



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Recambio plasmático en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Guillermo J. Pons-Estel^{a,*}, Rosa Serrano^a, Miguel Lozano^b, Joan Cid^b, Ricard Cervera^a y Gerard Espinosa^a

^a Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona, Cataluña, España

^b Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic, Barcelona, Cataluña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de febrero de 2013

Aceptado el 14 de febrero de 2013

Palabras clave:

Enfermedades autoinmunes sistémicas

Aféresis

Recambio plasmático

Keywords:

Systemic autoimmune diseases

Apheresis

Plasma exchange

R E S U M E N

La aféresis terapéutica engloba un gran número de técnicas que tienen como principal fundamento procesar la sangre de un paciente a través de un dispositivo extracorpóreo con el objetivo de eliminar anticuerpos e inmunocomplejos preformados para evitar el daño tisular, eliminar mediadores de la inflamación como complemento y citocinas que podrían contribuir al daño, aportar factores deficitarios y estimular clonas linfocitarias para mejorar la respuesta a la terapia inmunosupresora.

Entre los diferentes tipos de aféresis, los más utilizados para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas son el recambio plasmático terapéutico y la inmunoadsorción.

Para una correcta utilización de estos procedimientos, la *American Society for Apheresis* ha establecido más de 65 indicaciones clasificadas en diferentes categorías según el nivel de evidencia. En esta revisión se analizan las indicaciones de estas terapéuticas en las diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas.

De esta revisión se puede concluir que los recambios plasmáticos terapéuticos son una posibilidad terapéutica eficaz y segura en el tratamiento de afectaciones graves de las enfermedades autoinmunes y una opción válida en casos de enfermedad refractaria a los tratamientos convencionales.

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

Plasma exchange in systemic autoimmune diseases

A B S T R A C T

Therapeutic apheresis encompasses a large number of techniques whose main purpose is to process patients' blood through an extracorporeal device. The aim is to remove antibodies and preformed immune complex to avoid tissue damage, eliminate inflammatory mediators – such as complement and cytokines, which could contribute to further damage – restore deficiencies, and stimulate lymphocyte clones to improve the response to immunosuppressive therapy.

Among the different types of apheresis, the most commonly used for the treatment of autoimmune diseases are plasma exchange and immunoadsorption.

To aid the correct use of these procedures, the American Society for Apheresis has established more than 65 indications classified into different categories according to the level of evidence. In this review, we analyze the distinct therapeutic indications for the treatment of different autoimmune diseases.

This review indicates that plasma exchange is a safe and effective therapeutic option for treating the serious manifestations of systemic autoimmune diseases and is a valid option for those patients with diseases refractory to conventional treatments.

© 2013 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El término aféresis proviene de la palabra griega «aphairesis» que significa extraer parte de un todo. Esta técnica fue descrita

originalmente por investigadores de la Universidad John Hopkins en el año 1914¹. Estos estudios establecieron las bases para las actuales aféresis terapéuticas, cuyo objetivo fundamental es eliminar del plasma aquellas sustancias o componentes humorales que están relacionados con la patogénesis de diversas enfermedades². En la década de los sesenta, estos sistemas de depuración fueron utilizados por primera vez en pacientes con artritis reumatoide (AR) con el objetivo de disminuir los niveles circulantes de factor

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gponsestel@yahoo.com (G.J. Pons-Estel).

reumatoide³ y, posteriormente, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) para eliminar los anticuerpos anti-ADN circulantes^{4,5}. En las últimas décadas, se han ampliado las indicaciones de la aféresis terapéutica de manera que actualmente desempeña un papel importante en el tratamiento de enfermedades de naturaleza autoinmune⁶.

Definición

La aféresis terapéutica engloba un gran número de técnicas que tienen como principal fundamento procesar la sangre de un paciente a través de un dispositivo extracorpóreo con el objetivo de eliminar aquellas sustancias patogénicas capaces de generar o perpetuar una enfermedad. Entre los diferentes tipos de aféresis terapéuticas se encuentran la eritrocitoaféresis, la leucocitoaféresis, la plaquetoaféresis, recambios de hematíes y de plasma. Actualmente también es posible realizar un procedimiento para la eliminación específica de algún componente plasmático mediante el uso de columnas con sustancias, antígenos o anticuerpos, que se conoce como procedimientos de inmunoadsorción (IADS). Todos estos procedimientos son el resultado del paso de la sangre de un paciente a través de un dispositivo por el cual se separan del resto de los componentes de la sangre los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas del plasma para su posterior eliminación o retorno al paciente según se requiera.

El recambio plasmático terapéutico (RP) es una técnica de depuración de la sangre extracorpórea, mediante la cual se elimina el plasma. Se realiza la extracción de un volumen variable de plasma del paciente que es sustituido por soluciones de reposición que mantengan el volumen y la presión oncótica⁷.

El término «plasmaféresis» debe reservarse para las situaciones en las que solo se lleve a cabo la eliminación de plasma sin reposición, como es el caso de la donación de plasma por aféresis para uso transfusional o posterior fraccionamiento industrial del plasma. Este procedimiento extrae menos cantidad de plasma (en torno 600 ml), sin solución de reposición, en menos tiempo y con técnicas de separación más simples que las utilizadas en el RP⁸ (tabla 1).

Cuando la aféresis está indicada por razones terapéuticas, la eficacia del procedimiento viene dada por la extracción de grandes volúmenes de plasma, aproximadamente 1,2 veces el volumen circulante de plasma (límites: 1,0-1,5), con una eliminación del 63

Tabla 1
Diferencias entre recambio plasmático terapéutico y plasmaféresis

	Recambio plasmático	Plasmaféresis
Volumen extraído (% respecto al volumen plasmático)	120-130	20
Volumen infundido (%)	100	0
Tiempo de procedimiento (minutos)	120-180	50
Separadores celulares	Flujo continuo Flujo discontinuo Membranas	Flujo discontinuo

al 72% de los componentes originales del mismo. Por ello, el RP requiere generalmente un mayor tiempo, la sustitución del plasma eliminado y separadores celulares más complejos⁹.

Consideraciones técnicas

El RP es una técnica compleja que debe llevarse a cabo por personal experimentado con un apoyo multidisciplinar, con el fin de optimizar la duración y la frecuencia del tratamiento, decidir la técnica más adecuada, determinar la reposición plasmática y minimizar los riesgos¹⁰. En la figura 1 se pueden observar separadores celulares utilizados por el Servicio de Hemoterapia y Hemostasia para la realización de los recambios plasmáticos en el Hospital Clínico de Barcelona¹¹.

Separadores celulares

Los avances tecnológicos en los equipos de aféresis automatizados han hecho que estos procedimientos cada vez sean más seguros, rápidos y efectivos. Actualmente, las técnicas principales del RP son la separación por centrifugación y por filtración por membrana, las cuales permiten la separación exclusiva del componente deseado según la densidad, el tamaño y el peso molecular, por lo que se reduce la pérdida de otras proteínas y componentes del plasma⁹ (tabla 2).

Los sistemas por centrifugación separan los elementos celulares del plasma por medio de elementos giratorios que separan los distintos componentes según su peso molecular mediante fuerza centrífuga. Los separadores celulares más actuales son de flujo continuo, en los que la sangre del paciente penetra en la máquina, es

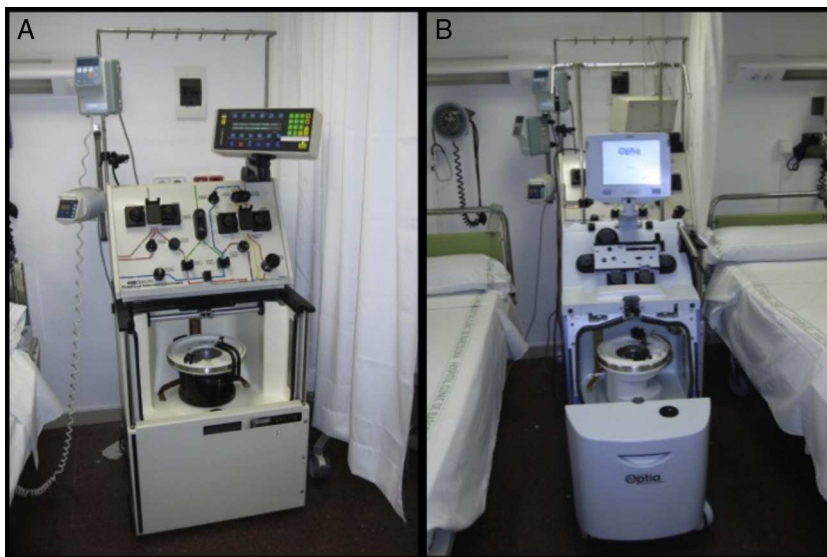


Figura 1. Separadores celulares utilizados por el Departamento de Hemoterapia y Hemostasia para la realización de los recambios plasmáticos en el Hospital Clínico de Barcelona.

Tabla 2
Diferencias entre los principales sistemas de filtración

	Centrifugación	Membrana
Anticoagulante	Citrato	Heparina
Extracción de plasma (%) (respecto al volumen de plasma filtrado)	80	30
Volumen de sangre a procesar (respecto al volumen total)	1,5	3-4
Velocidad de flujo requerido	Bajo	Alto
Acceso venoso	Periférico o central	Central

centrifugada separando el componente deseado y el remanente se retorna a un flujo constante sin interrupción. Mediante 2 accesos venosos, se realiza de forma simultánea la salida y la entrada de la sangre. Las máquinas centrifugas pueden comprimir los glóbulos rojos a un hematocrito del 80%, por lo que pueden eliminar el 80% o más del plasma que reciben. Así, para eliminar 1,2 veces el volumen plasmático del paciente, necesitan procesar solo 1,5 veces el volumen de sangre, precisando un flujo bajo que, en ocasiones, se consigue con vías venosas periféricas⁹.

Posteriormente, se introdujo el sistema de *filtración por membranas* de alta permeabilidad, que permite la separación del plasma y sus componentes de los elementos celulares. En este caso, el procedimiento se realiza por un circuito extracorpóreo, a través de un sistema de filtros de fibra hueca similar al de hemodiálisis. A diferencia de las máquinas de centrifugación, los sistemas de filtración por membranas no pueden extraer plasma de forma tan eficiente, porque un hematocrito demasiado alto dentro del separador podría dañarlo. Por lo general, se suele extraer solo aproximadamente del 30 al 35% del plasma, de modo que se necesitan procesar 3-4 veces el volumen de sangre del paciente para conseguir una eliminación plasmática similar. Para lograr este objetivo en el mismo tiempo, se requiere mayor flujo de sangre, por lo que es necesario un acceso venoso central⁹. En la actualidad, están disponibles métodos de doble filtración e IADS que se pueden acoplar a las máquinas de aféresis¹⁰.

Con el fin de evitar la coagulación del circuito de aféresis, debe utilizarse una sustancia anticoagulante como primer paso en cualquiera de las técnicas. Generalmente en la separación por sistema de membrana se utiliza como anticoagulante la heparina sódica intravenosa al 1%, a dosis de 0,5 a 1 mg/kg. En la centrifugación, el anticoagulante más usado es el citrato sódico con dextrosa (ACD-A). En este caso, es necesario vigilar de forma cuidadosa la aparición de síntomas de hipocalcemia, ya que el citrato se une al calcio y reduce el nivel de calcio ionizado tanto en el circuito extracorpóreo como en la circulación del paciente.

Soluciones de reposición

Tras la extracción de plasma, debe reemplazarse el volumen con sustancias de reposición con adecuada actividad coloide, como plasma fresco congelado (PFC), albúmina y otros cristaloideos, así como suplementar electrolitos y otras deficiencias (tabla 3). Según la enfermedad a tratar y el estado del paciente, se debe seleccionar la sustancia más adecuada. Por lo general, la más utilizada es la albúmina a una concentración al 5%. Es una sustancia isoncótica y tiene pocas reacciones adversas, pero carece de factores de coagulación y otras proteínas plasmáticas, que se agotan durante el recambio plasmático. Ello obliga a controlar el tiempo de protrombina después de cada sesión, ya que puede incrementarse aproximadamente un 30% y duplicarse el tiempo de tromboplastina parcial activado.

El PFC precisa de compatibilidad con el sistema ABO sanguíneo y presenta un mayor riesgo de complicaciones, como reacciones de hipersensibilidad, hipocalcemia e infecciones, por lo que solo debe utilizarse en situaciones concretas¹⁰. Dado que el PFC aporta

Tabla 3
Ventajas e inconvenientes en las soluciones de reposición

Soluciones de reposición	Ventajas	Inconvenientes
Cristaloideos	Bajo precio No efectos secundarios No riesgo de infección	No mantienen presión oncótica
Albúmina 5%	Isoncótica con el plasma No riesgo de infección Baja incidencia de efectos secundarios	Precio elevado Depleción de otras proteínas plasmáticas
Plasma fresco congelado	Isoncótica No depleción de proteínas plasmáticas Aporte de factores deficientes Aporte de factores de coagulación	Precio elevado Compatibilidad sistema ABO Riesgo de transmisión de infecciones Reacciones alérgicas/efectos secundarios

factores de la coagulación, se utiliza en estados de coagulopatía, como en la púrpura trombocitopénica trombótica¹².

El RP produce un agotamiento progresivo de las inmunoglobulinas, por lo que muchos autores recomiendan la administración sistemática de inmunoglobulinas intravenosas tras el tratamiento⁶.

Respecto al tratamiento farmacológico asociado, en general, se recomienda administrarlo tras la realización del RP, ya que este puede disminuir los niveles de algunos fármacos, en especial los intravasculares o los unidos a proteínas plasmáticas, como los anticuerpos monoclonales. Otros estudios farmacocinéticos han observado que los niveles de ciclosporina, tacrolimus, corticoides y antiepilépticos, como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y ácido valproico, no se afectan tras el RP^{13,14}.

Pauta terapéutica

Esta puede variar según la enfermedad a tratar. En general, el volumen tratado debe ser de una a 1,5 veces el volumen plasmático total, con reposición de albúmina o PFC según la indicación. En cuanto a la duración del tratamiento, por lo general, es suficiente un ciclo de 3 a 6 sesiones de RP para ver la respuesta clínica, aunque se han descrito tratamientos más prolongados con eficacia cuestionable¹². Sin embargo, en el caso de la AR refractaria la pauta terapéutica propuesta es de 12 sesiones, una cada semana¹⁵.

En nuestro caso y de acuerdo con el Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, la pauta utilizada en el tratamiento de la mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas consta de un total de 6 sesiones de RP. Las 2 primeras se realizan en días consecutivos seguidas por sesiones en días alternos. En los días de descanso se administran dosis sustitutivas de inmunoglobulinas intravenosas. Dependiendo de la gravedad del cuadro y de la enfermedad a tratar, se asocian 2 dosis de rituximab, al inicio y al finalizar el tratamiento respectivamente, con el fin de favorecer la depleción de linfocitos CD20 (fig. 2).

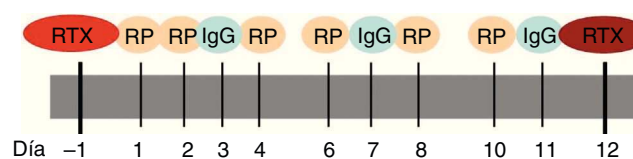


Figura 2. Organigrama del protocolo de recambios plasmáticos terapéuticos según el Servicio de Hemostasia de Hospital Clínic de Barcelona.
IgG: inmunoglobulinas intravenosas; RP: recambios plasmáticos; RTX: rituximab.

Limitaciones y complicaciones

La principal limitación del RP es su coste elevado derivado de la complejidad de la técnica, los requerimientos de personal especializado, la maquinaria, las sustancias de reposición y los tratamientos asociados⁹.

A pesar de realizarse por equipos experimentados, la aféresis no está exenta de riesgos. La frecuencia global de las complicaciones varía entre un 25 y un 60%, según las series, con diferencias según la enfermedad de base y la técnica empleada, aunque cuando se realiza con las medidas profilácticas adecuadas, la incidencia de reacciones adversas puede reducirse hasta el 3%, como es el caso de nuestra institución. Los efectos adversos inmediatos más frecuentes son síntomas vasovagales leves, como náuseas, vómitos y sudoración, aunque en ocasiones pueden aparecer complicaciones más graves como hipotensión intensa, arritmias e hipoxemia con complicaciones respiratorias¹⁶⁻¹⁸. Además, la colocación de los accesos venosos comporta un riesgo asociado en forma de hematomas, neumotórax, hemorragias, trombosis e infecciones de catéter¹⁹.

Otras complicaciones de este tratamiento son las secundarias a las sustancias añadidas. La infusión de citrato puede producir hipocalcemia, y como consecuencia de su metabolismo la generación de 2 moléculas de bicarbonato que provocan una alcalosis metabólica. La hipocalcemia también puede ser inducida por la reposición con albúmina y PFC, por lo que en cualquier procedimiento de aféresis los niveles de calcemia deben ser monitorizados de forma estricta y suplementados en caso de deficiencia²⁰. La infusión de albúmina induce acidosis metabólica por el pH ácido de la solución, por lo que puede requerir suplementos de bicarbonato. En general, la probabilidad de complicaciones es mayor en pacientes que reciben hemoderivados (PFC, inmunoglobulinas, transfusiones) en forma de reacciones hemolíticas, febriles o alérgicas o situaciones de mayor gravedad como anafilaxia o lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión. La infección es una de las complicaciones con mayor morbimortalidad. En el caso de pacientes lúpicos se ha de considerar la situación basal de inmunodepresión sumada a la pérdida de inmunoglobulinas (aunque la administración profiláctica de 200 mg/kg cada 2 recambios la evitaría) y otros elementos plasmáticos, y al riesgo de infección por catéter²¹.

Fundamentos y objetivos terapéuticos

El valor terapéutico del RP se basa en la eliminación de determinadas sustancias patogénicas con el fin de evitar el daño tisular asociado y dar lugar a la resolución del proceso patológico²².

La molécula a eliminar debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- Poseer un tamaño molecular suficientemente grande como para no poder ser eliminada por otras técnicas de purificación menos costosas, como hemofiltración o hemodiálisis de alto flujo.
- Tener una vida media larga, de modo que la eliminación extracorpórea sea mucho más rápida que las vías de aclaramiento endógeno.
- Ser muy tóxica y resistente a la terapia convencional, de modo que la rápida eliminación inducida por el RP esté indicada².

La utilidad del RP en patología autoinmune radica en la posibilidad de modular componentes humorales del sistema inmune así como reducir los niveles de autoanticuerpos o inmunocomplejos circulantes, mientras que la terapia inmunodepresora frena la producción *de novo* de anticuerpos. Además, se han propuesto otros efectos sobre la función inmune, tales como el agotamiento del complemento, fibrinógeno y otros factores trombóticos,

Tabla 4

Categorías establecidas por la ASFA según niveles de evidencia, publicadas en las guías de las indicaciones de la aféresis terapéutica del 2010

Categoría	Descripción	Nivel de evidencia
I	El RP está aceptado como tratamiento estándar y se considera de primera línea, solo o asociado a otros tratamientos	Tipo I: la eficacia es obtenida a partir de, al menos, un ensayo clínico aleatorizado controlado
II	El RP tiene una indicación aceptada, pero como tratamiento asociado o como terapia de segunda línea	Tipo II-1: obtenida a partir de ensayos clínicos controlados no aleatorizados Tipo II-2: estudios de casos y controles y de cohortes, preferible de más de un centro o grupo Tipo II-3: estudios de series con o sin intervención
III	El papel terapéutico no está claramente establecido y existe controversia. Los estudios no han sido suficientes para probar su eficacia, ni se ha podido demostrar la relación riesgo-beneficio. En estas enfermedades, el RP deberá realizarse ante el fracaso de los tratamientos convencionales	Tipo III: obtenido por opiniones de expertos, experiencia clínica y estudios descriptivos
IV	El RP no está indicado	Existen estudios que demuestran que la eficacia es nula

ASFA: Sociedad Americana de Aféresis (*American Society for Apheresis*); RP: recambio plasmático terapéutico.

mediadores tóxicos e inflamatorios, citocinas e inmunomoduladores del sistema mononuclear-fagocítico¹¹.

Por tanto, los objetivos del RP en estas patologías serían disminuir y eliminar los anticuerpos e inmunocomplejos preformados para evitar el daño tisular, eliminar mediadores de la inflamación como complemento y citocinas que podrían contribuir al daño, aportar factores deficitarios y estimular clonas linfocitarias para mejorar la respuesta a la terapia inmunosupresora.

Indicaciones

Son muchas las enfermedades en las que se ha usado la aféresis terapéutica y especialmente los RP y la IADS, pero en la práctica clínica se ha observado una gran variabilidad de resultados según las indicaciones²³.

Con el objetivo de establecer una guía para la correcta utilización de estos procedimientos, la *American Society for Apheresis* (ASFA) ha establecido diferentes categorías de indicación (tabla 4). Para la confección de estas categorías se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, se evaluó la calidad de la evidencia y se estableció el grado de recomendación según el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)^{24,25}. La última revisión de la guía se realizó en 2010 y en ella se establecieron más de 65 indicaciones¹². En este artículo se detallan las diferentes indicaciones de la aféresis en las enfermedades autoinmunes sistémicas (tabla 5).

Vasculitis

La mayoría de la información relativa a RP en las vasculitis proviene de estudios orientados a la identificación de reactantes inmunológicos circulantes como crioglobulinas y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) implicados en la patogénesis de la crioglobulinemia mixta (CM) y las vasculitis asociadas a ANCA, respectivamente²⁶. Respecto a la CM, los primeros estudios realizados en los años ochenta demostraron la eficacia del RP en un

Tabla 5

Indicaciones de los recambios plasmáticos en las enfermedades reumáticas según diferentes categorías de las guías 2010 de la Sociedad Americana de Aféresis

Enfermedad	Categoría	Metodología/Indicación
<i>Vasculitis</i>		
Asociadas a ANCA	I	RP/Compromiso renal dependiente de diálisis y hemorragia alveolar
	III	RP/Compromiso renal independiente de diálisis
Crioglobulinemia	I	RP/Manifestaciones graves
<i>Síndrome antifosfolípido</i>	II	IADS/Secundaria a hepatitis C
	II	RP/manejo de la forma catastrófica
<i>Lupus eritematoso sistémico</i>	II	RP/Manifestaciones graves (cerebritis, mielitis, hemorragia alveolar, etc.)
	IV	RP/Nefritis lúpica no mostró eficacia
<i>Artritis reumatoide</i>	II	IADS/Enfermedad refractaria
	IV	RP/Enfermedad refractaria no mostró eficacia
<i>Esclerodermia</i>	III	RP/No mostró eficacia
<i>Poli y dermatomiositis</i>	IV	RP/No mostró eficacia

pequeño grupo de pacientes. Geltner et al.²⁷ describieron la mejora de las úlceras cutáneas, la función renal y la púrpura en 5 pacientes con CM tratados con RP asociados a esteroides y clorambucil. Ferri et al.²⁸ usaron el RP sin otros agentes inmunosupresores en 16 pacientes con CM y afectación renal, hepática o compromiso neurológico, y objetivaron mejoría en los pacientes con insuficiencia renal rápidamente progresiva o lesiones activas y en aquellos con neuropatía periférica de inicio reciente. En 4 de los 6 pacientes con CM y hepatitis crónica activa, objetivaron normalización o reducción significativa de las enzimas hepáticas tras el RP. En todos los casos, la respuesta a la aféresis fue evidente tras las primeras 2-3 semanas de tratamiento. Solo existe un ensayo clínico aleatorizado con IADS en pacientes con CM secundaria a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) sin respuesta al tratamiento previo convencional²⁹. El protocolo habitual de RP en la CM es el recambio de un volumen plasmático 3 veces por semana, durante 2-3 semanas. En la reposición de líquidos se puede usar albúmina al 5% que debe ser calentada previamente para prevenir la precipitación de crioglobulinas circulantes. El promedio de procedimientos para obtener una mejoría clínica es de 13 (rango de sesiones: 4-39)³⁰. Las recientes recomendaciones del Grupo Italiano para el tratamiento de la CM asociada a VHC establecen el uso de la aféresis como tratamiento de elección de las manifestaciones graves como la insuficiencia renal o afectación neurológica y para el síndrome de hiperviscosidad³¹. La ASFA/AABB recomienda el RP como terapia adyuvante en el tratamiento de la CM con síntomas agudos graves, como úlceras cutáneas, glomerulonefritis o neuropatía con un nivel de evidencia IB. Para la CM secundaria a VHC se recomienda IADS con un grado de evidencia IIB¹².

Respecto a la vasculitis asociada a ANCA, la evidencia del beneficio del RP en el tratamiento de la hemorragia alveolar es limitada^{32,33}, por lo que en este caso los pacientes deben ser tratados con la asociación de ciclofosfamida y glucocorticoides. En el tratamiento de la afectación renal grave existe una mayor evidencia a partir del estudio MEPEX. En este, 137 pacientes con vasculitis renal grave (creatinina sérica > 500 mmol/l) fueron aleatorizados para recibir altas dosis de metilprednisolona intravenosa (n=67) o RP (n=70). El RP se asoció a una mayor recuperación renal, una reducción del riesgo de enfermedad renal terminal y una menor dependencia de hemodiálisis en comparación con metilprednisolona³⁴. Otro estudio sugirió que la probabilidad de recuperación renal supera el riesgo de muerte relacionada con el tratamiento con RP³⁵. Walsh et al.³⁶ han publicado de forma

reciente un metaanálisis con un total de 387 pacientes, en el que se ha analizado la utilidad de los RP en la vasculitis renal y la glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática. No hubo diferencias significativas en el efecto del RP respecto al espectro de afectación renal, pero se objetivó una tendencia a favor del RP en la prevención de muerte en aquellos ensayos clínicos que incluyeron pacientes con función renal conservada y en la prevención de enfermedad renal terminal en aquellos que incluyeron pacientes con función renal deprimida²⁶⁻³⁴. Las guías de la ASFA para vasculitis asociada a ANCA, que aparecieron antes de la publicación de este metaanálisis, recomiendan el RP en los casos dependientes de diálisis y en aquellos con hemorragia alveolar difusa, con un nivel de evidencia grado IA y IC, respectivamente. La evidencia en pacientes que no requieren diálisis es más débil (grado IIC)¹².

Hasta el momento, solo existe un ensayo clínico aleatorizado que ha analizado el papel del RP (6 sesiones) como terapia de inducción en 32 pacientes con vasculitis asociada a ANCA. El grupo control recibió solo la terapia inmunosupresora estándar con prednisolona y ciclofosfamida, y el grupo de estudio recibió además los RP. Después de un mes del tratamiento, ninguno de los pacientes con RP se encontraba en hemodiálisis o en progresión renal, mientras en el grupo control 6 pacientes presentaron progresión renal y 5 estaban en hemodiálisis. La supervivencia renal después de uno, 3, 12 meses y 5 años fue significativamente mejor en el grupo de RP, sin diferencias en las tasas de recaídas, ni en la morbimortalidad³⁷.

En la actualidad, el estudio PEXIVAS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00987389) es un ensayo clínico en fase de reclutamiento diseñado para determinar si los RP son eficaces para reducir la muerte y la enfermedad renal terminal en comparación con la terapia inmunosupresora. Los resultados no se esperan hasta el 2018.

En nuestra experiencia, de los 10 pacientes con vasculitis asociada a ANCA, 5 fueron tratados por insuficiencia renal rápidamente progresiva obteniendo una respuesta óptima, con una muerte en el contexto de un shock séptico por neumonía intrahospitalaria.

El RP elimina rápidamente los inmunocomplejos responsables del desarrollo de la poliarteritis nodosa (PAN), por lo que el inicio agudo de este procedimiento sería adecuado para el control de esta enfermedad y además es la mejor estrategia terapéutica para las vasculitis inducidas por virus³⁸. La combinación de agentes antivíricos y RP ha demostrado su eficacia³⁹. En nuestra experiencia, el paciente tratado presentaba una PAN no asociada a virus y desarrolló 2 episodios de necrosis isquémica del intestino delgado que precisaron resección y terapia combinada «off-label» con ciclofosfamida, inmunoglobulina intravenosa, rituximab y RP con una buena respuesta inicial. Desafortunadamente, presentó un tercer brote con isquemia intestinal masiva y falleció. Pagnoux et al.⁴⁰ revisaron una cohorte de 62 pacientes con afectación gastrointestinal debida a vasculitis necrotizante y detectaron 38 casos de PAN. De ellos, solo 2 fueron PAN no inducidas por virus tratados con RP con resultados discordantes.

Lupus eritematoso sistémico

El RP fue utilizado inicialmente en el LES con el fin de reducir la concentración de autoanticuerpos y disminuir la tasa de progresión de la enfermedad. Sin embargo, este supuesto no se ha traducido en una clara respuesta clínica. A principios de la década de 1980 fueron publicados varios estudios con resultados favorables, mostrando mejorías clínicas y remisiones superiores al 50% de los pacientes tratados⁴¹. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado en el que se aplicó el RP en pacientes con LES leve, mostró una mejoría de los parámetros serológicos y clínicos pero estos no presentaron una marcada mejoría clínica respecto al grupo control⁴². Posteriormente, en un estudio prospectivo en el que se trataron 28 pacientes en situación de brote con la combinación de ciclosporina

y RP, se observó una remisión clínica más rápida y con menos requerimientos de inmunosupresión⁴³.

Con relación al LES, las indicaciones han ido variando según las guías en los últimos años, y actualmente la recomendación de RP se limita a las manifestaciones graves del LES refractarias al tratamiento de primera línea con una categoría II. En cuanto a la nefropatía lúpica, la categoría de la recomendación continúa siendo la IV^{6,12,44,45}, basada en la falta de eficacia de los RP obtenida en varios ensayos clínicos⁴⁶⁻⁵⁰.

Respecto a la afectación neurológica, se ha obtenido un beneficio potencial en aquellos pacientes refractarios a tratamientos de primera línea^{11,51-53} y, en general, la ASFA establece una categoría II en casos de afectación grave¹². Esta indicación además se ve apoyada por la similitud con la encefalomiелitis aguda diseminada, para la cual el tratamiento con RP tiene una recomendación con categoría II⁵⁴⁻⁵⁶.

Otras manifestaciones graves en el LES como la hemorragia alveolar⁵⁷, la púrpura trombocitopénica trombótica⁵⁸, la anemia hemolítica autoinmune, y otras situaciones asociadas, como el síndrome antifosfolípido (SAF), la miastenia gravis, el síndrome de hiperviscosidad y la crioglobulinemia se han beneficiado del tratamiento con RP¹⁰.

Síndrome antifosfolípido

El RP, basado en la eliminación de anticuerpos antifosfolípidos, citocinas, factor de necrosis tumoral- α y complemento, es un tratamiento de rescate de gran utilidad en algunas manifestaciones del SAF como la anemia hemolítica microangiopática, pérdidas fetales recurrentes, miелitis transversa y, sobre todo, el SAF catastrófico^{59,60}. En una serie de 280 pacientes con esta variante de SAF, la mayor tasa de remisión se logró mediante la combinación de anticoagulación, corticoides y RP seguida de la asociación de anticoagulación, corticoides, RP y/o inmunoglobulinas intravenosas⁶¹. La disminución de la mortalidad se ha asociado al aumento de la utilización de estas terapias combinadas con RP⁶². Según la ASFA, el uso del RP en el SAF catastrófico se recomienda con un nivel de evidencia II-3¹⁰.

No existe consenso respecto a la frecuencia de las sesiones y la duración del tratamiento con RP en el SAF. Tampoco hay uniformidad en la solución de reposición. La ASFA recomienda PFC¹⁰, pero otros grupos han obtenido resultados satisfactorios mediante la reposición con albúmina al 5%, utilizando solo PFC en casos de falta de respuesta⁶³. Un grupo italiano sugiere el siguiente protocolo de RP en caso de SAF catastrófico: debe iniciarse durante las primeras 12 h, las sesiones deben ser diarias durante los primeros 3 días con descenso posterior y realizar la reposición con solución de albúmina humana⁶⁴. En este caso, el déficit de anticoagulantes naturales asociado a la infusión de albúmina debe monitorizarse y administrarse antitrombina al finalizar la sesión, ya que esta es esencial para mediar la anticoagulación por heparina durante el proceso.

La eficacia del RP en el SAF durante el embarazo también ha sido descrita por varios grupos⁶⁵. El-Haieg et al.⁶⁶ evaluaron, en un ensayo clínico abierto, la eficacia del RP asociado a bajas dosis de prednisona (10 mg/día) en 18 pacientes con SAF (11 con SAF primario y 7 con SAF asociado a la LES). En los 48 embarazos previos al uso del RP, 39 finalizaron con pérdida fetal y 9 con partos prematuros y preeclampsia grave. El RP se inició una vez detectado el latido fetal (en torno a las 7 semanas de embarazo). Al principio se realizaron 3 sesiones por semana, con reducción gradual posterior, manteniendo una sesión al mes en la mayoría de los pacientes. Al final del estudio se obtuvieron muy buenos resultados, con una tasa de nacidos vivos del 100%, sin contar las defunciones neonatales relacionadas con la prematuridad. Ninguna de las 18 mujeres presentó preeclampsia grave. Todos los partos

fueron después de las 32 semanas de la gestación y el 11% presentaron retraso del crecimiento intrauterino. Además, en los tratamientos combinados de RP y corticoides se obtuvo una reducción de la actividad del anticoagulante lúpico, una reducción significativa en la concentración de anticuerpos anticardiolipina y un aumento en el recuento de plaquetas. No se registraron efectos secundarios importantes y solo una paciente presentó hipotensión. Ruffatti et al.⁶⁵ recomiendan iniciar el RP antes de que aparezcan las complicaciones del embarazo en el SAF. En caso de afecciones más graves, como trombocitopenia intensa, la combinación de RP con inmunoglobulinas intravenosas puede ser útil y puede prevenir las infecciones neonatales tempranas.

Artritis reumatoide

En estudios controlados, la linfótesis y el RP han demostrado un escaso o nulo beneficio clínico^{67,68}. Sin embargo en el tratamiento de la vasculitis reumatoide, el RP parece ser beneficioso como queda reflejado en 2 trabajos, los cuales describen una rápida mejoría en 5 pacientes con vasculitis necrotizante reumatoide grave, con resolución y curación de las ulceraciones en relación con el descenso del título de inmunocomplejos circulantes^{68,69}. Diferentes publicaciones sugieren que el RP puede ser beneficioso para controlar otras complicaciones graves que acompañan a la AR tales como la hiperviscosidad y la neuropatía periférica^{70,71}.

La IADS ha obtenido mejores resultados en el tratamiento de pacientes con AR^{15,70,72-74}. En este caso, una columna de proteína A estafilocócica con una alta afinidad para la porción Fc de la IgG y los complejos de IgM, como el factor reumatoide, permite depurar estos autoanticuerpos y justifica el uso de este tratamiento. En 1999, Felson et al.¹⁵ llevaron a cabo un estudio aleatorizado en 99 pacientes con AR refractaria (52 tratados con IADS y 47 con placebo). El tratamiento con IADS fue semanal, durante 12 semanas, y se observó una respuesta óptima en un 42% en comparación con un 16% en brazo placebo. La misma tasa de respuesta fue observada en 40 pacientes que fueron nuevamente tratados tras completar las 12 semanas de tratamiento, tras la recidiva de la enfermedad o en aquellos pacientes que no respondieron en el primer estudio⁷⁵.

Miopatías

El uso de RP en la polimiositis y la dermatomiositis tiene una categoría III y IV de las recomendaciones, respectivamente⁶. En un estudio, 32 de 35 pacientes con miopatía inflamatoria tratados con RP presentaron una mejoría de la fuerza muscular sin efectos secundarios graves⁷⁶. Sin embargo, estos pacientes recibieron tratamiento asociado con otros agentes inmunosupresores. En otros estudios de pacientes con miopatía inflamatoria refractaria los RP no fueron efectivos y se describieron algunos efectos adversos^{72,77}. De acuerdo con estos y otros estudios^{73,74,78,79}, se considera que el RP puede desempeñar un papel en el tratamiento de las miopatías inflamatorias graves o refractarias al tratamiento convencional, en especial en la fase aguda de la enfermedad. Sin embargo, no hay pruebas suficientes para recomendarla como tratamiento estándar.

Púrpura trombocitopénica trombótica

Las guías solo establecen la indicación para la forma idiopática, con categoría I de acuerdo con ensayos clínicos aleatorizados^{80,81}. Aun falta por saber qué pacientes serían los que más se beneficiarían de esta técnica⁸². Desde que se emplea el RP, la mortalidad ha descendido a menos del 10%. Por ello, dada la gravedad de esta enfermedad y la alta mortalidad si no se realiza tratamiento, el RP se establece como tratamiento estandarizado incluso de primera línea¹².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

- Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* Vol. V. No. 6, July, 1914. *Transfus Sci.* 1990;11:166–77.
- McCarthy LJ. The challenge of evidence-based medicine for apheresis. *Ther Apher Dial.* 2003;7:153–4.
- Jaffe IA. Comparison of the effect of plasmapheresis and penicillamine on the level of circulating rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* 1963;22:71–6.
- Terman DS, Durante D, Buffaloe G, McIntosh R. Attenuation of canine nephrotic glomerulonephritis with an extracorporeal immunoadsorbent. *Scand J Immunol.* 1977;6:195–202.
- Terman DS, Buffaloe G, Mattioli C, Cook G, Tillquist R, Sullivan M, et al. Extracorporeal immunoadsorption: Initial experience in human systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1979;2:824–7.
- Smith JW, Weinstein R, Hillyer KL. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion.* 2003;43:820–2.
- Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:367–86.
- Lozano M, Mazzara R. Importance of language. *Lancet.* 2003;361:1750.
- Abel JJ. Crystalline insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1926;12:132–6.
- Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA. Introduction and overview of therapeutic apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25:240–9.
- Pons-Estel GJ, Salerni GE, Serrano RM, Gomez-Puerta JA, Plasin MA, Aldasoro E, et al. Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune diseases: report of 31 cases and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;10:679–84.
- Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25:83–177.
- Ma TH, Cabrera GL, Chen R, Gill BS, Sandhu SS, Vandenberg AL, et al. Tradescantia micronucleus bioassay. *Mutat Res.* 1994;310:221–30.
- Ma TH, Cabrera GL, Cebulaska-Wasilewska A, Chen R, Loarca F, Vandenberg AL, et al. Tradescantia stamen hair mutation bioassay. *Mutat Res.* 1994;310:211–20.
- Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, Block JA, Caldwell JR, Cannon GW, et al. The Prosrba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2153–9.
- Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: A prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher.* 2007;22:270–6.
- Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretich Z. Complications of therapeutic plasma exchange: Experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial.* 2005;9:391–5.
- Bramlage CP, Schroeder K, Bramlage P, Ahrens K, Zapf A, Muller GA, et al. Predictors of complications in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 2009;24:225–31.
- Raad II, Luna M, Khalil SA, Costerton JW, Lam C, Bodey GP. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA.* 1994;271:1014–6.
- Weinstein R. Hypocalcemic toxicity and atypical reactions in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 2001;16:210–1.
- Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: Complications and management. *Am J Kidney Dis.* 1994;23:817–27.
- Hedayati N, Schomisch SJ, Carino JL, Timothy Sherwood J, Lesnfsky EJ, Cmolik BL. Cardioprotection by St Thomas' solution is mediated by protein kinase C and tyrosine kinase. *J Surg Res.* 2003;113:121–7.
- Balogun RA, Kaplan A, Ward DM, Okafor C, Burns TM, Torloni AS, et al. Clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25:250–64.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924–6.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American college of chest physicians task force. *Chest [Review].* 2006;129:174–81.
- Casian A, Jayne D. Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and renal limited vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:12–7.
- 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.* 1981;24:1121–7.
- Ferri C, Gremignai G, Bombardieri S, Moriconi L, Pontrandolfo A, Vitali C, et al. Plasma-exchange in mixed cryoglobulinemia. Effects on renal, liver and neurologic involvement. *Ric Clin Lab.* 1986;16:403–11.
- Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, et al. Immunoadsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia. *J Clin Apher.* 2009;24:241–6.
- Russo GE, Caramiello MS, Vitaliano E, Marco CM, Pennacchia M, Giusti S, et al. Haemorrhagic changes in mixed cryoglobulinaemia during apheresis treatment. *Transfus Sci.* 1996;17:499–503.
- Pietrogrande M, de Vita S, Zignego AL, Pioltelli P, Sansonno D, Sollima S, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev.* 2011;10:444–54.
- Gomez-Puerta JA, Hernandez-Rodriguez J, Lopez-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest.* 2009;136:1101–11.
- Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Autoimmun Rev.* 2010;9:657–60.
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2180–8.
- De Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2189–97.
- Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:566–74.
- Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis—a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:206–13.
- Guillevin L, Pagnoux C. Indication for plasma exchange for systemic necrotizing vasculitides. *Transfus Apher Sci.* 2007;36:179–85.
- Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996;75:17–28.
- Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: Analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:115–28.
- Parry HF, Moran CJ, Snaith ML, Richards JD, Goldstone AH, Nineham LJ, et al. Plasma exchange in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1981;40:224–8.
- Wei N, Klippel JH, Huston DP, Hall RP, Lawley TJ, Balow JE, et al. Randomized trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1983;1:17–22.
- Schroeder JO, Euler HH. Treatment combining plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol.* 1989;260:203–13.
- Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: Evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2007;22:106–75.
- Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL. The new approach to assignment of ASFA categories—introduction to the fourth special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher.* 2007;22:96–105.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM, The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med.* 1992;326:1373–9.
- Lewis EJ, Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Plasmapheresis therapy is ineffective in SLE. *J Clin Apher.* 1992;7:153.
- Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, Fichman M, Metzger AL, Schroeder JO, et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher.* 1998;13:163–6.
- Euler HH, Schroeder JO, Harten P, Zeuner RA, Gutschmidt HJ. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1784–94.
- Danieli MG, Palmieri C, Salvi A, Refe MC, Strusi AS, Danieli G. Synchronized therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher.* 2002;17:72–7.
- Neuwelt CM. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther Apher Dial.* 2003;7:173–82.
- Bartolucci P, Brechignac S, Cohen P, Le Guern V, Guillevin L. Adjunctive plasma exchanges to treat neuropsychiatric lupus: A retrospective study on 10 patients. *Chest.* 2007;16:817–22.
- Kimura KY, Seino Y, Hirayama Y, Aramaki T, Yamaguchi H, Amano H, et al. Systemic lupus erythematosus related transverse myelitis presenting longitudinal involvement of the spinal cord. *Intern Med.* 2002;41:156–60.
- Lin CH, Jeng JS, Yip PK. Plasmapheresis in acute disseminated encephalomyelitis. *J Clin Apher.* 2004;19:154–9.
- Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: An update. *Arch Neurol.* 2005;62:1673–80.
- Khurana DS, Melvin JJ, Kothare SV, Valencia I, Hardison HH, Yum S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: Discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. *Pediatrics.* 2005;116:431–6.
- Canas C, Tobon GJ, Granados M, Fernandez L. Diffuse alveolar hemorrhage in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1947–9.

58. Starck M, Abedinpour F, Dendorfer U, Wagner-Czekalla J, Pachmann M, Mann JF, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura as the presenting symptom of systemic lupus erythematosus. Successful treatment with plasma exchange and immunosuppression—report of two cases. *Eur J Haematol.* 2005;75:436–40.
59. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome: Frequency, main causes and risk factors of mortality. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:296–300.
60. Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci.* 2005;33:11–7.
61. Cervera R, Bucciarelli S, Plasin MA, Gomez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of a series of 280 patients from the «CAPS Registry». *J Autoimmun.* 2009;32:240–5.
62. Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Update from the «CAPS Registry». *Lupus.* 2010;19:412–8.
63. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter JC, de la Red G, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:730–6.
64. Marson P, Bagatella P, Bortolati M, Tison T, De Silvestro G, Fabris F, et al. Plasma exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: Importance of the type of fluid replacement. *J Intern Med.* 2008;264:201–3.
65. Ruffatti A, Marson P, Pengo V, Favaro M, Tonello M, Bortolati M, et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2007;6:196–202.
66. El-Haïeg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *J Gynaecol Obstet.* 2007;99:236–41.
67. Karsh J, Klippel JH, Plotz PH, Decker JL, Wright DG, Flye MW. Lymphapheresis in rheumatoid arthritis. A randomized trial. *Arthritis Rheum.* 1981;24:867–73.
68. Dwosh IL, Giles AR, Ford PM, Pater JL, Anastasiades TP. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis. A controlled, double-blind, crossover trial. *N Engl J Med.* 1983;308:1124–9.
69. Calabrese LH, Clough JD, Krakauer RS, Hoeltge GA. Plasmapheresis therapy of immunologic disease. Report of nine cases and review of the literature. *Cleve Clin Q.* 1980;47:53–72.
70. Scott DG, Bacon PA, Bothamley JE, Allen C, Elson CJ, Wallington TB. Plasma exchange in rheumatoid vasculitis. *J Rheumatol.* 1981;8:433–9.
71. Bjelle A, Cedergren B, Wahlby L. Plasma exchange in two patients with rheumatoid vasculitis. *Scand J Rheumatology.* 1982;11:58–62.
72. Gendreau RM. A randomized double-blind sham-controlled trial of the Pro-sorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ther Apher.* 2001;5:79–83.
73. Dau PC. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients. *Arch Neurol.* 1981;38:544–52.
74. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1992;326:1380–4.
75. Cherin P, Auperin I, Bussel A, Pourrat J, Herson S. Plasma exchange in polymyositis and dermatomyositis: A multicenter study of 57 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:270–1.
76. Braun-Moscovici Y, Furst DE. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: Take it or leave it? *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:197–204.
77. Le Guern V, Guillemin L. Therapeutic apheresis for myositises. *Transfus Apher Sci.* 2007;36:169–72.
78. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB, Gordon P. WITHDRAWN: Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD003643.
79. Cozzi F, Marson P. Plasma-exchange in the treatment of systemic rheumatic diseases: Past and present experience. *Reumatismo.* 2009;61:161–4.
80. Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 1998;13:133–41.
81. Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med.* 2007;17:17–35.
82. Ferrari S, Mudde GC, Rieger M, Veyradier A, Kremer Hovinga JA, Scheiflinger F. IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1703–10.