo de Bruce, estudiando la duración de la prueba, cambios en el ST y respuesta hemodinámica y Holter de ST, anotando presencia de arritmias y número de episodios de isquemia silente.

3. Coronariografía.-

.- Porcentaje de estenosis (% E).:

$$\% E = 100 (1 - DM/DN)$$

DM: diámetro de la luz en la zona de máximo estrechamiento en la zona de estenosis.

DN: Diámetro normal más cercano al DM

.- P %: diferencia entre los valores promedios medidos en dos estudios sucesivos en el porcentaje de estenosis. Para el estudio de P % se considerará la anatomía de las arterias coronarias divididas en 9 segmentos mayores, localizados en:

DA= Región proximal, media y primera septal
CX= Región proximal, media y primera diagonal.
CD= Región proximal, media y distal.

.- Indice de arterioesclerosis coronaria. Se calculará a espensas de la suma de los promedios del siguiente score, valorando cualquier estenosis de cualquier segmento coronario, como sigue: 0= arteria normal; 1= estenosis hasta el 25 %; 2= desde el 26 al 50 %; 3= desde el 51 al 75 %; 4= desde el 76 al 98 % y 5= 99-100 % de estenosis.

Una vez incluido en el programa de L-Aferésis, los pacientes son revisados periódicamente desde el punto de vista cardiológico.

C.- Valoración clinica.

Regresión: Desaparición de los síntomas y Disminución del grado de angina, subjetiva y objetivamente por prueba ergométrica.

Estabilización: Paciente inicialmente sintomático, pero que no aumenta en el grado funcional de su angina y Paciente asintomático desde el principio.

Agravamiento: Si aparecen eventos coronarios *mayores* como: muerte súbita; Nuevo IAM no mortal e isquemia refractaria que requiere terapia revascularizadora con cirugía o ACPT. Eventos coronarios *menores* como: Aparición o aumento en el grado de angina objetivable por prueba ergométrica.

Cada seis meses se realiza un estudio control de eco-doppler de los principales vasos arteriales, haciendo incapie en aquellos que presentaban ateromatosis manifiesta al inicio del programa con el fin de observar su evolución. Anualmente y antes si es preciso, una coronariografía.

Desde hace 2 años incluimos la angiografía retiniana al inicio del programa y despues anualmente, con el fin de comprobar si esta novedosa exploración puede aportar algo acerca del efecto de la L-Aferésis sobre la aterosclerosis de los pequeños vasos. Tambien y con caracter totalmente experimental estamos estudiando el papel que la Resonancia

Magnética puede aportar a la valoración morfológica de la placa de ateroma y su control evolutivo.

En este programa están incluidos desde hace 4 años a 7 pacientes: Seis con Hipercolesterolemia Familiar: 5 Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica y 1 con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica y un paciente con Hipercolesterolemia secundaria a Colangitis Esclerosante Primaria. Exceptuando el paciente con HFHo, que se realiza una sesión cada 15 días, el resto se trata mensualmente.

Hay que recalcar que antes de poner en marcha este programa de LDL-Aferesis, comprobamos la eficacia del procedimiento de Doble Filtración en 4 pacientes con Hipercolesterolemia Familiar a lo largo de 6 meses, viendo que aparte de su sencillez, aportaba una serie de ventajas sobre el resto de otras técnicas utilizadas en la L-Aferesis.

3.2.4.2.- FALLO HEPÁTICO.

En nuestra experiencia, un total de 13 pacientes, 12 de ellos con *fallo hepático agudo* (152 sesiones) y uno con una *hepatopatía crónica* secundaria a una Colangitis Esclerosante Primaria en espera de trasplante hepático (22 sesiones), han sido tratados con Plasmaadsorción. Los pacientes con fallo hepático agudo, 6 eran secundario a un rechazo hepático agudo, 4 a hepatitis viral y los otros dos restantes a una hepatitis aguda por tóxicos. Ocho eran varones y cuatro mujeres. Todos tenían en común unos valores de bilirrubina total superior a 20 mg/dl y unos ácidos biliares superiores a 250 mg/dl. También era común la sintomatología clínica de prurito intenso, dolores articulares, fiebre-febrícula y malestar general. Como marcadores a la respuesta se tomaron la sintomatología clínica, la función hepática, datos hematológicos.

3.2.4.3.- AMILOIDOSIS FAMILIAR PORTUGUESA

Desde hace aproximadamente dos años, iniciamos un programa de AT con

procedimiento de Doble Filtración en cuatro pacientes portadores de afectación neurológica importante por Amiloidosis Familiar Portuguesa. A todos ellos, al inicio del tratamiento se les realizó FAV. El programa consiste en una sesión mensual. La valoración bioquímica se basó fundamentalmente en la valoración de albumina y pre-albumina sérica y todas sus fracciones pre y post tratamiento (< 10 mg/dl) y transtiretina (pendiente de resultados) Desde el punto de vista clínico aparte de los síntomas generales, la valoración fundamental es neurológica

TABLA 4.- AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS

Enfermedad	Técnica	Pacientes	Sesiones	Marcadores
Hipercol. Famil. Heterocigótica*	DF	7	140	Met.Lip.;EDPVA.; ① PFC.; AC y R.; y RSM
Hipercol. Famil. Homocigótica*	DF	1	80	
Prurito por Colestasis	PF/HP PLASAD	6 / 5 7	18 / 10 21	Bilir. Total y Direct. ② GOT,GPT, Acidos Biliares
Fallo Hepático Agudo Irrevers	PLASAD	12	152	
Colangitis Esclerosante*	DF	1	22	① / ②
Amiloidosis F. Portuguesa*	DF	4	101	Albúmina,Pral Transtirretina
Xantoma. Cerebro-Tendinosa*	DF	1	11	Colestanol. VFN

* = Programa Periódico de AFT. PF = Plasmaferesis; DF = Doble Filtración; HP = Hemoperfusión; PLASAD = Plasmaadsorción; Met. Lip.= Metabolismo Lipídico; EDPVA = Eco-Doppler de los Principales Vasos Arteriales PFC = Pruebas Funcionales Cardiológicas; AC y R = Angiografía Cardíaca y Retiniana; RNM = Resonancia Magnética; VFN = Valoración Funcional Neurológica

3.2.4.4.- XANTOMATOSIS CEREBRO-TENDINOSA.

Hemos tratado a una paciente con Xantomatosis Cerebro-Tendinosa por medio de un programa de DF.El programa consiste en una sesión por mes. La valoración al tratamiento con DF, se hace desde el punto de vista bioquímico con determinación de *colestanol* pre y post sesión, y aclaramiento de dicho colestanol en el líquido de filtrado.

Desde el punto de vista clínico la valoración es puramente neurológica.

3.2.5.- ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS (Tabla 5)

Fundamentalmente la utilización de la AFT en las enfermedades dermatológicas son en el Penfigus Vulgaris (PV) y el Penfigoide Bullo (PB). Excepcionalmente la Psoriasis.

TABLA 5.- AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Enfermedad	Técnica	Pacientes	Sesiones	Marcadores
Pénfigus Vulgaris	DF	3	77	Auto-Ac; LD
Penfigoide Bulloso	DF	1	35	Ac-ALMB; L D
Psoriasis	DF	1	23	IgG; LD

DF = Doble Filtración; LD = Lesiones Dérmicas; Ac- ALMB = Anticuerpos contra Alumina Lúcida de la Membrana Basal.

3.2.5.1.- PENFIGO VULGAR

Nosotros tenemos en programa periódico de AFT desde hace 3 años, a 3 pacientes con PV (77 sesiones). El procedimiento aferético es el de DF, y consiste en 3 - 6 sesiones al inicio del tratamiento hasta que remiten las lesiones dérmicas, para posteriormente realizar una sesión cada 15 - 30 días dependiendo de la evolución. El tratamiento es coadyuvante a dosis mínimas de corticoides. Como marcadores a su respuesta están: la evolución de las lesiones dérmicas y nivel de anticuerpos antipénfigo. Hemos realizado inmunofluorescencia indirecta sobre esófago de mono con el líquido del *filtrado* procedente de la Doble Filtración, al inicio del tratamiento y posteriormente, cuando prácticamente habían desaparecido las lesiones dérmicas

3.2.5.2.- PENFIGOIDE BULLOSO

Nosotros hemos tratado a lo largo de tres años 2 pacientes con Penfigoide Bulloso. El procedimiento aferético fue el de DF (35 sesiones). Al inicio del tratamiento, al igual que en el PV, se trataron con 3-6 sesiones hasta que las lesiones remitieron, para

posteriormente pasar a un ritmo periódico de una sesión por mes. Los marcadores a la respuesta fueron la evolución de las lesiones dérmicas y el nivel de IgG. También se utilizó la inmunofluorescencia indirecta, sobre esófago de mono del líquido del filtrado obtenido del tratamiento con DF.

3.2.5.3.- PSORIASIS

Nosotros hemos tratado a un paciente con Psoriasis que padecía una intensa y grave eritrodermia, resistente a todo tipo de tratamiento. El procedimiento utilizado ha sido la PF, 23 sesiones en 4 ciclos a lo largo de un año. Como marcadores a la respuesta fueron las lesiones dérmicas y nivel de IgG.

3.2.6.- ENFERMEDADES REUMÁTICAS (TABLA 6)

Únicamente haremos referencia aquí a la Artritis Reumatoide y a la Esclerodermia ya que las otras enfermedades como el LES, y la Crioglobulinemia fueron descritas en el apartado de enfermedades renales.

TABLA 6.- AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Enfermedad	Técnica	Pacientes	Sesiones	Marcadores
Esclerodermia	PF	2	12	Clínica
Artri.Reumatoide	IADS	5	30	IgG; Fac.R;EFR
LES	PF	10	54	FR, ANA, Anti:
	IADS	2	12	DNA, Ro, La, Sm, RNP, Jo-1
Crioglobulinemia	PF	10	80	FR,Crioto,VHC

PF = Plasmaferesis; IADS = Inmunoadsorción; EFR = Escala Funcional Reumatologica

3.2.6.1.- ESCLERODERMIA Y ARTRITIS REUMATOIDE.

Nosotros hemos tratado dos pacientes con PF (12 sesiones) como tratamiento coadyubante al tratamiento base con prednisona y ciclofosfamida. Como marcadores utilizamos la evolución de las lesiones dérmicas. Dentro de nuestro programa de Aferesis Terapéutica, 5 pacientes diagnosticados de AR y en una fase aguda, han sido tratados con IADS (30 sesiones). Cada paciente recibía un tratamiento de IADS de 6 sesiones en días alternos. Su valoración a la respuesta fue hecha al finalizar el tratamiento a los 15 días, al mes, a los 6 meses y cada año. Como parámetros analíticos se llevaron a cabo toda la valoración de inmunoglobulinas y complemento e inmunocomplejos circulantes así como la determinación de factor reumatoide, y desde el punto de vista clínico se valoró según la escala funcional de la Artritis Reumatoide.

RESULTADOS

4.- RESULTADOS

4.1.- TECNICA

En la Tabla 7 se representa los diferentes procedimientos aféreticos, el número de pacientes y sesiones que componen el programa de Aferesis Terapéutica. Dado que todos ellos tienen de común la Plasmaseparación, los resultados derivados de la técnica serán referidos principalmente a ella. Los dividiremos en diferentes apartados:

4.1.1.- ACCESOS VASCULARES

En la Figura 4 se muestran los diferentes accesos vasculares utilizados para llevar a cabo los diferentes procedimientos de AT. Por FAV se han hecho 1086 (43,2%) Circulaciones Extracorpóreas (CE); por vía femoral 845 CE (33,7%); por vía subclavia 98 CE (3,9%) y por vía yugular 52 CE (2,1%). Debido al número creciente de pacientes tratados con AT, procedentes de diferentes especialidades y con la finalidad de hacer de esta modalidad terapéutica, una técnica fácil, con escasas complicaciones y de tipo ambulatorio, en enero de 1992, comenzamos a utilizar la punción de la *arteria radial* como vía arterial y la vena cefálica o basilica del antebrazo, como vía venosa para llevar a cabo la CE. Desde entonces se han realizado 349 sesiones por esta vía, lo que representa el 13,9% del total del programa de AT y el 60% desde que la iniciamos. Por vía profunda permanente utilizando Permacat se han realizado por vía subclavia 13 sesiones (0,5%) y femoral 68 sesiones (2,7%). Cualquiera de los accesos utilizados aportaron un flujo de sangre (94,5 - 120 ml/min) y un flujo de plasma (27,5 - 29,6 ml/min) adecuados para cualquiera de los procedimientos terapéuticos utilizados. Los resultados medios se muestran en la Figura 5 y Tabla 8.

4.1.2.- CONSTANTES HEMODINÁMICAS. HEMOGRAMA Y ESTUDIO DE COAGULACIÓN

Ni la Tensión Arterial, ni el Pulso ni Temperatura variaron pre y post sesión, como muestra la Figura 6. Se aprecia un incremento significativo ($p < 0.01$) de los

TABLA 7 .- PROCEDIMIENTOS AFERETICOS, NUMERO DE PACIENTES Y SESIONES

<u>AFERESIS</u>	<u>PACIENTES</u>	<u>SESIONES</u>
PLASMAFERESIS	206	1220
INMUNOADSORCION	68	500
DOBLE FILTRACION	25	480
PLASMADSORCION	12	205
	311	2405

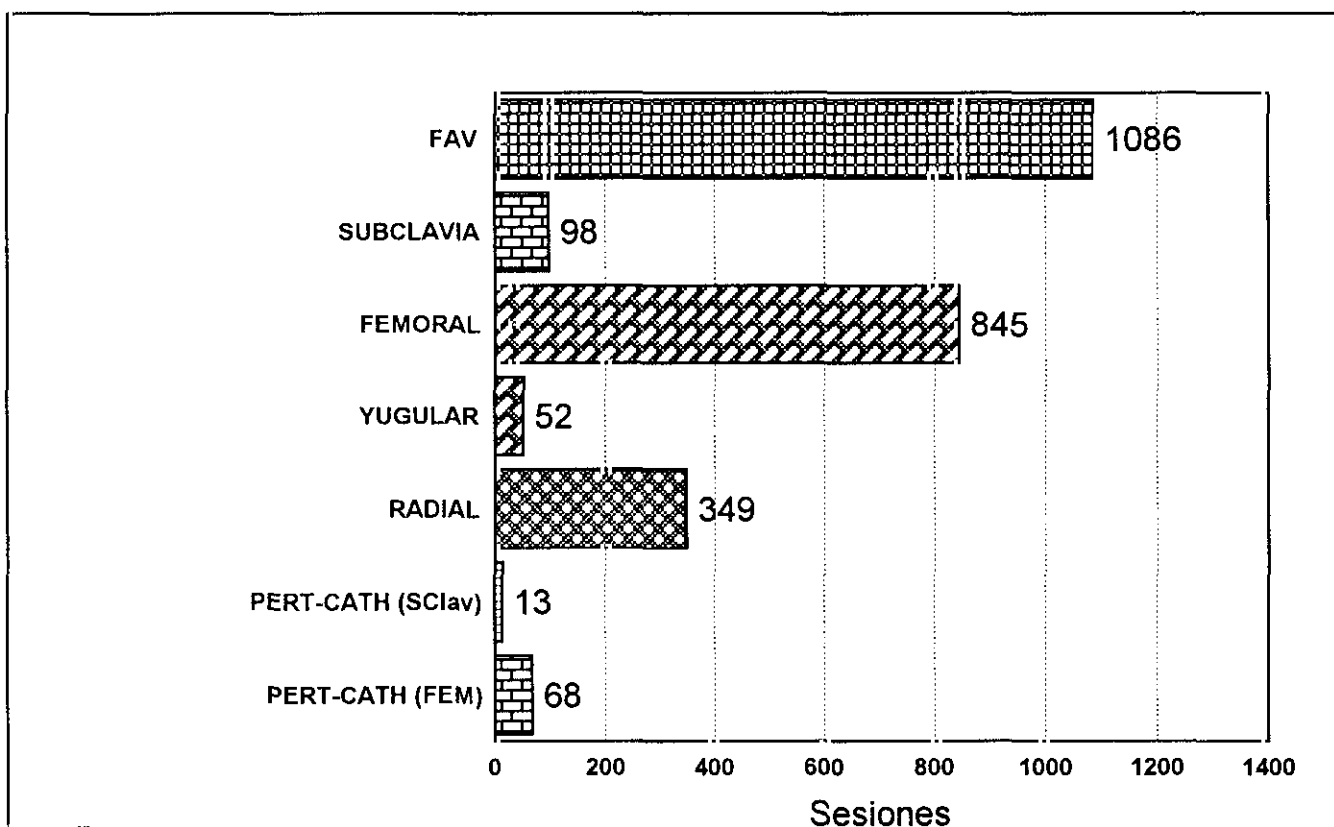


Fig. 4.- Accesos vasculares utilizados en la Aféresis Terapéutica

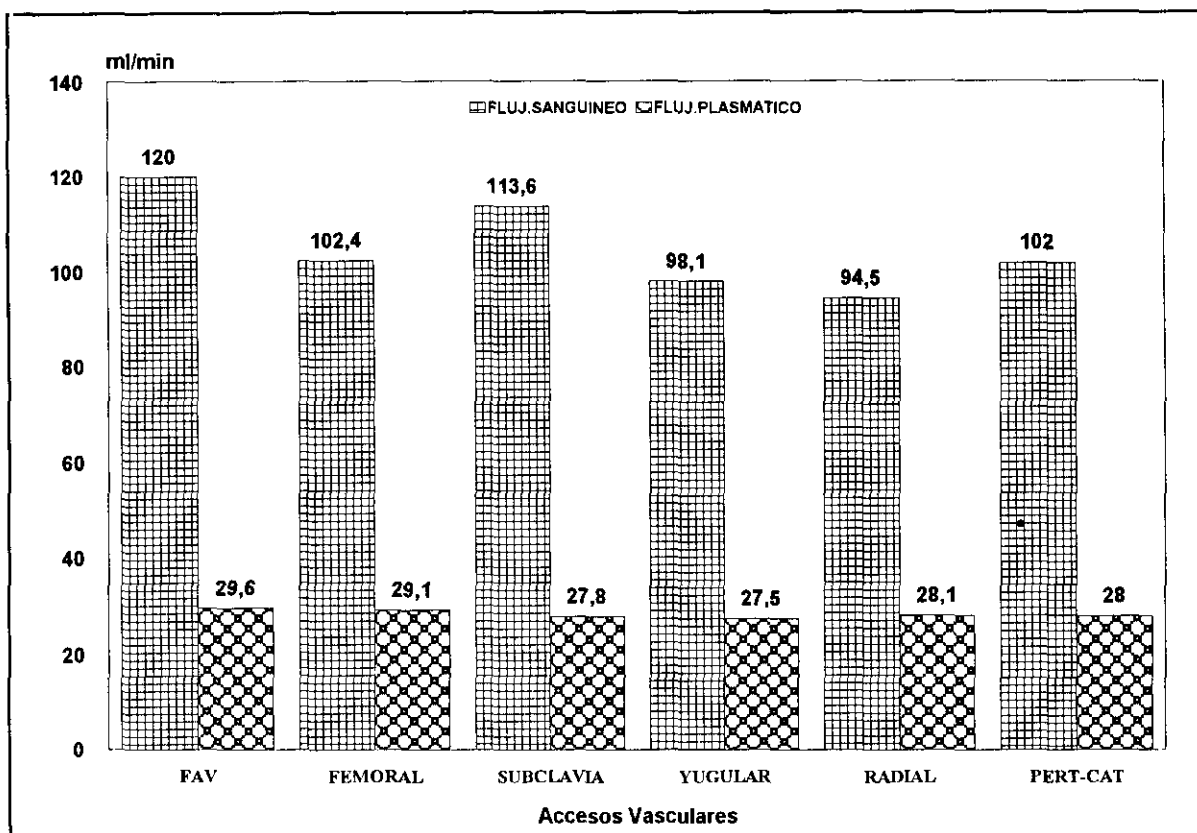


Fig. 5.- Flujos Medios de Sangre y Plasma proporcionado por los diferentes Accesos Vasculares

TABLA 8.- VALORES MEDIOS DE LOS PRINCIPALES PARAMETROS TÉCNICOS EN EL PROGRAMA DE AFERESIS TERAPÉUTICA

FLUJO SANGRE	106.7 ml/min
FLUJO PLASMA	29.54 ml/min
PRESION VENOSA	78.3 mmHg
VOLUMEN PLASMA	2592.7 ml.
HEPARINA	42.56 mg
DURACION	2.05 horas

leucocitos y menos del *Hcto.*, achacable a la hemoconcentración que la PS conlleva. Sin embargo, este hecho es transitorio (horas) ya que no hay variaciones significativas con los valores pre- sesión, comprobado a lo largo de sesiones diarias continuas. La Plasmaseparación hace descender las cifras de *fibrinógeno* y la *actividad de protrombina* pre y post sesión también de forma transitoria. (Figura 7) Nunca se inició una sesión de AT si la cifra de fibrinógeno era inferior a 100 mg/dl. Solo en mínimas ocasiones hubo que posponer dicho tratamiento 24 horas por dicha causa.

4.1.3.-INMUNOGLOBULINAS Y COMPLEMENTO

El efecto que sobre las Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y Complemento (C3,C4yCH100) tiene la AT depende indudablemente del tipo de proceso utilizado. La PF y la IADS son los principales procesos aferéticos, que actúan directamente sobre ellas, siendo claramente significativo ($p < 0.001$) el descenso de sus valores pre y post sesión como se muestra en la Figura 8. Sin embargo, y ahí radica la diferencia entre ambos procesos, mientras la Plasmaféresis desciende significativamente todas sus fracciones al final de un tratamiento de 6 sesiones, la Inmunoadsorción únicamente es selectivamente significativa para la IgG ($p < 0.01$), mientras que el resto de las Inmunoglobulinas (IgA e IgM) no varían al final de dicho tratamiento como muestra la Figura 9. También existe un descenso con la técnica de DF, pero este no es significativo. Con la PLASADS no existe ninguna variación pre y post sesión como debía de esperarse. En las Figuras 10 y 11 se muestran las variaciones del Complemento, también a lo largo de un tratamiento de 6 sesiones de Aferesis y en relación al procedimiento aferético utilizado. El efecto máximo de Plasmaféresis e Inmunoadsorción se obtiene en a lo largo de las 6-7 primeras sesiones, como queda reflejado en la Figura 12, donde se muestran el valor de las distintas Inmunoglobulinas y fracciones del Complemento a lo largo de 17 sesiones de IADS consecutivas.

4.1.4.- COMPLICACIONES

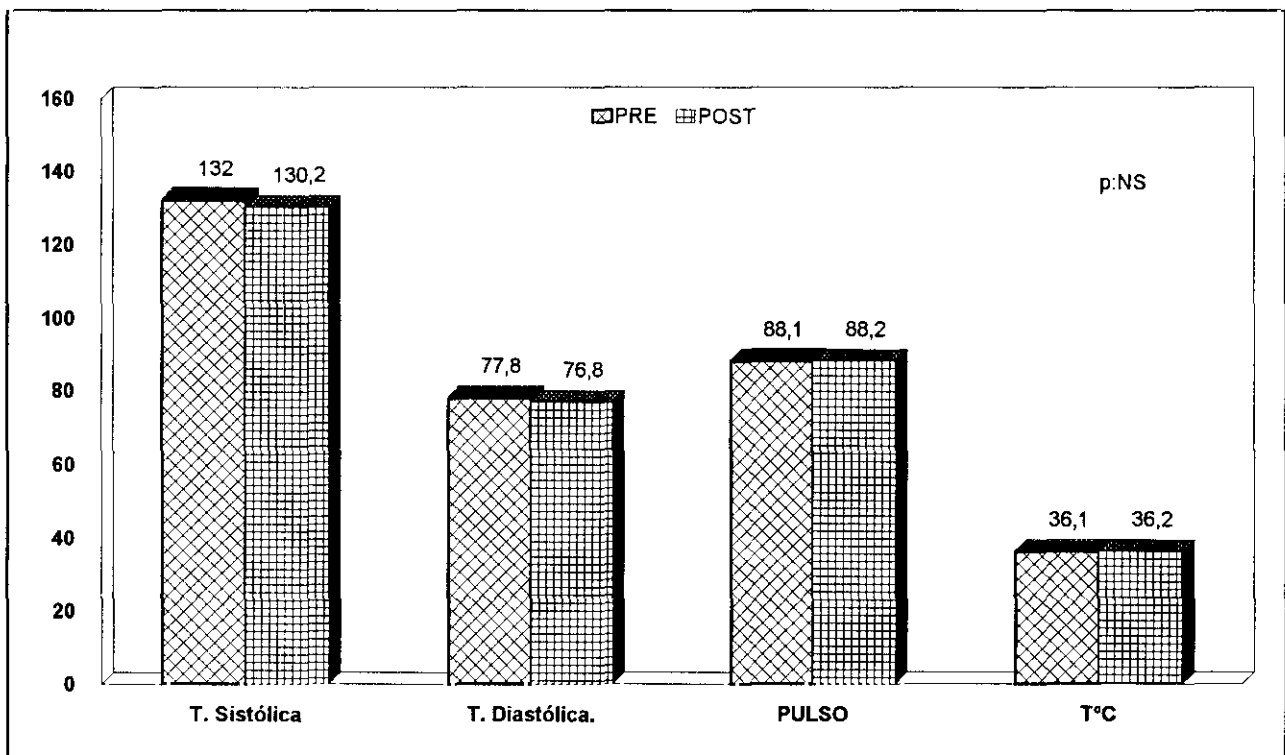


Fig. 6.- Variaciones medias de la Tensión Arterial, Pulso y Temperatura en relación a pre y post Sesión de Aféresis

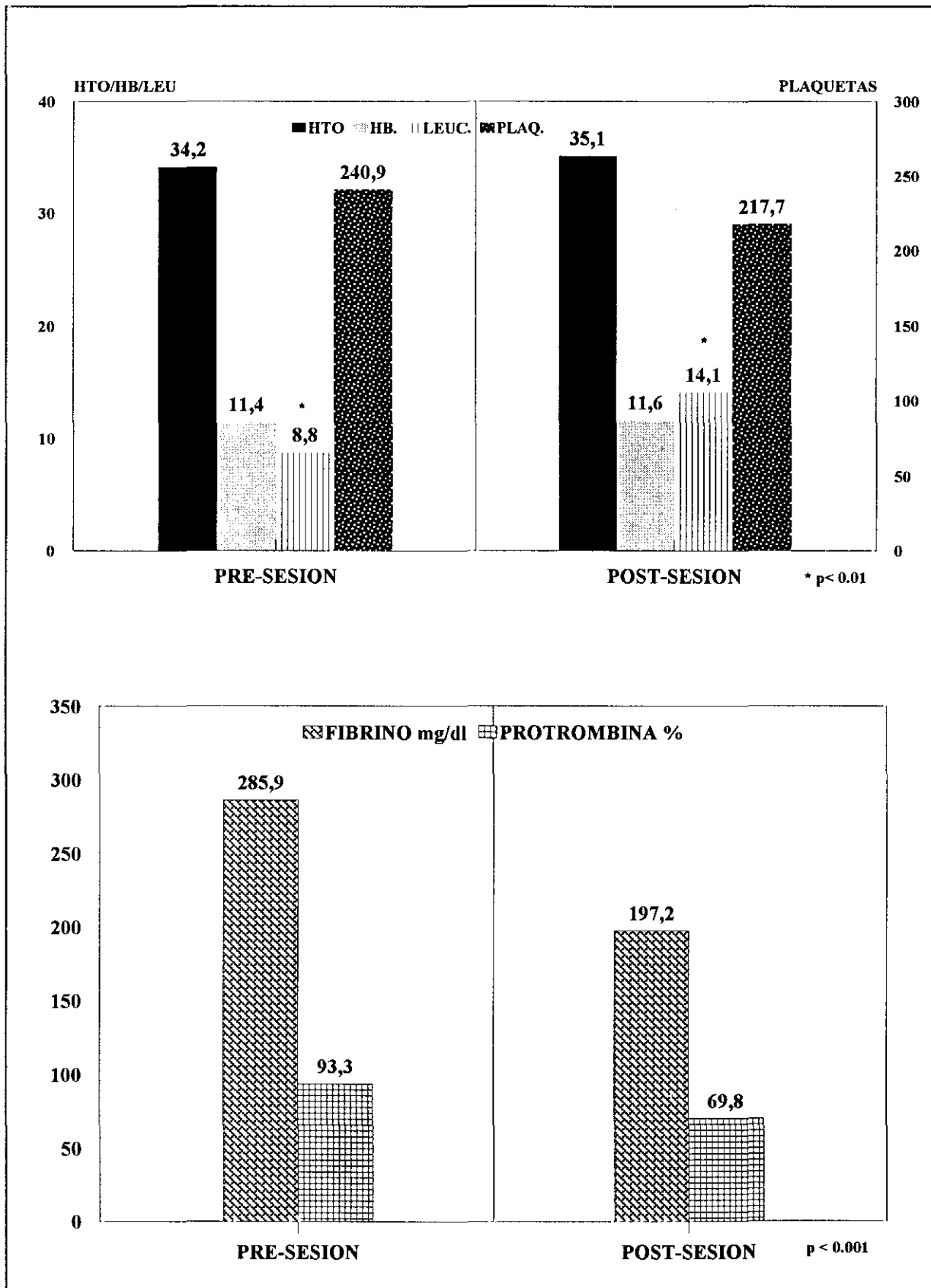


Fig. 7.- Variaciones medias de los parametros hematológicos y factores de coagulación

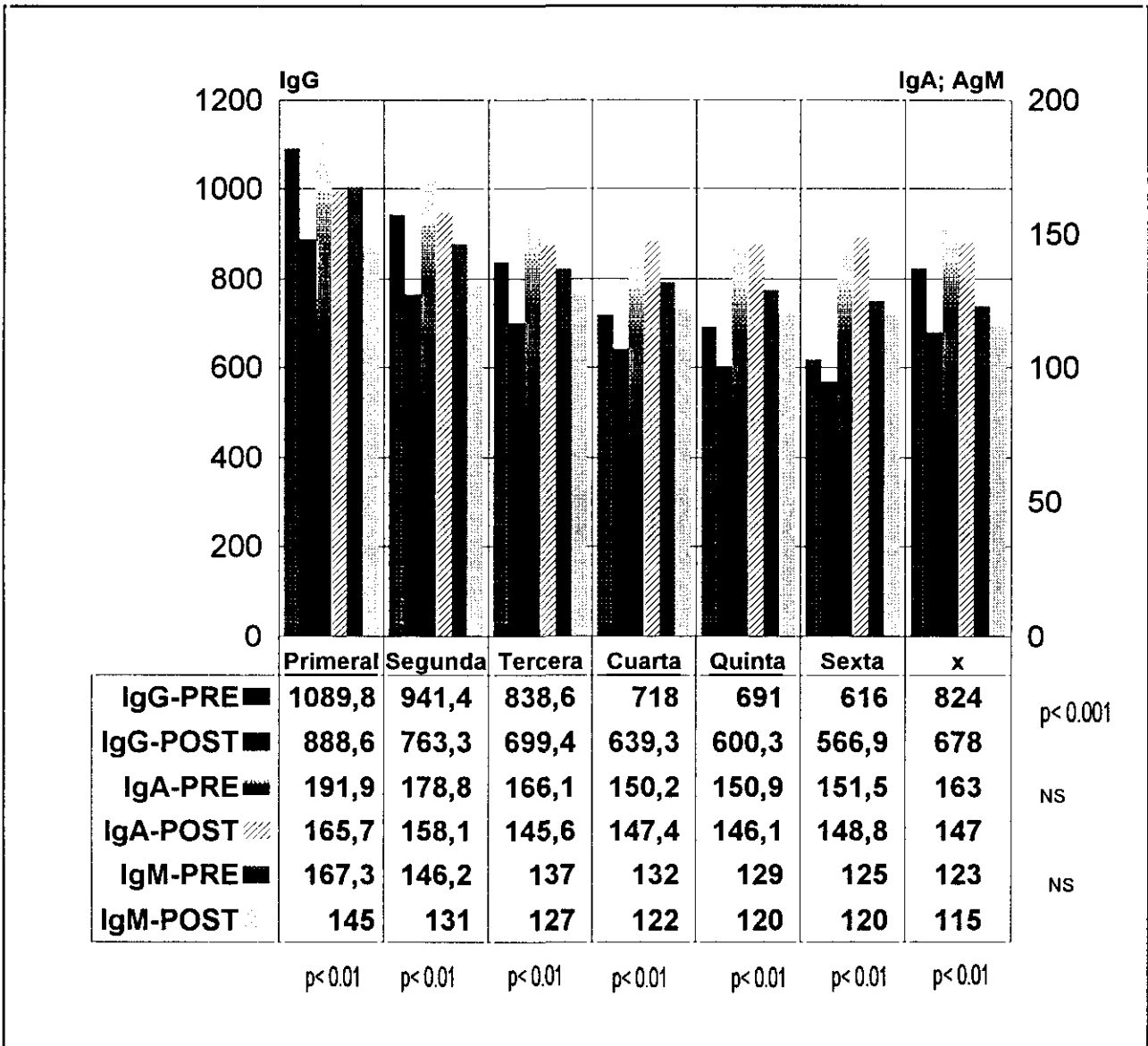


Fig. 8. - Valor de las Inmunoglobulinas a lo largo de 6 sesiones de Inmunoadsorción

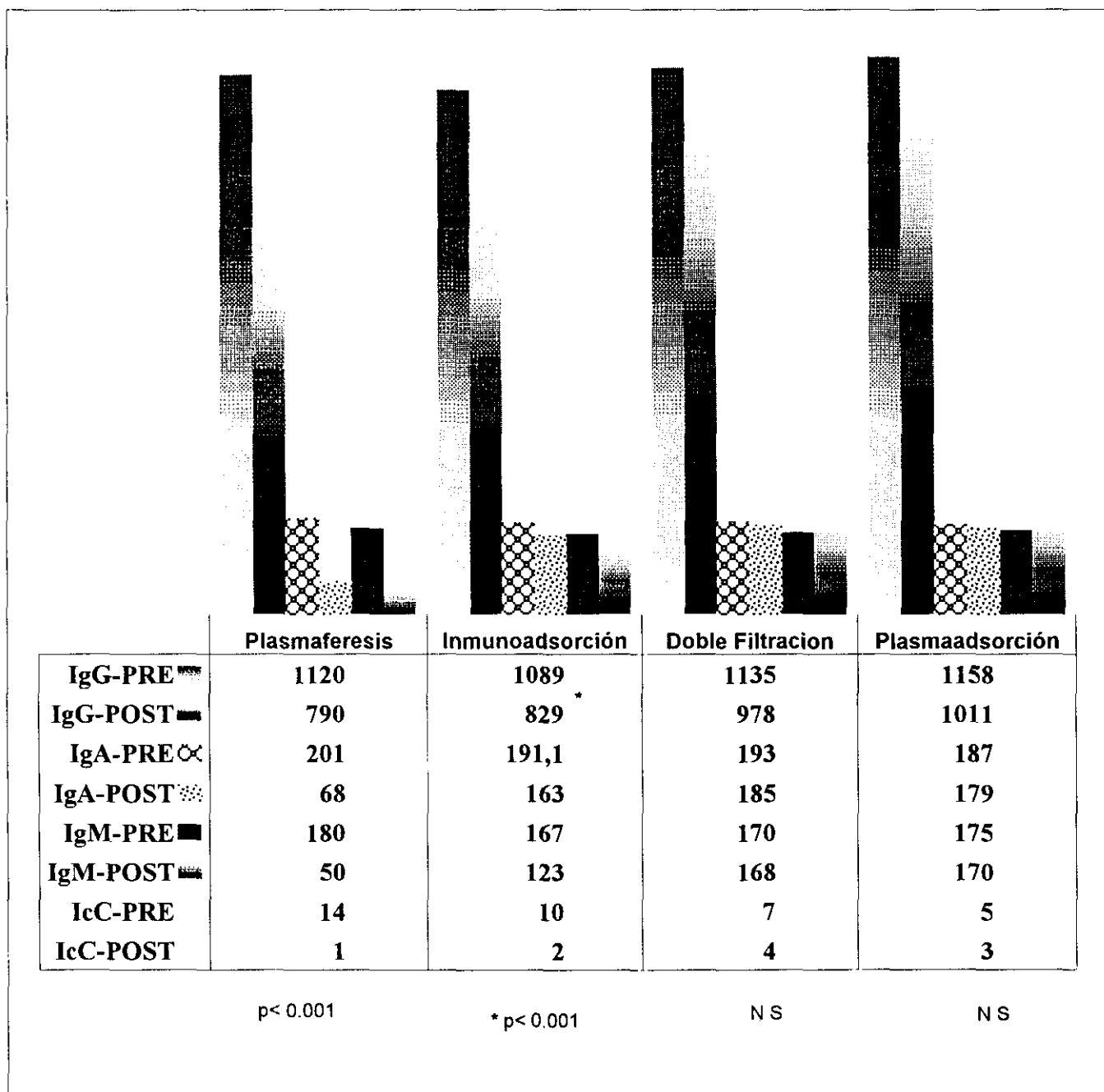


Fig. 9.- Valor de las Inmunoglobulinas según el técnica utilizada

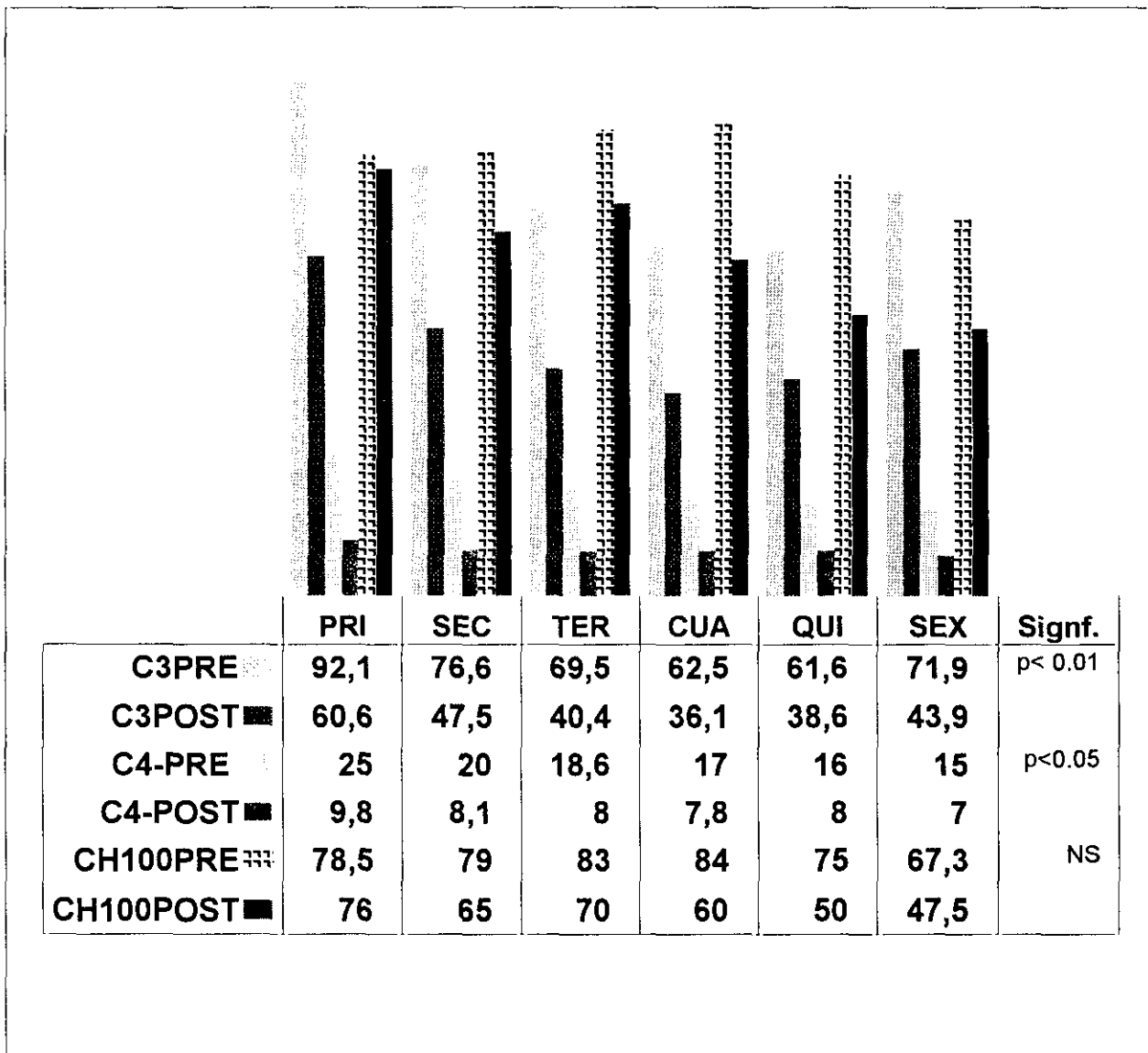


Fig. 10.- Variaciones de las diferentes fracciones del Complemento a lo largo de un tratamiento de *Imunoadsorción* (seis sesiones)

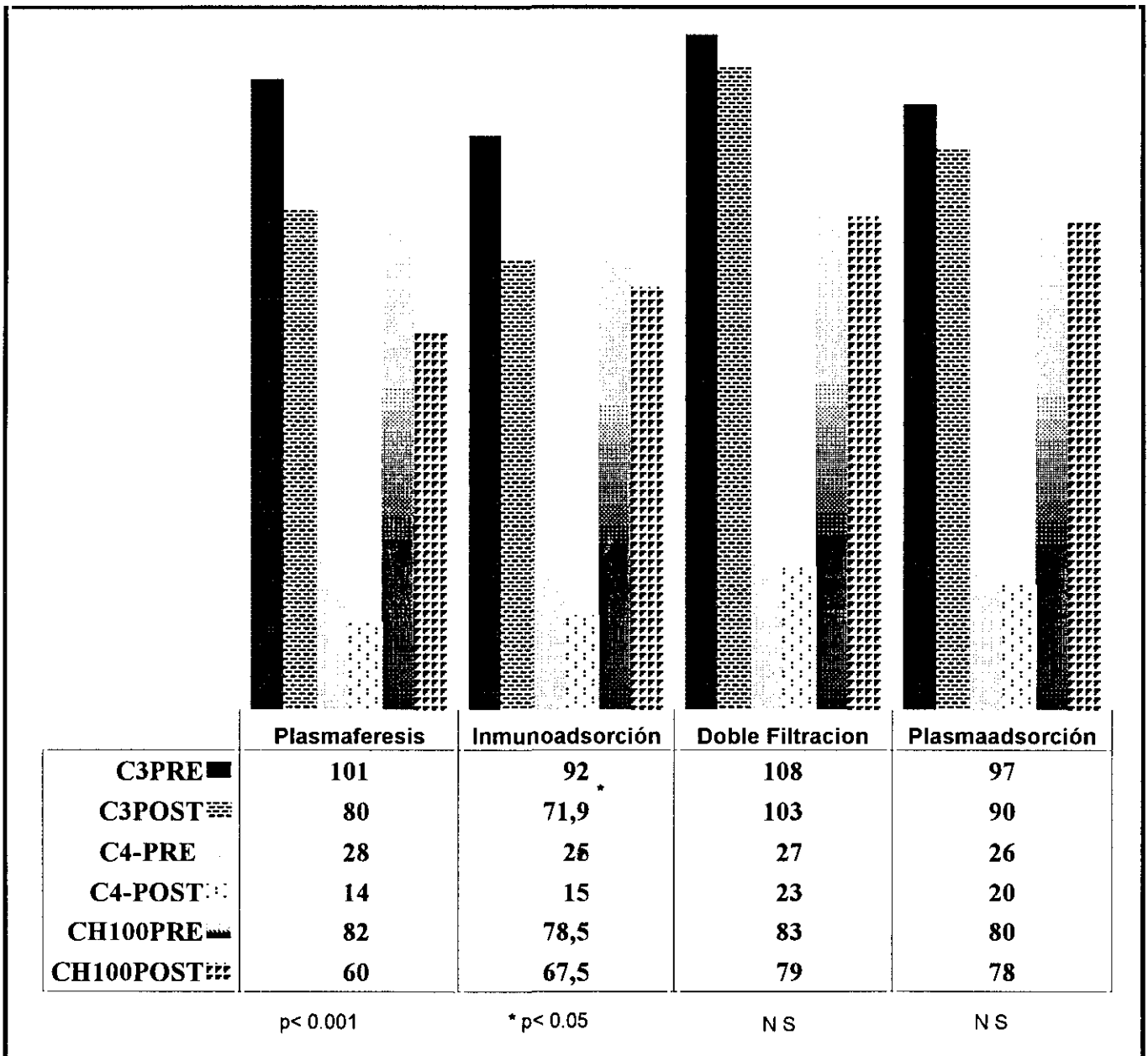


Fig. 11.- Valor de las Inmunoglobulinas según el técnica utilizada

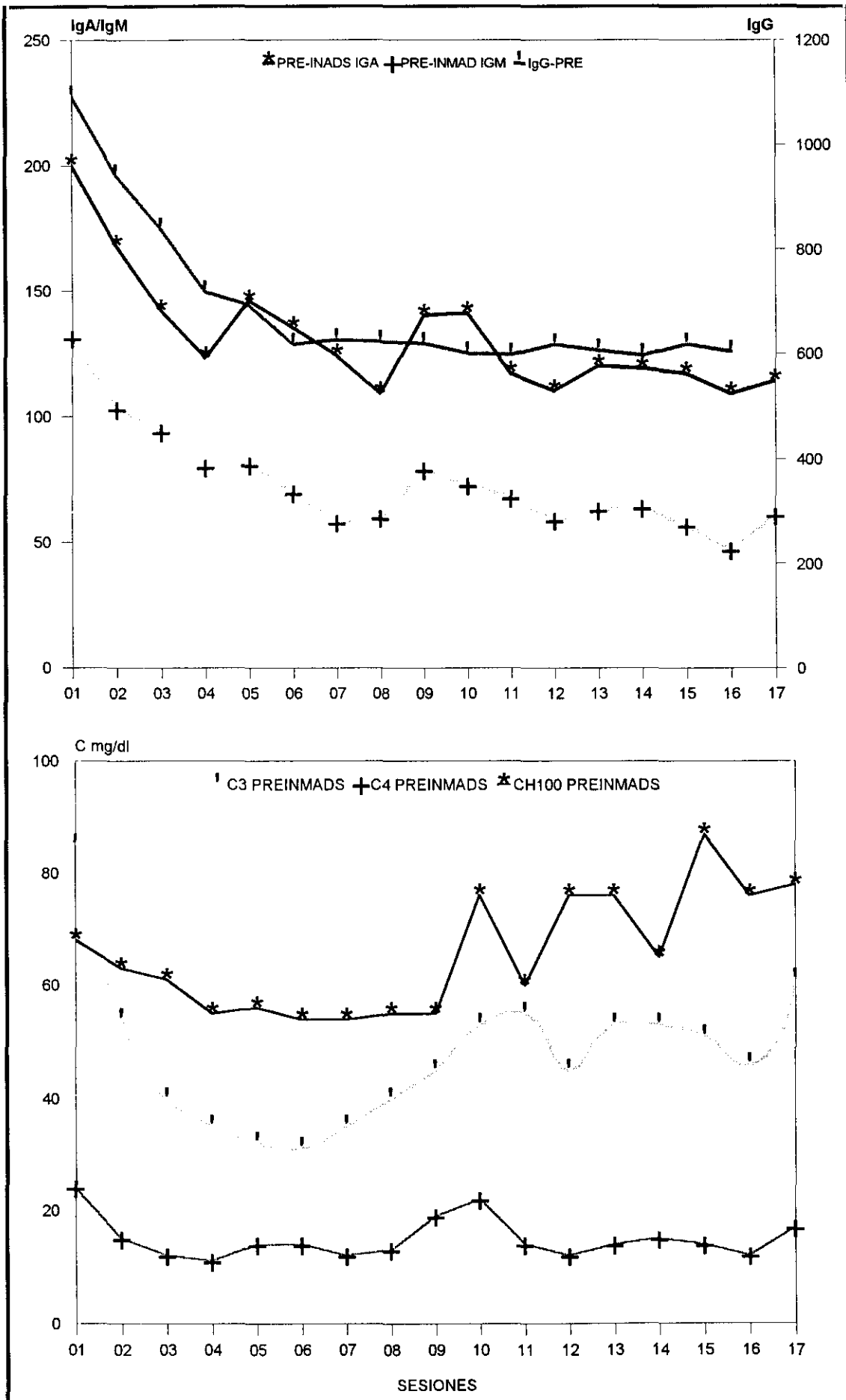


Fig.12.- Valor de las distintas Inmunoglobulinas y fracciones de del Complemento a lo largo de 17 sesiones de Inmunoadsorción

De nuestra experiencia, podemos decir, que la AT, en cualquiera de sus modalidades es un procedimiento de fácil manejo, en personal especializado en Nefrología y que carece prácticamente de complicaciones serias. De las 2405 sesiones de AT, las complicaciones que hemos tenido han sido: a) respecto al *acceso vascular* : una tromboflebitis profunda en miembro inferior secundaria a la canalización de femoral y dos hematomas de grado medio, ambos también de miembros inferiores. Estas complicaciones se recuperaron sin secuelas. De los 14 pacientes incluidos en programa periódico de AT con FAV, solamente en tres existió trombosis de la misma a los 2-3 meses de funcionamiento, que se reparó sin complicaciones. b) respecto a la *propia técnica*: hipofibrinogenemia transitoria que no impidió en ningún caso interrumpir el tratamiento de AT. Solo en un caso se suspendió el procedimiento por hipotensión severa en una paciente con cardiopatía grave previa. c) con respecto al *líquido de sustitución*, tuvimos la única complicación grave y fue la muerte súbita de una paciente por edema agudo de pulmón, de etiología desconocida, no relacionada con sobrecarga de volumen y que probablemente fuera de origen inmunológico, al utilizar PFC como un líquido de reposición. Debido a ello, actualmente únicamente utilizamos plasma fresco como líquido de sustitución en la PTT.

En resumen, pues, las complicaciones fueron extremadamente raras (menor de 0.1%) y generalmente banales, por lo que podemos afirmar que no existió ninguna contraindicación absoluta para la práctica de esta técnica terapéutica.

4.2.- PACIENTES

4.2.1.- ENFERMEDADES RENALES

La Tabla 9, muestra los resultados de las distintas enfermedades renales que han sido tratadas con AT. Estas son:

4.2.1.1.- GLOMERULONEFRITIS RAPIDAMENTE PROGRESIVA (NO ANTI

GBM).

De los 18 pacientes tratados 8 (44% de ellos) pueden considerarse que respondieron al tratamiento con PF, al estabilizarse o mejorar la función renal. Estos fueron 1 idiopática; 3 L.E., 2 por hipersensibilidad y 2 por crioglobulinemia. Los que respondieron tenían en común padecer una oligoanuria e insuficiencia renal aguda con cifras de Crp > 7 mg/dl. El resto tenía un fallo renal terminal irreversible.

4.2.1.2.- GLOMERULONEFRITIS POR ANTICUERPOS ANTI-MEMBRANA BASAL (GN ANTI-MB)

En nuestra experiencia hemos tratado dos pacientes con Síndrome de Goodpasture con severa afectación renal obteniendo buena respuesta para la hemorragia pulmonar pero no así para función renal, pues los dos pacientes terminaron en diálisis.

4.2.1.3. -NEFRITIS LÚPICA.

En nuestro programa de AFT, hemos tratado a lo largo de todo este tiempo 12 pacientes portadores de LES. No podemos aportar ninguna conclusión, ya que el grupo era muy heterogéneo, con distinto grado de afectación renal y la indicación de la PF ha sido principalmente por otras complicaciones acompañantes tales como PTT y afectación del sistema nervioso central. Con PF fueron tratados 10 pacientes (54 sesiones) y con IADS 2 pacientes (12 sesiones), obteniendo buena respuesta para las complicaciones extra-renales pero no tan buena para las renales. La IADS fue muy bien tolerada pero con solo dos casos no podemos sacar ninguna conclusión. Actualmente somos más rígidos en plantearnos la indicación de la PF, y lo hacemos de acuerdo a los puntos anteriormente mencionados.

TABLA 9.- AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES RENALES

Enfermedad	Técnica	Tratamiento Inmusupres Concomitante	Sesiones	Beneficio de la Aféresis	Categoría ASFA
GMRP	PF	SI	6 a 24	Escaso. Solo potencial beneficio en formas severas	II
GN anti-MB	PF	SI	6 a 24	Beneficioso	I
Nefritis Lúpica	PF	SI	6 a 12	Escaso o Nulo	II
Crioglobulinemi	PF	SI	4 a 228	Beneficioso	I
Nefropatía IgA	PF	SI	6 a 18	Dudoso	II
Mieloma	PF	SI	3 a 12	Dudoso	II
PTT/SUH	PF	SI	3 a 36	Beneficioso	I/II
Hiperinm - HLA	IADS	SI	9 a 51	Beneficioso	I
Rechazo Vascular	PF	SI	6 a 9	Solo Beneficioso en Endov. Aguda	IV/II
Recidiva de GN	IADS/PF	SI	6 a 18	Dudoso en GNSF	III

PF = Plasmaferesis; IADS = Inmunoadsorción; ASFA = American Society of Apheresis

4.2.1.4.- CRIOGLOBULINEMIAS

De los 10 pacientes tratados, en la mayoría de ellos, la indicación de la PF, no fue por la nefropatía si no por por afectaciones extra-renales, principalmente lesiones vasculares dérmicas, con muy buena respuesta en la mayoría de los casos. La respuesta no fue tan satisfactoria en crioglobulinemias asociadas a hepatopatías. Recientemente en tres pacientes con crioglobulinemia secundaria a HVC hemos administrado alfa-Interferon sin poder aún concluir ningún resultado.

4.2.1.5.- NEFROPATÍA IGA

En el paciente trasplantado que había desarrollado un empeoramiento agudo de la función renal con síndrome nefrítico por recidiva de su nefropatía IgA y que fue tratado con 6 sesiones de PF la mejoría fue transitoria, pues retornó a su función renal previa, y mismo grado de proteinuria poco después de suspender las sesiones de PF

4.2.1.6.- MIELOMA

Nosotros hemos tratado con PF a 7 pacientes con nefropatía por mieloma. En 4 de ellos presentaban una insuficiencia renal aguda severa (Crp > 6mg/dl) y la respuesta fue francamente satisfactoria descendiendo la cifra de creatinina niveles prácticamente normales (Crp < 2mg/dl). Sin embargo en los otros tres restantes, que presentaban una afectación renal de larga evolución ambos terminaron en diálisis.

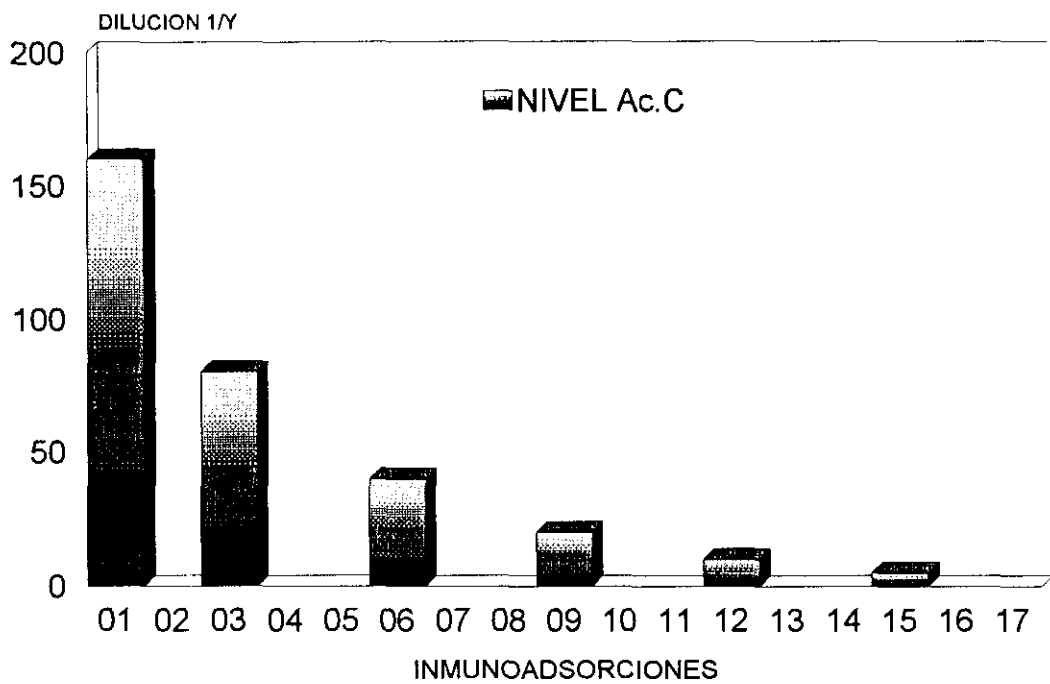
4.2.1.7.-PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT) Y SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO (SUH)

De los 11 pacientes portadores de PTT, en nueve, el tratamiento fue eficaz con 6 sesiones y en dos hubo que hacer más de 25 sesiones: en un paciente con PTT asociado a un LES se realizaron 36 sesiones en tres ciclos diferentes, a lo largo de dos meses y en otra paciente con PTT secundaria a infección digestiva 27 sesiones, en dos ciclos. La respuesta de la PTT a la PF fue muy favorable en todos los casos.

4.2.1.8.- TRASPLANTE RENAL

4.2.1.8.1.-.-Hipersensibilidad Anti-HLA

De los tres pacientes Hipersensibilizados con anticuerpos anti- HLA, fueron tratados con 70 sesiones de IADS, de las cuales 51 de ellas se llevaron a cabo solamente en un paciente a lo largo de un año, en tres ciclos, separados por



**TITULO DE POSITIVIDAD DE Ac-C
INMUNOADSORCION**

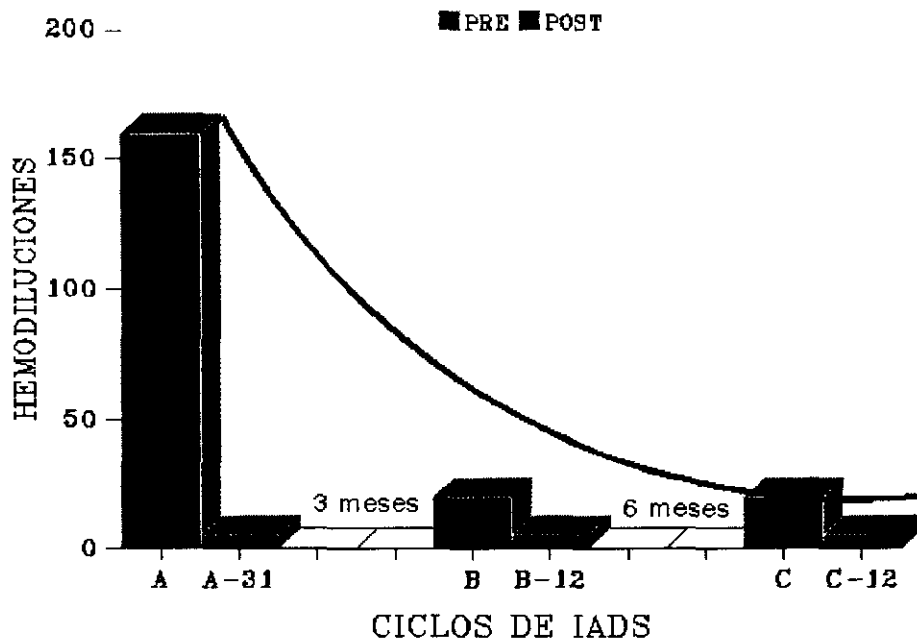


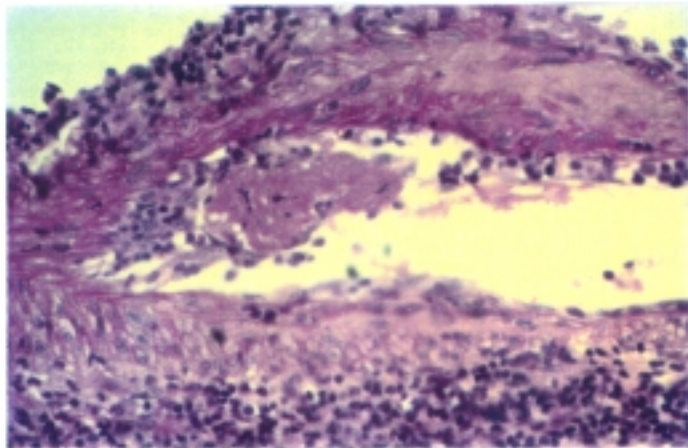
Fig.13.- Efecto de la Inmunoadsorción sobre el Título de Ac.Circulantes Anti-HLA en pacientes Hipersensibilizados

tres y seis meses, como se muestra en la Figura 13. El título de Ac-HLA muy elevado (dilución superior a 1/160) descendió sorprendentemente a la dilución de 1/5 a las 12 sesiones de IADS. El tratamiento de mantenimiento fue unicamentamente Ciclofosfamida a dosis mínima de 1mg/Kgr durante una semana y Prednisona 10 mg/día. Se comprobó y esto es un hecho muy importante, que no existía resíntesis significativa de dichos anticuerpos circulantes a los tres y seis meses del descanso de IADS. En dos de estos paciente se consiguió que la prueba cruzada fuera negativa y trasplantarlos a la 7 y 12 sesiones de IADS, con muy buenas resultados.

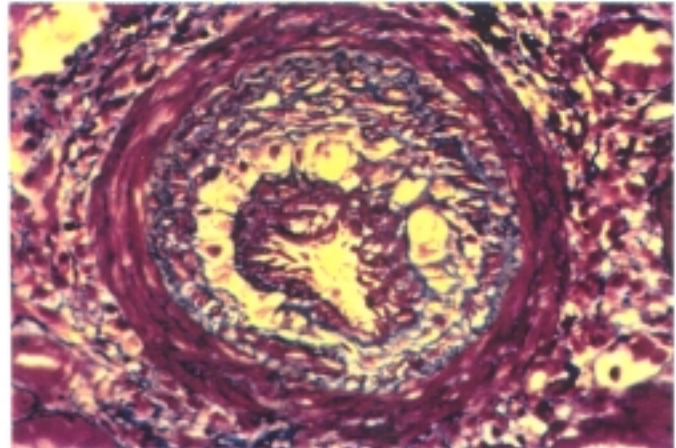
4.2.1.8.2.- Rechazo vascular agudo

De las 1220 PF llevadas a cabo hasta la actualidad, 596 fueron realizadas en 96 pacientes trasplantados renales portadores de un rechazo vascular agudo (RVA). En el período comprendido entre 1982 y 1985, fueron tratados 30 pacientes portadores de un RVA con 180 sesiones de PF. Todos ellos fueron diagnosticados histológicamente de RVA pero sin clasificar sus lesiones vasculares. La respuesta al tratamiento con PF, fue del 36%. Sin embargo, a partir de 1986, se comenzó a clasificar histologicamente el RVA en los *tres tipos diferentes*, Tipo I, II y III, ya definidos en el apartado de material y métodos, dependiendo de sus lesiones vasculares. (Figura 14).

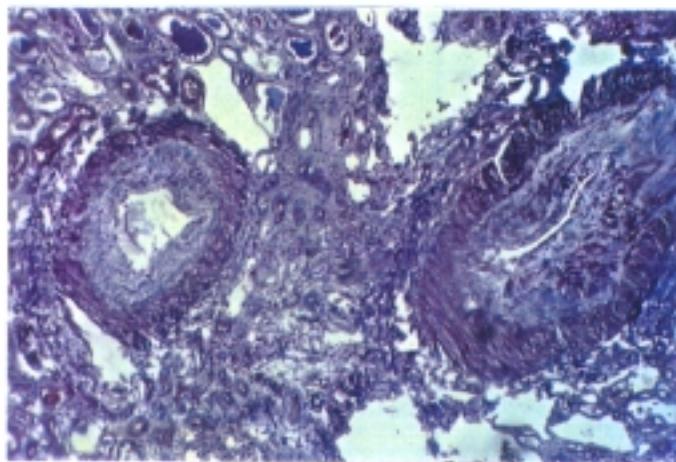
Desde entonces hasta la actualidad 57 pacientes trasplantados han sido tratados con 366 sesiones de PF. En 28 pacientes, con RVA Tipo I, les fueron practicadas 168 PF obteniéndose una remisión completa, desde el punto de vista histológico, del 65%, una remisión parcial del 31% y progresando a la lesión irreversible el 4,1%. Tipo II la respuesta con remisión completa fue solo del 7% y parcial del 48% en los 16 pacientes tratados con 96 sesiones de PF. Cuando el RVA, era de Tipo III, de 11 pacientes tratados con 66 PF, la remisión completa y parcial fue del 0% con una progresión del 100% a la lesión irreversible.



Tipo I.- Endovasculitis Aguda



Tipo II.- Edema Mucoide



Tipo III.- Fibrosis Intimal

Figura 14 .- Diferentes tipos histológicos de Rechazo Vascular Agudo tratados con Plasmaféresis.

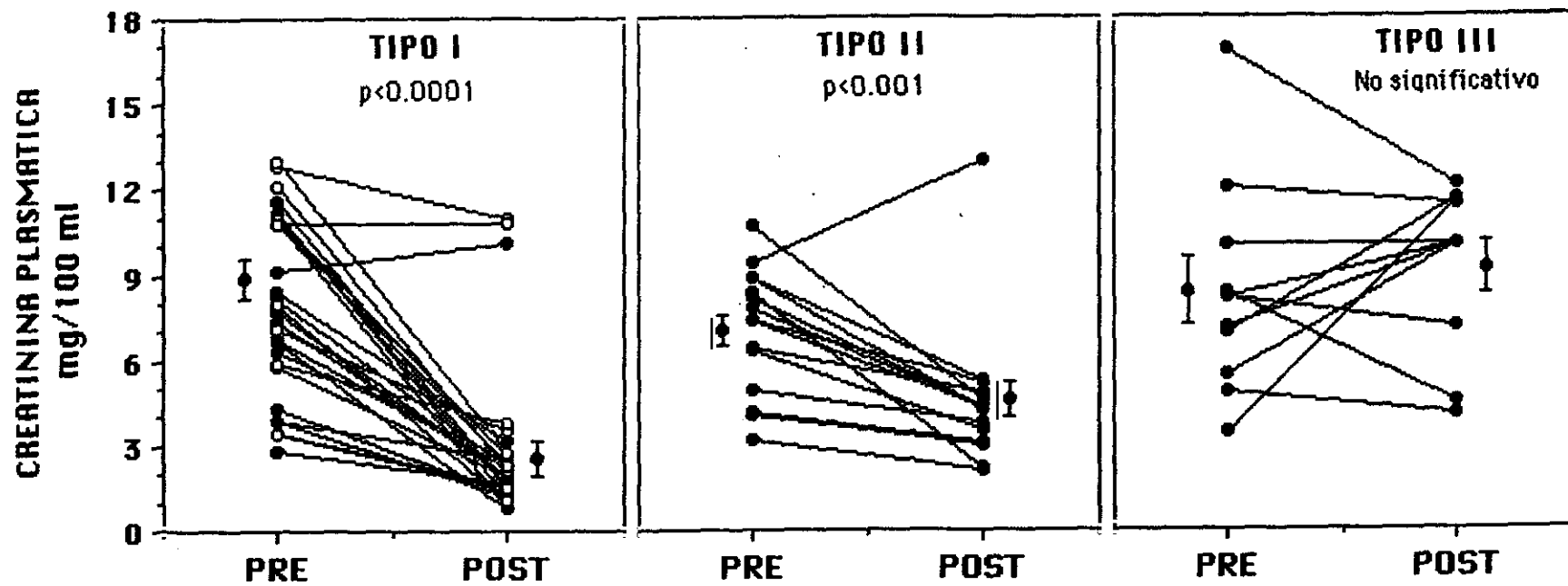


Fig. 15.- Variaciones de la Creatinina plasmática en respuesta al tratamiento con Plasmaferesis según el Tipo histológico de rechazo vascular

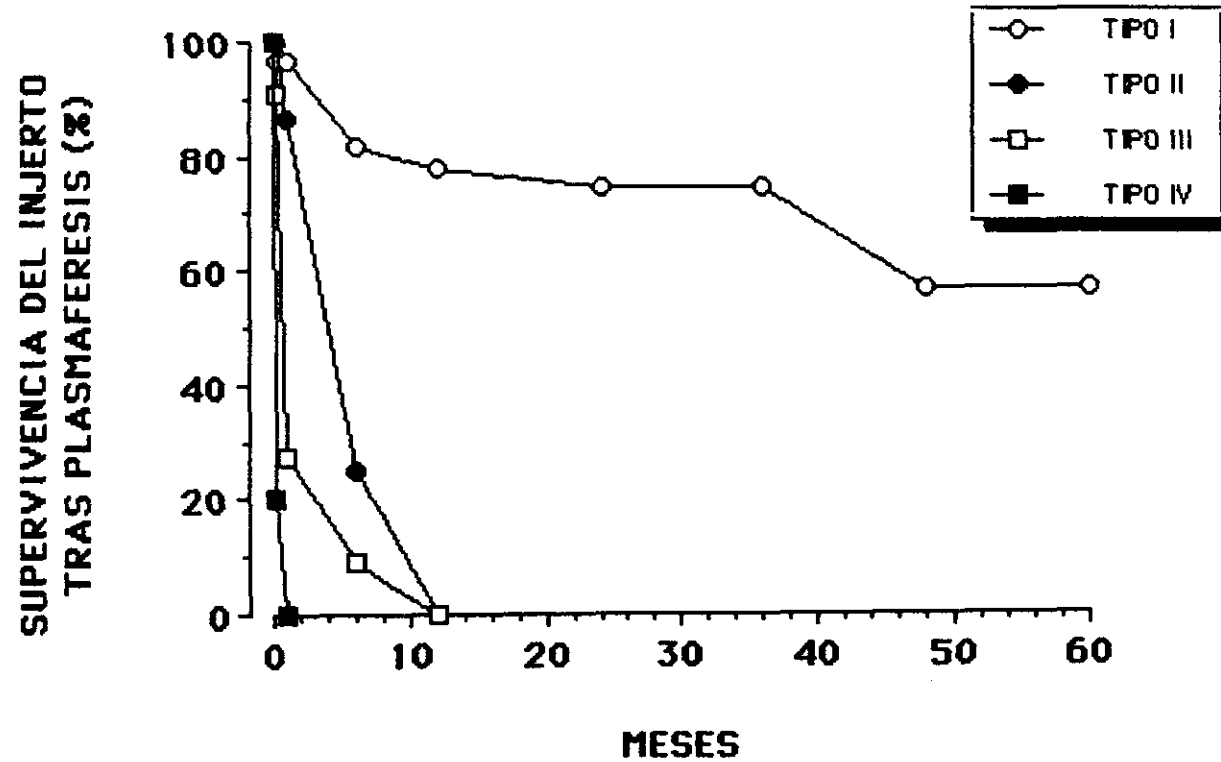


Fig. 16.- Supervivencia del injerto renal despues del tratamiento con Plasmaferesis en relacion con el tipo histológico de rechazo vascular.

La respuesta al tratamiento con PF, era estadísticamente significativa dependiendo del tipo de RVA. (Figura 15). Estas diferentes respuestas al tratamiento son estadísticamente muy significativas ($p < 0.0001$). Es muy importante reseñar, que la supervivencia actuarial del injerto de tipo I fue del 82% a los dos años y del 63% a los cuatro años. Por el contrario todos los paciente de los dos grupos restantes, tipo II y tipo III, regresaron a programas de diálisis antes de los 10 meses, siendo el 80% dentro de los tres primeros.(Figura 16). Encontramos como factores de mal pronóstico y por lo tanto, más frecuentes en los grupos del tipo II y III: una mayor edad, heterogrupo sanguíneo, tener tres o más incompatibilidades en el sistema HLA, diagnóstico tardío y estar en tratamiento con Ciclosporina.

4.2.1.8.3.-- RECIDIVA DE GLOMERULONEFRITIS POST-TRASPLANTE RENAL.

De los tres pacientes tratados por presentar un Síndrome Nefrótico secundario a recidiva de un Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria post-trasplante renal, el primer caso el de un paciente con un primer Tx renal en el cual se hizo PF(6 sesiones), produciéndose remisión de la proteinuria y conservando una función renal normal despues de once años. El segundo paciente, con un tercer Tx renal, había perdido los dos Tx previos por recidiva de GSFS. Se trató con 2 ciclos de PF (10 sesiones) mejorando la proteinuria de 14g/d a 3g/d, siendo la Crp de 1.5mg/dl. Por persistir proteinuria se inicia un programa de IADS con fenilalanina (1 sesión/semana) durante 50 días, en los cuales la función renal y la proteinuria permanecen estables. Tras concluir el tratamiento, deterioro progresivo de la función renal iniciando de nuevo hemodiálisis 3 meses después. El tercer paciente, en un 2º Tx renal, se realizó IADS (6 sesiones), consiguiéndose estabilizar la proteinuria y la función renal (Crp 1.8mg/dl), situación en la cual permanece después de 10 meses del Tx renal. De los 3 casos con SN secundario a recidiva de una GNSF, todos ellos primeros Tx y a los

que no se les realizó técnicas de aféresis, en uno de ellos la proteinuria remitió de forma espontánea y los dos pacientes restantes evolucionaron a insuficiencia renal terminal.

El paciente con síndrome nefrótico recidivante a los 6 meses del trasplante por una recidiva de una Glomerulonefritis IgA, fue tratado con IADS (3 sesiones), Se apreció una discreta disminución de su proteinuria a la semana siguiente de iniciar dicho tratamiento, pero incrementándose después de finalizar el tratamiento, acompañándose de empeoramiento progresivo de la función renal, hasta llegar a la pérdida del injerto.

4.2.2.- ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

4.2.2.1.- SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Nosotros hemos tratado con AT, a 22 pacientes con Síndrome de Guillain-Barre de los cuales 19 fueron con PF (125 sesiones) y 3 con IADS (15 sesiones). La respuesta fué favorable en todos los pacientes tratados con Plasmaferesis, sin embargo, únicamente tuvimos respuesta favorable en uno de los tres tratados con IADS, teniendo que completar el tratamiento con PF. Todos ellos fueron valorados de acuerdo con la Escala Funcional de Guillain-Barré . Al inicio del tratamiento los pacientes estaban en una escala 4-5, mejorando claramente de los tres a los seis meses, presentando entonces una escala grado 0 - 1 (Figura 17). Desde el punto de vista analítico no existía ningún parámetro conocidos que nos permitieran comprobar objetivamente la evolución de dicha enfermedad. Dada la mayor experiencia y conocimiento del tratamiento del SAGB con PF, hemos decidido, a todo paciente portador de éste síndrome iniciar el tratamiento con PF y únicamente reservar la IADS en el caso de que por alguna condición no pudiera llevarse a cabo la PF. En líneas generales se recomienda iniciar siempre tratamiento con PF en aquellos pacientes con severa debilidad

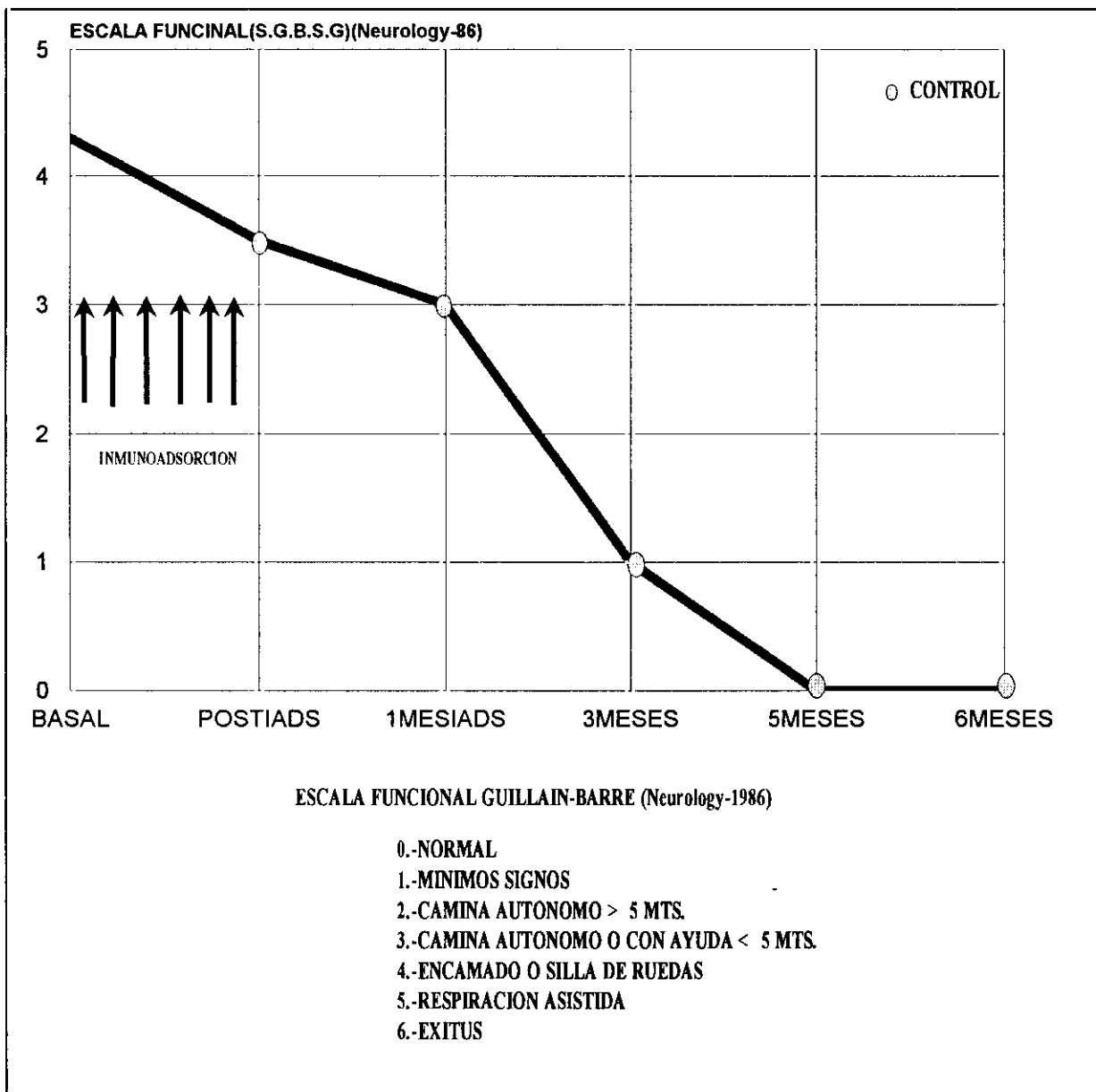


Fig. 17.- Tratamiento con Inmunoadsorción en el Síndrome de Guillain-Barré

incluyendo inestabilidad para la marcha y dificultad respiratoria.

TABLA 10.- AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Enfermedad	Técnica	Tratamiento Inmunesupreso Concomitant	Sesiones	Beneficio de la Aféresis	Categoría ASFA
Guillain Barré	PF/IADS	SI	6 a 24	Beneficioso	I / III
Miastenia Gravis	IADS/PF	SI	6 a 24	Beneficioso	I / I
P.I.C.D	PF	SI	6 a 12	Beneficioso	I
P.A.P	PF	SI	4 a 228	Beneficioso	II
Escleros. Multiple	IADS/PF	SI	6 a 18	Beneficioso ©	II / III

PF = Plasmaféresis; IADS = Inmunoadsorción; ASFA = American Society of Apheresis; © = En ciertas circunstancias (Explicacion en el texto); P.I.C.D. = Polineuropatia Inflamatoria Cronica. Desmielinizante. P.A.P.= Polineuropatia asociada a Paraproteinemia

4.2.2.2.- MYASTENIA GRAVIS.

De los 25 pacientes tratados, tanto los tres con Plasmaféresis, como los 19 con Inmunoadsorción la respuesta fue altamente satisfactorios con ambos procedimientos, pero dadas las ventajas de la IADS fue esta la técnica de elección. La mayoría de ellos tenían una afectación severa que de acuerdo a la Escala Funcional de Besinger era de 30 ± 5 y que después del tratamiento (6 sesiones) había descendido la escala a 5 ± 2 . El control al mes y a los 6 meses estaba en general por debajo de los 5 puntos y así continuó hasta la actualidad como queda reflejada en la Figura 18. Solo en un caso hubo que repetir el tratamiento con IADS, al cabo de dos años y medio. No apreciamos ninguna complicación durante el tratamiento.

4.2.2.3.- ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los 18 pacientes con Esclerosis Múltiple, tanto en las formas de *recaida aguda* (5 pacientes/30 sesiones) como en la *forma crónica progresiva* (13 pacientes/77

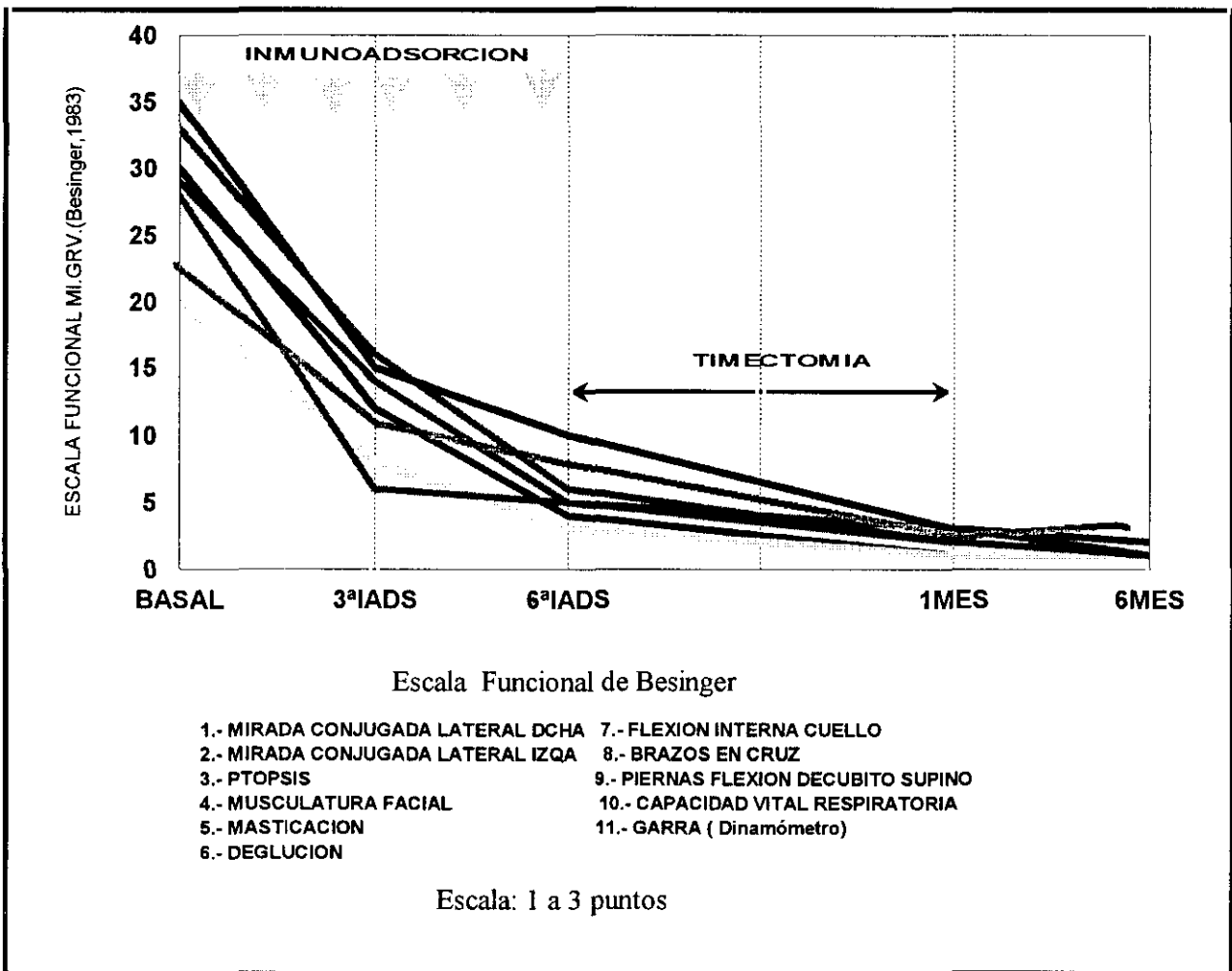


Fig. 18.- Tratamiento con Inmunoadsorción en la Miastenia Gravis

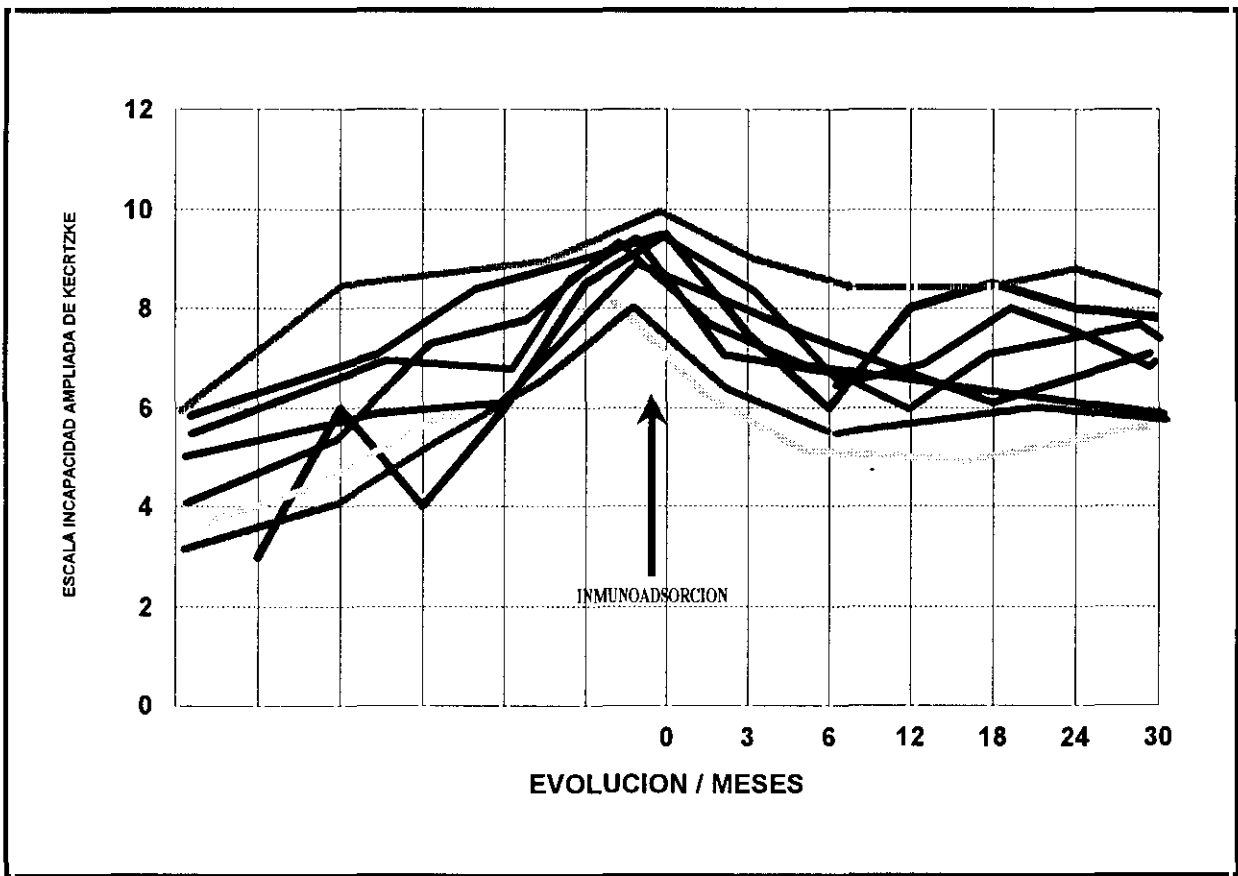


Fig. 19.- Tratamiento con Inmuoadsorción en la Esclerosis Múltiple Definida (Posser . col 1993)

sesiones) fueron tratados unicamente con IADS. Los pacientes tenían un índice de 8 ± 2 de la Escala de Incapacidad Ampliada de Keertzke al iniciar el tratamiento. (Figura 19). La respuesta fue satisfactoria en el periodo inmediato despues del tratamiento en ambas formas, descendiendo el índice de Keertzke de 6 ± 2 manteniendose esta mejoría a lo largo de los seis meses posteriores, sin embargo en la mayoría de las formas prgresivas dicho índice empeoró, a partir de dicho periodo alcanzando cifras semejantes a las previas al tratamiento. Nuestros resultados son similares a los del Canadian Multicenter Cooperative. No existe ninguna valoración bioquímica para la objetivación de la mejoría. No se puede aceptar de forma generalizada la AFT como tratamiento opcional en la EM, pero sí en ciertos casos particulares. No tuvimos ninguna complicación con dicho tratamiento. Con respecto a la respuesta con IADS, puede considerarse de Categoría II y no Categoría III que es lo que la ASFA da con PF.

4.2.3.- ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Los resultados referentes a laa mayor parte de las enfermedades hematológicas que son subsidiarias de tratamiento con AFT han sido ya descritas en el apartado de las enfermedades renales, tales como la *PTT/SUH*; *Crioglobulinemia* y *Mieloma Múltiple* ya que es este el principal órgano afectado por dichas enfermedades

4.2.3.1.- PÚRPURA TROMBÓTICA IDIOPÁTICA (PTI)

La respuesta fué satisfactoria en los dos pacientes con Púrpura Trombótica Idiopática tratados con 6 sesiones de Inmunoadsorción Nosotros hemos tratado con éxito a 2 pacientes con IADS, normalizandose las cifra total de plaquetas y otros factores de la coagulación.

4.2.3.2.- FACTORES INHIBIDORES DE LA COAGULACIÓN

En nuestro programa, una mujer de 25 años, fue tratada con 12 sesiones de IADS con el fin de reducir el título elevado de inhibidores circulantes de los factores de la coagulación (anticuerpo anti factor VIII), desarrollados como consecuencia de la administración terapéutica de factores exógenos (multitransfundida post-partum). Con la IADS logramos reducir el título de inhibidores hasta niveles aceptables, para posteriormente administrar el factor deficitario, obteniendo niveles circulantes adecuados y controlar la hemorragia. En estas situaciones, nosotros pensamos, que la categoría II dada por ASFA para nosotros con IADS debería ser la categoría I, ya que la técnica es sencilla, no aporta ningún factor externo y puede controlarse perfectamente el nivel de inhibidores circulantes.

TABLA 11.- AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES HEMOTOLÓGICAS

Enfermedad	Técnica	Tratamiento Inmusupr Concomitante	Sesiones	Beneficio de la Aféresis	Categoría ASFA
Síndrome de Hiperviscosidad	PF / DF	SI	6 a 58	Beneficioso	I
PTI	IADS/PF	SI	6 - 6	Beneficioso	II I
Inhibidores del Factor VIII	PF/IADS	NO	6 - 12	Beneficioso	II

PF = Plasmaféresis; DF= Doble Filtración; IADS = Inmunoadsorción; ASFA = American Society of Apheresis;

4.2.4.- ENFERMEDADES METABÓLICAS

4.2.4.1.- HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

En el estudio previo a establecer el programa periódico de L- Aféresis,

obtuvimos unos resultados francamente interesantes, que aparte de demostrar la eficacia de la DF, como queda reflejado en la Figura 20, lo mas reseñable fue el aumento progresivo de las concentraciones a nivel del liquido del filtrado, fundamentalmente de las fracciones lipídicas aterogénicasn. (Figuras 21 y 22). Este ultimo hecho, fue lo que animó a poner en marcha dicho programa

TABLA 12.- AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS

Enfermedad	Técnica	Tratamiento Concomitant	Sesiones	Beneficio de la Aféresis	Categoría ASFA
Hipercolesterole. F. Heterocigotica	DF	SI	Programa	Beneficioso	I
Hipercolesterole. F. Homocigotica	DF	SI	Programa	Único /Tx Hepático	I
Colangitis Esclerosante	DF	SI	Programa	Beneficioso/ Tx Hepático*	III
Prurito por Colestasis	PF/HP PLASAD	SI	6 - 36	Dudoso *	III
Fallo Hepático Agudo Irrevers	PLASAD	SI	6 - 12	Beneficioso/ *Tx Hepático*	III
Amiloidosis F. Portuguesa	DF	SI	Programa	Beneficioso*	III
XantomatoCerebro-Tendinosa.	DF	SI	Programa	Beneficioso*	III

*PF = Plasmaferesis; DF = Doble Filtración; PLASAD = Plasmadsorción; ASFA = American Society of Apheresis; * = No existe experiencia suficiente para asentar ninguna conclusión.*

En los 8 pacientes con Hipercolesterolemia Familiar, (7 Heterocigótica y 1 Homocigotica) incluidos en programa periódico de L-Aféresis desde hace 4 años y de acuerdo al protocolo previamente establecido con el fin de valorar la repercusion de dicho tratamiento sobre la placa de ateroma, tanto desde el punto de vista clínico como morfológico se han obtenido los siguientes resultados:

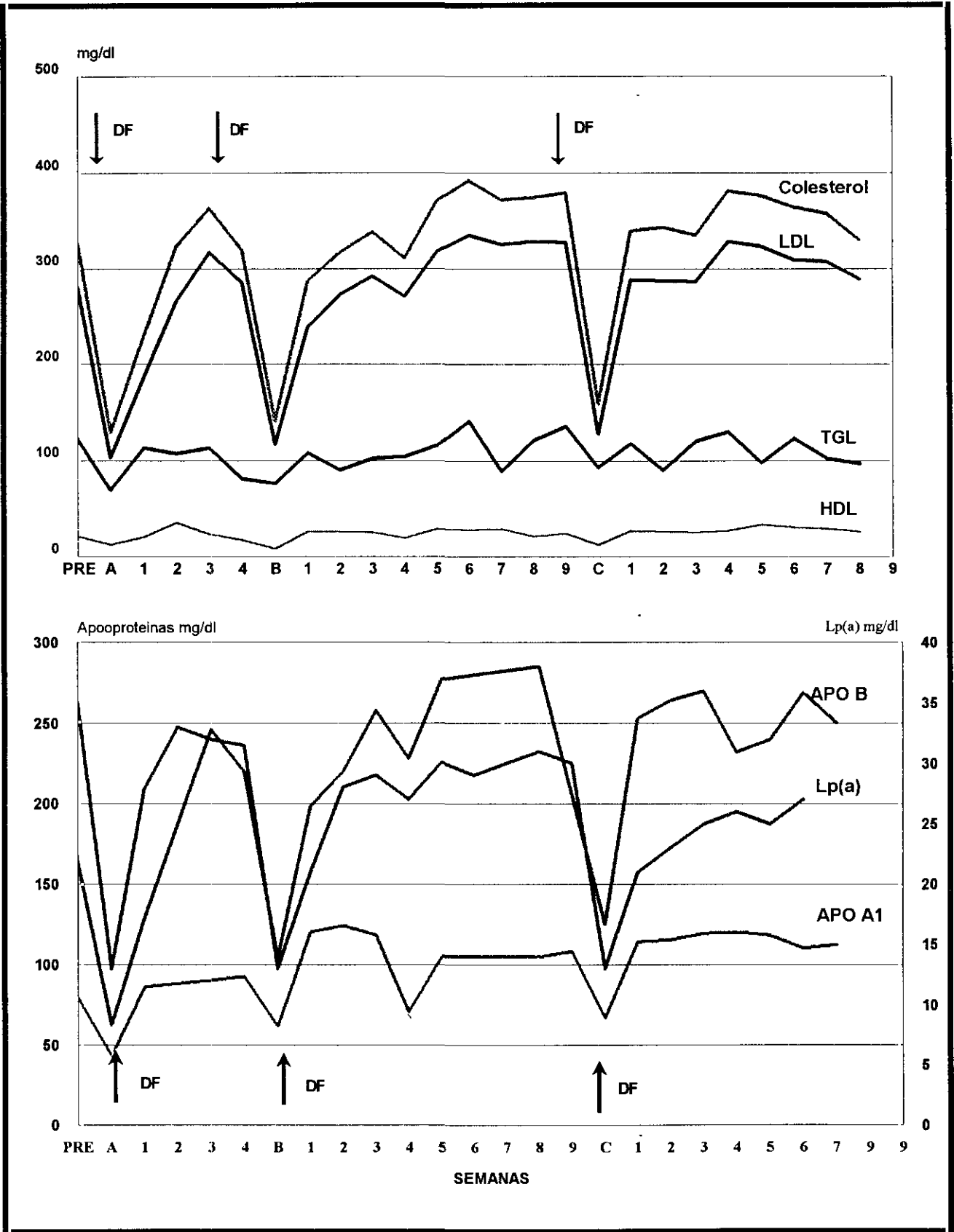


Fig. 20.- Efecto de la L-Aferésis (Doble Filtración) sobre las distintas fracciones lipídicas

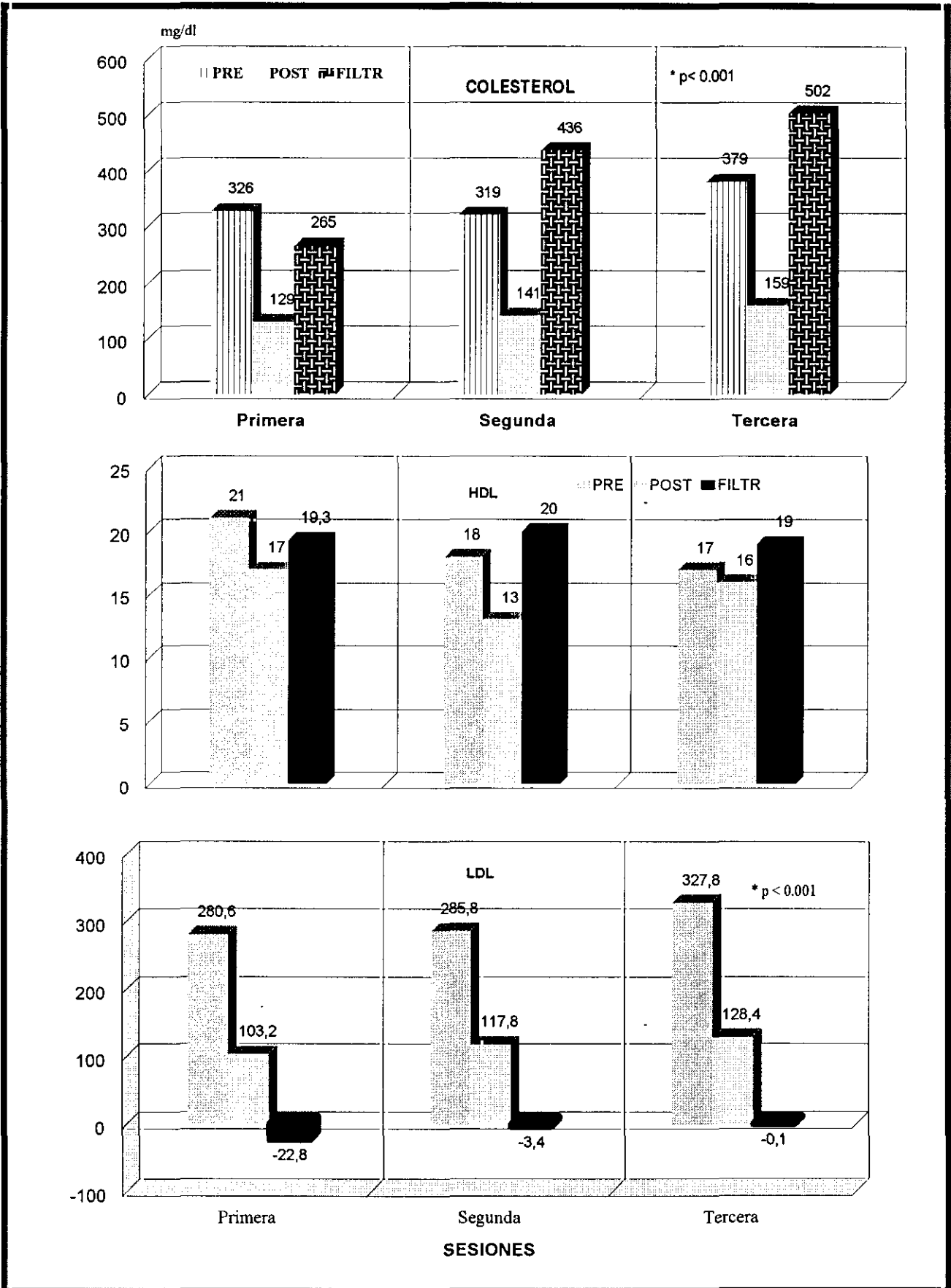


Fig. 21.- Valores de Colesterol, HDL y LDL en plasma y en el liquido de filtrado despues de las tres primeras sesiones de Doble Filtración

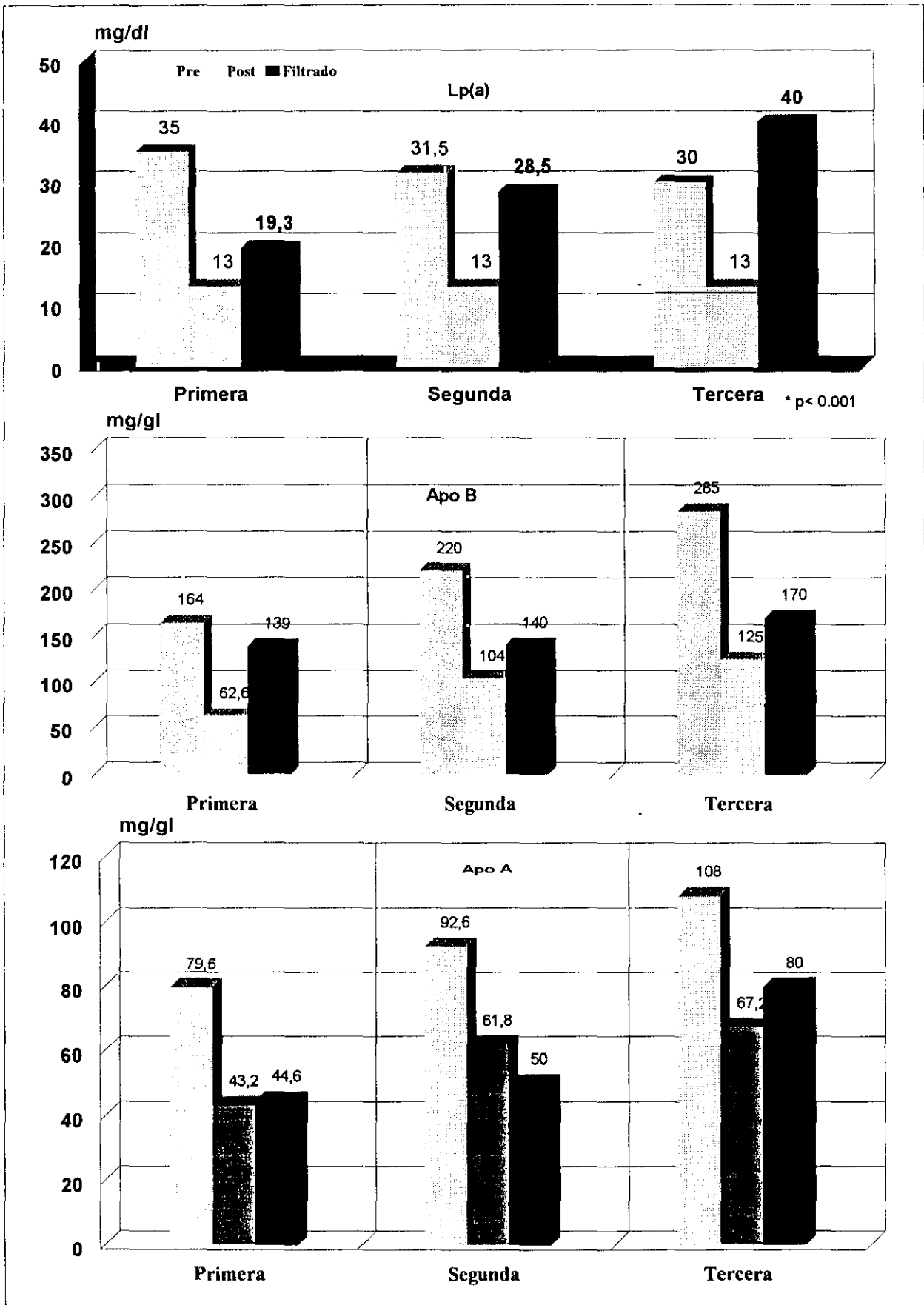


Fig. 22.- Valores de Lp(a), Apo B y Apo A en plasma y en el liquido de filtrado despues de las tres primeras sesiones de Doble Filtración

4.2.4.1.1.- Metabolismo lipídico

Analizando las distintas fracciones lipídicas a lo largo de un año, obtenemos los siguientes resultados: El *Colesterol total* pre-sesión, desciende significativamente de 430 ± 35 mg/dl a 345 ± 25 mg/dl. ($p < 0.01$) Siendo el descenso más significativo a lo largo de los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de esta fecha, tiende a estabilizarse (Figura 23). La cifra media del *Colesterol Total* post-sesión es de 177 ± 10 mg/dl lo cual es claramente significativa respecto a los valores pre-sesión ($p < 0.001$), y esta cifra se mantiene sin variaciones significativas a lo largo de todo el tratamiento. La cifra de *LDL-Colesterol* experimenta una variabilidad paralela al *Colesterol Total*, pues de unos valores basales de 320 ± 10 mg/dl desciende a 250 ± 20 mg/dl ($p < 0.001$). Los valores post-sesión descienden a $100 \pm 6,3$ mg/dl. Por otra parte, la cifra de *HDL-Colesterol*, aunque existe un discreto descenso, este no es significativo pues así los valores basales medios al inicio del tratamiento eran de 21 ± 3 mg/dl y al cabo de un año de $19 \pm 2,5$ mg/dl. Las cifras de HDL post-sesión se mantuvieron alrededor de 14 ± 2 mg/dl.

Los valores basales pre-sesión de la *Apoproteína B*, descienden, de forma semejante al *Colesterol Total* y *LDL*, pues así de 250 ± 20 mg/dl al inicio del tratamiento a 200 ± 10 mg a los 6 meses ($p < 0.01$), manteniéndose a partir de aquí, estable a lo largo de todo el tratamiento. El efecto de la DF sobre la *ApoB*, en cada sesión, es claramente significativo ($p < 0.001$), pues sus cifras medias descienden a un tercio de las basales siendo sus valores medios de 80 ± 10 mg/dl. (Figura 24) *La ApoA* prácticamente no varía, pues los valores pre-sesión son de 50 ± 5 mg/dl y 34 ± 3 post-sesión, como tampoco varían significativamente sus cifras basales a lo largo del tratamiento.

Uno de los efectos más beneficiosos de la Doble Filtración sobre las distintas fracciones lipídicas es sobre la *Lipoproteína a (Lpa)*, pues hace descender

sus valores basales de 32 ± 5 mg/dl a 16.5 ± 3.1 mg/dl dentro de las 5 o 6 primeras sesiones ($p < 0.01$), manteniéndose así a lo largo de todo el tratamiento. Es de señalar que durante este primer periodo dichos valores basales aumentan de forma significativa pasando de los 32 ± 5 mg/dl a 41 ± 4 mg/dl para descender bruscamente a 17.2 ± 3 mg/dl después de las 2-3 sesiones siguientes, para mantenerse así a lo largo de todo el tratamiento. Las cifras medias post-sesión, descienden desde un principio a unos valores de 12 ± 2 mg/dl. ($p < 0.01$).

Las cifras basales de los Triglicéridos, descienden progresivamente en las 3-4 primeras sesiones, de 113 ± 23.3 mg/dl a 99.3 ± 6 mg/dl ($p < 0.05$). A partir de aquí dichas cifras basales tienden a estabilizarse. Los valores medios post-sesión son de 79.3 ± 6 mg sufriendo pocas variaciones a lo largo del programa.

En la Figura 25, se muestran los valores medios basales y post-sesión de Colesterol Total ($405 \pm 35 / 177 \pm 10$ mg/dl); LDL ($310 \pm 38 / 104 \pm 7.9$ mg/dl); HDL ($18 \pm 6 / 12 \pm 3$ mg/dl); Triglicéridos ($184 \pm 51 / 114 \pm 31$ mg/dl); Apo A ($50.5 \pm 10 / 34 \pm 6.7$ mg/dl); Lp(a) ($23.5 \pm 7 / 13.2 \pm 2$ mg/dl) y Apo B ($223.3 \pm 74 \pm 6$ mg/dl)

Aportación muy relevante en esta tesis, son los resultados obtenidos en el *liquido del FILTRADO* que proporciona la técnica de Doble Filtración. Como muestra la Tabla 13, se aprecia en todos los parámetros lipídicos aterogénicos un significativo y progresivo aumento de dichos valores a lo largo de las 4 - 6 primeras sesiones: Colesterol Total: 520 ± 41 vd 800 ± 75 mg/dl; LDL: 200 ± 56 vd 350 ± 38 mg/dl; HDL: 15 ± 5 vd 42 ± 5 mg/dl; ApoB: 120 ± 13 vd 410 ± 51 mg/dl; ApoA: 40 ± 8 vd 190 ± 32 mg/dl; Lp(a): 25 ± 5 vd 60 ± 12 mg/dl; y TGL: 1064 ± 222 vd 3000 ± 652 mg/dl, ($p < 0.001$). En el paciente portador de HFHo, con mayor afectación aterosclerótica, este efecto se prolongó hasta 6-8 sesiones. A partir de aquí se aprecia en todos ellos un significativo

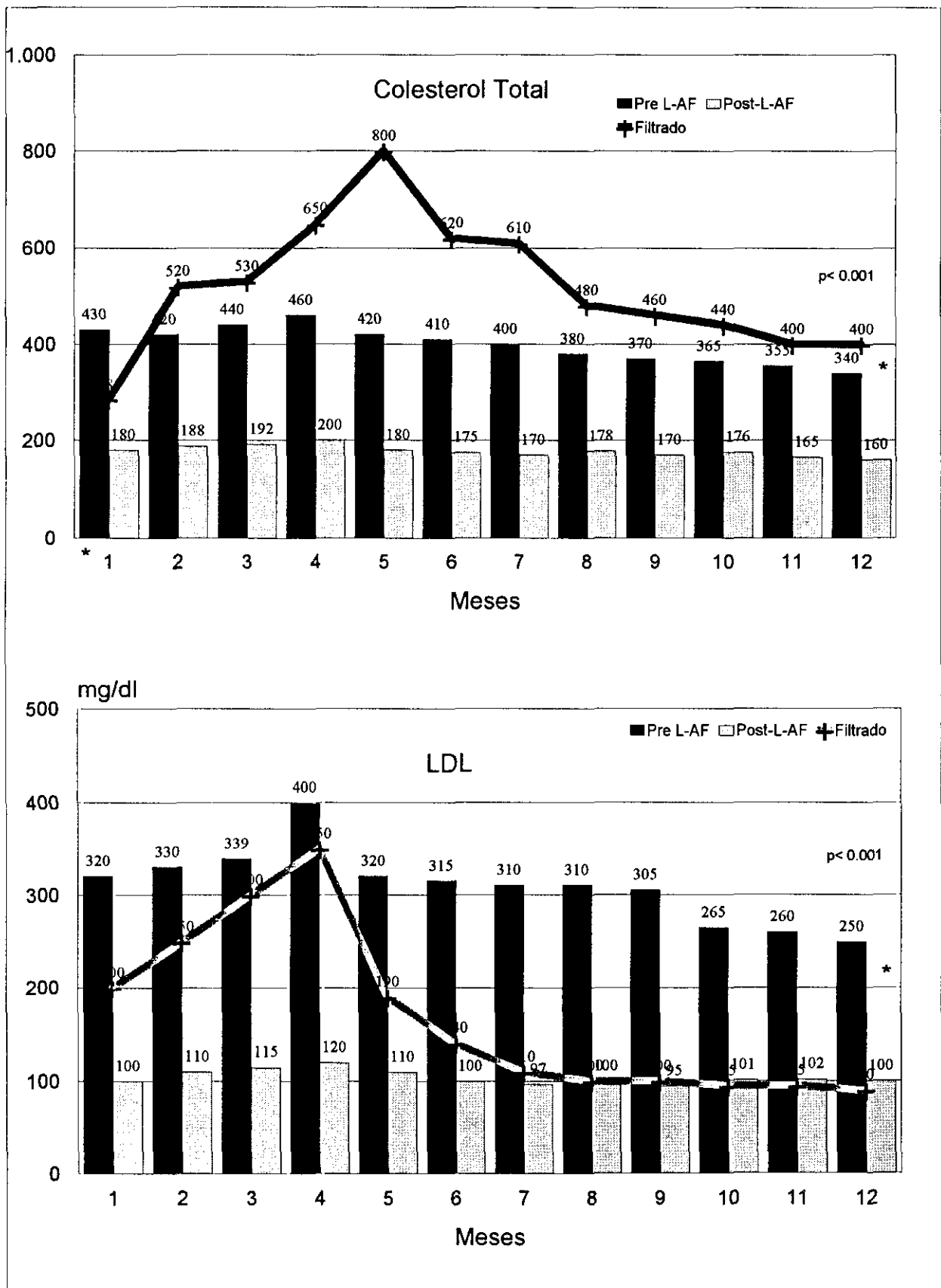


Fig. 23.- Niveles de Coolesterol Total y LDL en plasma y liquido de filtrado en pacientes en programa de L- Aféresis.

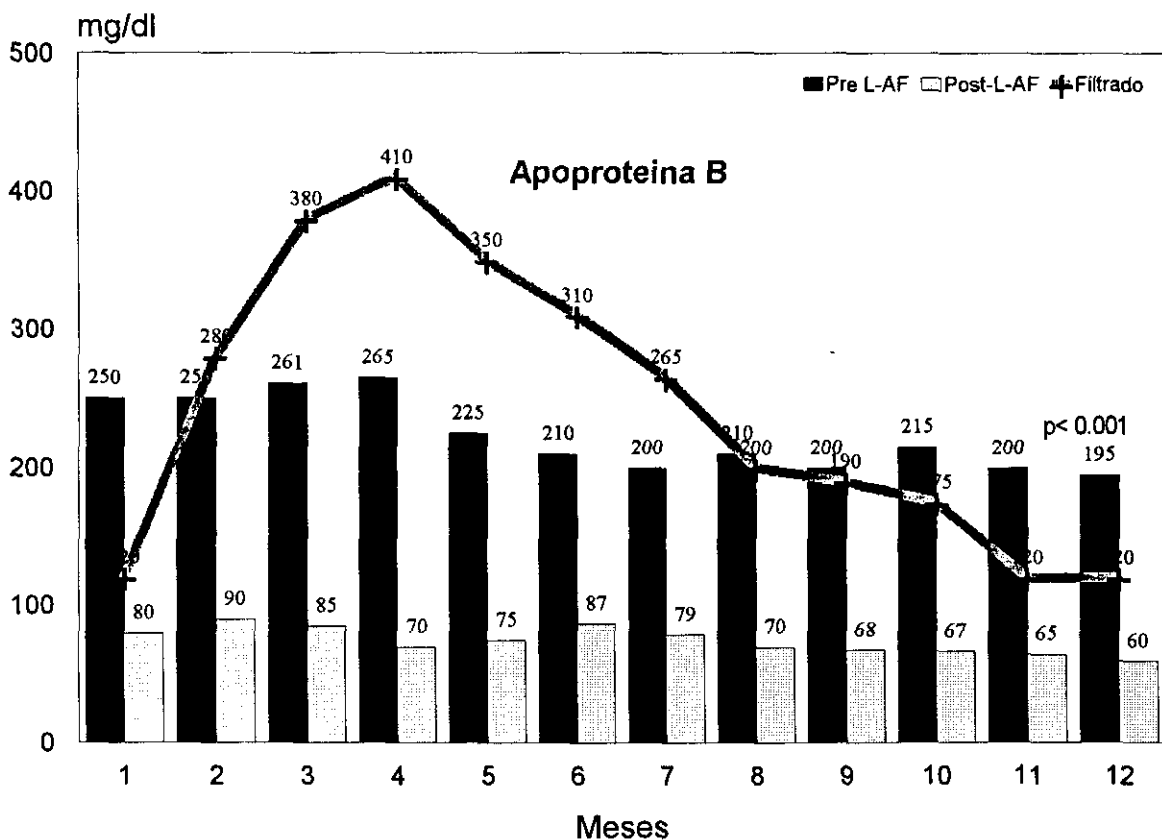
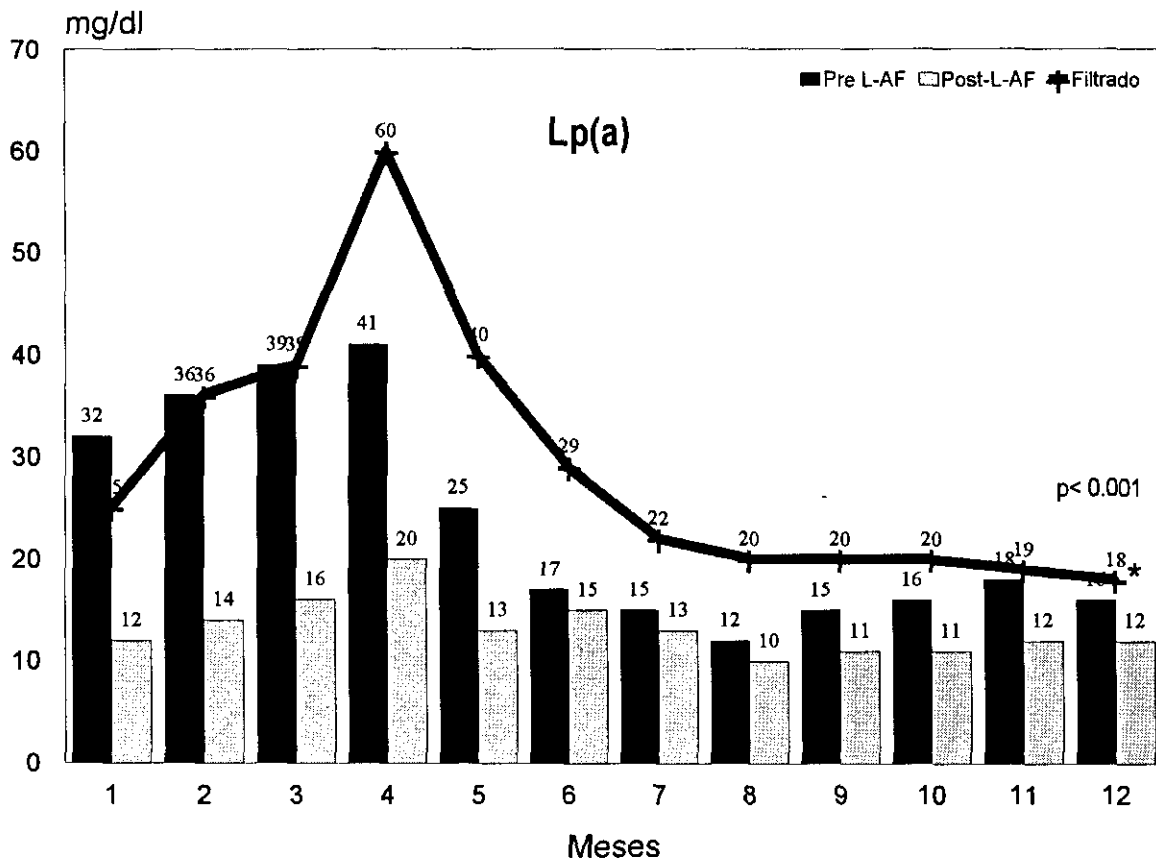


Fig.24 .- Niveles de Lp(a) y Apoproteina B en plasma y liquido de filtrado en pacientes en programa de L- Aféresis.

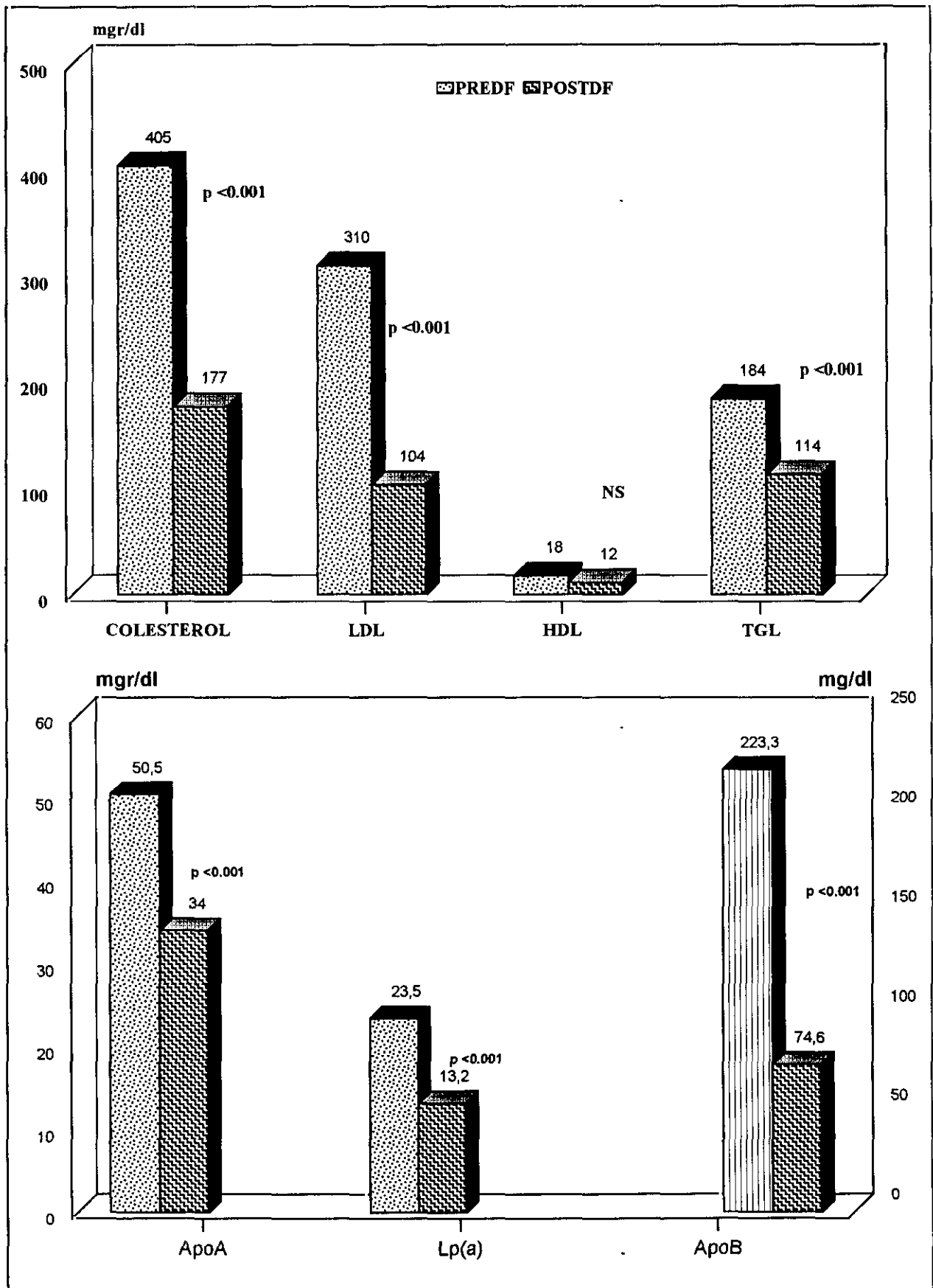


Figura 25 .- Efecto de la Doble Filtración sobre las distintas fracciones lipídicas

descenso ($p < 0.01$) hasta estabilizarse a partir de los 9-11 sesiones. Este hecho, puede ser de una gran trascendencia en el tratamiento de la la placa de ateroma secundaria a la Hipercolesterolemia Familiar en su fase aterósica.

TABLA 13.- VARIACIÓN EN LAS CONCENTRACIONES DE LAS DIFERENTES FRACIONES LIPÍDICAS, EN EL FILTRADO, A LO LARGO DE LAS CONSECUTIVAS SESIONES DE L-AFÉRESIS.

Filtrado Lípidos	Sesiones									
	1ª *	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª ^o	10ª *
Colesterol	520	530	650	800	620	610	480	440	400	400
LDL	200	250	300	350	190	140	110	100	100	100
HDL	15	31	40	42	36	25	17	16	16	15
Apo.B	120	280	380	410	350	310	265	190	120	110
Apo.A	40	120	160	190	160	110	80	40	40	35
Lp(a)	25	36	39	60	40	29	22	20	20	19
TGL	1064	1337	2800	3000	1800	1400	1000	1100	920	820

$p < 0.001$

4.2.4.1.2.- Valoración clínica

En cuanto a la valoración clínica, es de reseñar, una notable mejoría subjetiva en todos los pacientes. Todos los pacientes que presentaban *xantelasmas* palpebrales y *xantomas* nodulares y tendinosos a nivel de diferentes articulaciones, desaparecieron totalmente despues de los 5-7 meses de tratamiento, coincidiendo todo ello con el descenso significativo de los valores de las fracciones lipídicas aterogénicas en el filtrado, según muestra la Figura 26. La valoración *cardiológica*, realizada cada 6 meses, tambien mostraba efectos beneficiosos en cuanto a la sintomatología isquémica, constatada a traves de la ergometría y más pruebas hemodinámicas funcionales. Angiograficamente, los datos no son concluyentes, ya que la coronariografía, que se realizó al principio del programa

a todos los pacientes, y repedita cada año no proporciona resultados conclusivos acerca del efecto que la LDL-Aféresis sobre la estabilización y regreso de la placa de ateroma.

La *valoración oftalmológica*, que por primera vez se realiza como parámetro en la valoración de la eficacia de la LDL-aféresis, muestra como los depósitos de lípidos en el fondo de ojo y las lesiones isquémicas de las arterias retinianas mejoran a lo largo del tratamiento, pues al principio, como muestra la Figura 27, son tortuosas, con ingurgitación venosa y alteraciones del calibre. Al cabo de 6-12 meses en tratamiento, los pacientes muestran *menos alteraciones vasculares, con tendencia a la normalización* (Figura 28). En este aspecto tan prometedor, son precisos posteriores estudios para su confirmación.

4.2.4.1.3.- Valoración experimental

Dado que los medios actuales de los que disponemos no nos pueden proporcionar de forma clara y evidente el efecto que cualquier tratamiento de la Hipercolesterolemia tiene desde el punto de vista morfológico sobre la placa de ateroma, es por lo que nos propusimos estudiar la hipotética aportación de la Resonancia Magnética sobre la placa de ateroma en sus distintas fases. Para ello se aislaron, bajo disección post-mortem inmediata, numerosas arterias ilíacas, bifurcaciones aórticas y carótidas, procedentes de cadáveres sin afectación ateromatosa (niños) y lesión ateromatosa en distintos grados (aterosis y fibrosis con y sin calcificación). Estas arterias fueron estudiadas por Resonancia Magnética, con una antena de 10 cm y un poder de resolución de 4.9 Teklas. Los resultados se muestran en la Figura 29, donde puede apreciarse los datos tan espectaculares que la RNM es capaz de aportar sobre la morfología del endotelio arterial y la placa de ateroma en sus distintas fases. Actualmente estamos estudiando si este efecto puede aplicarse a nuestros pacientes, con las dificultades que ello conlleva como es la motilidad continua de las arterias y el poder

ESTUDIO OFTALMOLOGICO PROGRAMA LDL - AFERESIS

Los enfermos del programa LDL-Aferesis han sido incluidos en un protocolo de seguimiento oftalmológico con el fin de observar las posibles modificaciones en el árbol vascular retiniano durante el tratamiento.

La *agudeza visual* es normal en todos ellos a excepción de uno que presenta afaquia quirúrgica bilateral debido a la existencia de cataratas congénitas.

En el *examen biomicroscópico* cuatro enfermos mostraron arco lipídico corneal.

La *presión intraocular* fue normal en todos ellos.

En la *exploración fundoscópica* se destaca la existencia de importante tortuosidad vascular, modificaciones de la relación de calibre arterio-venoso, frecuentes irregularidades de calibre en el trayecto inicial de las arterias y dilatación y tortuosidad de las vénulas perimaculares (signo de Güist) lo que refleja una dificultad relativa en el retorno venoso. No se encontraron exudados ni hemorragias.

En la *angiografía con fluoresceína* no se evidencian zonas de extravasación del colorante lo que indica una integridad de la barrera hematorretiniana.



Foto 1. Ojo derecho.
Marcada tortuosidad vascular.
Ingurgitación venosa.
Alteraciones de calibre manifiestas
en arcada temporal inferior.
Dilatación de vénulas perimaculares.



Foto 2. Ojo derecho.
Alteración de la relación del
calibre arterio-venoso.
Tortuosidad vascular.



Fotos 1, 2 y 3.
Retinografías de los 30° centrales
de diferentes enfermos.
Todos muestran alteraciones del
calibre arterial y signos de
dificultad en el retorno venoso.

Los enfermos con más tiempo de
tratamiento muestran menos alteraciones
vasculares.

La tendencia a la normalización del
árbol vascular retiniano tras el tratamiento
mediante LDL - aféresis precisa de
posteriores estudios para su confirmación.



Figura 28

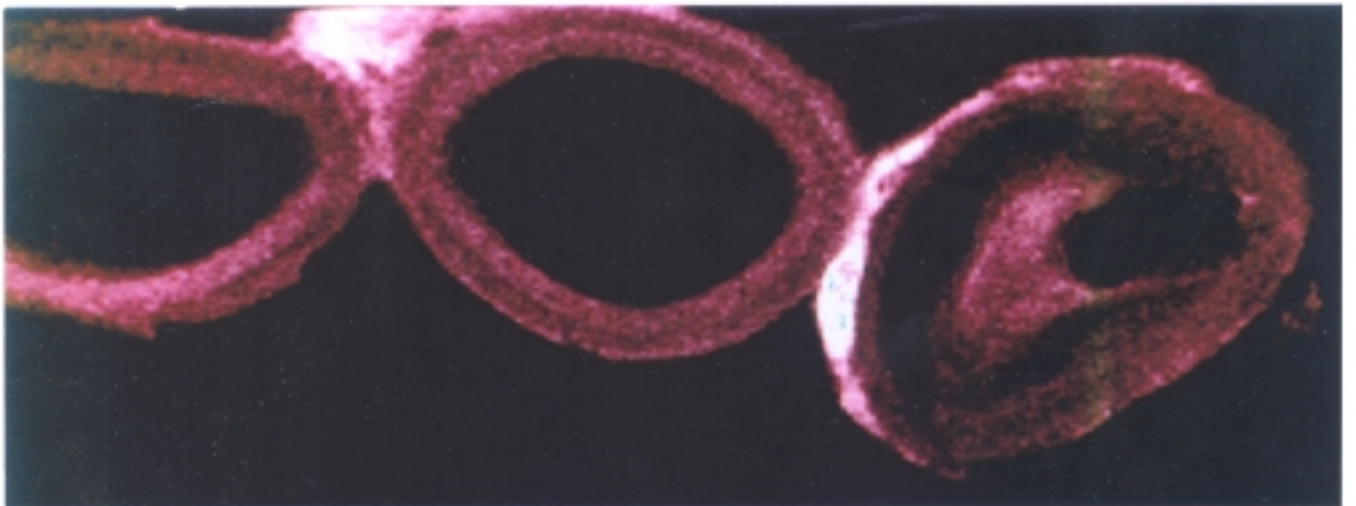
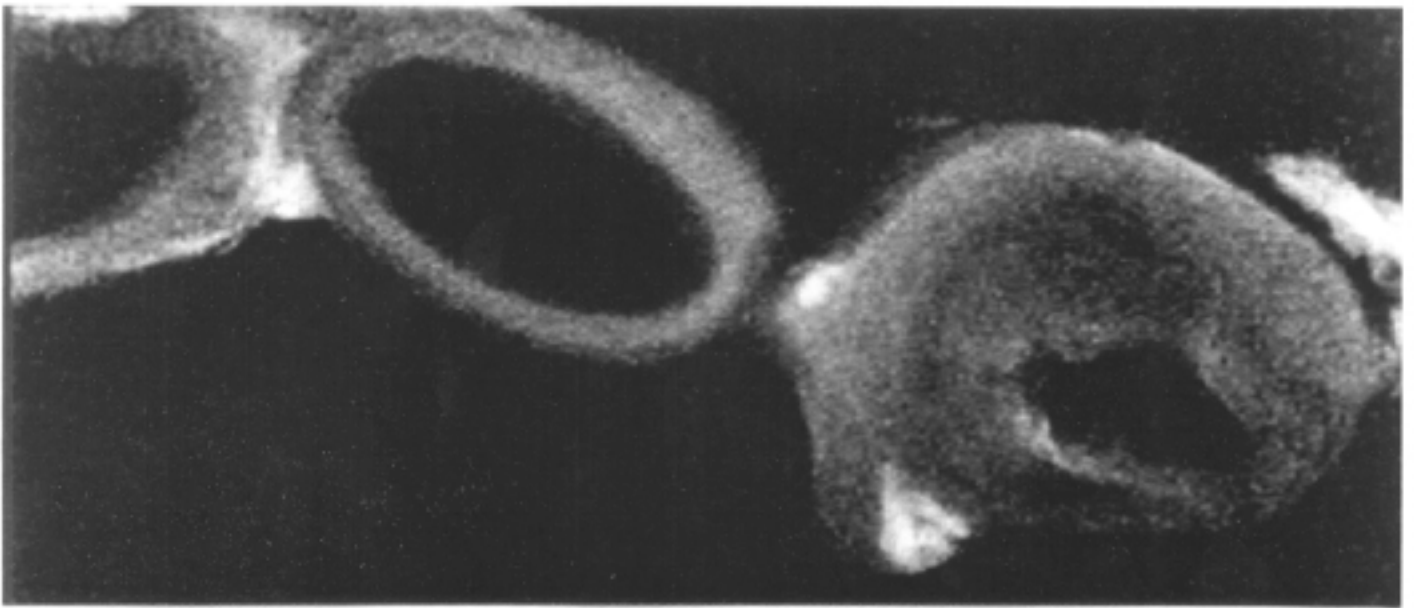
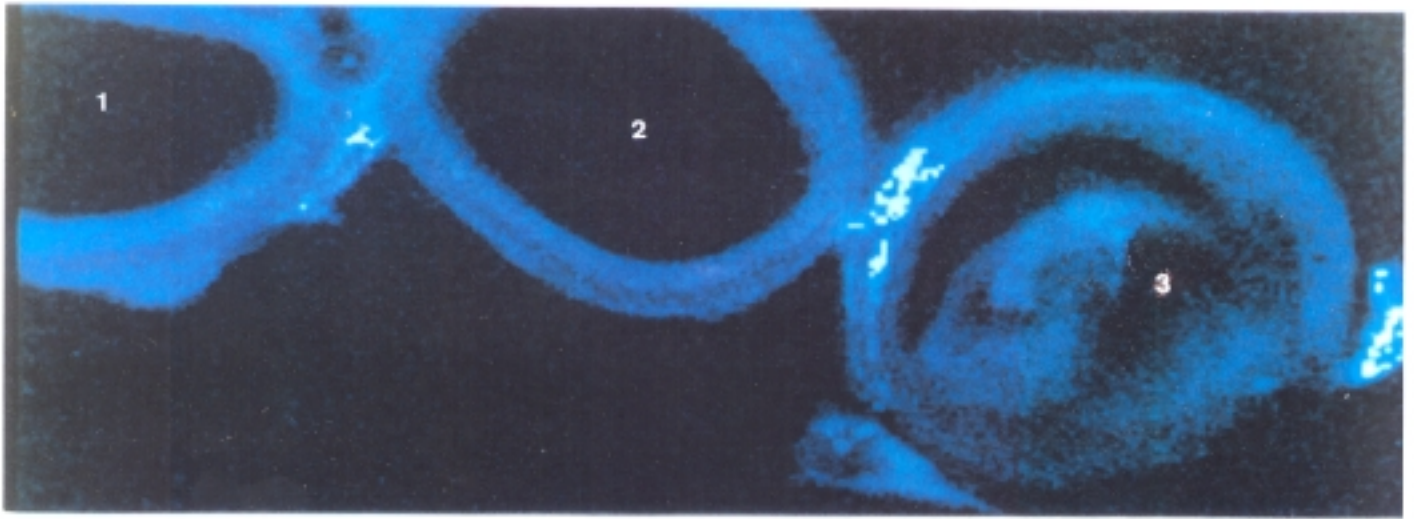


Figura 29.- Visualización por Resonancia Magnética de un corte trasversal a distintos niveles de tres arterias iliacas procedentes de cadáver: 1= Discreto engrosamiento del endotelio por posible aterosclerosis (45 años); 2= Se observan las tres capas conservadas (15 años) y 3= Intensa placa de ateroma fibrosada y calcificada que obstruye casi en su totalidad la luz de la arteria (78 años)

resolutivo de 1.4 Teklas que es el que actualmente se utiliza en la clínica.

4.2.4.2.- ENFERMEDADES HEPÁTICAS

4.2.4.2.1.- Bioquímica Hepática

En cualquiera de las enfermedades hepáticas tratadas, Prurito por colestasis, Fallo Hepático y Colangitis Esclerosante, se valoró el efecto que el tratamiento con Plasmadsorción tiene sobre la bioquímica hepática, y cuyos resultados se muestran en la Figura 30. Los valores basales al inicio del tratamiento y después de 12 meses son: *Bilirrubina Total*: 57 ± 15 vs 10 ± 3 mg/dl; *Bilirrubina Directa*: $30 \pm 5,4$ vs $6 \pm 2,1$ mg/dl y *Acidos Biliares*: $185 \pm 35,5$ vs 89 ± 23 mg/dl, todos con una significancia de $p < 0.001$. Con respecto a las Transaminasas el efecto es prácticamente insignificante: *GOT* 125 ± 13 vs 112 ± 11 U/l y *GPT* 151 ± 43 vs 123 ± 21 U/l con una $p < 0.05$. Los valores medios pre y post-sesión de PLASD a lo largo del programa son: *Bilirrubina Total*: $19,3 \pm 15$ vs 15 ± 13 mg/dl; *Bilirrubina Directa*: $10,3 \pm 8$ vs $7,5 \pm 3,1$ mg/dl y *Acidos Biliares*: $117 \pm 26,5$ vs 110 ± 15 mg/dl. *GOT* $115 \pm 3,9$ vs 95 ± 6 U/l y *GPT* $125 \pm 7,81$ vs $110 \pm 6,1$ U/l, todos con una significancia de $p < 0.01$. El descenso más significativo se logra a lo largo de las 5-7 primeras sesiones para después estabilizarse.

4.2.4.2.2.- Valoración Clínica.

En todos los pacientes, se apreció clínicamente una mejoría subjetiva, con desaparición o atenuación del prurito, y en el paciente con colangitis esclerosante, también mejoraron, la fiebre y dolores articulares, que desde el inicio de la enfermedad había venido presentando. Esto último, de difícil explicación, no se sabe muy bien si son achacables o al descenso de las cifras de colemia y ácidos biliares o a que con la PLASADS también eliminamos sustancias inflamatorias (opsoninas y otros derivados) que podrían condicionar el cuadro clínico. A lo largo de las 24 sesiones, no tuvimos ninguna complicación

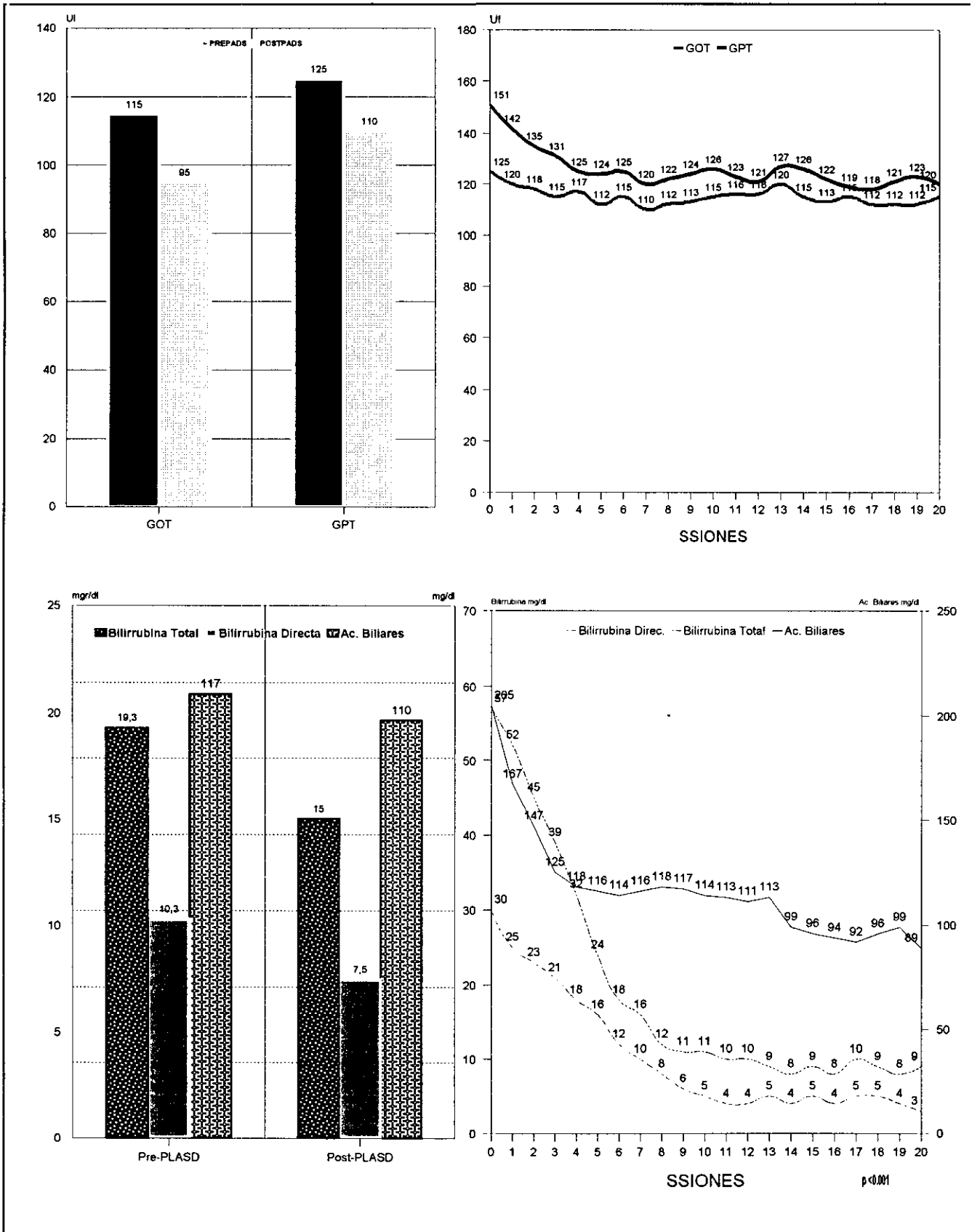


Fig.30.- Efecto de la Plasmadsorción sobre los niveles de Transaminasa, Bilirrubina y Acidos Biliares

ni de coagulación, y al ser una técnica totalmente cerrada fué muy bien tolerada por los pacientes.

En dos pacientes despues de estar en programa de 4 a 16 meses recibieron un trasplante hepático con buena funcionalidad del ingerto.

4.2.4.3.- AMILOIDOSIS FAMILIAR PORTUGUESA

Los resultados en los 4 pacientes con Amiloidosis Familiar Portuguesa y sometidos a un programa periódico de DF son francamente satisfactorios desde el punto de vista clínico, de acuerdo a la valoración neurológica que periodicamente es analizada con pruebas funcionales incluido el EMM.. No hemos tenido ninguna complicación y puede considerarse dentro de la escala del ASFA en categoría III. Sin embargo, no podemos aun hacer ninguna conclusión, dada la escasa experiencia que existe a nivel mundial acerca del tratamiento de esta enfermedad, sin embargo, en nuestros pacientes la mejoría ha sido clara y evidente en tratamiento co DF.

Desde el punto de vista bioquimico hemos monitorizado fundamentalmente los niveles de albumina y pre-albumina, como asi mismo las fracciones del metabolismo lipídico. En seroteca plasma para la futura determinación de transtirretina. Hay una clara y estrecha relacion entre los niveles bajos de prealbumina y mejoría clínica. Al inicio del tratamiento la prealbumina es de 23 ± 4 mg/dl descendiendo despues de un sesion de DF a valores de 10 ± 4 mg/dl, volviendo ascender al cabo de un mes a 15 ± 2 mg/dl. En ningun caso desde que iniciaron programa la prealbumina ha sido >20 mg/dl.

4.2.4.4.- XANTOMATOSIS CEREBRO TENDINOSA.

La paciente con Xantomatosis Cerebro Tendinosa y sometida a programa periódico de Doble Filtración se apreció una discreta mejoría despues de dos meses de tratamiento, de acuerdo a la valoración neurologica funcional

bmostrando fundamentalmente no progresión de la enfermedad. No presentó ninguna complicacion significativa, con muy buena toleracia al procedimiento aferético.

Desde el punto de vista analítico, los valores de Colesterol Total, LDL, HDL, Lp(a) y Trigliceridos se comportaron de forma semejante a las refladas en la Hipercolesterolemia . Las muestras plasmaticas de Colestanol, pre y post-sesión, enviadas a un laboratorio frances para la determinación de Colestanol *no podemos actualmente mostrarlas por estar pendiente de recibir.*

La ASFA no lo refleja en sus publicaciones, por lo que la valoración del tratamiento de DF en el caso de la Xantomatosis no puede ser comparada con respecto a nuestros resultados. Para nosotros, aunque los resultados son esperanzadores, son necesarios posteriores estudios para llegar alguna conclusión

4.2.5.- ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

4.2.5.1.- PÉNFIGO VULGARIS

En los 3 pacientes con Pénfigo Vulgaris y en programa periódico de DF desde hace 3 años, se han mantenido asintomaticos y practicamente sin ninguna lesión dermica de tipo ampuloso desde que iniciaron dicho tratamiento. Estas lesiones ampulosas que acompañan al Pénfigo vulgaris desaparecen despues de un tratamiento continuo de 3-6 sesiones de DF. Esta mejoria clinica guarda un estrecha y significativa correlación con el descenso de Inmunoglobulinas y Auto-Anticuerpos de la membrana basal dérmica. Para demostrar este efecto hemos realizado inmunofluorescencia indirecta sobre esófago de mono con el líquido del *filtrado* procedente de la Doble Filtracion, con muestras tomadas al inicio del tratamiento y posteriormente, cuando practicamente habian desaparecido las lesiones dermicas. Como queda reflada en la Figura 31 el resultado es altamente llamativo, pues al principio hay un intenso

deposito de los inmucomplejos sobre la membrana basal esofágica y que practicamente desaparen cuando no existen lesiones ampulosas dérmicas.

TABLA V Aféresis Terapéutica en las Enfermedades Dermatológicas

Enfermedad	Técnica	Tratamiento Inmunesupreso Concomitante	Sesiones	Beneficio de la Aféresis	Categoría ASFA
Penfigus Vulgaris	DF / PF	SI	Programa	Beneficioso	I / II
Penfigoide Bulloso	DF / PF	SI	Programa	Beneficioso	I / II
Psoriasis	DF	SI	6 - 6	Escaso.Solo Artritis Psorica	IV

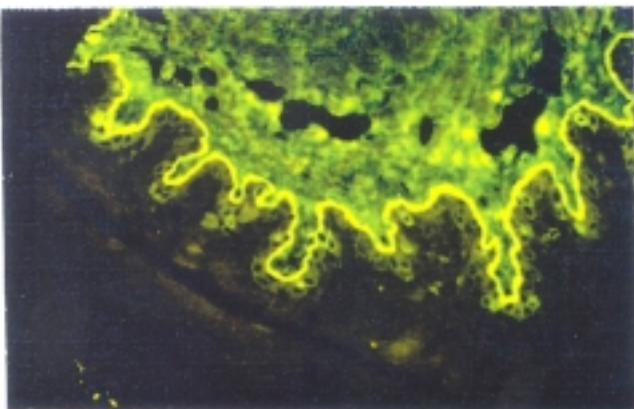
PF = Plasmaferesis; DF= Doble Filtración; ASFA = American Society of Apheresis;

4.2.5.2.- PENFIGOIDE BULLOSO

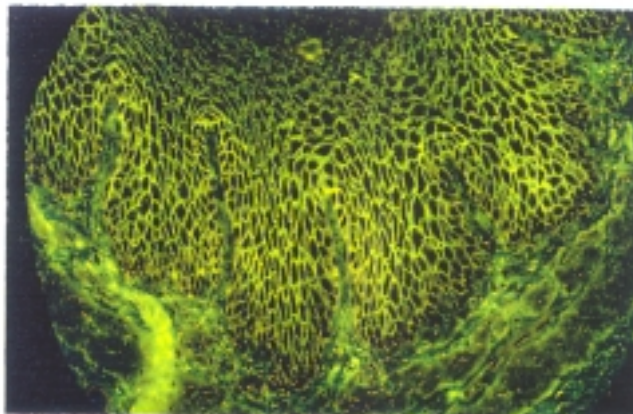
Los 2 pacientes con *Penfigoide Bulloso* y tratados a lo largo de tres años en un programa de DF, semejante al de los pacientes con Penfigo Vulgar, han mostrado unos resultados igualmente satisfactorios. En la Figura 31 se puede observar, tambien por inmunofluorescencia indirecta, los depositos de auto- anticuerpos contra la alúmina lúcida de la membrana basal procedentes del liquido del *filtrado*, sobre esófago de mono, lo cual guarda un estrecha y significativa correlación con la respuesta clinica al tratamiento.

Con respecto al resultado del paciente con *eritrodermia psoriásica* corticoresistente, la respuesta fue buena dentro del mes postratamiento, recidivando despues con la misma intensidad por lo que se decidió no continuar.

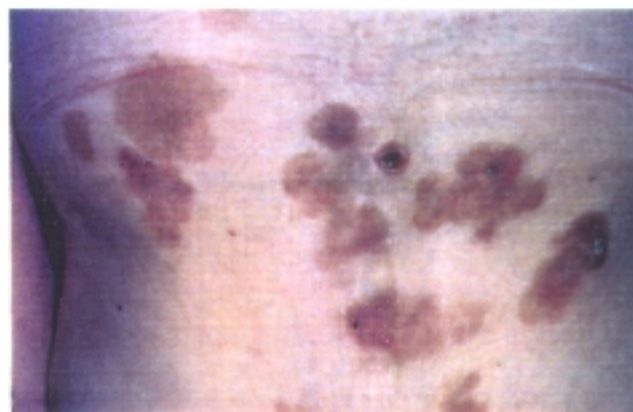
**Inmunofluorescencia Indirecta del Filtrado
sobre esófago de mono. Penfigoide**



**Inmunofluorescencia Indirecta del Filtrado
sobre esófago de mono. Penfigo**



**Paciente con Pénfigo
Pre- Aféresis**



**Paciente con Pénfigo
Post- Aféresis**

Figura 31.- Inmunofluorescencia Indirecta del liquido de Filtrado sobre esófago de mono y respuesta sobre las lesiones ampullosas del Pénfigo Vulgaris al tratamiento con Doble Filtración

4.2.6.- ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Con respecto a los resultados de la AFT sobre las Enfermedades Reumatológicas unicamente haremos referencia aqui a la Artritis Reumatide y a la Esclerodermia ya que los resultdos de las otras enfermedades como el LES, y la Crioglobulinemia fueron descritas en el apartado de enfermedades renales.

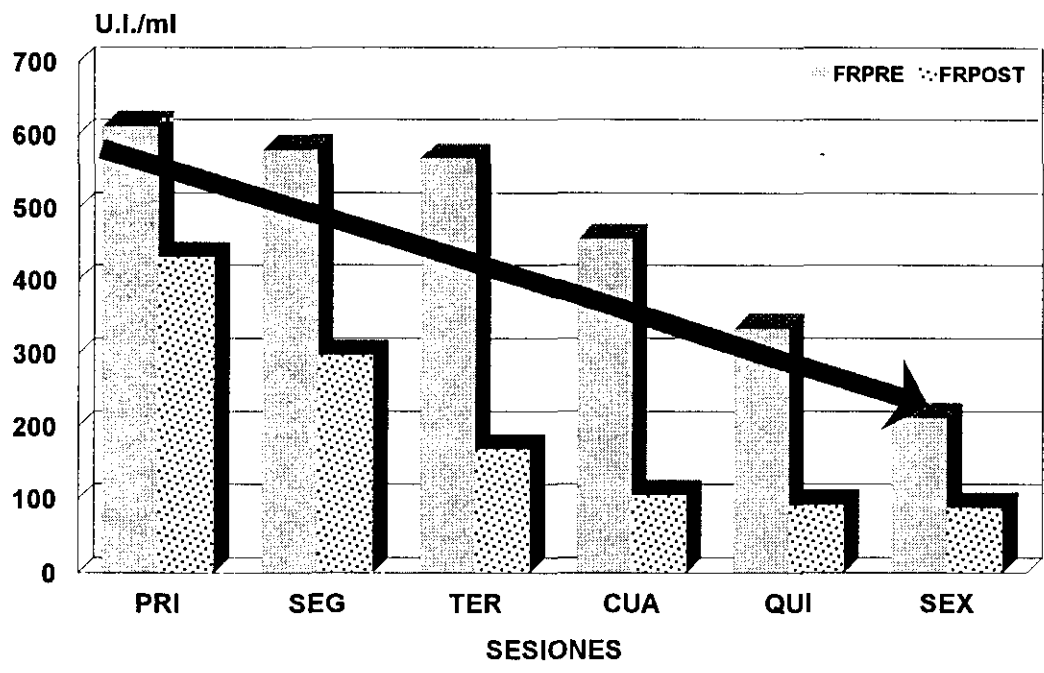
TABLA VI Aféresis Terapéutica en las Enfermedades Reumatológicas

Enfermedad	Técnica	Tratamiento Inmusupres Concomitan.	Sesiones	Beneficio de la Aféresis	Categoría ASFA
Esclerodermia	PF	SI	Programa	Beneficioso	II
Artritis Reumatoide	PF / IADS	SI	6 - 6 *	Escaso	III / II

*PF = Plasmaferesis; IADS = Inmuoadsorción; ASFA = American Society of Apheresis; * = Ciclos de 6 en 6 Sesiones dependiendo de la evolución de la enfermedad*

4.2.6.1.- ARTRITIS REUMATOIDE

De los 5 pacientes con Artritis Reumatoide, tratados todos ellos con IADS, la respuesta fue discretamente satisfactoria , como queda reflejada en la Figura 32, que muestra los resultados clínico de acuerdo a Escala Funcional de la Artritis Reumatoide como asi mismo el descenso tan significativo del Factor Reumatoide el cual pasa de un valor basal de 615 ± 29 mg/dl a 210 ± 18 mg/dl al finalizar un tratamiento de 6 sesiones de IADS ($p < 0.001$). Este efecto sobre el Factor Reumatoide no tiene ningun factor pronóstico ya que no hay una correlacion estrecha y directa entre la tasa plasmatica de dicho factor y la clinica articular. Factor Reumatoide. Nosotros pensamos que tanto la PF y mejor aún la IADS deben de emplearse en la AR como tratamiento alternativo, cuando no haya respuesta al tratamiento básico inmunosupresor o corticoideo o cuando los efectos secundarios a dicho tratamiento lo limiten. Aunque la experiencia es corta, sin embargo, pensamos que la categoría III que ASFA da a la aplicación de la PF en



Escala Funcional de la Artritis Reumatoide

	PRE	POST	3MESES
Indice Articular	16	7	4
Tiempo de Rigidez Matutina	2hs.	45min.	15min.
Fuerza de Presion Manual.	20	54	80
T.de M.	2min.	1.3min.	1min.
E.V.A.	8	5	1

Fig. 32.- Tratamiento con Inmunoadsorción en la Artritis Reumatoide

la AR, la utilización o aplicación de la IADS aunque con la misma categoría por el momento, sin embargo sería el procedimiento aferético de elección.

El tratamiento concomitante de PF, prednisona y ciclofosfamida en los dos pacientes con *Esclerodermia*, ha sido altamente satisfactorio.

DISCUSIÓN

5.- DISCUSIÓN

5.1.- ASPECTOS TECNICOS DE LA PLASMASEPARACIÓN

5.1.1.- ACCESOS VASCULARES

Dejando aparte la Plasmaseparación por centrifugación que requieren flujos sanguíneos relativamente pequeños (30-50 ml/min), la PS con membranas se necesita un flujo sanguíneo discretamente más elevado de 100-150 ml/min. Para ello puede ser suficiente una vena periférica adecuada. Los accesos más frecuentemente utilizados, han sido los accesos venosos centrales (femoral, subclavia o yugular) que proporcionan un flujo sanguíneo adecuado. Sin embargo, estos accesos acarrear una serie de inconvenientes, tales como: disponer de un personal adiestrado para acceder a una vía venosa profunda; riesgos de complicaciones hemorrágicas, y ser preciso el internamiento del paciente, mientras dure el tratamiento y al menos 24 horas después de haber finalizado el procedimiento. Por todo ello, nosotros en los últimos años, hemos utilizado una nueva vía como es la *punción de la arteria radial*, con grandes ventajas y escasas o nulas complicaciones. En las enfermedades que requieren tratamiento con Aféresis Terapéutica de forma crónica se utiliza una fistula arteriovenosa permanente (FAV), o bien accesos vasculares externos permanentes como implantación de Pert-cath.

5.1. 2.- ANTICOAGULACIÓN

La concentración sanguínea de heparina que se necesita para la Plasmaseparación suele ser el doble del que se precisa para la hemodiálisis, ya que una parte de la heparina infundida es extraída junto con el plasma . La anticoagulación utilizada en la PS, puede hacerse administrando al inicio de la circulación una heparinización general por vía intravenosa de 0.5 a 1 mg/kg de heparina sódica al 1% y generalmente es suficiente para todo el proceso de PS,

la cual viene a durar de 2,30 a 3 horas. O bien administrar al principio una dosis de heparina sódica más baja (40-60U/kg) seguida de una infusión continúa de 1.000 UI/hora. En aquellos pacientes con alto riesgo de sangrar (vasculitis, ulcus gástrico, etc.) la dosis de anticoagulación deberá reducirse. Ya que dicha técnica puede alterar los distintos factores de la coagulación, es obligado realizar en todos ellos antes de cada sesión un estudio completo de coagulación haciendo principal incapié en las cifras de plaquetas, fibrinógeno y tiempo de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPA]).

5.1. 3.- LIQUIDOS DE REPLAZAMIENTO

El liquido utilizado en el reemplazamiento del plasma, deberá contener siempre albúmina por ser el principal determinante de la presión oncótica y deberá ser también siempre isovolumétrico e isooncótico. La reposición de un volumen equivalente mediante albúmina al 5% es más que suficiente para mantener la presión oncótica, e incluso a diluciones más bajas (al 3,5%).

Los líquidos de reemplazamiento normalmente utilizados son: a) *plasma fresco*, b) *solución de albúmina humana* y c) *PPL*.

a).- Plasma fresco congelado (PFC): Este es sin duda el liquido fisiológicamente ideal para este fin, sin embargo su alto costo, la dependencia del grupo sanguíneo que dificulta en ocasiones su disponibilidad y el riesgo de transmisión de enfermedades víricas, ha hecho que sea sustituido por otros líquidos y únicamente es utilizado en los casos de PTT y otras coagulopatías.

b).- Solución de albúmina humana (SAH) con liquido de diálisis peritoneal: Esta solución está compuesta de 2.000 c.c. de liquido de diálisis peritoneal al 1.5% de dextrosa más 9 frascos de 50 c.c. de

albúmina humana al 20% con lo cual resulta un volumen de 2.450 c.c. a una concentración de 3.67 g de albúmina por dl.

c).- *Plasmaproteínas pasteurizadas líquidas (PPL)*: Esta compuesto por proteínas plasmáticas estables a 60° C (más del 83% de albúmina). Su composición es de 5 gr de proteínas plasmáticas por 100 ml. Se presenta en frascos de 500 ml con lo cual evita la manipulación y riesgos de contaminación. Es la más económica. Por todo ello, el PPL es el líquido de elección utilizado hoy día como líquido de reemplazamiento.

5.1. 4.- COMPLICACIONES

Los efectos colaterales observados con la PL, pueden ser atribuidos a los *líquidos de sustitución*, a la *anticoagulación* y al propio procedimiento extracorpóreo con sus diferentes técnicas empleadas. Aunque las complicaciones son numerosas, su incidencia puede disminuirse notablemente si se aplica correctamente la técnica y se monitoriza al paciente (21-25). Son excepcionales las complicaciones graves y mortales han sido publicados del orden de 1/3000 tratamientos (26, 27).

Líquidos de sustitución. La incidencia de reacciones colaterales es mucho mayor cuando se utiliza PFC que SAH y PPL. Por esto, la utilización del PF, quedará únicamente restringidas en los trastornos claramente definidas, como es actualmente en la PTT/SUH y otras coagulopatias (11). Normalmente en aquellos pacientes que han utilizado algunas soluciones de albuminas comerciales y han presentado este tipo de complicaciones, se han encontrado restos de macroagregados de proteínas séricas alteradas y activadores del sistema de las kininas, normalmente presentes en algunas de estas soluciones comerciales .

Por otra parte, el ritmo de infusión de la albumina durante la sesión de

PF, de 10 a 40 ml/min en lugar de 5 a 10 ml/min puede explicar también una mayor reacciones adversas que las comparadas con la administración de albumina en la clínica habitual (alrededor de un 0,01%) (28).

Las complicaciones más comunes de la PF, derivadas del liquido de reposición son: reacciones alérgicas o pseudoalérgicas (0-12 %), reacciones febriles (1-18%) e hipotensión por reacción vaso - vagal (29, 30). Únicamente se ha descrito un caso de muerte súbita por edema agudo de pulmón, durante una sesión de PF achacable a una reacción al PFC que se le estaba administrando (27). Semejante complicación es la única grave e importante que nosotros tambien hemos tenido. La depleción de colinesterasa que normalmente ocurre en los tres días siguientes a una sesión de Plasmaféresis, puede dar lugar a una prolongación en el tiempo de apnea requiriendo una asistencia ventilatoria más prolongada (31).

Complicaciones derivadas de la *anti-coagulación*, suelen ser prácticamente desechables. Todos los pacientes tienen un estudio de la coagulación antes de cada sesión y las dosis de heparina se ajustan individualmente según las necesidades de cada paciente.

Dependiendo del *procedimiento aféretico*. Estas complicaciones, pueden estar relacionadas: a) con el acceso vascular, así en el paciente con FAV, las complicaciones serán posibles trombosis e infecciones de dicha fistula. Y si el acceso es profundo, transitorio o permanente, las complicaciones serán las mismas que las que se dan cuando se utiliza este tipo de accesos para otro procedimiento, es decir accidentes hemorrágicos, trombóticos o infecciones. b) relacionadas con el propio procedimiento como son: Hipotensión por el paso de la sangre al circuito extracorpóreo e Hipotensión por disminución de la presión oncótica. Estas complicaciones, derivadas de la técnica aféretica, son prácticamente desechables.

5.1.5 - PROCEDIMIENTOS AFERETICOS.

La Figura 3, muestra esquemáticamente las diferentes técnicas utilizadas en nuestro programa de Aféresis Terapéutica. Todos los procedimientos requieren previamente una Plasmaseparación y dependiendo del tratamiento que se le dé este plasma separado así serán los diferentes modalidades terapéuticas, estas son:

5.1.5. 1.- Plasmaferesis (PF)

Consiste en la eliminación total del volumen tratado (2,5-3 litros) y sustituido, en relación 1:1, con plasma fresco, solución de albúmina con líquido de diálisis peritoneal y actualmente con PPL. Su duración es de 2,5 a 3 horas. En la literatura hablar de Aféresis Terapéutica es sinónimo de Plasmaféresis de aquí que las Categorías de la ASFA sean referidas a la respuesta a la PF

5.1.5. 2.- Inmunoadsorción (IADS)

Consiste en la adsorción selectiva de inmunoglobulinas presentes en el plasma, al pasar este a través de unas columnas que tienen la propiedad de adsorber la mayor parte de las estas, especialmente IgG, permitiendo la reinfusión del resto del plasma al paciente, evitando, por tanto, la administración de compuestos extraños al organismo, con todas las ventajas que ello supone.

El objetivo básico se consigue por medio del principio bio-químico o físico-químico de la adsorción de una sustancia sobre la superficie de otra, que actúa como sustancia adsorbente. Como representante del procedimiento bio-químico esta la IADS por medio de la proteína A. La proteína A que forma parte de la pared celular de algunas cepas del *Staphilococcus aureus*, se caracteriza por su capacidad de unión a la inmunoglobulinas fundamentalmente a la IgG,

mientras que su interacción con otras proteínas plasmáticas es mínima. Su unión es de gran afinidad pero no inmune. El extremo libre de la proteína A (extremo N-terminal) se une a la porción Fc de la IgG, a nivel de las regiones CH2 y CH3 en un lugar diferente al de activación del complemento. La subclase 3 de la IgG su unión es de forma débil mientras que las subclases 1,2 y 4 se unen fuertemente. Las clases IgM e IgA lo hacen de forma moderada. El procedimiento por interacción físico-química, su adsorción se basa en fuerzas hidrofóbicas entre los grupos activos y selectivamente las inmunoglobulinas del plasma fundamentalmente la IgG, mientras que la interacción con otras proteínas plasmáticas es mínima. Son interacciones no covalentes entre grupos no polares (fuerzas hidrofóbicas). Su estructura básica es un soporte inerte de polivinilalcohol unidos covalentemente a grupos activos como el *triptofano* y *fenilalanina*. Estos inmunoabsorbentes trabajan en plasmaperfusión "regenerando" el plasma que reciben de un plasmafiltro conectado en serie en el circuito extracorpóreo. El tiempo de contacto determina un flujo de plasma teórico entre 15-40 ml/min. aunque experimentalmente no debe superar los 30 ml/min. A la salida de la columna trabaja un filtro de 0,45 μ de acetato de celulosa, que retiene cualquier fuga fortuita procedente de la columna. El flujo de sangre adecuado es de unos 100 ml/min. La temperatura ambiente es la adecuada para la Inmunoabsorción. La duración del proceso es de 2-3 horas durante el cual la columna trabaja al 100% de su capacidad de adsorción. Durante 2-3 horas el VPT es de 2 a 3 litros.

Su aplicación en diversas enfermedades inmunológicas, se basa en la eficacia demostrada "in vitro", de que el grupo activo Triptofano es capaz de adsorber anticuerpos anti acetil-colina (Ac anti-R-Ach), inmunoglobulinas, factor reumatóide y anticuerpos anti DNA y que la Fenilalanina inmunoabsorbe inmocomplejos, factor reumatoide, anti DNA y anticuerpos anti proteína básica

de la mielina.

5.1. 5. 3.- Plasmadsorción (PLASD)

Es un procedimiento adsorbtivo, que se caracteriza por la eliminación de una sustancia determinada presente en el plasma filtrado, haciendo pasar al mismo través de un cartucho de carbón activado no recubierto o bien a través de una columna de resina de intercambio aniónico, cuyos grupos funcionantes tienen una carga positiva en el transportador y están combinados con un anión (Cl^- u OH^-). En presencia de sustancia con carga aniónica elevada (R-COO^- o HCO_3^-) como es la bilirrubina y ácidos biliares, la resina se combina eléctricamente con estas sustancias desplazando el Cl^- u OH^- originarios.

5.1. 5. 4.- Filtración en cascada o Doble Filtración (DF)

Consiste en hacer pasar el plasma a través de un segundo filtro con un tamaño de poro selectivo para las sustancias que queremos eliminar. También se realiza con el monitor Plasauto-iQ® trabajando con los mismos flujos sanguíneos y plasmáticos. Se diferencia básicamente en que el plasma que recibe del plasmafiltro en lugar de inmunoadsorberse sufre una filtración diferencial de macroproteínas con membranas microporosas. Estas membranas están formadas por columnas huecas de diacetato de celulosa (Cascadeflo AC-1770®). La duración del proceso es de 2 a 3 horas, durante las cuales pasan a través de la columna de 2 a 3 litros de plasma, extrayéndose un volumen de filtrado del 10% (200 a 300 ml), el cual es sustituido con el mismo volumen de PPL.

5.1.5. 5.- Criofiltración

Consiste en la extracción de componentes del suero que precipitan con el frío, como son las crioglobulinas. El plasma separado se hace pasar este por una cámara fría a 4°C. Estas crioproteínas precipitadas se extraen mediante

un criofiltro y el resto del plasma se reinfunde al paciente después de pasar por una cámara de calentamiento para elevar la temperatura a 37°C.

5.1.6.- ELECCIÓN DE LA TÉCNICA

Estas diferentes técnicas de Aféresis, más o menos específicas, que nos permiten extraer del torrente circulatorio, aquellas sustancias o moléculas que *condicionan una enfermedad determinada. La elección del procedimiento viene dada, fundamentalmente por el conocimiento o no de la sustancia a eliminar como es: su morfología, composición y localización. Deberá reunir, así mismo, una serie de requisitos como son: el tener una alta selectividad sobre la sustancia a extraer; una alta capacidad de extracción; ser sencilla su aplicación, con mínimo o ningún efecto secundario y por último tener evidencia clínica y bioquímica de su eficacia.*

Al proponer uno u otro procedimiento aféretico se debe tener en cuenta cual de ellos era el más apropiado, de acuerdo a: los principios básicos anteriormente mencionados, a la propia experiencia y a los cuatro categorías dados por la American Society of Apheresis (ASFA) en relación a la eficacia del procedimiento con respecto a un enfermedad a tratar (32) y modificadas posteriormente por The Extracorporeal Therapy Committee of the American Association of Blood Banks (33)

Categoría I. Ampliamente demostrada y aceptada su eficacia. No implica un tratamiento mandatorio pero juega un papel principal alternante o coadyuvante junto a otras medidas terapéuticas.

Categoría II. La AFT es generalmente aceptada, sin embargo es considerada como tratamiento de apoyo a otros tratamientos más definidos en lugar de actuar como tratamiento de primera línea.

Categoría III. Aún la experiencia es insuficiente para establecer su eficacia y la relación beneficios/riesgos no está aún claramente demostrada. La AFT puede ser usada en estas condiciones en pacientes individuales en los que otros tratamientos convencionales han fracasado.

Categoría IV. Los estudios disponibles y contrastados han demostrado carecer de eficacia terapéutica. La AFT en estas enfermedades es desechada y deberá realizarse bajo un protocolo de investigación.

5.2.- ENFERMEDADES RENALES

5.2.1.- GLOMERULONEFRITIS RAPIDAMENTE PROGRESIVA (NO ANTI-MB).

Se entiende como Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva (GNRP), a un síndrome clínico con rápido y progresivo deterioro de la función renal, asociada a signos de Glomerulonefritis (hematuria y proteinuria glomerular), lo cual, generalmente, sin tratamiento conduce a la insuficiencia renal terminal e irreversible en un período de semanas o meses. El daño glomerular se caracteriza principalmente, aunque no exclusivamente, por la formación de extensas semilunas. La GNRP puede ser de origen idiopático o primario, o en relación a enfermedades infecciosas, multisistémicas o inducidas por drogas. Las inducidas por drogas y postinfecciosas no son tratadas con AT.

En las GNRP no anti-GMB hay suficiente evidencia de que los inmunocomplejos circulantes glomerulares o Anticuerpos anticitoplasmáticos del neutrófilo (ANCA), están implicados en la patogénesis de dicha enfermedad, los cuales o bien están circulando libremente y se depositan posteriormente en los glomérulos o bien se forman en los propios glomérulos (34-37). Las GNRP mediadas por ANCA son diferentes a las GNRP anti-MB y a la GNRP por depósitos de inmunocomplejos clásicos. La mayoría de estos pacientes tienen

ANCA en sangre periférica con glomerulonefritis con semilunas total y segmentaria. Tienen alto grado de asociación con vasculitis sistémicas tales como la granulomatosis de Wegener y poliarteritis nodosa (38). La GNRP con depósitos de inmunocomplejos clásicos se suelen asociar con enfermedades tales como las crioglobulinemias y últimamente se las ha asociado también con virus de la hepatitis C (39, 40).

El tratamiento de la GNRP debe considerarse un tratamiento agudo encaminado directamente a controlar la lesión glomerular y prevenir la insuficiencia renal irreversible. Este tratamiento incluye de entrada corticoides y agentes inmunosupresores, generalmente ciclofosfamida o azatioprina. Sin este tratamiento la evolución a la IRC es superior al 80% (41). En cuanto a la asociación o no con Plasmaferesis continúa existiendo controversias. Cinco ensayos randomizados y controlados (42-46) han valorado la eficacia de la PF como tratamiento coadyubante al tratamiento inmunosupresor convencional concluyendo que la PF juega un papel poco beneficioso en el tratamiento de las formas medias de las GNRP, pero sugieren un potencial efecto beneficioso cuando el procedimiento es aplicado junto con el tratamiento inmunosupresor en las formas severas. Dada la escasez de datos convincentes es imposible dar recomendaciones firmes, no obstante nosotros realizamos cuatro sesiones de PF durante la primera semana y valoramos respuesta por: ritmo de diuresis, creatinina plasmática y título de ANCAS.

5.2.2.- GLOMERULONEFRITIS POR ANTICUERPOS ANTI-MEMBRANA BASAL (GN ANTI-MB)

La GN anti-MB generalmente se presenta como una GNRP sin o con hemorragia pulmonar (Síndrome de Goodpasture). En más del 90% de los

pacientes se encuentra anticuerpos anti-MB en su circulación y en la biopsia renal se aprecian semilunas con depositos de inmunoglobulinas y C3 a lo largo de la membrana basal (47). La actividad de la enfermedad se relaciona directamente con el título de anticuerpos circulantes y además se ha demostrado que estos anticuerpos circulantes son nefrotóxicos cuando se les administra a animales de experimentación. Por todo ello es razonable el planteamiento de la plasmaferesis con el fin de disminuir o anular el título de dichos anticuerpos.

Hasta 1975 la nefropatía por anticuerpos anti-MB tenía muy mal pronóstico, como queda reflejado en los trabajos de Wilson y Dixon (48) donde el 89% de los pacientes con GN anti-MB y que habían sido tratados con esteroides y drogas citotóxicas progresaban a la IRC o a la muerte a los cinco años del diagnóstico. Similares resultados fueron descritos por Rees (49). Solamente hay dos estudios controlados que valoran la eficacia de la plasmaferesis como tratamiento adyuvante a un tratamiento inmunosupresor convencional en la nefropatía por anticuerpos anti-MB (50,51). Por otra parte hay más de 20 estudios no controlados en más de 250 pacientes y publicados en los dos últimas décadas que sugieren el efecto beneficioso de la PF sobre la función renal (52-54). La serie más amplia publicada es la del Hammersmit Hospital donde a lo largo de 20 años han tratado a 59 pacientes con PF e inmunosupresión convencional y sus resultados fueron que el 85% de los pacientes estaban vivos a los dos meses y solo el 40% progresaba a la IRC precisando diálisis. Sin embargo fue infrecuente la recuperación de la función renal en aquellos pacientes que presentaban oligoanuria y Crp > 6.8 mg/dl o requerían diálisis en su presentación a pesar de reducir significativamente el título de anticuerpos. Se puede concluir de todo ello que la PF junto con un tratamiento inmunosupresor convencional en los pacientes con GN anti-MB, hace desaparecer los anticuerpos anti-MB de la circulación y puede mejorar la

función renal si el tratamiento es precoz y la afectación renal es de grado medio. En pacientes con oligoanuria, Crp > 7 mg/dl o que precise diálisis solo será aplicada la PF si el paciente presenta hemorragia pulmonar.

5.2.3.- NEFRITIS LÚPICA

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica del tejido conjuntivo de etiología desconocida, y caracterizada por recaídas y remisiones que afectan a cualquier órgano del cuerpo humano. La afectación renal viene a ser del 40 al 90% de los casos con LES, y su manifestación clínica puede ir desde discretas alteraciones en el sedimento urinario hasta insuficiencia renal aguda irreversible. Estas manifestaciones clínicas son el reflejo de los diversos hallazgos histológicos que se pueden encontrar en las biopsias renales de los pacientes con LES, y que han sido clasificados por OMS en cinco clases: Clase I, normal o mínimos cambios; Clase II, lesión mesangial; Clase III, GN proliferativa focal y segmentaria; Clase IV, GN proliferativa difusa; y Clase V, GN membranosa (47).

El LES es considerado el prototipo de enfermedad autoinmune humana (55). Los rasgos inmunológicos de la enfermedad incluyen una gran variedad de anticuerpos circulantes y de inmunocomplejos, niveles bajos de complemento y depósitos tisulares de anticuerpos, inmunocomplejos y complemento. Bioquímicamente incluye la presencia de anticuerpos anti nucleares (ANA); más del 98% de los pacientes con LES son ANA-positivos. Más específicos son los anticuerpos anti-doble cadena DNA (anti-DNA). Otros anticuerpos antinucleares, y también anticitoplasmáticos (p.ej., Ro, La; Sm, RNP, Jo-1) son de interés diagnóstico. También un Test de Coombs directo

positivo; bajos niveles de complemento, particularmente C3 y C4; inmunocomplejos circulantes; y depósitos de inmunoglobulina y complemento demostrado en las biopsias que afectan fundamentalmente a la piel y riñones representan una gran ayuda para el diagnóstico. La formación de estos inmunocomplejos dentro del glomérulo parece ser el hecho central en la patofisiología de la nefritis lúpica. Es por esto, que el tratamiento con PF, este encaminado a la eliminación de estos inmunocomplejos, auto-anticuerpos y otros mediadores inflamatorios como así mismo a mejorar la función reticuloendotelial (56 - 58).

La iniciación de la PF en la nefropatía lúpica, fué llevada acabo a finales de los 70 (59) y los primeros casos publicados correspondian a estudios no controlados, sugiriendo todos ellos un efecto beneficioso de la PF sobre este tipo de nefropatía (60 - 64). Sin embargo, en los últimos 15 años es de destacar los estudios controlados y randomizados de Wei et al con 20 pacientes(65); Derksen et al. con 20 pacientes (66); French et al. con 12 pacientes (67); Clark et al. con 39 pacientes (68); y mas recientemente el estudio multicentrico de Lewis et al. con 86 pacientes,(69) cuyo fin era en todos ellos valorar la eficacia de la PF como tratamiento adyuvante a la prednisona y ciclofosfamida en la nefropatía lúpica severa. Concluyen que la PF induce a una disminución plasmática de los anti- DNA pero no influye ni sobre la función renal ni sobre la mortalidad. Un hecho relevante es que los niveles de inmunoglobulinas volvían a aumentar inmediatamente después de la cesación de PF (fenomeno de rebote) a pesar de mantener tratamiento estandar (70,71). Este proceso es llevado a cabo por la proliferación de las células B responsables de la producción de anticuerpos y dado que los agentes citotóxicos actúan impidiendo dicha proliferación, la aplicación de pulsos de ciclofosfamida inmediatamente después de haber finalizado el tratamiento con PF, puede

representar una combinación terapéutica eficaz como ha sido evidenciado por los trabajos de distintos autores cuyos resultados son muy prometedores (72 - 74). La eficacia de esta pauta terapéutica está siendo actualmente investigada en un estudio controlado multicentrico internacional LPSG (75), y habra que esperar sus resultados antes de aplicarlo como tratamiento de rutina.

En resumen pues pensamos que existe suficiente experiencia acumulada acerca del tratamiento del LES con PF para sacar algunas conclusiones prácticas tales como:

a) la PF junto al tratamiento estandar en los casos de LES con nefritis lupica crónica, no modifican a corto plazo la evolución de la enfermedad.

b). La PF aisladamente no está justificada en el tratamiento de la nefropatia lúpica (76).

c) Actualmente, las indicaciones de la PF en el LES deben de estar limitadas a aquellos pacientes con una nefropatia severa y que no responden a las drogas estandar o que no pueden tolerar altas dosis de esteroides o drogas inmunosupresoras (77).

d) La PF puede tambien ser considerada en pacientes con nefropatia lúpica y que se acompañan de otras complicaciones del LES y que pueden beneficiarse del del tratamiento con PF tales como la PTT (78), anemia hemolítica y PTI.

En un futuro, la IADS selectiva de inmunocomplejos y anticuerpos anti DNA debe ser considerada y actualmente no existe suficiente experiencia para poder sacar conclusiones y ponerla como pauta sustitutiva o alteranativa de la PF (79).

5.2.4.- CRIOGLOBULINEMIAS

Las crioglobulinas son proteínas con estructura de anticuerpo que reversiblemente precipitan al exponerlos al frío y se redisuelven con el calor. La presencia de crioglobulinas da lugar a una enfermedad llamada crioglobulinemia que ha sido clasificada en tres tipos (80, 81): Tipo I, la crioglobulina es Ig monoclonal y generalmente se encuentra asociada con el mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, y otras enfermedades linfoproliferativas. El Tipo II y III son crioglobulinemias mixtas con dos o más inmunoglobulinas. En el Tipo II las crioglobulinas están compuestas de una IgG policlonal dirigida contra un antígeno y una IgM con actividad de factor reumatoide dirigida contra la IgG policlonal. En el Tipo III, las crioglobulinas ambas IgG son policlonales. La crioglobulinemia más frecuente es la mixta IgM e IgG, aunque también se han observado las combinaciones IgG-IgG e IgA-IgG. La mayoría de las crioglobulinemias mixtas se encuentran asociadas con enfermedades del tejido conjuntivo, infecciones, enfermedades linfoproliferativas malignas o enfermedades autoinmunes por lo que se las conocen como “crioglobulinemia mixta secundaria” y representaba hasta hace poco tiempo el 70% de las crioglobulinemias mixtas siendo el 30% restante de etiología desconocida y se las denominaba “crioglobulinemias mixtas esenciales”. Actualmente se sabe que la mayoría de estas crioglobulinemias son desencadenadas por la infección del virus de la hepatitis C (VHC) (81) por lo que la frecuencia de las “esenciales” ha quedado reducido al mínimo.

Las manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia es variable. En las de Tipo I, el síntoma más común es el derivado del empeoramiento del flujo sanguíneo debido a la crioprecipitación dentro de los capilares de la piel que son expuestas al frío. Así pueden verse fenómenos de Raynaud, acrocianosis, púrpura, urticaria, ulceración, y gangrena de los dedos. La

nefropatía de la crioglobulinemia es debida, a la precipitación de las crioglobulinas dentro de las luces capilares glomerulares. La característica morfológica de la lesión glomerular es una GN membranoproliferativa, con depósitos subendoteliales (81). Esta GN es desencadenada por acción de las crioglobulinas las cuales activan el complemento, dan lugar a una infiltración leucocitaria e inducen a otros sistemas mediadores. Los síntomas renales generalmente aparecen años después de comenzar las manifestaciones extrarenales. El 50% de los casos se presenta con proteinuria, microhematuria y de leve a moderada insuficiencia renal. Un 25% con síndrome nefrótico y el otro 25% con síndrome nefrítico.

El tratamiento con PF en las crioglobulinemias va dirigido fundamentalmente a la eliminación de las crioglobulinas. Este objetivo se consigue de forma satisfactoria logrando un criocrito $< 5\%$ después de 4 - 6 sesiones de PF. Sin embargo la mayoría de los investigadores están de acuerdo en la pobre relación entre el valor del criocrito y la actividad de la enfermedad renal, ya que la evolución hacia la insuficiencia renal es inesperada pues puede cursar con función renal normal a pesar de persistentes anomalías en el sedimento urinario, con brotes de empeoramiento y seguidos de mejoría o progresivamente hacia la IRC. Por otra parte, el mal pronóstico de la enfermedad a pesar de ser tratados con diferentes combinaciones de drogas tanto anti-inflamatorias no esteroideas, esteroides y drogas citotóxicas donde del 30 al 50% de los pacientes conducen a la IRC (82) y a una mortalidad del 55% a pesar de este tratamiento a los 7 años (83). Por estos resultados está justificado la aplicación de la PF en los pacientes con crioglobulinemia, con el fin de aparte de eliminar rápidamente los niveles de crioglobulinas y evitar así los depósitos de las mismas en los tejidos mejorar con ello la función del sistema retículoendotelial (13).

A lo largo de los últimos 20 años se han ido acumulando suficiente experiencia acerca del tratamiento de la PF en la crioglobulinemia. Es de destacar en este terreno los trabajos de Ferri et al., con 9 pacientes (84); Singer et al., con 16 (85); Sinico et al., con 20 (86); Valbonesi et al., con 15 (87); Frankel et al., con 13 (88); L'Abbate et al con 11 (89) y Schena et al., con 10 (90) . Todos los pacientes tenían una nefropatía secundaria a una crioglobulinemia mixta Tipo II; la PF era utilizada como tratamiento concómitante junto a un tratamiento inmunosupresor estándar y el número de sesiones de PF fue de 3 a 238. Ninguno de los estudios fue controlado ni randomizado. La conclusión general fue que el tratamiento con PF, hace descender el nivel de las crioglobulinas del plasma, acompañándose esto de una mejoría de la función renal en el 57 al 87% de los pacientes. Este efecto es claramente más significativa si se aplica en los pacientes con actividad inflamatoria aguda y dentro de la primera semana de una crisis aguda. También se acompañó de una mejoría de la supervivencia, con un 25% de mortalidad frente a un 55% del grupo histórico no tratado.

Por todo lo anterior, es aconsejable la utilización de la PF, en aquellos pacientes con crioglobulinemia dentro de la fase aguda de la enfermedad manifestada tanto de forma clínica como histológicamente. La pauta del ritmo de sesiones lo marcará la respuesta clínica y bioquímica. La monitorización del creatinino es un pobre marcador de su eficacia, pues como dijimos anteriormente hay una pobre correlación entre el mismo y la actividad de la enfermedad. El hecho actual del papel que está representando el virus de la hepatitis C como principal agente etiológico en el desarrollo de la crioglobulinemia mixta, hace que su tratamiento sea día a día reconsiderado, poniendo actualmente toda la atención en el uso del alfa-interferón con el fin de inducir a la remisión a dicho virus (81, 90 -92).

5.2.5.- NEFROPATÍA IGA

La nefropatía IgA es sin duda alguna la GN más frecuente, teniendo como rasgo patognomónico los depósitos mesangiales de IgA y una elevación de su concentración en suero del 33 a 55%(93). Aproximadamente solo un 10% de los pacientes con nefropatía IgA debuta con un síndrome nefrítico o GNRP, siendo este cuadro superponible tanto morfológica como funcionalmente a la presentación típica renal de la púrpura de Schönlein-Henoch. No se conocen aún con precisión el papel que juegan los depósitos de IgA en la etiopatogenia de la lesión glomerular y por otra parte se sabe que los niveles plasmáticos de IgA no guardan relación con la actividad de la enfermedad, pero a pesar de ello se ha planteado la utilización de la PF como tratamiento adyuvante al tratamiento inmunosupresor habitual con el fin de extraer anticuerpos circulantes y otros mediadores inflamatorios, y al mismo tiempo la función del sistema reticuloendotelial (94).

La experiencia mundial del tratamiento con PF en la nefropatía IgA o púrpura de Schönlein-Henoch está limitada a menos de 70 pacientes. Destacan los trabajos de Nicholls et al., (95), tratando 13 pacientes, y de Coppo et al.,(96) a 5 pacientes. Ambos concluyen que la PF ejerce un papel significativamente beneficioso en aquellos pacientes que debutan de forma aguda, con empeoramiento rápidamente progresivo de la función renal. Sin embargo esta mejoría parece ser transitoria, pues retorna a la función renal previa, poco después de suspender las sesiones de PF.

5.2.6.- MIELOMA

El Mieloma Múltiple (MM) es un proceso maligno caracterizado por una proliferación neoplásica o potencialmente neoplásica de un clon simple

de células plasmáticas diferenciadas, capaces de segregar una inmunoglobulina específica monoclonal. El aumento de concentración de estos anticuerpos monoclonales en el plasma conducen a un cuadro de hiperviscosidad. La afectación renal en el MM es multifactorial: la filtración y eventual depósito de cadenas ligeras en los tubulos renales; la propia hiperviscosidad; amiloidosis; crioglobulinemia; infecciones; hipercalcemia e hiperuricemia (97). Su incidencia viene a ser del orden del 10% en los pacientes con mieloma múltiple y su pronóstico viene dado por los niveles plasmáticos de las proteínas del mieloma y sus tipos así como la severidad de las lesiones renales (98).

El tratamiento del "riñón del mieloma" deberá incluir la alcalinización de la orina con el fin de solubilizar las cadenas ligeras que se eliminan por la misma, quimioterapia del tumor, y consideración de un método que intente remover las paraproteínas del plasma con el fin de reducir la carga a nivel tubular renal y evitar su nefrotoxicidad. Las paraproteínas de cadena ligera pueden ser removidas o extraídas por diálisis peritoneal, pero este método es considerablemente ineficaz en relación con la PF (99 -100).

Los trabajos de Johnson et al., (101) y Zucchelli et al., (102), son los principales trabajos randomizados acerca del tratamiento de la nefropatía del mieloma con PF en 21 y 29 pacientes respectivamente. El número de sesiones fue de 3 a 12. Ambos refieren un papel beneficioso de la PF sobre la función renal, mientras que sobre la supervivencia del paciente el primero no encuentra diferencia, Zucchelli refiere una supervivencia al año del 66% frente a un 28% del grupo no tratado. Semejante papel beneficioso de la PF han sido referidos por otros autores con trabajos no randomizados (103,104).

Actualmente continua en controversia el papel de la PF en el tratamiento de la nefropatía del mieloma, sin embargo hay experiencia aunque

limitada, para justificar el uso de la PF en aquellos pacientes con afectación renal aguda y grave que se acompañan de un nivel alto de paraproteínas. Se recomienda realizar 4-6 sesiones sustituyendo el plasma con PPL y valorando la respuesta monitorizando creatinina plasmática, y niveles de paraproteínas plasmáticas.

5.2.7.- PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT) Y SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO (SUH).

La PTT y el SUH se les conoce también en conjunto como microangiopatía trombótica, término que se utiliza poco, pero que resulta adecuado por su gran semejanza y probablemente sean diferentes manifestaciones dentro de una misma enfermedad. La PTT es un trastorno hematológico devastador caracterizado clínicamente por: 1) severa anemia hemolítica microangiopática asociada con altos niveles de LDH, y en el frotis sanguíneo son típicos esquistocitos y células Helmet; 2) trombocitopenia la cual va de moderada a severa y en la que los megacariocitos están aumentados en la médula ósea y la supervivencia de las plaquetas en la sangre periférica está acortada; 3) fiebre, la cual es ocasionalmente bastante alta; 4) alteración del sistema nervioso central, que puede ir desde agitación y dolor de cabeza hasta coma y muerte; y 5) enfermedad renal, la cual generalmente es de grado medio y produce una discreta elevación de la creatinina en plasma. La PTT ocurre generalmente entre los 10 y 40 años y es discretamente más frecuente en la mujer (105,106).

El SUH se caracteriza, por ser el riñón el principal órgano afectado por isquemia secundaria a la trombosis plaquetaria. La anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia es menos extrema en el SUH que en la PTT. Hay dos formas de presentación, en niños y adultos. En niños tiende a ocurrir frecuentemente a los 3 - 10 días de un episodio de

gastroenteritis acompañada de diarrea hemorrágica . Una particular cepa de *E. coli* (O157;H7) ha sido asociada con la producción de verotoxin (toxina Shiga). El tratamiento del SUH en el niño, generalmente requiere tratamiento conservador, regresando espontáneamente las anormalidades hematológicas y renales en el plazo de dos semanas. En las formas muy severas el tratamiento con PF debería ser considerado. En el adulto, el SUH, suele asociarse con : a) en el período inmediato postparto, b) carcinoma prostático y adenocarcinoma gastrointestinal y c) quimioterapia con mitomicina C y ciclosporina A. La respuesta al tratamiento con PF, suele ser más pobre que en la PTT. Ocasionalmente, el SUH puede manifestarse durante el embarazo asociado a preeclampsia o eclampsia con fallo renal agudo reversible. A este síndrome se le conoce como síndrome de HELLP. Una prematura extracción del niño, generalmente se sigue de una mejoría espontánea. Si a los 3-5 días no se aprecia dicha mejoría o hay empeoramiento la PF debería realizarse.

Los mecanismos patogénicos de la PTT/SUH permanecen aún inciertos. La oclusión de pequeñas arterias, arteriolas y capilares glomerulares por trombos de plaquetas y fibrina son la consecuencia final de una serie de factores que aun permanecen en empirismo y que incluyen (1) la presencia de factores circulantes que provocan agregación plaquetaria con la formación de microtrombos o una lesión del endotelio arteriolar, y (2) carecer de factores plasmáticos anti-trombóticos o fibrinolíticos tales como los necesarios para degradar factor VIII-von Willebrand (vWF) o el carecer de prostaciclina. Entre los diferentes factores tóxicos circulantes se han descrito ultimamente: inmunocomplejos, anticuerpos anti-endotelio, toxinas bacterianas (verotoxina derivada del *Escherichia coli*), y multímeros anormales de von Willebrand (107).

El principal objetivo en el tratamiento de la PTT es revertir la

obstrucción microvascular. Actualmente todos los clínicos están de acuerdo en que el tratamiento con PF de forma intensiva es la principal modalidad terapéutica para el tratamiento de la PTT/SUH con el fin de eliminar las toxinas circulantes y/o reemplazar los factores plasmáticos deficitarios. Por ello el líquido de sustitución será realizado con plasma fresco o mejor aun, con el crio-sobrenadante del mismo.

Para darnos cuenta de la importancia que la plasma-infusión o PF tiene en el tratamiento de la PTT/SUH es mirar para atrás y así antes de este tratamiento, en una revisión que Amorosi y Ulmann hacían en 1966, concluyen que la PTT/SUH era una enfermedad de muy mal pronóstico donde el 93% de los pacientes fallecían, sin disponer de ningún tratamiento eficaz (108). Con la introducción de plasma infusión o PF en la década 80, numerosos ensayos controlados e incontrolados concluyen que la remisión de la enfermedad ha ido aumentando progresivamente, estando actualmente por encima del 84% (109, 110). Dos estudios controlados comparan la PF con la infusión de plasma o tratamiento convencional aislado y ambos concluyen que la PF mejora el ritmo de remisión, la función renal y la supervivencia de los pacientes. Estos fueron El Estudio Multicéntrico Francés estudiando retrospectivamente 53 pacientes con PTT/SUH a lo largo de 38 meses (111) y el Estudio Multicéntrico Italiano, que estudió 29 pacientes a lo largo de 36 meses (112).

Aún queda por resolver si el efecto claramente beneficioso de la PF es debida a la propia PF o a la infusión de plasma fresco. Con el fin de resolver este dilema dos ensayos controlados y randomizados fueron llevados a cabo uno por Rock et al., que trató de forma controlada y randomizada a 102 adultos con PTT con PF versus solo infusión de plasma fresco (113). Los resultados fueron analizados a los 9 días y a los 6 meses. El otro ensayo fue llevado a cabo por Henon et al., con 92 pacientes con PTT y con un protocolo

parecido al anterior (114). Los pacientes que habían recibido PF ,tenían una mejor respuesta y una mejor supervivencia que los que habían recibido solo infusión de plasma. Pero esto no se puede concluir, ya que los habían sido tratados con PF, habían recibido tres veces más de plasma, que aquellos que habían tratados solo con infusión de plasma.

De una forma u otra lo que hoy día no se cuestiona es sobre el efecto beneficioso de la PF en el tratamiento de la PTT/SUH. Esta debe considerarse como una urgencia médica y por lo tanto, el tratamiento con Plasmaféresis debe comenzarse lo antes posible Desde el punto de vista práctico en aquellos pacientes con PTT/SUH es recomendable comenzar precozmente la infusión de plasma junto con PF.El líquido de sustitución siempre debe ser plasma fresco y mejor aún el criosobrenadante del mismo ya que no contiene multimeros de von Willebrand que como sabemos están implicados en la patogenia de la PTT. Generalmente el tratamiento suele ser con PF diaria, de 7 a 14 días, e intercambiando de 3 a 4 litros.

Los corticoides deberán ser incluidos en el tratamiento de todos los episodios de PTT. La adicción de azatioprina se ha sugerido ser de ayuda en los casos de recaída crónica de la PTT (115). El uso de antiagregantes plaquetarios como la aspirina, dipyridamol, no son útiles. La transfusión de plaquetas puede agravar la PTT. La Vincristina se ha referido ser útil en algunos casos de PTT refractaria. El papel de la Inmunoglobulina intravenosa no está aun suficientemente aclarado, y nunca deberá ser utilizada como primera línea de tratamiento debido a la pobre respuesta en relación con la PF (116).

Un seguimiento clínico y una adecuada monitorización de laboratorio de los órganos principalmente afectados en la PTT/SUH es necesaria para valorar la respuesta al tratamiento. Así por ejemplo una mejoría

en el estado neurológico, una disminución de la LDH, un aumento de la cantidad de plaquetas superior a 100.000/ μ l con tendencia a la elevación a pesar de suspender la PF y una mejoría en la función renal sugieren sin duda alguna una respuesta favorable al tratamiento.

5.2.8.- TRASPLANTE RENAL

Con el fin de eliminar los anticuerpos citotóxicos y otros mediadores inflamatorios, la PF ha sido utilizada en protocolos experimentales con el fin de prevenir o tratar el rechazo. También como tratamiento de las glomerulonefritis recurrentes después del trasplante.

5.2.8.1.- Hipersensibilidad anti-HLA

Uno de los problemas más graves a los que se enfrenta actualmente los equipos trasplantadores, es el incremento progresivo del número de pacientes en lista de espera que desarrollan anticuerpos circulantes contra los antígenos de la clase I del sistema HLA (Ac. -HLA). Tres son las principales fuentes de donde emanan estos anticuerpos, a saber, trasplantes fracasados, transfusiones sanguíneas y embarazos o abortos previos. Se considera que un paciente es hipersensibilizado (HS) cuando presenta más del 75% de actividad contra un panel de linfocitos de donantes seleccionados que representan a la población general (Panel Reactive Activity) (PRA), durante un período mínimo de 6 meses y que no hayan sufrido ninguno de los estímulos anteriormente mencionados. Aproximadamente de los pacientes HS, el 65% son monoespecíficos contra uno o dos antígenos; el 30% son multiespecífico y el 5% restante tienen autoanticuerpos. La hipersensibilidad es una complicación de gran importancia para el que la padece, porque: limita la posibilidad de recibir un injerto, si lo recibe tiene mayor posibilidad de que no funcione, si funciona, mayor posibilidad de perderlo por rechazo, y por último, para evitar

esto se induce a una mayor inmunosupresión, lo que conlleva una mayor morbilidad y mortalidad de dichos pacientes (117).

Desde hace aproximadamente una década, se ha intentado por algunos autores (118 -121) eliminar dichos Ac.-HLA. Primero fue con PF asociado a inmunosupresores y más recientemente, buscando un procedimiento más selectivo, surgió la IADS con la cual se logra eliminar casi exclusivamente las IgG del plasma en que están incluidos los Ac. anti-HLA. Sin embargo este beneficio era generalmente transitorio ya que los anticuerpos sufrían una resíntesis al suspender el tratamiento con PF o IADS y volvían alcanzar los mismos niveles pre-tratamiento a las pocas semanas (122 - 124). Hakim et al., consigue descender en un 90% los niveles de IgG, después de 6 sesiones de IADS y el título de anticuerpos anti-HLA a 18 veces inferior a pre-IADS. Pero volvieron a normalizarse al mes de finalizar el tratamiento.

La IADS o PF se ha utilizado en los pacientes hipersensibilizados o con alto título de anticuerpos anti- HLA antes y después del trasplante renal. Dentro del primer grupo figura el trabajo de Taube et al., que trató a 17 pacientes hipersensibilizados con IADS (125) antes del trasplante. Los resultados fueron *claramente significativos* ya que en el 88% de los pacientes la prueba cruzada fue negativa después de finalizar el tratamiento, pudiendo ser trasplantados y la incidencia de rechazos agudos, fue estadísticamente menor durante el primer año, con una supervivencia del injerto mayor después de un año. En el periodo inmediatamente después del trasplante, con el fin de prevenir un rechazo vascular agudo, debido a la alta tasa de anticuerpos-anti-HLA también se ha utilizado la PF. En este aspecto figuran los trabajos de Reisater et al., tratando a 17 pacientes altamente sensibilizados, de forma randomizada versus triple terapia(126). Los resultados no muestran un mayor beneficio de la PF versus tratamiento convencional con triple terapia antirechazo. Similares resultados

aporta Frasca et al., con un protocolo de estudio similar al anterior, tratando a 13 pacientes (122) , con la particularidad, que en la medicación profiláctica añaden globulina antilinfocitaria (GAL).

La IADS en pacientes HS, no es una técnica fácil ni debe ser de rutina, ya que obliga a una selección de los pacientes tales como: llevar más de cinco años en lista de espera para trasplante renal, con un título superior a 75% de Ac.-HLA; tener una situación general aceptable para el tratamiento con IADS y posterior trasplante y tener posibilidades de disponer de un injerto al finalizar dicho tratamiento (127). Aunque la ASFA no hace referencia a ello, para nosotros la IADS, debe de ser en los pacientes HS, el tratamiento de elección y por lo tanto representar la categoría I, ya que es la única forma de poder trasplantar a éste tipo de pacientes.

5.2.8.2.- Rechazo Vascular Agudo.

Generalmente, el rechazo agudo, se clasifica en celular o vascular, dependiendo de los mecanismos inmunológicos celulares o humorales responsables del mismo (128,129). El rechazo vascular agudo es generalmente irreversible ya que ninguna combinación inmunosupresora es capaz de revertir de forma satisfactoria dicho proceso. La indicación de la Plasmaferesis ,en el tratamiento del rechazo vascular agudo (RVA) ,se basa en que si admitimos que es la inmunidad humoral, mediada por anticuerpos, los causantes de dicho rechazo, y cuyo objetivo es el endotelio vascular del injerto, que a través de una serie de mecanismos efectores secundarios o terciarios, entre los que se encuentran principalmente los componentes del sistema del complemento, granulocitos, monocitos, células Killer, plaquetas y componentes de la coagulación, van a dar lugar a un infiltrado linfocitario perivascular y a una isquemia renal progresiva, cuyas consecuencias serán una trombosis de las

arterias y arteriolas renales, que con un deterioro progresivo de la función renal, hasta llegar a un fallo total del injerto, por ello, el tratamiento con PF, empíricamente debería extraer del torrente circulatorio dichos anticuerpos, con lo cual se detendrían los efectos destructivos de los mismos, mejorando las lesiones vasculares, condicionadas por dicho tipo de rechazo. Con éste procedimiento no solo se extraer anticuerpos citotóxicos o inmunocomplejos circulantes, sino también factores globulínicos oxonizantes que estimularían la actividad mononuclear.

Durante los últimos 15 años, numerosos ensayos han sido llevados a cabo con el fin de comprobar la eficacia que el tratamiento con PF podría tener sobre el rechazo vascular agudo. Los resultados han sido contradictorios, así para algunos autores (130; 131; 132) la respuesta era beneficiosa en el 59 al 69% de los casos, sin embargo, para otros (133) no encontraron ninguna respuesta eneficiosa a dicho tratamiento. De los trabajos controlados y randomizados destacan los de Blake et al., que tratan a 85 pacientes con episodios de rechazo vascular agudo dentro de los tres primeros meses del trasplante y recibieron tratamiento antirechazo convencional con o sin PF (134). Con un protocolo similar figura los trabajos de Bonomini et al., con 44 pacientes (135). Ambos ensayos concluyen que, aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con PF, tenían una incidencia menor de fallo renal (30 versus 81%) y una mayor supervivencia actuarial del injerto. Por otra parte entre los ensayos que no encuentran un efecto beneficioso significativo al tratamiento con la PF destacan los de Allen et al., y Kirubakaran et al., randomizando 27 y 24 pacientes respectivamente (136, 137) aprecian un discreto descenso de la creatinina después del tratamiento en el grupo con PF pero ninguna diferencia en la supervivencia actuarial del injerto entre ambos grupos. Por todo ello continúa actualmente en controversia el uso terapéutico

de la PF en la prevención y tratamiento del rechazo vascular agudo.

Esta diferencia de resultados, pensamos que se debería o bien a la heterogeneidad de los distintos grupos estudiados, o a la ausencia o mala interpretación de la información histológica y únicamente se basarían para su inclusión en PF a los pacientes con RVA, que no respondían a altas dosis de corticoides.

En nuestra experiencia, desde 1982 hemos tratado a 96 pacientes con trasplante renal y portadores de un rechazo vascular agudo evidenciado en todos los casos por biopsia. Hasta 1985, todos ellos (30 pacientes) fueron diagnosticados histológicamente de rechazo vascular agudo, pero sin clasificar sus lesiones vasculares. Sin embargo, a partir de 1986, se comenzó a clasificar el rechazo vascular agudo, dependiendo de las características histológicas vasculares, en tres tipos: Tipo I la lesión se caracteriza principalmente por una endovasculitis aguda con: tumefacción, vacuolización y ulceración de las células endoteliales; infiltración de la íntima por células mononucleadas y vacuolización de miocitos de la íntima; Tipo II la lesión histológica se caracterizaba por edema mucoso de la íntima con presencia de histiocitos espumosos y fibrina intimal; y Tipo III, la lesión vascular se caracterizaba por la presencia de fibrosis intimal con colagenización progresiva y obliteración luminal. Desde entonces hasta la actualidad 57 pacientes trasplantados han sido tratados: Tipo I a 28 pacientes, (168 sesiones); Tipo II a 16 pacientes (96 sesiones) y Tipo III en 11 pacientes tratados con 66 PF. A todos ellos se les determinaba diariamente la función renal durante el periodo de tratamiento y posteriormente cada semana. La biopsia renal postratamiento se realizó en 38 pacientes fundamentalmente en los de Tipo I.

5.2.8.3.- Recidiva de la Glomerulonefritis

La recurrencia del síndrome nefrótico en pacientes con esclerosis glomerular focal después del trasplante renal, fue sugerida hace aproximadamente 20 años por Hoyer y Simmons y fue atribuido a factores humorales del propio huésped (140). Los trabajos experimentales en animales hicieron apoyar esta teoría ya que la infusión del suero de estos pacientes en dichos animales, provocaba proteinuria. Con el fin de eliminar del plasma el hipotético factor humoral condicionante de la aparición precoz del síndrome nefrótico después del trasplante renal en pacientes con insuficiencia renal terminal secundaria a glomerulonefritis focal y segmentaria, se inició el tratamiento con plasmaféresis y cuyos resultados por diferentes autores fue más o menos contradictorio (141, 142). Recientemente Dantal et al., trata a ocho pacientes con Síndrome Nefrótico recidivante por GNFS usando Inmunoadsorción con Proteína A y comunica, que dicho tratamiento induce en todos los pacientes a una disminución significativa de la proteinuria en todos los pacientes con una media del 82% ($p < 0.001$), sin embargo el efecto fue transitorio en todos ellos menos en uno, alcanzando las cifras basales pre-immunoadsorción a los dos meses (143). Semejantes resultados hemos obtenido en los dos pacientes tratados con IADS, pero con la salvedad que nuestros pacientes eran un 2º y 3º trasplante renal, perdidos los anteriores por recidiva de su glomerulopatía lo que le confiere un peor pronóstico.

5.3.- ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS.

Son sin duda alguna, las enfermedades neurológicas las que representan la mayor indicación de AFT en los Estados Unidos, (146) y es por ello que desde hace una década exista un Comité Oficial de Expertos dependiendo de la ASFA para controlar sus aplicaciones (147).

5.3.1.- SÍNDROME AGUDO DE GUILLAIN-BARRE

El síndrome de Guillain-Barré es una neuropatía de origen desconocido con predominio fundamentalmente motor y de evolución rápida. Es más frecuente en hombres que en mujeres y su incidencia suele ser de 1,7 por 100.000 habitantes. La característica clínica de su presentación es una progresiva y simétrica debilidad combinada con una arreflexia distal y una arreflexia-hiporreflexia proximal. Los pares craneales suelen estar afectados también, con debilidad facial, disfagia y oftalmoplejia. En la mayoría de los casos hay disfunciones autonómicas incluyendo taquicardia y otras arritmias, hipertensión e hipotensión ortostática. Son de bastante ayuda para el diagnóstico, las variaciones en la composición del líquido cefalo-raquídeo (proteínas > 0.5g/L y células disminuidas) y el estudio electrodiagnóstico. Aproximadamente el 80% de los pacientes tienen una velocidad de conducción disminuida o bloqueada en alguno de los puntos. La recuperación es generalmente espontánea, comenzando a los 2-4 semanas de iniciarse la enfermedad. La estancia media en el hospital es de dos meses, requiriendo únicamente del 10-30 % ventilación asistida. La recuperación total a los seis meses es del 85% y la mortalidad de 2-5% derivadas de las complicaciones respiratorias.

La patogénesis del síndrome de Guillain-Barré aun es incierta, aunque se cree que es de origen autoinmune. Existen evidencias de que tanto la inmunidad humoral como celular están implicadas. Discretos infiltrados linfocitarios y evidencia de desmielinización están presentes en las raíces proximales de los nervios. Se han demostrado anticuerpos a la mielina de los nervios periféricos e inmunocomplejos circulantes (148, 149).

Para un correcto tratamiento, un diagnóstico precoz es fundamental. Una vez diagnosticado, aparte de los cuidados generales y monitorización intensiva,

la PF debería iniciarse rápidamente (antes de las 24 horas). El uso de otras formas de tratamiento para suplementar la plasmaferesis esta en controversia, así, altas dosis de corticoides no parecen tener ningun beneficio utilizado juntamente con la PF. El uso de Inmunoglobulina intravenosa ha sido recientemente reportado, ser tan eficaz como la PF en un grupo randomizado (150), sin embargo, esto necesita mayor número de estudios de este tipo para poder llegar a alguna conclusión práctica. Hoy por hoy, el tratamiento de elección deberá ser la PF pues su finalidad en el Síndrome de Guillain-Barré encaminada en la eliminación de anticuerpos contra los constituyentes de la mielina periférica.

La sugerencia en principio, de los efectos beneficiosos de la PF, sobre el síndrome de Guillain-Barré dado por diferentes publicaciones de tipo anecdótico, condujo a la organización de diferentes estudios rambomizados. La más amplia evidencia acerca de su eficacia procede del estudio multicéntrico (21 centros) tratando de forma randomizada a 245 pacientes y coordinado por el Johns Hopkins University (151). El beneficio era claramente significativo. Un segundo ensayo multicéntrico y rambomizado, con las mismas generalidades fué llevado a cabo por la French Cooperative Group, demostrando también los beneficios claramente significativos del tratamiento con Plasmaferesis (152).

Otra variación en la respuesta a la PF han sido las recaidas despues de una primera mejoría. Este fenómeno está claramente relacionado con el momento de iniciación y duración del tratamiento con PF. Esto sugiere que la PF puede remover los factores circulantes responsables del Guillain-Barré, pero que en el momento de la suspensión pueden continuar y hacer que recaiga de nuevo, por ello, es aconsejable continuar el tratamiento con PF hasta que los síntomas y signos de la enfermedad claramente comiencen a mejorar.

En resumen pues, la PF puede ser recomendada como primera línea de tratamiento en pacientes con síndrome de Guillain-Barré ya que su eficacia ha sido claramente demostrada en diferentes grupos controlados y rambomizados.

5.3.2.- MYASTENIA GRAVIS

La Myastenia Gravis es una enfermedad neurológica cuya lesión fundamental es una alteración de la transmisión neuromuscular y que se da anualmente con una frecuencia de 2 a 5 habitantes por millón. Clínicamente se caracteriza por debilidad de los grupos musculares proximales, principalmente de los músculos de los ojos, boca y garganta. La debilidad distal también puede estar presente y recientemente existen evidencias de afectación del sistema nervioso central (incluyendo dificultades en la memoria) (153).

La Myastenia Gravis es una enfermedad autoinmune, asociada normalmente con hiperplasia tímica y en menor frecuencia con timoma u otros desordenes autoinmunes. Es una enfermedad que afecta a ambos sexos, con predominio fundamental en las mujeres jóvenes, siendo variable la severidad y el curso clínico.

La etiología más probable, es la lesión o daño de la membrana post sináptica de la placa motora, por anticuerpos contra los receptores anti acetilcolina (anti-AChR) (154 -157). Histológicamente, se puede apreciar una alteración de la membrana post sináptica, con disminución en el número de dichos receptores. En el 85% de los pacientes se pueden determinar en suero dichos anticuerpos. Aunque un título aislado de anti-AChR no es útil como factor pronóstico, sin embargo, la disminución del mismo a lo largo del tratamiento sí indica claramente un buen pronóstico. Como test diagnóstico, además del título de anti-AChR, y la estimulación electromiográfica, está el incremento de la fuerza muscular después de la administración intravenosa de

drogas colinérgicas (Edrofonium).

Las drogas con acción anti-colinesterasa han sido consideradas el tratamiento de elección, aunque una remisión completa, con frecuencia no se consiguen solo con estas. El tratamiento inmunosupresor con prednisona, ciclofosfamida y/o azatioprina también han sido utilizadas. En ciertos grupos, la PF ha sido aplicada como tratamiento de elección o bien en pacientes con falta de respuesta a las mencionadas drogas (156, 158). Aun no puede concluirse la eficacia de la Inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la Myastenia Gravis, ya que los trabajos que existen son escasos, con pocos pacientes y no randomizados (159).

En la Miastenia Gravis, la PF tiene como objetivo la eliminación de los anticuerpos contra los receptores anti-acetil colina (AChR), aunque también se han encontrado respuestas satisfactorias en pacientes sero-negativos, posiblemente por incapacidad para detectar a estos o por la existencia de otros anticuerpos diferentes (160). En múltiples trabajos no controlados, ni randomizado, coinciden en los resultados tan espectaculares después del tratamiento mejorando en todos ellos la fuerza muscular en el periodo pre y post-timectomía. En un ensayo randomizado llevado a cabo por Dick et al. toda la sintomatología neurológica mejora muy significativamente cuando se compara al grupo control sin tratamiento con AFT(161).

La indicación de la PF en la Myastenia Gravis debe de aplicarse en los siguientes casos: 1º) cuando no responde a tratamiento convencional (drogas colinérgicas e inmunorupresión); 2º) episodios agudos o "crisis miastenic"; 3º) pre y post timectomía, donde la PF ha demostrado disminuir el periodo de apoyo ventilatorio post-cirugía; y 4º) durante la introducción de tratamiento corticosteroideo donde el 50% de los pacientes experimentan un deterioro clínico (162).

La respuesta beneficiosa a la PF en la Myastenia Gravis generalmente se ve en los dos o cuatro días de iniciar dicho tratamiento. El tratamiento crónico de PF (cada 4-12 semanas) ha sido referido con éxito en una minoría de pacientes (163).

Los mismos resultados que con la PF han de esperarse de la IADS en el tratamiento de la Myastenia Gravis. Los resultados obtenidos por nosotros con la IADS son semejantes a los descritos con la PF pero con las ventajas que la IADS tiene sobre la PF.

5.3.3.- ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM, está caracterizada por la desmielinización de áreas dispersas del sistema nervioso central. Su patogénesis no es aún completamente conocida, pero hay suficientes evidencias para sugerir que existe una interacción entre mecanismos genéticos, ambientales e inmunes. Epidemiológicamente hacen sugerir una etiología infecciosa, pues hay evidencias de aparecer por brotes y su mayor prevalencia aumenta a medida que nos alejamos del Ecuador. Genéticamente hay una fuerte relación con los haplotipos HLA, así pues están asociados a los antígenos HLA-A3, B7 y DR 2. Aunque el antígeno específico aún no ha sido identificado, sin embargo, hay suficientes hechos para sugerir que tanto la inmunidad humoral como la celular están implicadas en esta anomalía (164). Desde el punto de vista histológico, hay evidencias de una infiltración linfocitaria en las placas de la esclerosis múltiple en ausencia de infección. Se ha demostrado también, que en diferentes áreas de dichas placas hay una diferencia en la relación T4/T8. No está aun aclarado si estos rasgos inmunológicos están directamente relacionados con los mecanismos de la enfermedad o son epifenómenos.

Los primeros síntomas suelen aparecer entre los 15 y 50 años, con una edad media de 33. Suele comenzar la enfermedad con debilidad en una o más extremidades, pérdida de visión unilateral, incoordinación y parestesias. El curso es totalmente inesperado, puede evolucionar en *forma de recaídas agudas* (RA) o bien en forma *progresiva crónica* (PC).

No existe aún un tratamiento definitivo de la EM. Se ha ensayado todo tipo de tratamiento, incluyendo inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, e interferón; corticoides; Inmunoglobulina intravenosa y también PF e Inmunoadsorción.

La PF ha sido usada en el tratamiento tanto en las RA como en las PC. En las PC la PF siempre ha sido utilizada en combinación con otros tratamientos inmunosupresores. Haciendo una revisión bibliográfica se aprecia que desde 1980 a 1985, la mayoría de los trabajos no encuentran ningún efecto beneficioso de la PF comparada con la azatioprina sola, con altas dosis de ciclofosfamida y ACTH juntas o con la combinación de azatioprina y prednisona (165-167). Primero en 1985 (168), y haciendo extensible este trabajo en 1991, el grupo Khatri (169) hacen un estudio controlado a doble ciego comparando el uso de la prednisona y bajas dosis de ciclofosfamida y verdadera y falsa PF en la FPC. El estudio fue realizado en 200 pacientes a lo largo de más de tres años. El 35% de los pacientes mejoraron y el 48% se estabilizó. Los autores concluyen que la PF en combinación con bajas dosis de inmunosupresores es un tratamiento eficaz en la *forma progresiva crónica*, particularmente en gente joven (menos de 40 años) y corta duración (menos de 7 años). El uso de la PF en las RA de EM permanece aún incierto. Dos estudios preliminares a principios de los 80 sugirieron sus efectos beneficiosos (170,171). En 1989 un gran y amplio estudio multicéntrico y controlado, comparó la eficacia de la PF con técnica verdadera y falsa (172). Todos los

pacientes habían recibido ACTH y ciclofosfamida oral. Los pacientes fueron seguidos durante 2 años. Aquellos que fueron tratados con PF verdaderas demostraron una importante y significativa mejoría en relación con el grupo que había recibido PF falsa. Dicha valoración fué llevada a cabo de acuerdo con la escala funcional de Kurtzke (EFK). El ensayo más significativo para evaluar su eficacia es el Canadian Multicenter Cooperative (173) que estudia de forma randomizada a 168 pacientes y encuentra efecto beneficioso en el grupo tratado con PF a los 12, 18 y 24 meses, pero ninguna diferencia sustancial a los 36 meses, aunque la dosis total de prednisona fue significativamente inferior en este grupo.

Basandonos en la actual experiencia del tratamiento de la EM con PF, parece deducirse en la mayoría de los trabajos que dicha modalidad terapéutica es útil en ciertas circunstancias tales como:

En las *forma de recaídas agudas* cuando:

- a) el tratamiento convencional con corticoides es ineficaz;
- b) el ataque agudo es particularmente severo.
- c) el tratamiento convencional está contraindicado (por ejemplo en diabetes, hipertensión, embarazo, o úlcera péptica).

En la forma *forma progresiva crónica* cuando:

- a) tratamiento convencional o bien falla o bien hay que pararlo porque progresa la enfermedad.
- b) cuando el tratamiento convencional está contraindicado.

El tratamiento con IADS fisico-quimica con fenilalanina, nosotros hemos comprobado tener igual o mayor eficacia que el tratamiento con PF. La respuesta fué mucho más rápida que lo referido en la literatura con respecto a

la PF. Dado que tiene muchas más ventajas desde el punto de vista técnico, menos riesgo y menos costoso que la PF, el tratamiento actual para nosotros de elección en la EM es la IADS bajando quizá la categoría de III dado por ASFA con PF a II con IADS.

5.4.- ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

La mayor parte de las enfermedades hematológicas que son subsidiarias de tratamiento con AFT han sido ya descritas en el apartado de las enfermedades renales, tales como la PTT/SUH; crioglobulinemia y mieloma múltiple por ser este órgano el principal afectado en dichas enfermedades. Otros desordenes de origen hematológico pueden actualmente beneficiarse de la Aféresis Terapéutica con algunas de sus modalidades, tales como: *Púrpura postrasfusional; Factores inhibidores de la coagulación; Anemia aplásica, Anemia hemolítica autoinmune; Enfermedad hemolítica del recién nacido; y PTI.*

5.4.1.- PÚRPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPÁTICA (PTI)

La PTI se debe a la presencia de anticuerpos anti-plaquetas que envuelven a las plaquetas e inducen a su eliminación por fagocitos mononucleares. Puede darse a cualquier edad. En el niño suele presentarse de forma aguda, generalmente después de una infección viral y suele ser auto-limitada. En el adulto su presencia es más insidiosa y puede asociarse a otras enfermedades sistémicas como el LES y ultimamente se la ha asociado a infecciones por HIV. En su tratamiento han sido incluidos distintas modalidades en las que se incluyen esteroides, esplenectomía, agentes inmunosupresores y recientemente inmunoglobulinas iv. Casi el 90% de los niños se recuperan con o sin tratamiento. En los adultos el tratamiento inicial es siempre corticoides.

Si no responden entre 2-6 semanas, se suele realizar esplenectomía con lo cual remite entre el 50-60%. La administración de un andrógeno sintético, el danazol, o el tratamiento inmunosupresor con azatioprina, ciclofosfamida o CyA, ha tenido una eficacia variable en pacientes refractarios a los corticoides y a la esplenectomía. El tratamiento de la PTI con PF parece razonable, al pretender eliminar del torrente circulatorio los autoanticuerpos circulantes. Las publicaciones hasta ahora realizadas son de tipo anecdótico, no existiendo aun ningun estudio controlado que permita sacar conclusiones acerca de la eficacia de la PF sobre la PTI (174-178). Según distintas publicaciones el tratamiento con PF hace incrementar el numero de plaquetas con relación a la disminución de los anticuerpos anti-plaquetas y también prolonga la vida media de las plaquetas trasfundidas. Este efecto es francamente beneficioso en el periodo presplenectomía y ante cualquier intervención quirúrgica con riesgo de hemorragia. El liquido de sustitución deberá ser preferentemente PFC.

Recientemente Gjoestrup et al., (179) ha referido efecto beneficioso de la IADS (ProSORBA) en los casos refractarios al tratamiento con PF y parece ser actualmente la técnica aféretica de preferencia, fundamentalmente en los pacientes con PTI con HIV. Nosotros hemos tratado con éxito a 2 pacientes con IADS (12 sesiones). Parece razonable que o bien como primer tratamiento o ante la no respuesta a la terapia habitual, anteriormente mencionada, la PTI deberá tratarse con AT (PF o IADS), aisladamente o en combinación con Ig i.v a una dosis de 1 g/Kg durante 2 días consecutivos..

5.4.2.- FACTORES INHIBIDORES DE LA COAGULACIÓN

La mayoría de los factores inhibidores de la coagulación son anticuerpos, generalmente de la clase IgG, que van unidos a los componentes de la cascada de la coagulación (180). algunos son autoanticuerpos que se elevan en

pacientes que previamente eran normales, pero que ciertos factores predisponentes alteran la regulación del sistema inmune, tales como el embarazo, enfermedad vascular del colágeno o edad avanzada (181).

El tratamiento en este tipo de pacientes con títulos elevados de inhibidores de la coagulación, debe de ir dirigido en dos sentidos, por un lado controlar los episodios hemorrágicos y por otro disminuir o suspender la síntesis de los anticuerpos inhibidores. Para esta última finalidad, el tratamiento de elección es altas dosis de corticoides, bien de forma aislada o combinada con ciclofosfamida (182).

La PF ha sido usada en pacientes con hemorragia incontrolable, con el fin de bajar el título de inhibidores a niveles compatibles con la respuesta hemostática de la infusión de factor VIII (183, 184).

Más recientemente, el proceso de la IADS ha sido utilizado en esta enfermedad con resultados francamente satisfactorios (185, 186). Nilsson y col. en Malmo de Suecia, han diseñado un protocolo que consiste en lo siguiente: comenzar con IADS hasta bajar el título < 3 BU (unidades Bethesda) y después incluir prednisona, cytosan, Inmunoglobulina intravenosa y factores. Con este protocolo lograron inducir una tolerancia en 9 de 11 pacientes con inhibidores del factor VIII (187). Este protocolo en Estados Unidos se considera aún en fase experimental. Nuestra paciente fue tratada de acuerdo a este protocolo con resultado muy satisfactorio.

5.5.- ENFERMEDADES METABÓLICAS

La Aféresis Terapéutica, en sus distintas modalidades, ha sido aplicada a una serie de disturbios metabólicos con más o menos éxito. Entre estos figuran: *La Enfermedad de Refsum*, que se caracteriza por una deficiencia congénita del enzima ácido fitánico hidroxilasa, dando lugar a una retinitis

pigmentosa, neuropatía periférica y ataxia cerebelosa, entre las manifestaciones clínicas más frecuentes. El tratamiento con PF va encaminado a reducir los niveles de ácido pitáico. Según la valoración de la ASFA, el tratamiento con PF pertenece a la categoría I es decir es el tratamiento de elección (188, 189). *La Enfermedad de Fabry* (Angioqueratoma corporis diffusum universale) es una rara anomalía familiar, ligada al sexo, del metabolismo lipídico en el que se acumulan glucolípidos (galactosil-galactosil-glucosilceramida) en muchos tejidos. La anomalía metabólica se debe a la ausencia de la enzima liposómica α -galactosidasa A necesaria para el catabolismo normal de la trihexosilceramida. Aunque no hay mucha experiencia acerca del tratamiento con PF en esta enfermedad, la finalidad de la misma, esta encaminada a movilizar los glucolípidos acumulados (190). El uso de la PF esta limitada a investigaciones posteriores. *La Enfermedad de Graves* que es un tipo de hipertiroidismo autoinmune. Los pacientes portadores de esta enfermedad presentan en el suero Inmunoglobulinas estimulantes del tirodes (TSI) que son IgG 7S. El racional uso de la PF radica en extraer y eliminar el exceso de hormona tiroidea unida a los anticuerpos. También puede ser utilizada en la tirotoxicosis del embarazo con el fin de disminuir los síntomas y evitar la toxicidad de las drogas usadas para el control de la enfermedad.

Dos son las alteraciones metabólicas que van a requerir mayor atención por nuestra parte, a saber *La hipercolesterolemia familiar o hiperlipemia refractaria* y *El fallo hepático*.

5.5.1.- HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

La Hipercolesterolemia Familiar (HFa), tipo II según Fredrickson, es una enfermedad autosómica dominante del metabolismo de las lipoproteínas, la cual es debida a una mutación de un gen que controla la expresión de receptores en la superficie celular, para las Lipoproteínas de baja densidad (LDL), dando

lugar a unos niveles altos de LDL-colesterol (191). Existen dos variedades de HFa. La Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (HFaHe), que es la más frecuente, una de cada 500 personas, se presenta con niveles de colesterol total alrededor de 300-500 mg/dl y una alta incidencia de enfermedades coronarias, como el infarto agudo de miocardio, en edades relativamente tempranas de la vida, entre los 40-55 años. La Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica (HFaHo) es más rara, una cada 1.000.000 personas, se manifiesta con colesterol total entre 500-1.000 mg/dl. y con posibilidad de sufrir un infarto agudo de miocardio por aterosclerosis prematura, alrededor de los 20 años. La terapéutica con dieta y fármacos hipolipemiantes son ineficaces alrededor del 25% de los casos de la HFaHe y prácticamente en el 100% de la HFaHo (192).

La finalidad del tratamiento en la HFa tanto heterocigótica como homocigótica, es disminuir los niveles plasmáticos de Colesterol total, LDL-colesterol y Lp(a), combinando diferentes modalidades terapéuticas, tales como *dieta, medicación, LDL-aféresis y procedimientos quirúrgicos*. Las dietas deben ser pobres en colesterol y ácidos grasos saturados. En cuanto a la *medicación*, están los secuestrantes de ácidos biliares tales como la colestiramina y el colestipol. La niacina y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como la Lovastatina, Pravastatina y Simvastatina. Cuando con esta terapia combinada no se consiguen los fines deseados, y existe una manifiesta aterosclerosis que pone en peligro la vida del paciente, es entonces cuando otros procedimientos, tales como la *LDL aféresis, Procedimientos quirúrgicos* y la *esperanzadora Terapéutica genética sustitutoria*, están claramente indicadas (193).

El primero que intentó el tratamiento de la HFa con técnicas extracorpóreas lo llevó a cabo De Gennes en 1965, realizando un intercambio plasmático manual repetitivo en un paciente con HFaHo. Por su complejidad

se descartó su empleo a largo plazo. En ese mismo año se produjo un descubrimiento que posteriormente había de revolucionar este campo - el plasmaseparador de flujo continuo. Inicialmente se utilizó la Plasmaféresis, siendo Thompson el primero en tratar la HFa en 1974 en el Hospital Hammersmith de Londres (194), con esta técnica. La PF se tolera bien y está generalmente desprovista de efectos secundarios graves. No obstante no es selectiva, ya que no sólo reduce el LDL colesterol, sino numerosos factores plasmáticos. Por ello, la idea de extraer selectivamente las LDL del plasma supuso durante mucho tiempo un concepto atractivo, cuya realización en términos prácticos dio lugar a la aparición de la técnica de la *LDL - Aféresis*.

Hasta el momento actual, se han aplicado diferentes procedimientos de LDL-Aféresis con más o menos éxito. Estos son: *Doble Filtración* (195-197); *Adsorción por Cromatografía* (198); *Adsorción con Columnas de Heparina-Agarosa*(199); *Anticuerpos anti-LDL unidos a sefarosa (Inmunoadsorción)* (200-203); *Precipitación con Heparina en medio ácido(H.E.L.P.)* (204-207); *Termoprecipitación*(208) y la *Adsorción con Sulfato de Dextrano* (209-219).

Distintos autores han revisado estas diferentes técnicas de L-aféresis con el fin de ofrecer una ayuda para ver cual es la más eficaz modalidad en el futuro (220-226). El procedimiento aferético con Doble Filtración, fue utilizada por primera vez en 1982, por Homma y Col. (227) al tratar a pacientes con HFaHo, y tiene la ventaja de no modificar prácticamente la HDL, lo cual tiene un efecto protector y beneficioso (221). La L-aféresis con *heparina-agarosa*, han sido bien probadas pero tienen el inconveniente de ser caras y estar asociadas a numerosas reacciones. Sin duda alguna el tratamiento de la HFa con columnas de *sulfato dextrano* son las más populares hasta la actualidad, pues más de 1.500 pacientes se han beneficiado con ésta modalidad (228-230). Nosotros,

elegimos la modalidad de DF, aparte de las ventajas que posteriormente comentaremos, por la semejanza que tiene con el resto de las técnicas utilizadas dentro del programa de la Aféresis Terapéutica.

Recientemente, numerosísimas publicaciones han ido apareciendo en la literatura acerca de la relación entre *dislipemias, aterosclerosis y enfermedad isquémica coronaria*. Destacan, sobre todo, desde el punto de vista epidemiológico, los estudios de Framingan (231); el Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CCPP) (232-234); el de Helsinki Heart Study (HHS) (235) y el del Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) (236), cuyas principales conclusiones fueron:

a) la hipercolesterolemia induce a la aterosclerosis sin diferencia de sexo entre las edades de 35-65 años.

b) la aterosclerosis guarda una relación directa con los niveles de LDL y Lp(a) e inversa a la HDL.

c) la reducción de la LDL-colesterol y Lp(a), se acompaña de un descenso significativo de la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

d) el tratamiento eficaz de la HFa o no familiar puede regresar las placas de ateroma.

Por otra parte, se sabe que, la L-Aferesis es un procedimiento terapéutico que reduce considerablemente los niveles de las lipoproteínas conteniendo ApoB (VLDL, IDL y LDL), el fibrinógeno y es el único procedimiento terapéutico que disminuye significativamente los valores de Lp(a) (218, 237-243), con mejoría de las manifestaciones cardiológicas de la enfermedad, como ha quedado demostrado por el rendimiento medido en la prueba ergométrica seriada (244). Con respecto a las lesiones ateroscleróticas, numerosos trabajos apoyan el papel beneficioso de la L-Aferesis sobre la placa de ateroma,

fundamentalmente en la fase atérsica, logrando en la mayoría de los casos detener su evolución y queda aún por demostrar su posible regresión, dando lugar con ello a una mayor expectativa de vida (196, 202, 245-266).

5.5.2.- FALLO HEPÁTICO.

La PF y Hemoperfusión con carbón activado, han sido utilizadas, en el prurito asociado a colestasis y en el fallo hepático agudo (FHA) secundario a la Amanita Phalloides, Lectospirosis y a una Hepatitis viral.

La patogenesis del prurito en la colestasis está aún por resolver, aunque en la mayoría de las teorías se implica a la retención de sales biliares. Los tratamientos normalmente empleados incluyen antihistamínicos, fenobarbital, colestiramina, colestipol, naloxone, ácido ursodeoxicólico y rayos ultravioleta. La Hemoperfusión con carbón activado (267) y la PF (268) parecen haber dado resultados satisfactorios cuando el prurito es refractario a los tratamientos anteriormente referidos. Nosotros hemos tratado a 18 pacientes con prurito asociado a colestasis refractario a otros tratamientos: Seis con PF, 5 con Hemoperfusión con carbón activado y 7 con PLASDS. Los resultados, en general fueron satisfactorios en todos los pacientes a corto plazo, sin embargo en el 50% de ellos el prurito volvió a aparecer al cabo de un mes de haber finalizado, aunque con menor intensidad.

La mayoría de la utilización de la AT en el fallo hepático, ha sido realizado en el insuficiencia hepática aguda. Son numerosas las causas que conducen al mismo, tales como drogas, toxinas e infecciones virales. Ya que la enfermedad progresa muy rápidamente, el tratamiento debe de ser al principio. En estos pacientes, cualquier intento terapéutico está justificado, ya que su mortalidad es de 80-90%, sobre todo cuando concurren otras patologías como drogadicción, alcoholismo, o bien enfermedad hepática pre-existente. El tratamiento debe de ir dirigido a eliminar las sustancias entéricas causantes de la enfermedad bien por

enemas, neomicina oral, restricción proteica, y lactulosa oral.

La aplicación de la AT, (PF o Plasmadsorción), en el fallo hepático, es semejante al papel que la hemodiálisis realiza en el fallo renal agudo, es decir, depurar aquellas sustancias derivadas del fallo renal agudo hasta que de tiempo a regenerarse los tubulos renales en el caso de la necrosis tubular. Así en el fallo hepático agudo la AT se encargaría de eliminar aquellos derivados tóxicos, hasta darle tiempo al hígado a su regeneración. Bajo este aspecto, diferentes revisiones de literatura identifican por una parte que la AT tiene un efecto beneficioso en el tratamiento del fallo hepático agudo secundario a la Amanita Phaloides, Lectospirosis y Coma hepático estadio II y III secundario a una hepatitis viral.

Las primeras publicaciones sugieren que la PF podría ser utilizada como medio de revertir el coma hepático en pacientes con hepatitis fulminante (269, 270). Sin embargo a medida que fue aumentando la experiencia los resultados no eran tan demostrativos como para poder generalizar el efecto beneficioso de la PF (271). Nuevas investigaciones como la de Valbonesi y col. (272), comunican el 42% de supervivencia de 107 pacientes con fallo hepático agudo secundario a la hepatitis B comparada unicamente con el 20% de aquellos que no fueron tratados con PF. Sin embargo, una larga serie de 103 pacientes con fallo hepático agudo por diferentes causas, solamente el 16,5% sobrevivió (273). En cinco de siete pacientes pediátricos (entre 4 meses y 12 años) con hepatitis fulminante tratados con PF sobrevivió el 47% cuando fué comparado al 27% de supervivencia cuando no es tratado con Plasmaferesis (274). También el empleo conjunto de PF y Hemofiltración Continua ha resultado beneficioso en pacientes con fallo hepático post-quirúrgico (275). La PF también ha sido utilizada en pacientes con fallo hepático agudo en espera de trasplante hepático (276). Actualmente, el interés despertado por este procedimiento terapéutico, ha hecho que buscasen nuevas técnicas, como son los diferentes sistemas adsorbentes o el

uso de órganos híbridos tales como los filtros de hepatocitos activos (277-285)

Dadas las ventajas, que la PLASADS tiene sobre la PF, se abre una nueva perspectiva para el tratamiento del fallo hepático tanto agudo como crónico, con mayor frecuencia que el realizado hasta ahora. Como se ha podido comprobar por los resultados, la eficacia de la PLASADS tanto en el fallo hepático como en el caso del paciente con hepatopatía crónica, han sido francamente satisfactorios (284, 285).

La PLASADS, es un procedimiento aferético cerrado, donde no existe ni aporte ni eliminación de volumen, lo que permite no afectar el estado hemodinámico de estos pacientes que en ocasiones es muy inestable; por otra parte, el flujo sanguíneo que precisa es de unos 100 ml/min. de sangre y de plasma unos 30 ml/min., lo cual se puede conseguir con vías periféricas, teniendo esto la ventaja de evitar las vías profundas para posteriores hemorragias que puedan condicionar al alterar la coagulación de base que el paciente ya tiene o bien condicionada por la propia aféresis.

La aplicación de la PF en el fallo hepático crónico es menos frecuente, aunque algunos autores (286) han comunicado los efectos beneficiosos del mismo. Los pacientes con hepatopatía crónica, que se acompañan de colemia elevada y sintomatología manifiesta, se puede plantear el ser incluidos en un programa periódico de AT con FAV. Pensamos que tras una selectiva selección de pacientes, puede dar este programa una serie de ventajas tales como mejorar la calidad de vida, ya que al mejorar su situación metabólica indudablemente mejorará también su situación clínica, los cuales si están en lista de espera para trasplante hepático, les permitirá estar con una calidad de vida mucho más satisfactoria hasta el momento de dicho trasplante y en otro tipo de pacientes en los que el trasplante hepático estaba contraindicado, dada la repercusión clínica de su hepatopatía, después de un periodo de tratamiento de AT, puedan

recuperarse y estar en situación óptima para dicho trasplante. Todo este planteamiento no pasa de ser puramente especulativo, y de buenos deseos, sin embargo, para hacerse realidad habrá que esperar a tener mucha más experiencia con estudios controlados.

En nuestra experiencia, un total de 13 pacientes, 12 de ellos con *fallo hepático agudo* y uno con una *hepatopatía crónica* secundaria a una Colangitis Esclerosante Primaria en espera de trasplante hepático han sido tratados con Plasmaadsorción con resultados francamente esperanzadores, pues en dos, gracias a esta nueva terapia pudieron recibir un trasplante hepático en condiciones óptimas con una evolución formidable.

5.5.3.- AMILOIDOSIS FAMILIAR PORTUGUESA

Andrade, en 1969 publicó en el *Humangenetik* (7 : 163-175) la descripción, por primera vez, de la Amiloidosis Familiar Portuguesa (AFP) como una enfermedad familiar crónica entre los habitantes de Oporto (Portugal), que se comportaba como un tipo especial de polineuropatía amiloidea. La AFP forma parte de las polineuropatías por desorden metabólico, con depósito de amiloide en los vasos sanguíneos y en el tejido intersticial (endoneural) de los nervios periféricos somáticos y autonómicos, como asimismo en los ganglios espinales y autonómicos. Hay pérdida de fibras nerviosas y alteraciones en la mielinización. Su patogenia es aun desconocida. Kernohan y Woltman sugirieron depósitos amiloideos en la pared de las pequeñas arterias y arteriolas interfiriendo la circulación a nivel nervioso y que la neuropatía amiloidea era debida esencialmente a un problema isquémico. Sin embargo, en el caso de la polineuropatía de la AFP, Saraiva en el año 86 identificó un marcador bioquímico denominado *Transtiretina* que es un derivado protéico semejante a la pre-albúmina. Basandonos en este factor metabólico semejante a la pre-albumina, se planteó empíricamente su eliminación del plasma por medio de el procedimiento

de Doble Filtración. Desde hace aproximadamente 4 años, en que iniciamos un programa de AT con procedimiento de Doble Filtración, los cuatro pacientes portadores de una Amiloidosis Familiar Portuguesa con grave afectación neurológica han logrado estabilizarse e incluso mejorar.

5.5.4.- XANTOMATOSIS CEREBRO-TENDINOSA.

La Xantomatosis Cerebro-Tendinosa es una rara enfermedad autosómica recesiva, provocada por un defecto enzimático de la C-27-esteroide-26-hidroxilasa, enzima mitocondrial hepática necesaria para la síntesis de ácidos biliares. La enfermedad se produce por una mutación en el locus que codifica la síntesis de este enzima, localizado en el brazo largo del cromosoma 2. Como consecuencia de esta anomalía bioquímica se produce un incremento de las concentraciones de *colestanol*, especialmente en el sistema nervioso y en los tendones. Clínicamente se caracteriza por xantomas tendinosos, cataratas precoces y una variedad de manifestaciones neurológicas que incluye deterioro intelectual, signos piramidales y cerebelosos, convulsiones, neuropatía periférica y ocasionalmente un síndrome parkinsoniano. Dado que las altas concentraciones del *colestanol*, es el principal responsable de dicha sintomatología, intentar su eliminación del plasma está más que justificada. El procedimiento utilizado ha sido el de Doble Filtración, dada la semejanza de la composición de la molécula de *colestanol* con la del colesterol. En la paciente con Xantomatosis Cerebro-Tendinosa tratada periódicamente con DF los resultados han sido medianamente satisfactoria. Dada la escasa experiencia acerca de esta enfermedad poco o nada podemos concluir.

5.6- ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Fundamentalmente la utilización de la AFT en las enfermedades

dermatológicas son en el Penfigus Vulgaris (PV) y el Penfigoide Bullo (PB). Excepcionalmente la Psoriasis.

5.6.1.- PENFIGO VULGAR

El Penfigo Vulgaris (PV) es una seria y a veces fatal enfermedad de la piel y de las mucosas. Representa la clásica enfermedad autoinmune y su patogénesis se cree que es debido a la reacción de los autoanticuerpos circulantes contra las glicoproteínas de membrana de las células epidermicas. Hay una gran y estrecha correlación entre la actividad clínica y título de anticuerpo (287-288) La enfermedad se caracteriza por la presencia de erosiones dolorosas que comienzan fundamentalmente en la mucosa oral antes de progresar al cuero cabelludo, cara y tronco. Las lesiones son flácidas y se demuestra que tienen signo de Nikolsky positivo (289). El Pénfigo vulgaris antes de la introducción del moderno tratamiento inmunosupresor, conducía a una alta mortalidad. La mitad de los pacientes morían en los primeros años de la enfermedad por infecciones, pérdida de líquidos y caquexia. Actualmente, debido a los tratamientos disponibles, la mortalidad se ha reducido solo a un 5-10% y ello debido más que a la enfermedad en sí, a los efectos secundarios de la medicación.

El tratamiento de elección del PV son los corticoides. La mayoría de los pacientes responden a altas dosis iniciales de prednisona. Cuando esta respuesta no es eficaz o precisa dosis de mantenimiento elevadas, entonces se suele asociar a drogas citotóxicas como Ciclofosfamida, Azatioprina, y más recientemente Gammaglobulina intravenosa. Si la respuesta no es satisfactoria a altas dosis de corticoides (corticorresistentes) los primeros estudios no controlados demostraron una respuesta satisfactoria al tratamiento con PF (290, 291), sin embargo en un estudio controlado con 40 pacientes, llevado a cabo posteriormente por uno de los grupos anteriores (291), el efecto beneficioso de la PF no podía ser totalmente confirmado (292). Recientemente, estudios

comparativos han demostrado que los pacientes con anticuerpos anti-penfigus detectables en el suero, sus niveles descienden más rápidamente cuando la PF es añadida al tratamiento con corticoides y terapia inmunosupresora (293-296). La PF es actualmente utilizada como tratamiento coadyuvante a los corticoides y drogas citotóxicas. Otra indicación de la PF en el Penfigo vulgaris ha sido en el embarazo, ya que en estas situaciones las drogas citotóxicas están contraindicadas (295).

5.6.2.- PENFIGOIDE BULLOSO

El Penfigoide Bulloso (PB) es una enfermedad de la piel, con lesiones ampullosas crónicas que se da principalmente en pacientes por encima de los 60 años. A diferencia del Penfigo Vulgaris, histológicamente no hay evidencia de acantolisis. El rasgo clínico característico del PB es la presencia de grandes y extensas ampollas, las cuales pueden elevarse sobre una piel aparentemente normal o con una base eritematosa. Las lesiones se encuentran generalmente en la cara interna de los muslos, en la superficie flexora de los antebrazos, la axila y las ingles. Las mucosas están generalmente poco afectadas (297).

El PB es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la presencia de anticuerpos IgG contra el componente de la alumina lucida de la membrana basal de la piel (298). La inmunofluorescencia revela la presencia de IgG y Complemento a lo largo de la membrana basal de la piel. Diferentes estudios han demostrado el efecto beneficioso de la PF sobre el Penfigoide bulloso (299 - 301). La AT está recomendada en el PB en aquellos pacientes que no han demostrado una mejoría con el tratamiento inicial con corticoides o bien en aquellos pacientes también con una amplia y extensa lesión dérmica.

5.6.3.- PSORIASIS

La Psoriasis es una dermatitis frecuente, la cual varía desde una forma

muy limitada a una amplia dermatosis con artritis incapacitante y exfoliación. Las lesiones en esta enfermedad son papulas eritematosas o placas cubiertas con escamas brillantes y plateadas. Estas lesiones, generalmente aparecen en los sitios de trauma (fenómeno de Koebner). La naturaleza autoinmune de la Psoriasis es discutida. Inmunoglobulinas y C3 estan presentes en el estructura cornea de dichas lesiones (302). Anticuerpos anti estructura cornea han sido encontrados en el suero de estos pacientes (303). Anticuerpos contra las celulas epidermicas y ausencia de celulas T supresoras tambien han sido comunicados (304).

Aparte del tratamiento con lubricantes, queratolíticos y corticoides tópicos, rayos U.V.A. y metrotexate, en el uso del tratamiento habitual de la Psoriasis, se han comunicado tambien con éxito el tratamiento con hemodiálisis y diálisis peritoneal (305). Recientemente una revisión de la literatura revela que aproximadamente 40 casos en 11 reports comunicados tratados con PF, más del 50% tuvieron éxito (306). Sin embargo, otros trabajos, unos controlados y otros no controlados, revelan no grandes beneficios de la PF en los casos de Psoriasis, teniendo en cuenta riesgos y costos (307). Quizá sin duda donde el optimismo está más volcado sobre la utilización de la Plasmaferesis en la Psoriasis es en el caso de artritis psoriasica.

5.7.- ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Unicamente haremos referencia aqui a la Artritis Reumatide y a la Esclerodermia ya que las otras enfermedades como el LES, y la Crioglobulinemia fueron descritas en el apartado de enfermedades renales.

5.7.1.- ESCLERODERMIA

Actualmente no exinte ninguna evidencia de que la PF sea eficaz en el tratamiento de la *Esclerodermia*, bien aisladamente o en combinación con prednisona y otras drogas inmunosupresoras (308) . Sin embargo Dau et al., comunicó una

significativa mejoría en 14 de 15 pacientes con Esclerodermia al ser tratados con PF en combinación con prednisona y ciclofosfamida (309).

La utilización de la PF, en la *Artritis Reumatoide*, se basa en intentar eliminar del plasma los inmunocomplejos en forma de factor reumatoide y otras alteraciones inmunológicas condicionadas por la inmunidad celular. LA PF, Criogelación y Linfocitoaféresis han sido los procedimientos que han utilizado con escaso o nulos beneficios médicos. La IADS, selectiva del factor reumatoide y/o inmunocomplejos circulantes, es quizá sin duda, de todos los procedimientos el más prometedor por las ventajas que aporta, tales como la selectividad, su sencillez y ausencia prácticamente de complicaciones como refiere Condemi et al., (JAMA 268: 2885-2887, 1992). En nuestra experiencia, los 5 pacientes que fueron tratados con IADS los resultados fueron modestamente satisfactorios a corto y largo plazo. Al parecer la eficacia de la PF es más satisfactoria en el tratamiento de la Vasculitis Reumática como refiere Brubaker et al., (*Vox Sang* 41;295-301 1981). El tratamiento concomitante de PF, prednisona y ciclofosfamida ha sido referido ser altamente satisfactorio en la Esclerodermia. Nosotros hemos tratado dos pacientes con tal pauta y semejantes resultados.

5. 7. 2.- ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica de origen desconocido, siendo la inflamación articular la afectación clínica patognomónica. Las características prominentes de la enfermedad son la afectación simétrica de las articulaciones periféricas en el tiempo, la variabilidad de su presentación y la diversidad del curso clínico. Hay comúnmente tres cursos clínicos en la AR. Tres cuartas partes de los pacientes tienen remisión parcial espontánea y exacerbación durante un tiempo prolongado; un 10% progresa lentamente a una deformidad debilitante; y otro 15% tiene una enfermedad monocíclica con ninguna recurrencia después de un primer episodio.

La patogénesis de la AR es aún desconocida pero una alta incidencia de factor reumatoide y otras evidencias sugieren que la AR es un proceso complejo-autoinmune. Las alteraciones inmunológicas pueden ser desencadenadas por múltiples factores. Aproximadamente el 1% de la población padece AR y las mujeres de 2 a 3 veces más que los varones.

Segun la severidad de la enfermedad diferentes drogas han sido empleadas. Estas incluyen: drogas antiinflamatorias no esteroideas, hidroxiclороquina, sales de oro, prednisona, penicilamina, azatioprina, metotrexate y otros (310, 311). La utilización de la PF, en la AR, se basa en intentar eliminar del plasma los inmunocomplejos en forma de factor reumatoide y otras alteraciones inmunológicas condicionadas por la inmunidad celular.

La Plasmaferesis, Criogelación y Linfóferesis han sido propuestos como procedimientos terapéuticos para el tratamiento de la artritis reumatoidea (312). En un principio se utilizó el drenaje de linfocitos del conducto torácico (313). Posteriormente este drenaje de linfocitos se llevó a cabo por medio de un separador celular automático. Utilizando este procedimiento algunos estudios, unos controlados y otros incontrolados fueron llevados a cabo, y que aunque de una forma modesta, los resultados beneficiosos eran estadísticamente significativos (314, 315).

En grupos controlados, la PF solo ha demostrado un escaso o nulo beneficio clínico en la AR (316, 317). Sin embargo en el tratamiento de la vasculitis reumatoidea la PF parece ser beneficiosa como queda reflejada en dos trabajos, los cuales describen una rápida mejoría en 5 pacientes con severa vasculitis necrotizante reumatoidea, con resolución y curación de las ulceraciones en relación al descenso del título inmunocomplejos circulantes (317, 318). Diferentes publicaciones sugieren que la PF puede ser beneficiosa para controlar otras complicaciones severas que acompañan a la AR tales como la hiperviscosidad y neuropatía periférica (319, 320).

Otras alteranativas a la PF han sido la *irradiación linfoide* cuyos resultados son inferiores a los beneficios que proporciona la PF (321). La *criofiltración* (322) cuya finalidad es la eliminación a traves de filtración de inmunocomplejos, crioglobulinas, y factor reumatoide. La técnica precisa de una más posterior y amplia valoración. La IADS, selectiva del factor reumatoide y/o inmunocomplejos cirulantes, es quizá sin duda, de todos los procedimientos el más prometedor por las ventajas que aporta, tales como la selectividad, su sencillez y ausencia practicamente de complicaciones (323, 324).

CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES

.- Desde el punto de vista técnico:

.- El flujo de sangre ideal debe de ser de 100 ± 20 ml/min.

.- El flujo de plasma ideal debe de ser de 28 ± 4 ml/min.

.- Las Plasmaproteinas Pasteurizadas Liquidas (PPL) debe de ser el líquido de sustitución preferentemente utilizado y el El Plasma Fresco Congelado (PFC) única y exclusivamente en la PTT y excepcionalmente en coagulopatias severas.

.- El acceso de la Arteria Radial, descrito por primera vez en esta tesis, tiene una serie de ventajas tales como: proporcionar unos buenos flujos sanguíneos y plasmáticos, dar una gran maniobrabilidad al paciente, facilitar la rehabilitación en las enfermedades neurológicas y carecer prácticamente de complicaciones (trombosis y hemorragia).

.- Los accesos vasculares permanentes internos (FAV) o externos (Perm-caht) han demostrado tener igual o menos complicaciones que los utilizados en la Hemodialisis, apesar de ser utilizados normalmente una sola vez al mes.

.- La Plasmaféresis por ser el único procedimiento aferético con circulación extracorporea abierta, y por lo tanto precisar liquido de sustitucion puede presentar más complicaciones, dentro de las escasas que la aferesis en general presenta.

2.- La disponibilidad de diferentes procedimientos aferéticos como son: la Plasmaferesis, Inmunoadsorción, Doble Filtración y Plasmadsorción nos ha permitido utilizar el más adecuado para cada enfermedad de acuerdo a los siguientes criterios:

.- Plasmaféresis: La sustancia a eliminar es conocida (IgM, Crioglobulinas etc) pero no puede ser extraída de forma selectiva por los otros procedimientos. La molécula es desconocida, pero la Plasmaferesis ya ha demostrado su eficacia y la gravedad de la enfermedad exige un tratamiento precoz (Guillain- Barré, PTT/SUH, GNRP, Rechazo Vascular TipoI etc)

.-Inmunoadsorción: La sustancia es conocida y demostrada “in vitro” su eliminación (Ac anti-R-Ach, anti-DNA, anti-HLA, FR etc).

.-Doble Filtracion: Por sus características se utiliza generalmente en la eliminación de las moléculas aterogénicas como la LDL, Lp(a), y sustancias similares como el Colestanol, Transtirretina etc.

.-Plasmadsorción: Unica y exclusivamente en la eliminación de Bilirrubina y Acidos Biliares y en menor cantidad en la eliminación de Aminoacidos Aromáticos.

3.- Establecer un Programa Crónico de Aferesis Terapéutica nos ha permitido concluir que:

.- Es perfectamente tolerado por los pacientes, el acceso vascular se conserva sin complicaciones y el tratamiento lo hace de forma ambulatoria.

.- Hay un mejor control del paciente ya que es revisado mensualmente.

.- La rehabilitación psicológica y social es excelente, ya unicamente acude al Hospital ha recibir tratamiento (3horas/mes) lo que le permite desarrollar su actividad laboral.

.-Desde el punto de vista económico no es tan costoso si se tiene en cuenta que los pacietes que estan en progama no han precisado ningun ingreso desde su inicio en relacion a los 2 - 4 mese/añ en los enfermos con enfermedades

dérmicas. En los pacientes con Hipercolesterolemia y no han vuelto ha tener ningun accidente cardio-vascular que precisara ningun ingreso ni intervención quirúrgica. Coste medio de un tratamiento de DF es de 1.2 millón/año.

4.- El tratamiento periódico de la Hipercolesterolemia con La L-Aferesis nos ha permitido concluir que :

- .- Es un procedimiento muy bien tolerado por los pacientes
- .- Mantiene los niveles lipídicos dentro del rango normal entre sesiones.
- .- Ausencia total de clínica isquemica desde el inicio del programa con mejoría funcional desde el punto de vista ergométrico y desaparición de xantelasmas y xantomias
- .- Nos permitie investigar acerca de la evolución dela placa de ateroma, por medio de la angiografía periódica cardiaca y la aportación novedosa en esta tesis de angiografía retiniana. En un futuro muy cercano la aportacion de nuestras investigaciones con RNM.

RESUMEN

7.- RESUMEN

En esta tesis, presentamos nuestra experiencia con Aferesis Terapéutica a lo largo de 14 años utilizando distintos procedimientos aféreticos tales como Plasmaferesis, Inmunoadsorción, Doble Filtración y Plasmadsorción con los que han realizado 2405 sesiones en 311 pacientes portadores de múltiples enfermedades, fundamentalmente de origen inmunológico, aunque también han sido incluidos desordenes metabólicos como las Hipercolesterilemias y Amiloidosis. Dichos tratamientos se han realizado bien de forma aguda o incluidos en un programa periódico continuo.

El objetivo principal de esta tesis cuando la iniciamos, no ha variado en absoluto a lo largo del tiempo, y fué el de contribuir de forma activa y continua al conocimiento de esta moderna modalidad terapéutica que es la Aféresis. Por las conclusiones anteriormente referidas creemos haberlo conseguido en mayor o menor medida. Entre estas aportaciones figuran: la selección y manejo de otras técnicas aféreticas diferentes a la Plasmaféresis; contribuir a que este procedimiento terapéutico sea fácil en manos expertas (personal de Nefrología), pudiendolo llevar a cabo de forma ambulatoria, al utilizar la arteria radial como acceso venoso y finalmente el poder estudiar la respuesta evolutiva de diferentes procesos en programa periodico de Aféresis como es la Aterosclerosis.

En esta tesis aportamos una serie de Tablas fruto de una amplia y reciente revisión bibliográfica, además de nuestra experiencia, donde figuran por especialidades las distintas enfermedades que actualmente son tratadas con Aféresis Terapéutica, la técnica recomienda, el número de sesiones, el tratamiento concomitante, el grado de categoría dado por ASFA y el beneficio esperado. Pensamos que dichas Tablas pueden ser de una gran utilidad práctica para la clase médica.

En un futuro muy próximo la Aféresis Terapéutica dejará de ser una técnica utilizada de forma excepcional por equipos dotados de grandes recursos para ser empleada de forma rutinaria en la mayoría de los hospitales. Esto será debido a los resultados evidentes obtenidos acerca de ciertas enfermedades. Así, actualmente, entre las enfermedades renales hay suficiente evidencia para poder afirmar que la plasmaferesis mejora espectacularmente la función renal y la supervivencia de los pacientes con PTT/SUH. Queda por determinar si este efecto es debido a la eliminación de los factores tóxicos circulantes o a la infusión de componentes normales del plasma. En la crioglobulinemia mixta el papel de la plasmaferesis es claramente beneficioso, si esta es utilizada precozmente cuando el paciente presenta agudamente insuficiencia renal grave acompañada de un alto criocrito. También la precocidad del tratamiento con plasmaferesis concomitantemente con tratamiento inmunosupresor es fundamental en las GN anti-MB, con o sin hemorragia pulmonar (antes de necesitar diálisis) para obtener un efecto muy beneficioso de la misma. Pensamos que cualquier intento por poder trasplantar a los pacientes hipersensibilizados es justificado, y dado que la Inmunoadsorción ha demostrado descender dramáticamente los anticuerpos anti-HLA y con ello hacer que la prueba cruzada sea negativa, en estos pacientes dentro de unos condicionantes previos deben tratarse con inmunoadsorción. El tratamiento del rechazo vascular agudo con Plasmaferesis está justificado cuando presente histológicamente lesiones de endovasculitis aguda (Tipo I), y no haya respondido a las drogas habituales antirechazo o no puedan administrarse por intolerancia a las mismas. En el síndrome nefrítico recidivante por GNFS siempre debe iniciarse el tratamiento con Plasmaferesis o mejor aún con Inmunoadsorción tan pronto como aparezca proteinuria con o sin insuficiencia renal. De forma semejante ocurre con otro tipo de enfermedades como las neurológicas donde la eficacia de la IADS o PF en la Miastenia Gravis o en el Síndrome de Guillain - Barré es hoy día incuestionable.

REFERENCIAS

8.- REFERENCIAS

- 1.- Davies, Ne., Davies, Gh., Sanders, Ed., William Corbet, Benjamin Rush., and the death of General Washinton. *Jama* 249-912.1983
- 2.- Lindan, O.: Concepts of blood purification through history. In: Nose Y. Malchesky, Ps., Smith, Jw., Krakauer, Rs. eds. *Plasmapheresis*. New York.: Raven Press, 49-57.1983
- 3.- Abel, Jj., Roundtree, Lb., Turner, Bb. Plasma removal with return of corpuscles. *J. Pharmacol Exp Ther*, 5:625-41.1983
- 4.- Schwan, Pj., Fabey, Jl.: Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N. Engl. J. Med*, 263: 574-9.1960
- 5.- Jones, Jv., Mcleon, Bc.: Centrifugal separation of plasma. Techniques and applications. *Tras Am Soc Artif. Intern Organs* 27: 351-5.1981;
- 6.- Price,CA; McCarley-PB Technical considerations of therapeutic plasma exchange as a nephrology nursing procedure *ANNA-J.*; 20(1): 41-6, 1993

- 7.- Pineda AV: Applications of therapeutic apheresis. *Mayo Clin Proc*;69:893-894 1994
- 8.- American Medical Association: Panel on Therapeutic Plasmapheresis: Current status of therapeutic plasmapheresis and related techniques. *JAMA*;253:819-825. 1985
- 9.- Klin H, Balow J, Dau P: Clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis* 3:1-92. 1986.
- 10.- Leitman S, Kucera E, Mcleod: Guidelines of Therapeutic Hemapheresis. Bethesda, MD: American Associatyon of Blood Banks: 1992.
- 11.- Stauss RG, Ciavarella D, Gilcher RO: An overview of current management. *J Clin Apheresis* 8:195-210.1993.
- 12.- Gurland HG, Lysaght MJ, Samtleben W, Schmidt B: Comparative evaluation of filters used in membrane plasmapheresis. *Nephrom* 36: 173-83 1984.
- 13.- Buffaloe GW, Heineken FG: Plasma volume normograms for use in therapeutic plasma exchange. *Trasnfusion* 23: 355-357, 1983.
- 14.-Lysaght, MJ. Schmudt, B. Samtleben, W. Gurland, HJ: Transport considerations in flat sheet microporous membrane plasmapheresis. *Plasma Ther. Transfus. Technol*

4: 373, 1983.

15.-Dolton, CK. Henderson, LW. Ford, CA. Lysaght, MJ: Kinetics of hemodiafiltration. I. In vitro transport characteristics of a hollow-fiber blood ultrafilter. *J. Lab. Clin. Med.* 85: 355, 1975.

16.- Schroeder, JO. Euler, HH. Loeffler, H: Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 107: 344, 1987.

17.- Byrnes JJ, Khurana M: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N Engl J Med*; 297:1386-1389. 1977

18.- Lockwood CM, Worllenge S, Nicholas A, Cotton C, Peters DK: Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. *N Engl J Med*; 300:524-530. 1979

19.- Low A, Hotze A, Krapf F: The nonspecific clearance function of the reticuloendothelial system in patients with immune complex mediated diseases before and after therapeutic plasmapheresis. *Rheumatol Int* 5:69-72. 1985.

20.- Euler HH, Schroeder JO, Zeuner RA, Teske E: A randomized trial of plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe lupus: Design of the

LPSG trial. *Int J Artif Organs* 14:639-646.1991.

21.-Borberg, H: Problems of plasma exchange therapy. in:Therapeutic Plasma Exchange, edited by Gurland HJ, Heinze, V. Lee, HA. Berlin, Heidelberg, Ney York, Springer, p 191. 1981

22.-Bussel, A. Sitthy, X. Reviron, J.: Aspects technologiques et complications des échanges plasmatiques. (Technical aspects and complications of plasma exchange). *Rev. Fr Transfus Immunohematol* 25: 547, 1982.

23.- Fabre, M. Andreu, G. Mannoni, P: Some biological modifications and clinical hazards observed during plasma exchange. in: Plasma Exchange, edited by Sieberth HG, Stuttgart, New York, Schattauer, p 143.1980,

24.- Gajdos, P. Pourrat, J. Elkharrat, D. Terre, C: National register of plasma exchange.The French Society for Hemapheresis. Results for 1985.*Plasma Ther Transfus Tecnol* 8: 137, 1987.

25.-Samtleben, W. Hillebrand, G. Krumme, D. Gurland, HJ: Membrane plasma separation: Clinical experience with more than 120 plasma exchanges in:Plasma Exchange, edited by Sieberth HG, Stuttgart, New York, Schttauer, p 175.1980,

26.-Editorial: Hazards of apheresis. *Lancet* 2: 1025, 1982.

- 27.-Huestis, DW: Mortality in therapeutic haemapheresis.Lancet 1: 1043, 1983.
- 28.-Ring, J. Messmer, K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet 1: 466, 1977.
- 29.- Sutton DMC, Cardella CJ, Uldall PR De Veber GA: Complicattions of intensive plasma exchange.Plasma Ther 2: 19,1981.
- 30.-Das, PC. Smit Sibinga, CT: Complications of therapeutic plasma exchange.Lancet 2: 455, 1983.
- 31.- Evans RT. Mac Donald R. Robinson EAE: Suxamethonium apnoea associated with plasmapheresis. Anaesthesia 35:198, 1980.
- 32.- Klein HG, Balow JE, dau PC, et al.: Clinical applications of therapeutic apheresis. J. Clin Apheresis 3: 1-92, 1986.
- 33.- Leitman SF, Kucera E, McLeod B, et al.: "Guidelines for Therapeutic Hemapheresis". Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1992.
- 34.- Couser WG. Salant DJ: In situ immune complex formation and glomerular injury. Kidney Int 17: 1-15. 1980.

35. Pusey CD, Lockwood CM: Antibody mediated glomerulonephritis: Clinical and experimental studies. *J Clin Apheresis*;2:396-404. 1985.
36. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ: Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *KidneyInt* 41:375-383. 1992.
37. Falk RJ, Terrell R, Charles LA, et al.: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*;87:4114-4119. 1990.
- 38.- Frasca GM, Zoumparidis NG, Borgino LC, Neri L, Valgelista A, Bonomini V: Plasma exchange treatment in rapidly progressive glomerulonephritis associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Int J Artif Organs* 3: 181-184. 1992.
- 39.- Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al.: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 328: 465-470. 1993.
- 40.- Appel GB: Immune-complex glomerulonephritis deposits plus interst. *N Engl J Med Editorials* 328: 505-506. 1993.
41. Couser WG: Rapidly progressive glomerulonephritis: Classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis*;11:449-464, 1988.

42. Glöckner WM, Sieberth HGI, Wichmann HE, et al.: Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: A controlled, multicenter study. *Clin Nephrol*;29:1-8.1988.
43. Cole E, Cattran D, Magil A, et al.: A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic FClomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Groups. *Am J Kidney Dis*;20:261-269.1992
44. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM: Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int*;40:757-763.1991
- 45 Rine G, Dechelette E: Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by plasma exchange and methylprednisolone pulses. A prospective randomized trial of cyclophosphamide. Interim analysis. The French Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res* ;337:263-267.1990
46. Mauri JM, Gonzales MT, Poveda R, et al.: Therapeutic plasma exchange in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Plasma Ther & Transfus Technol* 6:587-591.1985.
- 47.- Tisher CC, Brenner BM. Renal pathology with clinical and functional correlations. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1989.

48. Wilson CD, Dixon FJ: Anti-Glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int*;3:74-89.1973.
49. Rees AJ. Goodpasture's syndrome. In: Glassock RJ. Ed. *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*, St. Louis: Mosby-Year Book: 173-178.1992.
50. Johnson JP, Moore JJ, Austin HB, Balow dE, Antonovych TT, Wilson CB: Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: Analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors- *Medicine (Baltimore)* 64:219-227.1985.
51. Simpson IJ, Doak PB, Williams LC, et al.: Plasma exchange in Goodpasture's syndrome. *Am J Nephrol*;2:301-311.1982.
52. Peters DK, Rees AJ, Lockwood CM, Pusey CD: Treatment and prognosis in anti-basement membrane antibody-mediated nephritis. *Transplant Proc*;14: 513-521 1982
53. Pusey CD, Lockwood CM, Peters DK: Plasma exchange and immunosuppressive drugs in the treatment of glomerulonephritis due to antibodies to the glomerular basement membrane. *Int J Artif Organs* 1:15-18.1983.
54. Pusey CD, Lockwood CM: Antibody mediated glomerulonephritis: Clinical and

experimental studies. *J Clin Apheresis*;2:396-404 1985.

55. Couser WG: Rapidly progressive glomerulonephritis: Classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis*;11:449-464,1988

56. Clough JD, Calabrese LH: Theoretical aspects of immune complex removal by plasmapheresis. *Plasma Ther Transfus Technol*;2:73-81. 1981

57. Derksen RH, Schuurman HJ, Gmelig Meyling FHJ, Verroust P, Kater L: Circulating immune complexes in systemic lupus erythematosus: Relation to disease activity and the effect of plasma exchange. *Plasma Ther & Transfus Technol*;6:327-335.1985

58. Jones JV, Robinson MF, Parciany RK, Layfer LF, McLeod B: Therapeutic plasmapheresis in systemic lupus erythematosus. Effects on immune complexes and antibodies to DNA. *Arthritis Rheum*;24:1113-1120. 1981

59.- Moran CJ, Parry HF, Mowbray J. et al.: Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus. *BMJ* 1: 1573-1579, 1979.

60. Jones JV, Cumming RH, Bucknall RC, Asplin CM: Plasmapheresis in the management of acute lupus erythematosus. *Lancet* ;1:709-711.1976.

61. Jones JV, Cumming RH, Bacon PA, et al.: Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 48:555-576. 1979.
62. Leaker BR, Becker GJ, Dowling JP, Kincaid-Smith P: Rapid improvement in severe lupus glomerular lesions following intensive plasma exchange associated with immunosuppression. *Clin Nephrol* 25:236-244. 1986.
63. Moriconi L, Ferri C, Fanara G, et al.: Plasma exchange in the treatment of lupus nephritis. *Int J Artif Organs*;1:35-38. 1983.
64. Vangelista A, Frasca G, Orsi C, Sermasi G, Zucchelli P, Bonomini V: Short-term plasmapheresis in acute lupus nephritis. *Int J Artif Organs*;1:33-46. 1983
65. Wei N, Klippel JH, Huston DP, et al.: Randomized trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet*; 1:17-22. 1983.
66. Derksen RH, Hene RJ, Kallenberg CG, Valentijn RM, Kater L: Prospective multicentre trial on the short-term effects of plasma exchange versus cytotoxic drugs in steroid-resistant lupus nephritis. *Neth J Med*;33:168-177. 1988.
67. The French Cooperative Group. A randomized trial of plasma exchange in severe acute systemic lupus erythematosus: Methodology and interim analysis. *Plasma Ther*

& Transfus Technol;8:535-539. 1985.

68. Clark WF, Cattran DC, Balfe JW, Williams W, Lindsay RM, Linton BL: Chronic plasma exchange in systemic lupus ythematosus nephritis. Proc Eur Dial Transplant Assoc ;20 629-635. 1983.

69.- Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM: A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephrit-s Collaborative Study Group. N Engl J Med 326:1373-1379. 1992.

70.- Euler HH, Krey U. Schroeder O, Loffer H: Membrane plasmapheresis technique in rats: confirmation of antibody rebound. J Immunol Methods 84: 313-319. 1985.

71.- Jones JV: Plasmapheresis in SLE. In hugher GRV (ed): "Clinics in Rheumatic Disease. Vol. 8. Syustemic Lupus Erithematosus". Philadelphia: W.B. Saunders, pp 243-260. 1982

72.- Dau PC, Callahan J, Parker R, Colbus J et al.: Immunologic effects of plasmapheresis synchronized with pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol 18: 270-276. 1991.

73.- Barr WG, Hubbel EA, Robinson JA: Plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in systemic lupus erithematosus . Ann Intern Del 108: 152-153. 1988.

- 74.- Schroeder JO, Euler HH, Löffler H: Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 107:344-346. 1987
- 75.- Clark WF, Day PC, Auler HH, Et al: Plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide versus pulse cyclophosphamide alone in severe lupus: design of the LPSG trial. Lupus plasmapheresis Study Group (LPSG). *J Clin Apheresis* 6: 40-47, 1991.
- 76.- Weiner S, Paulus HE: Apheresis. In Furst DE, Weinblatt ME (eds): "Immunomodulators in the Rheumatic Diseases". New York: M. Dekker, pp 133-170. 1990.
- 77.- Wallace DJ, Goldfinger D, Savage G, et al.: Predictive value of clinical, laboratory, pathologic and treatment variables in steroid/immunosuppressive resistant lupus nephritis *J Clin Apheresis* 4: 30-34, 1988.
- 78.- Stricker R, Davie JA, Gershow J, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus. Case report and literature review from the plasmapheresis era. *J Rheumatol* 19: 69-73. 1992.
- 79.- Hashimoto H, Tsuda H, Kanai Y, et al.: Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 18: 545-441. 1991.

80. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M: Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Bm J Med*:57:775-788, 1974.
- 81- .D'Amico G, Fornasieri A: Cryoglobulinemic glomerulonephritis: A membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 25:361-369. 1994
- 82.- Geltner D, Kohn RW, Gorevic P, Franklin EC: The effect of combination therapy (steroids, immunosuppressives, and plasmapheresis) on 5 mixed cryoglobulinemia patients with renal, neurologic, and vascular involvement. *Arthritis Rheum* 24:1121-1127. 1981
- 83.- Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al.: Mixed cryoglobulinemia: Clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 69:287-308. 1980.
- 84.- Ferri C, Moriconi L, Gremignai G, et al.; Treatment of the renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. *Nephron*;43:246-253. 1988
- 85.- Singer DR, Venning MC, Lockwood CM, Pusey CD: Cryoglobulinaemia: Clinical features and response to treatment, *Ann Med Interne* ;137:251-253. 1986
- 86.- Sinico RA, Fornaspen A, Fiorini G; Plasma exchange in the treatment of essential mixed cryoglobulinemia nephropathy. long-term follow up. *Int d Artif*

Organs;2:15-18. 1985

87.-Valbonesi M.Montani F,MosconiL,Flono G, Vecchi C: Plasmapheresis and cytotoxic drugs for mixed cryoglobulinemia. Haematologia (Budap); 17:341-351. 1984

88. Frankel AH, Singer DR, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Pusey CD: Type II essential mixed cryoglobulinaemia: Presentation, treatment and outcome in 13 patients. QJ Med;82:101-124. 1992

89. L'Abbate A, Maggiore O, Caccamo A. et al.: Long term effects of cryoapheresis and cytostatic treatment in essential mixed cryoglobulinemia. Int J Artif Organs;2:19-22. 1985

90.- Casato M, Lagana B, Antonelli G, Dianzani F, Bonomo L: Long-term results of therapy with interferon-a for type II essential mixed cryoglobulinemia. Blood 78: 3142-3247. 1991.

91.- Knox TA, Hillyer CD, Kaplan MM, Berkman EM: Mixed cryoglobulinemia responsive to interferon. Am J. Med 91: 554-555. 1991.

92.- Geltner D: Therapeutic approaches in mixed cryoglobulinemia. Springer Semin Immunopathol 10: 103-113. 1988.

93. Lopez-Trascasa M, Egido J, Sancho J, Hernando L: IgA glomerulonephritis (Bergers disease): Evidence of high serum levels of polymeric IgA. *Clin Exp Immunol* 42:247-254.1980
94. Coppo R, Basolo B, Roccatello D, Piccoli G: Plasma exchange in primary IA nephropathy and Henoch Schnlein. *Plasma Ther & Transfus Tecbnol* 6:705-723.1985
95. Nicholls K, Becker G, Walker R, Wnght C, Kincaid-Smith P: Plasma exchange in progressive IgA nephropathy. *J Clin Apheresis*;5:128-132.1990
96. Coppo R, Basolo B, RQscatellr, D, et al.: Plasma exchange in progressive primary IgA nephropathy. *Int J Atif Organs* ;2:55-58.1985
97. Fang LST: Light chain nephropathy. *Kldney Int* 7 : 582 - 592 .1985
- 98.- Bernstein SP, Humes HD: *Reversible renal insufficiency in multiple myeloma.* *Arch Intern Med* 142: 2083-2086. 1982.
- 99.- Hamblin TJ: *The kidney in myeloma.* *BMJ* 2: 292. 1986.
- 100.- Solomon A, Weiss DT, Kattine AA: *Nephrotoxic potential of Bence-Jones proteins.* *N Engl J Med* 324: 1845-1851. 1991.

- 101.- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE: Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. Arch Intern Med;150:863-869.1990
- 102.- Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Rovinetti C: Plasmexchange therapy in acute renal failure due to light chain myeloma. Trans Am Soc Artif Intern Organ;30:36-39.1984
- 103.- Alexanian R, Barlogie B, Dixon D: Renal failure in multiple myeloma. Arch Intern Med 150: 1693-1695. 1990.
104. Pozzi C, Pasquali S, Donini U, et al.: Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: A review of 50 cases. Report of the Italian Renal Immunopathology Group- Clin Nephro;28:1-9.1987
- 105.- Ridolfi RL, Bell WR: Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 25 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 60: 413, 1981.
- 106.- Crain SM, Choudhury AM: Thrombotic thrombocytopenic purpura: a reappraisal. JAMA 246: 1243. 1981.
107. Shepard KVI, Bukowski RM: The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with exchange transfusions, plasma infusions, and plasma exchange. Semin

Hematol.24:178-193.1987

108. Amorosi EL, Ultmann JE: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 45:139-159.1966;

109. Pisciotto, P, Rosen D, Silver H,: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Evaluation of plasma exchange and review of the literature. *Vox Sang* 45:185-198.1983.

110. Onundarson PT, Rowe JM, Heal JM, Francis CU: Response to plasma exchange and splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura. A 10-year experience at a single institution. *Arch Intern Med* 152:791-796.1992

111. French Cooperative Study Group for Adult HUS: Adult hemolytic uremic syndrome with renal microangiopathy. Outcome according to therapeutic protocol in 53 cases. *Ann Med Interne* 143[Suppl 1]:27-32. 1992.

112. Iacone A, Dragani A, Di GG. et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) treatment: Italian cooperative retrospective study on 24 cases. *Haematologica* 71:39-43.1986

113. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al.: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Canadian*

Apheresis Study Group. N Engl J Med:325:393-397. 1991

114. Henon P: Treatment of thrombotic thrombopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study. Presse Med :20:1761-1767 1991

115.- Moake JL: TTP-desperation, empiricism, progress, N Engl J Med 325: 426-428. 1991,

116.- Finazzi G, Bellavita P, Falanga A, Viero P, Barbui T: Inefficacy of intravenous immunoglobulin in patients with low-risk thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. Am J Hematol 41: 165-169. 1992.

117.- Opelz G.: Kidney transplantation in highly sensitized patients. Transplant Proc; 19: 3737-3741..1987

118.- Taube DH, Williams DG, Cameron JS, Bewick M, Ogg CS, Rudge CJ, Welsh KL, Kennedy IA y Thick MG: Renal transplantation after removal and prevention of resynthesis of HLA antibodies. Lancet I: 824-826.1984

119.- Palmer A, Taube DH, Welsh K y cols.: Extracorporeal immunoadsorption of anti-HLA antibodies: preliminary clinical experience. Transplant Proc; 19: 3750-3751. 1987

120.- Palmer A, Taube D, Welsh K, Bewick M, Gjørstrup P y Thich M: Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. Lancet I: 10-12.1989

121.- Ruiz J.C. de Francisco L.M., Arias M: inmunoadsorción terapéutica. Nefrología ; 4: 310-315.1991

122. Frasca GM. Martella D, Van%elista A, Bonominit: Ten years experience with plasma exchange in renal transplantationl Int J Artif Organs;14:51-55. 1991

123. Hakim RM. Milford E. Himmelfarb J. Wingarel R, Lazarus JM, Watt RM: Extracorporeal removal of anti-HLA antibodies in transplant candidates. Am J Kidney Dis;16:423-431.1990

124. Palmer 8, Taube B, Welsh K, Bewick M. Gjorstrup P Thick M: Remov~ of anti-HLA antibodies bqr extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. Lancet ;1:10-12. 1989

125. Taube D, Palmer A, Welsh K, Bewick M, Snowden S Thick M: Removal of anti-HLA antibodies prior to transplantation: An effective and successful strateg for highly sensitized renal allograft recipients. Transplant Proc;694-695.1989

126.- Reisaeter AV,Fauchald P.Leivestad T.et al.:Plasma exchange in highly sensitized

patients as induction therapy after renal transplantation. *Transplant Proc*:26:1758.
1994

127. Hakim RM, Milford E, Himmelfarb J, Wingarel R, Lazarus JM, Watt RM:
Extracorporeal removal of anti-HLA antibodies in transplant candidates. *Am J Kidney
Dis* 16:423-431. 1990

128.- Storm TB, Tilney NL: Immunobiology and immunopharmacology of graft
rejection. In Schrier RW, Gottschalk CW (ed): "Diseases of the Kidney", 4th ed.
Boston: Little, Brown & Co., p 3177. 1988

129.- Braun WE: The immunobiology of different types of renal allograft rejection.
In Milford EL, Brenner BM, Stein, JH (eds): "Contemporary issues in Nephrology".
New York: Churchill Livingstone,, p 45. 1989

130.- Cardella, C.J., Sutton, d.M.C., Katz, A., Urtall, E.R., Harding, M. Corey, P.N.,
Cook, G.T., Deveber, G.A.: A controlled trial evaluating intensive plasma exchange
in renal transplant recipients. *Proc, E.D.T.A.*; 17: 429-433.1980

131.- Naik, R.B., Ashlin, R., Wilson, C., Smith, D.S., Lee, H.A., Slapak, M.: The role
of plasmapheresis in renal transplantation. *Clin. Nephrol.*; 7: 245-250. 1979

132.- Fassbinder, W., Ernst, W., Stuttle, H.J., Sheuermann, F., Frei, U., Schoepe, W.:

Acute vascular rejection treated by plasma exchange. Proc. E.D.T.A.; 19: 5536-543.
1982

133.- Allen, N.S., Dyer, T., Geoghegan, T., Harris, K., Lee, H.A., Slapak, M.: Plasma exchange in acute renal allograft rejection. Transplantation.; 35: 425-428. 1983

134. Blake P. Sutton D, Cardella CJ: Plasma exchange in acute renal transplant rejection. Prog Clin Biol Res 337 : 249 - 252. 1990

135. Bonomini V1 Vangelista A, Frasca GM, Di FA, Livianc DG: Effects of plasmapheresis in renal transplant rejection. A controlled study. Trans Am Soc Artif Interr Organs: 31 : 698 - 7031. 1985

136. Allen NH, Dyer P, Geoghegan T, Harris K, Lee HLA Slapak M: Plasma exchange in acute renal allograft rejection. A controlled trial, Transplantation;35:425-428. 1983

137. Kirubakaran MG, Disney API Norman J, Pugsly DJ Mathew TH: A controlled trial of plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejection. Transplantation;32:164-165. 1981

138. Hendrick A, Wallin JD, O'Neill WJ: Plasma exchange in chronic renal allograft rejection. Transplantation 37 : 318 - 319. 1984

139. Rifle G, Chalopin JM, Turc JM, et al.: Plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejections. *Transplant Proc* ;11:20-26. 1979
- 140.- Hoyer, JR; Rajj, L; Vernier, RL; Simmons, R; Najarian, JS; Michael, A.F.: Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet* ii 343-348. 1972.
141. Li PK, Lai FM, Leung CB. Lui SF. Wang A, Lai KN: Plasma exchange in the treatment of early recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplantation. Report and review. *Am J Nephrol* 13:289-292, 1993
142. Mowry J, Manik J, Cohen A, Hogg R, Sahney S, Ettenger R: Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with high-dose cyclosporine A and plasmapheresis. *Transplant Proc* :25:1345-1346. 1993
143. Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al.: Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome, *N Engl J Med*;330:7-14. 1994
- 144.- Vozmediano, C. Anaya, F. Verde, E. Inchaustegui, L. Rodriguez, P. Rodriguez, ML. Lorenzo, I. Gomez, F y Valderrabano F. Recurrencia de la glomerulosclerosis focal y segmentaria en el trasplante renal tratados con aferesis terapeutica. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología (Abstra). 1996

- 145.- Franco, A; Perez, R.; Anaya, F; Niembro, E; Valderrábano, F.: Spontaneous remission of proteinuria in recurrent focal glomerulosclerosis. Reappraisal of plasma exchange treatment. *Clinic Nephrology*, 28: 158.1987
- 146.- Malchesky PS, Bambauer R. Horiuchi T, Kaplan AA. Sakurada Y.Samuelsson G Apheresis technologies: An international perspective. *Artif Organs* 19:315-323. 1995
- 147.- NIH Consensus Conference: The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders, *J Am Med Assoc* 256: 1333-1337, 1986
- 148.- Shaumburg HH: Inflammatory polyneuropathy (Guillain-Barré syndrome and related disorders). In Wyngaarden JB, Smith LH (eds): "Cecil Textbook of Medicine". Philadelphia, PA: WB Saunders pp 2260-2262 .1988.
- 149- Morris JH: The peripheral nervous system. In Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (eds): "Robbins Pathologic Basis of Disease". Philadelphia, PA: WB Saunders, pp 1444-1445. 1989
- 150.- vander Meché FGA, Schmitz PIM, The Dutch Guillain-Barré Study Group: a randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 326: 1123-1129. 1992.

- 151.- The Guillain-Barré Syndrome Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré Syndrome. *Neurology* 35: 1096-1104, 1985.
- 152.- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré Syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22: 753-761, 1987.
- 153.- Tucker DM, Roeltgen DP, Wann PD, Wertheimer RI: Memory dysfunction in myasthenia gravis. *Neurol* 38: 1173-1177, 1988.
- 154.- Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD: Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology* 26: 1054-1059, 1976.
- 155.- Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Denys EH, Sher EE, Spitler LE: Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Eng J Med* 297: 1134-1140, 1977.
- 156.-- Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A, Wilson SG: Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. *Neurology* 28: 266-272, 1978.
- 157.- Levin KH, Richman DP: Myasthenia gravis. *Clin Aspects of Autoimmun* 4;23-31, 1989

158.- Bchan PO, Shakir RA. Simpson JA. Burnett AK. AllanTL. Haase G: Plasma-Exchange combined with immunosuppressive therapy in myasthenia gravis, Lancet ii:438-440. 1979

159.- Fatech-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG: High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. Lancet 1: 848, 1984.

160.- Soliven BC- Lange DJ. Penn AS Younger D. et al.; Seronegative myasthenia gravis. Neurol 38:514-517. 1988

161. Dyck PJ. Low PA. Windebank AJ. Jaradeh SS,: Plasma exchange in polyneurapathy associated with monoclonal gammopathy of undertermined significance N Engl J Med 325; 1482-1486. 1991

162.- d'Empaire G. Hoaglin DC, Perlo VP, Pontoppidan H: Effect of prethymectomy plasma exchange on postoperative respiratory function in myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg 89: 592-596, 1985.

163.- Rodnitzky RL, Bosch EP: Chronic long-interval plasma exchange in myasthenia gravis. Arch Neurol 41: 715-717, 1984.

164. Lisak RP: Overview of the rationale for immunomodulating therapies in multiple esclerosis. Neurology 38 (suppl 2): 5-8, 1988.

165. Tindall RSA, Walker JE, Ehle AL, Near L, Rollins J, Becker D: Plasmapheresis in multiple sclerosis: prospective trial of pheresis and immunosuppressive versus immunosuppressive alone. *Neurology* 32: 739-743, 1982.

166.- Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR et al: Intensive immunosuppressive in progressive multiple sclerosis: a randomized threearm study of high dose intravenous cyclophamide, plasma exchange and ACTH. *N Eng J Med* 308: 173-180. 1993.

167.- Gordon PA, Carroll DJ, Etches WS et al.: A double-blind controller pilot study of plasma exchange versus sham apheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 12: 39-44. 1985

168.- Khatri BO, McQuillen MP, Harrington GJ, Schmoll D, Hofman RG: Chronic progressive multiple sclerosis: double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology* 35: 212-319. 1985.

169.- Khatri BO, McQuillen MP, Hoffman RG, Harrington GJ, Schmoll D: Plasma exchange in chronic progressive multiple sclerosis: a long-term study. *Neurology* 42: 409-414. 1991.

170. Dau PC, Petajan JH, Johnson KP, Panitch HS, Bornstein MB: Plasmapheresis in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurology* 30: 1023-1028. 1980.

171. Weiner HL and Dawson DM: Plasmapheresis in multiple sclerosis: results of a preliminary study. *Neurology*: 30: 1029-1033. 1980.

172.- Weiner HL, Dau PC, Khatri BO et al.: Double-blind study of true vs sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 39: 1143-1149. 1989.

173. Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group: The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 337:441-446 1991

174. Branda RF. Tate DY. McCullough JJ, Jacob HS; Plasma exchange in the treatment of fulminant idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura, *Lancet* 688-690, 1978

175.. Novak R. Wilimas J: Plasmapheresis in catastrophic complications of idiopathic thrombocytopenic purpura, *J Pediatr* 92:435-435, 1978

176. Marder VJ, Nusbacher J. Anderson FW: One-year follow-up of plasma exchange therapy in 14 patients with idiopathic thrombocytopenia pur.pura. *Transfus* 291-297, 1981

177 Porter CC. Ruley EJ, Luban NLC. Phillips TM. Bock GH. Salcedo JR

Accelerated recovery from immune-mediated thrombocytopenia with plasmapheresis,
Am J Med 79:765-768. 1985

178. Bussel JB, Seal S, Gordon B: Combined plasma exchange and intravenous gammaglobulin in the treatment of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura Transfus 28:38-41, 1988

179. Gjorstrup P, Watt RM: Therapeutic protein A immunoadsorption: A review. Transfus Sci 11:281-302. 1990

180.- Feinstein DJ, Rapaport SI, Chong MNY: Immunologic characterization of 12 factor VIII inhibitors. Blood 34: 85-90. 1969.

181.- Green D: Management of factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. In Hoyer LW (ed): "Factor VIII Inhibitors". New York: Alan R. Liss, Inc., pp 337-352. 1984

182.- Lusher JM: Management of patients with factor VIII inhibitors. Transfusion 1: 123-130, 1987.

183.- Wensley RT, Stevens RF, Burn AM, et al: The role of intensive plasma exchange in the prevention and management of haemorrhage in patients with inhibitors to factor VIII. BMJ. 281: 1388-1389. 1980.

- 184.- Slocombe GW, Newland AC, Colvin MP, et al: The role of intensive plasma exchange in the prevention and management of haemorrhage in patients with inhibitors to factor VIII. *Br J Haematol* 47: 577-585. 1981.
- 185.- Nilsson IM, Sundqvist SB, Freiburghaus C: Extracorporeal protein A -sepharose and specific affinity chromatography for removal of antibodies. *Prog Clin Biol Res* 150: 225-241, 1984.
- 186.- Uehlinger J, Button GR, McCarthy JM, Foster A, Watt R, Aledort LM: Immunoabsorption for coagulation inhibitors. *Transfusion* 31: 265-269. 1991.
- 187.- Nilsson IM, Berntorp E, Zettervoll O: Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII. *N Engl J Med* 318: 947-950. 1988.
188. Pabico RC. Gruebel BJ. McKenna BA. Cripps RC, Hollander I. Nusbacher J. Panner BJ: Renal involvement in Refsum's disease. *Am J Med* 70: 1136-1143. 1981
- 189.- Gibberd FB, Billimoria JD, Page NCR: Heredopathia atactica polineuroformis (Refsum's disease) treated by diet and plasmaexchange. *Lancet* i: 575-578, 1979
- 190.- Moset HW. Braine RH. Ullman D. Murray C: Therapeutic trial of plasmapheresis in Refsum disease and Fabry disease. *Birth Defects* 16:491-497, 1980

191.- Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederickson DS, Goldstein JL, Brown MS (eds): "The Metabolic Basis of Inherited Disease". New York: McGraw-Hill,, ed 5, pp 672-712.1983

192.- Medical Research Laboratories, Christ Hospital Cardiovascular Research Center, Cincinnati, OH Drug and alternative therapies for hyperlipidemia Atherosclerosis. Aug; 108 Suppl: S105-16 1994

193.- Wilson-JM; Grossman-M; Raper-SE; Baker-JR Jr; Newton-RS; Thoene-JG *Ex vivo gene therapy of familial hypercholesterolemia* Hum-Gene-Ther. Apr; 3(2): 179-222 1992

194.- Thompson GR. Lowenthal R, Myant NB: Plasma exchange in management of homozygous familial hypercholesterolemia. Lancet i:1208-1211, 1975

195.- Tojo-K; Sakai-S; Miyahara-T Therapeutic trial of low density lipoprotein apheresis (LDL-A) in conjunction with double filtration plasmapheresis (DFPP) in drug-resistant nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis (FGS). Prog-Clin-Biol-Res.; 337: 193-4 1990

196.-Candrino-R; Spandrio-S; Cotelli-MC; Rossi-M; Di-Stefano-O Double filtration plasmapheresis in the treatment of vascular complications of hyperlipidemia Recenti-Prog-Med. Apr; 81(4): 282-6 1990

197.- Tanaka M, Nohara R, Yokode M, Tsuyuguchi N, Suwo M, Doi T, Kanatsu K, Nagai H: Double-filtration plasmapheresis for a homozygous familial hypercholesterolemia. In Oda T (ed): "Therapeutic Plasmapheresis (II)", Stuttgart: Schattauer Verlag, pp 315-318.1982

198.-Malinow MR, Mclaughlin P, Papworth L, Removal of plasma cholesterol by adsorption chromatography. *Atherosclerosis*; 22: 293-297.1975

199. Lupien PJ, Moorjani S, Lou M, Brun D, Gagne C: Removal of cholesterol from blood by affinity binding to heparin agarose. Evaluation on treatment in homozygous hypercholesterolemia. *Pediatr Res*; 14: 113-117.1980

200.- Knisel-W; Pfohl-M; Muller-M; Besenthal-I; di-Nicuolo-A; Voelker-W; Risler-T; Eggstein-M Comparative long-term experience with immunoadsorption and dextran sulfate cellulose adsorption for extracorporeal elimination of low-density lipoproteins. *Clin-Investig. Sep*; 72(9): 660-8 1994

201.- Wingard-RL Familial hypercholesterolemia treated by plasma exchange and immunoadsorption. *ANNA-J. Feb*; 20(1): 84-5 1993

202.- Richter-WO; Jacob-BG; Ritter-MM; Suhler-K; Vierneisel-K; Schwandt-P Three-year treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia by extracorporeal low-density lipoprotein immunoadsorption with polyclonal apolipoprotein B antibodies. *Metabolism. Jul*; 42(7): 888-94 1993

203.- Stoffel W, Bode C: Selective removal of low density lipoproteins. In Pineda AA (ed): "Selective Plasma Component Removal". New York: Futura Publishing Company,, pp 1-22.

204.- Eisenhauer T, Armstrong VW, Schuff-Werner P, Long term clinical experience with HELP-CoA-Reductasa inhibitors for maximum treatment of coronary heart disease associated with severe hypercholesterolemia. Trans Am Soc Artif Internn Organs 35:580-583. 1989

205.- Kowal-P Biochemical, rheological and clinical aspects of using the HELP system in the treatment of hypercholesterolemia and cerebrovascular disorders Neurol-Neurochir-Pol. Jul-Aug; 26(4): 538-44 1992

206.- Lane-DM; McConathy-WJ; Laughlin-LO; Comp-PC; von-Albertini-B; Gibson-SM; Bricker-LA; Kozlovskis-P; Dorrier-C Weekly treatment of diet/drug-resistant hypercholesterolemia with the heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP) system by selective plasma low-density lipoprotein removal. Am-J-Cardiol. Apr 1; 71(10): 816-22 1993

207.- Armstrong VW, Kindisch M, Wieland H. Selective continuous extracorporeal elimination of low-density lipoproteins with heparin at acidic pH. Trans Am Soc Artif Intern Organs; 29: 323-327.1983

- 208.- Takeyama Y, Malchesky PS, Cressman MD et al: Removal and recovery of cholesterol in thermofiltration. *Int J Artf Organs*; 11: 201-208. 1988
- 209.-Gordon BR. Kelsey SF. Bilheimer DW.: Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Am J Cardiol* 70; 1010-1016, 1992
- 210.-Knisel-W; Pfohl-M; Muller-M; Besenthal-I; di-Nicuolo-A; Voelker-W; Risler-T; Eggstein-M Comparative long-term experience with immunoabsorption and dextran sulfate cellulose adsorption for extracorporeal elimination of low-density lipoproteins *Clin-Investig. Sep*; 72(9): 660-8 1994
- 211.-Koenig-W; Ditschuneit-HH; Hehr-R; Grunewald-RW; Ernst-E; Hombach-V Blood rheology after LDL apheresis using dextran sulfate cellulose absorption--a case report. *Angiology*.Jul; 43(7): 606-9 1992
- 212.- Keller-C. LDL-apheresis: results of longterm treatment and vascular outcome *Atherosclerosis*. Jan; 86(1): 1-8 1991
- 213.- Schooneman-F; Ziegler-O; Briquel-ME; Streiff-F Efficacy of 2 cholesterol apheresis systems *Ann-Med-Interne-Paris*.; 141(7): 600-3 1990
- 214.-Knisel W; Muller M; Besenthal I; di Nicuolo A; Rebstock M; Risler T;Eggstein

M : Application of a new LDL apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in combination with an automatic column-regenerating unit and a blood cell separator. *J-Clin-Apheresis*; 6(1); P 11-5 1991;

215.- Schulzeck P; Olbricht CJ; Koch KM Long-term experience with extracorporeal low-density lipoprotein cholesterol removal by dextran sulfate cellulose adsorption. *Clin-Investig*; Feb; 70(2); P 99-104 1992

216.- Yamamoto A; Omae T Effect of nafamostat mesilate on bradykinin generation during low-density lipoprotein apheresis using a dextran sulfate cellulose column. *ASAIO-Trans*; Oct-Dec; 37(4); P 644-8 1991

217.- Koga-N; Nagano-T; Sato-T; Kagasawa-K Anaphylactoid reactions and bradykinin generation in patients treated with LDL-apheresis and an ACE inhibitor. *ASAIO-J*.Jul-Sep; 39(3): M288-91 1993

218.- Koizumi-J; Koizumi-I; Uno-Y; Inazu-A; Kajinami-K; Haraki-T; Yagi-K; Kamon-N; Miyamoto-S; Takegoshi-T; et-al Reduction of lipoprotein(a) by LDL-apheresis using a dextran sulfate cellulose column in patients with familial hypercholesterolemia *Atherosclerosis*. Apr; 100(1): 65-74 1993

219.-Yokoyama S. Hayashi R, Satani M, Yamamoto A: Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familiar hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis*; 5: 613-622.1985

- 220.- Pineda AA: Future directions of apheresis. Valbonesi M, Pineda AA, Biggs JC (Eds): "Therapeutic Hemapheresis". Milano: Wichtig Editore, pp 187-186.1986
- 221.- Leitman SF, Smith JW, Gregg RE: Homozygous familial hypercholesterolemia. Selective removal of low-density lipoproteins by secondary membrane filtration. *Transfusion* 29:341-346. 1989.
- 222.-Teruel-JL; Lasuncion-MA Indication of treatments based on extracorporeal elimination of cholesterol (editorial) *Med-Clin-Barc.* Oct 10; 99(11): 417-9 1992
- 223.- Bosch-T; Gurland-HJ Overview: techniques and indications of LDL-apheresis. *Biomater-Artif-Cells-Immobilization-Biotechnol.*; 19(1): 1-18 1991
- 224.E.Grossi Paoletti Predictability of low-density lipoprotein levels during apheretic treatment of hypercholesterolaemia *Eur-J-Clin-Invest*; Apr; 21(2); P 209-14 1991
- 225.-Olbricht-CJ.Extracorporeal treatment of hypercholesterolaemia *Nephrol-Dial-Transplant.*; 8(9): 814-20 1993
- 226.- Gordon-BR; Stein-E; Jones-P; Illingworth-DR. Indications for low-density lipoprotein apheresis. *Am-J-Cardiol.* Dec 1; 74(11): 1109-12 1994

- 227.-Homma.Y.: Treatment of hyperlipoproteinemia by plasma exchange. *Metabolism*, 36:419-425 1987
- 228.- Keller C, Grützmacher P, Bahr F, Schwarzbeck A, Kroon AA, Kiral A: LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors. *Lancet* 341: 60-61, 1993.
- 229.- Kroon AA, Mol MJTM, Stalenhoef AFH: ACE inhibitors and LDL-apheresis with dextran sulphate adsorption. *Lancet* 340: 1476, 1992.
- 230.- Olbricht CJ, Schaumann D, Fischer D: Anaphylactoid reactions LDL-apheresis with dextran sulphate, and ACE inhibitors. *Lancet* 340: 908-909. 1992.
- 231.- Castelli, W.P.; Garrido R.J.; Wilson, P.W.F. y col.: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA* , 256: 2835-2838.1986
- 232.- The Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. Part I. *JAMA*, 251: 351-364.1984
- 233.- The Lipid Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *Journal of the American Medical Association*. 1984, 251: 365-374.

- 234.- Gordon DJ, Knoke J, Probstfiedl JL, Superko R, Tyroler HA: High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: The lipid research clinic coronary primary prevention trial. *Circulation* 6: 1217-1255.1986,
- 235.- Frick, MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V: Helsinki heart study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middleagedmen with dyslipidemia: Safety in treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl. J. Med.* 317: 1237-1245.1987
- 236.- Blankenhorn, DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen Sp, Cashin-Hemphill L: Beneficial effects of combined colestipolnicin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *J. Amer. Med. Ass.* 257: 3233-3240.1987
- 237.- Pokrovsky-SN; Sussekov-AV; Adamova-IY; Afanasieva-OI; Benevolenskaya-GF; Konovalov-GA; Kukharchuk-VV. Development of immunosorbents for apoB-containing lipoproteins apheresis. *Artif-Organs.* Jun; 19(6): 500-5 1995
- 238.- Persson-Moschos-M; Bonnefont-Rousselot-D; Assogba-U; Bruckert-E; Jaudon-MC; Delattre-J; Akesson-B.. Preferential depletion of selenoprotein P in hypercholesterolaemic patients treated by LDL-apheresis. *Clin-Chim-Acta.* Sep 15; 240(2): 209-12 1995

- 239.- Kullich-W; Machreich-K. The significance of lipoprotein(a) in assessment of risk for atherosclerosis. *Wien-Med-Wochenschr.*; 144(17): 407-11 1994
- 240.- Susekov-AV; Afanaseva-OI; Adamova-Ilu; Liakishev-AA; Kukharchuk-VV; Pokrovskii-SN. Use of immunosorption for selective decrease of lipoprotein (A) levels in patients with coronary atherosclerosis. *Kardiologija.*; 32(11-12): 52-6 1992
- 241.- Marz-W; Baumstark-MW; Scharnagl-H; Ruzicka-V; Buxbaum-S; Herwig-J; Pohl-T; Russ-A; Schaaf-L; Berg-A; Accumulation of "small dense" low density lipoproteins (LDL) in a homozygous patients with familial defective apolipoprotein B-100 results from heterogenous interaction of LDL subfractions with the LDL receptor. *J-Clin-Invest. Dec.*; 92(6): 2922-33 1993
- 242.- Engelmann-B; Brautigam-C; Kulschar-R; Duhm-J; Prenner-E; Hermetter-A; Richter-WO; Thiery-J; Seidel-D Reversible reduction of phospholipid bound arachidonic acid after low density lipoprotein apheresis. Evidence for rapid incorporation of plasmalogen phosphatidylethanolamine into the red blood cell membrane. *Biochim-Biophys-Acta. Dec 30.*; 1196(2): 154-64 1994
- 243.- Eriksson B, Berg B, Berglund L, Lantz B, Angelin B: Lipid lowering in severe familial hypercholesterolaemia: efficacy and safety of a new regenerating system for selective apheresis of apolipoprotein B containing lipoproteins. *Jour. Inter. Med.*, 225: 29-34. 1989

244.- Borberg H, Gaczkowski, A, Hombach V, Eotte K, Stoffel.: Treatment of amilial hypercholesterolemia by Means of Specific Immunoadsorption. J. Clinic apher, 4: 59-65.1988

245.- Thompson G, Barbir, M. Okabayaski K, Trayner, I, Larkin S.: Plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. Arteriosclerosis (suppl. I) 9: I-152-157.1989,

246.- Kawasuji-M; Sakakibara-N; Takemura-H; Matsumoto-Y; Mabuchi-H; Watanabe-Y Coronary artery bypass grafting in familial hypercholesterolemia J-Thorac-Cardiovasc-Surg. Feb; 109(2): 364-9 1992

247.- Suzuki-H; Mutoh-E; Kitagawa-T; Kubota-H; Takasugi-Y. Arteriosclerosis obliterans that was improved by LDL apheresis. Hokkaido-Igaku-Zasshi. Jan; 68(1): 126-31 1993

248.- Kliachkin-ML; Osipova-OV; Marchenko-VB; Shesterikov-IN. Mechanisms of the positive clinical effect of plasmapheresis for arteriosclerosis obliterans in the lower extremities. Kardiologija. Feb; 32(2): 68-72 1992

249.- Keller-C. LDL-apheresis: results of longterm treatment and vascular outcome. Atherosclerosis. Jan; 86(1): 1-8 1991

- 250.- Koga-N; Iwata-Y. Pathological and angiographic regression of coronary atherosclerosis by LDL-apheresis in a patient with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. Sep; 90(1): 9-21 1991
- 251.- Koga-N; Satoh-T; Watanabe-K; Kohchi-K; Iwata-Y; Minami-H. LDL-apheresis and improvement in the coronary atherosclerosis of familial hypercholesterolemia--correlation of computerized quantitative coronary angiography with autopsy findings. *Biomater-Artif-Cells-Immobilization-Biotechnol.* ; 19(1): 37-52 1991
- 252.- Herrera-CJ; Frazin-LJ; Dau-PC; DeFrino-P; Stone-NJ; Mehlman-DJ; Vonesh-MJ; Talano-JV; McPherson-DD. Atherosclerotic plaque evolution in the descending thoracic aorta in familial hypercholesterolemic patients. A transesophageal echo study. *Arterioscler-Thromb.* Nov; 14(11): 1723-9 1994
- 253.- Miyawaki-F; Suma-K; Shiroma-K; Kaneko-H; Doi-T; Hayashi-K; Azuhata-K; Higashida-R; Amano-T; Satoh-T. Low density lipoprotein apheresis during cardiopulmonary bypass of hypercholesterolemic patients. *ASAIO-J.* Jul-Sep; 39(3): M292-6 1993
- 254.- Takahashi-T; Nakano-S; Shimazaki-Y; Kaneko-M; Hirata-N; Nakamura-T; Matsuzawa-Y; Kitamura-S; Matsuda-H. Long-term appraisal of coronary bypass operations in familial hypercholesterolemia. *Ann-Thorac-Surg.* Sep; 56(3): 499-505 1993

- 255.- Rubba-P; Faccenda-F; Di-Somma-S; Gnasso-A; Scarpato-N; Iannuzzi-A; Nappi-G; Postiglione-A; De-Divitiis-O; Mancini-M. Cerebral blood flow velocity and systemic vascular resistance after acute reduction of low-density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Stroke*. Aug; 24(8): 1154-61 1993
- 256.- Kito-Y; Takahashi-J; Endo-M; Agishi-T; Kitamura-S; Matsuda-H; Fujiwara-T; Dohi-T; Ito-T; Kawashima-Y. The effect of LDL-apheresis on the long-term prognosis of hypercholesterolemic patients with coronary artery bypass grafts: a multicenter study. *Kyobu-Geka*. May; 46(5): 399-404 1993
- 257.- Yusuf S, Wittes Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA*;260:2259 1988
- 258.- Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM The value of lowering Cholesterol after myocardial infarction *N Engl J Med*;323: 1112 1990
- 259.- Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL and cols. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA*;257:3233-3240 1987
- 260.- Buchwald H, Varco RL, Matts JO, and cols. Effects of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of

Hiperlipidemias (POSCH) N Engl J Med;323:956-955 1990

261.- Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW et Als. Can lifestyle Changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. Lancet;336:129-136 1990

262.- Brown BG, Albers JJ, Fisher LD et Als. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med323:1289-12981990;

263.- Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda MJ Et als. Benefical effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. JAMA; 264:3013-3017 1990

264.- Watts GF, Lewis B; Brunt JN et Als. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramina, in the St Thomas´Atherosclerosis Regression Study (STARS). Lancet;339:563-569 1992

265.- Kritz-H; Sinzinger-H. Atherosclerotic lesions in humans--plaque stabilization and regression. Wien-Klin-Wochenschr. 1995; 107(18): 555-66

266.- Barbagallo-CM; Averna-MR; DiMarco-T; Spano-L; Scafidi-V; Marino-G; Camemi-AR; Notarbartolo-A.Effectiveness of cascade filtration plasmapheresis in two patients affected by familial hypercholesterolemia. J-Clin-Apheresis.; 10(2): 96-100 1995

267. Lauterburg BH, Taswell HF, Pineda AA, Dickson ER, Bugstaler EA, Carlson GL; Treatment of pruritis of cholestasis by plasma perfusion through USP-charcoal-coated glass beads. *Lancet* ii:53-55. 1980
- 268.- Cohen LB, Ambinder EP, Wolke AM, Field SP, Schaffner F: Role of plasmapheresis in primary biliary cirrhosis, *Gut*: 26:291-294, 1985
- 269.- Lepore MJ, Martel AJ: Plasmapheresis in hepatic Coma, *Lancet* ii:771-772, 1967
- 270.- Lepore MJ, Martel AJ; Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. *Ann Intern Med* 72:165-174. 1970
- 271.- Lepore MJ, Stutman LJ, Bonanno CA, Conklin EF, Robilotti JC, McKeena PJ: Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. *Arch Intern Med* 129:900-907. 1972
- 272.- Valbonesi M: Apheresis in acute liver failure. In Valbonesi M, Pineda AA, Biggs JC (eds): "Therapeutic Hemapheresis". Milano: Wichtig Editore,, pp 119-126. 1986
- 273.- Bambauer R, Jutzler GA, Marquardt U et al: Therapeutic plasma exchange in acute hepatic failure. In Rock G (ed): "Apheresis". New York: Wiley-Liss Inc., , pp 223-227.1990

- 274.- Shin K, Nagai Y, Hirano C et al.: Survival rate in children with fulminant hepatitis improved by a combination of twice daily plasmapheresis and intensive conservative therapy. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 9: 163-166, 1989.
- 275.- Matsubara S, Okabe K, Ouchi K, Sato T, Matsuno S: Temporary metabolic support by extracorporeal blood therapy for liver failure after surgery. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 34:266-269. 1988
- 276.- Winikoff S, Glassman MS, Spivak W: Plasmapheresis in a patient with hepatic failure awaiting liver transplantation. *J. Pediatr* 107: 547-549, 1985.
- 277.- Naito-H; Arioka-H; Kobayashi-R; Ishikawa-Y. Fulminant hepatitis-like veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in acute lymphoblastic leukemia. *Rinsho-Ketsueki*. May; 34(5): 656-61 1986
- 278.- Hughes-RD; Williams-R. Use of sorbent columns and haemofiltration in fulminant hepatic failure.. *Blood-Purif.*; 11(3): 163-9 1993
- 279.- Rozga-J; Podesta-L; LePage-E; Hoffman-A; Morsiani-E; Sher-L; Woolf-GM; Makowka-L; Demetriou-AA. Control of cerebral oedema by total hepatectomy and extracorporeal liver support in fulminant hepatic failure. *Lancet*. Oct 9; 342(8876): 898-9 1993

- 280.- Rozga-J; Holzman-MD; Ro-MS; Griffin-DW; Neuzil-DF; Giorgio-T; Moscioni-AD; Demetriou-AA. Development of a hybrid bioartificial liver. *Ann-Surg.* May; 217(5): 502-9; discussion 509-11 1993
- 281.- Stanger J. Mitzner S, Straub M. Fischer U. Lindemann S, Peters E. Holtz M. Drewelow B, Schmjd R: Primary or established liver cells for a hybrid liver? *J Am Soc Artif Intern Organs* 41:M310-M315. 1985
282. Hughes RD. Williams R; Use of sorbent columns and haemofiltration in fulminant hepatic failure, *Blood Purif* 11:163-169. 1993
- 283.-Schafer DF: Desperate appliances: a short review of therapies for fulminant hepatic failure. *Blood Purif* 11: 158-162, 1993.
- 284.- Morimoto T, Matsushima M, Sowa N: Plasma Adsorption using bilirubin-adsorbent materials as a treatment for patients with hepatic failure. *Artificial Organ* . 13 (I) 447-452.1988
- 285.- Sone J, Saibara T, Yamasaki K, Miyamoto K: Assesment of bilirubin-clearance capacity of a newly developeed ion-exchange adsorption column and its possible use as a supportive therapy in hepatorenal syndrome. *J. Clin. apheresis* 5: 123-127. 1990.
- 286.- Inoue N, Yamazaki Z, Yoshiba M. et al: Membrane Plasmapheresis I:

Proceeding of the 1st Symposium on Therapeutic Plasmapheresis". New York: F.K. Schattauer,, pp 57-63.1981

287.- Anhalt GJ, Labib RS, Woorhees JJ, et al.: Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. N Eng J Med 396: 1189-1196. 1982.

288.- Weismann V, Feurerman EJ, Joshua H, et al: The correlation between the antibody titers in sera of patients with pemphigus vulgaris and their clinical state. J Invest Dermatol 71: 107-109. 1978

289.- Korman N: Pemphigus. J Am Acad Dermatol 18: 1219-1238. 1988.

290.- Roujeau JC, Kalis B, Lauret P, et al: Plasma exchange in corticosteroid-resistant pemphigus. Dr J Dermatol 106: 103-104, 1982.

291. Roujeau JC. Andre C. Fabre MJ Lauret P, Flecher ML, Kalis B. Revuz J Tauraine R: Plasma exchange in pemphigus: an uncontrolled study: Arch Dermatol 119:215-221. 1983

292. Guillaume JC, Roujeau JC. Morel P. Soutre MS, Guillot B. Lambert D. Lauret P, Lorette G, Prigent F, Triller R Vaillant L; Controlled study of plasma exchange in pemphigus. Arch Dermatol 124:1659-1663, 1988

- 293.- Tan-Lim R, Bystryn JC: Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies, *J Am Acad Dermatol* 22: 35-40. 1990.
- 294.- Roujeau JC: Plasmapheresis therapy of pemphigus and bullous pemphigoid. *Semin Dermatol* 7: 195-200. 1988.
- 295.- Metzker A, Merlob P: Pemphigus in pregnancy (letter; comment) Comment on: *Am J Obstet Gynecol* 161: 995-996, 1989; 163: 1097, 1990.
- 296.- Euler HH, Löffler H, Christophers E: Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 123; 1205-1210, 1987
- 297.- Jordan RE: Bullous pemphigoid. In Lichstein LM, Fauci AS (eds): "Current Therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology". Philadelphia: B.C. Decker, Inc., pp 189-190. 1988
- 298.- Jordan RE, Kawana S, Fritz KA: Immunopathologic mechanism of pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 85: 72-78. 1985.
- 299.- Konstad JW, Remlinger K, Schild J, et al.: Refractory bullous pemphigoid leading to respiratory arrest and successfully treated with plasmapheresis. *Arch Dermatol* 126: 1241-1242. 1990.

- 300.- Goldberg NS, Robinson JK, Roenigk HH, Marder R, Rother M, et al.: Plasmapheresistherapy for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 121: 1484-1485. 1985.
- 301.- Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, et al: Plasma exchange in boullous pemphigoid. *Lancet* 2: 486-489, 1984.
- 302.- Weis VC, van den Broek H, Barrett S, West DP: Immunopathology of psoriasis: A comparison with other parakeratotic lesions. *J Invest Dermatol* 78: 256-260, 1982.
- 303.- Krogh H, Tonder O: Stratum corneum antigens and antibodies. In Beutner EH, Chorzelski TP, Bean SF (eds): "Immunopathology of the Skin". Ed 2 New York: John Wiley & Sons Inc., pp 413-425. 1979
- 304.- Haley S, Ideses C, Shohat B, Feuerman EJ, Tiqva P: Plasmapheresis for psoriasis. *Arch Dermatol* 118: 292. 1982.
- 305.- Halevy S, Halevy J, Boner G, Rosenfeld JB, Feuerman EJ: Dialysis therapy for psoriasis. Report of three cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 117:69-72, 1981.
- 306- Coffe C: Plasma exchange in dermatological diseases. In Valbonesi M, Pinera AA, Biggs JC (eds): "Therapeutic Hemapheresis" Milano: Wichtig Editore, p 97-106. 1986

- 307.- Clemmensen OJ, Andresen R, Andersen E: Plasmapheresis in the treatment of psoriasis. A controlled clinical study. *J Am Acad Dermatol* 8: 190-192, 1983.
- 308.- Kaplan A. Plasma exchange for non-renal indications. *Seminars in Dialysis* Vol 9, 3.265-275. 1996.
- 309.- Dau PC, Kahaleh MB, Sagebiel RW: Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma. *Arthritis Rheum* 24; 1128-1136, 1981
- 310.- Condemni JJ: The autoimmune diseases. Rheumatoid arthritis. *JAMA* 268: 2885-2887, 1992.
- 311.- Ruddy S, Roberts NW: Rheumatoid arthritis. In Lichtenstein LM, Fauci AS (ed): "Current Therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology". Philadelphia: B.C. Decker, Inc., pp 106-114. 1988
- 312.- Krakauer RS, Asanuma Y, Sawieki I, Calabrese L, Malchesky P, Nose Y: Circulating complexes in rheumatoid arthritis: selective removal by cryogelation with membrane filtration. *Arch Intern Med* 142:395-397. 1982
- 313.- Paulus, HE, Machleder HI, Levine D, et al.: Lymphocyte involvement in rheumatoid arthritis. *Arch Rheum* 20: 1249-1262. 1977.

- 314.- Karsh J, Wright DG, Klippel JH et al: Lymphocyte depletion of continuous flow cell centrifugation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 22: 1055-1059. 1979.
- 315.- Verdict W, Dequeker J, Ceuppens JL, et al.: Effect of lymphoplasmaapheresis in clinical indices and T-cell subsets in rheumatoid arthritis: a double-blind controlled study. *Arthritis Rheum* 26: 1419-1428. 1983.
316. Karsh J, Klippel JH, Plotz PH, Decker JI, Wright DG, Flye MW: Lymphapheresis in rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Arthritis Rheum* 24:867~873. 1981
- 317.- Dwosh IL, Ciles AR, Ford PM, Pater JL, Anastassiades TP. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis: a controlled, double blind, crossover trial. *N Engl J Med* 308: 1124-1129. 1983.
- 318.- Calabrese LH, Clough JD, Krakauer RS, Hoeltg GA: Plasmapheresis therapy of immunologic disease: report of nine cases and review of the literature, *Cleve Clin Q* 47; 53-72, 1980
- 319.- Scott DGI, Bacon PA, Bothamley JE et al.: Plasma exchange in rheumatoid vasculitis. *J Rheumatol* 8: 433-439. 1981.
- 320.- Bjelle A, Cedergren B, Wahlby L.: Plasma exchange in two patients with rheumatoid vasculitis. *Scand J Rheumatol* 11: 58-62. 1981.

321.- Schienberg MA, Weltman E: Plasmapheresis vs total lymphoid irradiation in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 3: 127-130. 1985.

322.- Malchesky PS, Smith JW, Koo A, Clough J, et al: Uncontrolled trial of cryofiltration in rheumatoid arthritis. *J Clin Apheresis* 4: 158-165. 1988.

323.- Nakano KK, Schoene WC, Baker RA, Dawson DM: The cervical myelopathy associated with rheumatoid arthritis. *Ann Neurol* 3: 194, 1978.

324.- Dick PJ, Daube J, O'Brien P: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 314: 461. 1986.