



Sociedad Americana de Aféresis

REVISTA DE AFÉRESIS CLÍNICA
28:145–284 (2013)

Guías sobre el uso de la Aféresis Terapéutica en la práctica
clínica — enfoque basado en la evidencia del Comité de
Redacción de la Sociedad Americana de Aféresis:
Sexta Edición Especial



EDITORES DE LENGUAJE:

Leonor P. Fernando, MD FACP, University of California Davis Medical Center, USA
Ileana Lopez-Plaza, MD, Henry Ford Health System, USA

Traducción apoyado por TerumoBCT

TERUMOBCT
Unlocking the Potential of Blood

Guías sobre el uso de la Aféresis Terapéutica en la práctica clínica — enfoque basado en la evidencia del Comité de Redacción de la Sociedad Americana de Aféresis: Sexta Edición Especial

Joseph Schwartz, Jeffrey L. Winters, Anand Padmanabhan, Rasheed A. Balogun, Meghan Delaney, Michael L. Linenberger, Zbigniew M. Szczepiorkowski, Mark E. Williams, Yanyun Wu, and Beth H. Shaz

Descargo de responsabilidad: Este documento contiene información preparada por la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) para la comunidad de aféresis y aquellos que pueden requerir el uso de aféresis terapéutica para sus pacientes. Aunque se ha tenido la debida atención en la preparación de este documento, ASFA no hace ninguna representación o garantía, expresa o implícita de que este documento está libre de errores u omisiones, o que es exhaustivo y expresamente renuncia a toda garantía, incluyendo pero no limitado a, las garantías en cuanto a la calidad de la información o adecuación para un propósito en particular. La información contenida en este documento no pretende sustituir el estudio clínico de profesionales médicos calificados. ASFA y sus directores, oficiales, empleados, miembros, representantes y agentes no aceptan ninguna responsabilidad por cualquier pérdida, costo, gasto, lesiones o daños, ya sea directo, indirecto, incidental, indirecto, especial u otros, derivados de la aplicación de la información contenida en este documento para el cuidado del paciente o cualquier otro uso. La exactitud de la información que contiene este documento está sujeta a cambios en las circunstancias después de su publicación. ASFA no se responsabiliza por la exactitud y fiabilidad de la información proporcionada por terceros.

Guías sobre el uso de la Aféresis Terapéutica en la práctica clínica — enfoque basado en la evidencia del Comité de Redacción de la Sociedad Americana de Aféresis: Sexta Edición Especial

Joseph Schwartz,¹ Jeffrey L. Winters,² Anand Padmanabhan,³ Rasheed A. Balogun,⁴ Meghan Delaney,⁵ Michael L. Linenberger,⁶ Zbigniew M. Szczepiorkowski,⁷ Mark E. Williams,⁸ Yanyun Wu,⁹ and Beth H. Shaz^{10,11*}

¹ Departamento de Patología y Biología Celular, Centro Médico de la Universidad de Columbia, Nueva York, Nueva York

² División de Medicina de Transfusión, Clínica Mayo, Rochester, Minnesota

³ Centro de Sangre de Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

⁴ División de Nefrología, Universidad de Virginia, Charlottesville, Virginia

⁵ Centro de Sangre de Puget Sound, Seattle, Washington

⁶ Departamento de Medicina, Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, Washington

⁷ Departamento de Patología y Medicina, Centro Médico Dartmouth-Hitchcock, Lebanon, New Hampshire

⁸ Departamento de Medicina, Centro Médico Beth Israel Deaconess, Boston, Massachusetts

⁹ Departamento de Medicina de Laboratorio, Escuela de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, Connecticut

¹⁰ Centro de Sangre de Nueva York, Nueva York, Nueva York

¹¹ Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, Escuela de Medicina de la Universidad de Emory, Atlanta, Georgia

El Comité de Redacción de la Edición Especial JCA de la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) se encarga de revisar, actualizar y categorizar las indicaciones para la aféresis terapéutica. A partir de la edición especial de 2007 de ASFA (la Cuarta Edición), el Comité ha incorporado la revisión sistemática y un enfoque basado en la evidencia en la clasificación y categorización de las indicaciones. Esta Sexta Edición de la edición especial de ASFA ha mejorado el proceso del uso de la medicina basada en evidencia en las recomendaciones, aplicando sistemáticamente la categoría y definiciones de sistema GRADE, pero eliminando los criterios del "nivel de evidencia" (del Consorcio Universitario de Salud, o University HealthCare Consortium) utilizado en ediciones anteriores debido a la redundancia entre los sistemas GRADE y las del Consorcio de salud universitario. El formato general y el concepto de una hoja informativa que se utilizó en la Cuarta y Quinta ediciones, se ha mantenido en gran parte en esta edición. Cada hoja informativa resume sucintamente la evidencia para el uso de la aféresis terapéutica en una entidad nosológica específica. Este artículo consta de 78 hojas informativas (aumentadas desde 2010) para las indicaciones terapéuticas en las categorías I a IV de ASFA, con muchas de las enfermedades clasificadas teniendo presentaciones/situaciones clínicas múltiples que han sido categorizadas y asignado grados individualmente.

Palabras clave: aféresis, recambio plasmático, inmunoadsorción, leucocitaféresis, fotoféresis, categorías, indicaciones, basado en la evidencia, recambio de glóbulos rojos, aféresis de LDL, reoféresis

Descargo de responsabilidad: Este documento contiene información preparada por la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) para la comunidad de aféresis y aquellos que pueden requerir el uso de aféresis terapéutica para sus pacientes. Aunque se ha tenido la debida atención en la preparación de este documento, ASFA no hace ninguna representación o garantía, expresa o implícita de que este documento está libre de errores u omisiones, o que es exhaustivo y expresamente renuncia a toda garantía, incluyendo pero no limitado a, las garantías en cuanto a la calidad de la información o adecuación para un propósito en particular. La información contenida en este documento no pretende sustituir el estudio clínico de profesionales médicos calificados. ASFA y sus directores, oficiales, empleados, miembros, representantes y agentes no aceptan ninguna responsabilidad por cualquier pérdida, costo, gasto, lesiones o daños, ya

sea directo, indirecto, incidental, indirecto, especial u otros, derivados de la aplicación de la información contienen en este documento para el cuidado del paciente o cualquier otro uso. La exactitud de la información que contiene este documento está sujeta a cambios en las circunstancias después de su publicación. ASFA no se responsabiliza por la exactitud y fiabilidad de la información proporcionada por terceros.

*Correspondencia: Beth H. Shaz, MD; Centro Sangre de Nueva York, Nueva York, NY 10065. Correo electrónico: bshaz@nybloodcenter.org

Recibido el 28 de marzo de 2013; Aceptado el 29 de marzo de 2013

Publicado el 19 de julio de 2013 en línea en Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

DOI: 10.1002/jca.21276

INTRODUCCIÓN

Con mucho gusto, les presentamos la Edición Especial 2013 de JCA, la revista de la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) (también conocida como la Sexta Edición de la Edición Especial de ASFA). Después de más de año y medio de un trabajo comprometido y una revisión rigurosa crítica de las hojas informativas, creemos que este documento será de interés tanto para los profesionales de la medicina de aféresis como para otros médicos que necesiten utilizar la aféresis terapéutica para cuidado de sus pacientes. Esta tercera iteración de las categorías basadas en evidencias de ASFA se basa en una estricta revisión de literatura actualizada, análisis de la calidad de la evidencia y fuerza de recomendación derivada de esta evidencia.

Este enfoque basado en la evidencia está diseñado para lograr varios objetivos. En primer lugar, le da uniformidad a la asignación de categorías de ASFA y a la discusión sobre enfermedades y al mismo tiempo minimiza el sesgo personal; en segundo lugar, contiene la fuerza de la recomendación; y por último, da información completa, aunque condensada, que puede compartirse con los pacientes y los servicios clínicos que solicitan el uso de la aféresis terapéutica. Este artículo es una recopilación de todas las hojas informativas para entidades nosológicas a las que se le asignaron las categorías I, II, III y IV de ASFA. Este es un cambio notable respecto a ediciones anteriores donde las hojas informativas para las indicaciones bajo la Categoría IV se compilaban en un documento separado o no se publicaban. Con este enfoque más reciente, la Sexta Edición puede presentar en detalle la evidencia que apoya la designación de la Categoría IV de ASFA a procesos nosológicos específicos en un documento único para mayor facilidad de uso.

Teniendo en cuenta lo útil que resulta el formato de tablas utilizado en ediciones anteriores para resumir el nombre de enfermedad, condiciones especiales, las modalidades de aféresis, la Categoría según ASFA y el Grado de recomendación, lo hemos continuado en esta edición. Los procedimientos de aféresis terapéutica considerados en esta publicación e incluidos en las hojas informativas son el recambio terapéutico del plasma (TPE), la eritrocitaféresis, el recambio de glóbulos rojos (RBC), la trombocitaféresis, leucocitaféresis, la fotoféresis extracorpórea (ECP), inmunadsorción (IA), LDL aféresis, citaféresis adsorbente y reoféresis. El Comité de Redacción de la Edición Especial 2013 de JCA estuvo compuesto de 10 miembros de diversos campos, incluyendo Medicina de Transfusión/Aféresis, Hematología/Oncología y Nefrología y de diversas localidades de Estados Unidos continental (EEUU). Aquellas enfermedades para las cuales existen publicaciones en la literatura que describen el uso de aféresis como tratamiento fueron revisadas por un autor primario quien enumeró y extrajo de la literatura y creó una hoja informativa que resume la incidencia de la enfermedad, su descripción, manejo, justificación, notas técnicas, volúmenes tratados, los fluidos de reemplazo utilizados, frecuencia del tratamiento, la duración óptima de la aféresis terapéutica y referencias. Este primer borrador fue revisado por dos otros miembros del Comité, seguido de una revisión por un especialista externo para seleccionar las hojas informativas.

Estas hojas informativas finalizadas fueron clasificadas y se les dieron grados. La categorización y las definiciones de los grados fueron asignados de la misma manera que en la Quinta Edición, pero la aplicación para cada enfermedad se aplicó más específica y consistentemente. Las recomendaciones de "Nivel de evidencia" (criterios utilizados por el Consorcio University HealthCare) no se incluyeron en la hoja informativa dada la redundancia respecto a las recomendaciones GRADE utilizadas para evaluar la calidad de los estudios [1]. El número de condiciones médicas/enfermedades categorizado aumentó de 68 a 78 respecto a la

Edición Especial 2010 de la JCA y la edición actual. Las nuevas hojas informativas incluyen a la Púrpura de Henoch-Schonlein (TPE: categoría semilunar Grado III/ 2C, enfermedad extrarenal grave III / 2C), trombocitopenia inducida por heparina (TPE: derivación precardiopulmonar III/2C, trombotosis III/2C), nefropatía por IgA (TPE: Semilunar III/2B, crónica progresiva III/2C), Hiperlipoproteinemia por lipoproteína (a) (LDL aféresis: II/1B), enfermedad vascular periférica (LDL aféresis: III/2C), pérdida auditiva neurosensorial súbita (LDL aféresis: III/2A, reoféresis: III/2A, TPE: III/2C), necrólisis epidérmica tóxica (TPE: III/2B) y los anticuerpos contra los canales de potasio con entrada de voltaje (TPE: II/1C).

Las hojas informativas sobre trasplante de órgano sólido con incompatibilidad ABO (ABOi) y el síndrome urémico hemolítico (HUS) se separaron en trasplante renal y hepático ABOi y HUS atípico y asociado a infección, respectivamente. Esto se hizo para permitir una presentación más completa de estudios publicados y una discusión de las recomendaciones de tratamiento en estas áreas. Varias hojas informativas se han actualizado significativamente para reflejar el uso de la aféresis en contextos variados en la misma enfermedad o condición médica. Los ejemplos incluyen la hoja informativa sobre el trasplante cardíaco ABO compatible que ahora incluye información sobre el uso de la TPE para la desensibilización de pacientes con altos niveles de aloanticuerpos HLA y en la hoja informativa sobre el rechazo de aloinjerto de pulmón que ahora incluye información sobre el uso de la TPE en casos de rechazo humoral. Veintitres nuevas categorías de estados o condiciones nosológicas se incluyen en la edición de 2013 en comparación con la edición especial de 2010. Diez nuevos estados/condición nosológicas se incluyen en base a nuevos tratamientos de enfermedades previamente clasificados, además de numerosos cambios de categorización y de recomendación GRADE.

METODOLOGIA

Enfoque basado en la evidencia

La Edición Especial 2007 de ASFA incorporó categorías de medicina basada en evidencias bien definidas y ampliamente aceptadas de ASFA y calidad de evidencia [2]. En la edición especial de ASFA de 2010, este sistema fue modificado para revisar las definiciones de la categoría, mantener la calidad de la evidencia y añadir fuerza de recomendación [1]. En la edición especial de 2013 de ASFA, esto ha sido perfeccionado para proporcionar información sobre categorización (Tabla I) y la fuerza de recomendación basada en el sistema GRADE, que toma la calidad metodológica de evidencias en cuenta (tabla II), eliminando la necesidad de información de "Nivel de evidencia" utilizada en hojas informativas anteriores.

Categorías ASFA

Las definiciones de las cuatro categorías en la Sexta Edición de ASFA permanecen inalteradas respecto a las definiciones utilizadas en la Quinta Edición (Tabla I). Esto nos permitió continuar clasificando las enfermedades de manera que estuvieran alineadas con las recomendaciones de asignación de grados, que a su vez toma en cuenta la calidad de la evidencia publicada en la literatura.

TABLA I. Indicaciones terapéuticas Aféresis—ASFA 2013

Categorías [1]	
Categoría	Descripción
I	Trastornos para los cuales la aféresis se acepta como tratamiento de primera línea, ya sea como tratamiento primario independiente o en conjunto con otras modalidades de tratamiento. <i>Ejemplo: recambio plasmático en el síndrome de Guillain-Barré como tratamiento de primera línea independiente; plasmaféresis en miastenia gravis como 1ª línea conjuntamente con la inmunosupresión y la inhibición de colinesterasa</i>
II	Trastornos para los cuales se acepta la aféresis como tratamiento de segunda línea, como un tratamiento independiente o en conjunto con otras modalidades de tratamiento. <i>Ejemplo: plasmaféresis como tratamiento secundario independiente para la encefalomielititis diseminada aguda después de falla de dosis altas de corticosteroides IV; fotoféresis extracorpórea añadida al tratamiento con corticosteroides para insensibilidad crónica de la enfermedad de injerto contra el huésped.</i>
III	El rol óptimo del tratamiento con aféresis no está establecido. La toma de decisiones debe individualizarse. <i>Ejemplo: fotoféresis extracorpórea para la fibrosis sistémica nefrogénica; plasmaféresis en pacientes con sepsis e insuficiencia multiorgánica</i>
IV	Trastornos en los que la evidencia publicada demuestra o sugiere que la aféresis es ineficaz o perjudicial. La aprobación de la IRB es deseable si se lleva a cabo el tratamiento con aféresis en estas circunstancias. <i>Ejemplo: plasmaféresis para la artritis reumatoide activa</i>

Grado de recomendación

El Comité reconoce que a pesar de estas mejoras en las hojas informativas de ASFA basadas en recomendaciones de clasificación por grados y revisión sistemática de la literatura, la evidencia de la clasificación por grados aún puede ser difícil de traducir a la práctica clínica. Este desafío ha sido un problema para muchos grupos que trabajan en guías y recomendaciones clínicas. Varias organizaciones implementaron el sistema de clasificación de recomendaciones, desarrollo y evaluación (GRADE) para clasificar la evidencia. Generalmente el sistema es fácil de usar como se indica en varias publicaciones [3-7]. En la Quinta Edición, el sistema GRADE se usó para asignar grados de recomendación para la aféresis terapéutica para mejorar el valor clínico de las categorías de ASFA y hemos continuado esto en la Sexta Edición.

La Tabla II contiene recomendaciones abreviadas según los principios de clasificación derivadas de Guyatt y colaboradores [8]. Es importante señalar que los Grados se pueden utilizar a favor o en contra del uso de cualquier modalidad terapéutica particular. Por lo tanto, las recomendaciones débiles, tales como el Grado 2 C, son más propensas a ser afectadas por evidencia adicional de mayor calidad que las recomendaciones fuertes basadas en la alta calidad de la evidencia (ej. Grado 1A). La calidad de la evidencia publicada puede verse afectada por una serie de factores [8]. Por ejemplo, la calidad de la evidencia basada en un estudio controlado aleatorio (ECA) puede disminuirse significativamente por la mala calidad de la planificación y ejecución de los ECA que sugieren una alta probabilidad de sesgo; la inconsistencia de los resultados; evidencia indirecta; o escasos datos de resultados. Del mismo modo, la calidad de la evidencia basada en estudios observacionales puede incrementarse por un efecto de gran magnitud inducido por la aféresis. Los miembros del Comité tomaron estas variables en consideración al clasificar y categorizar las indicaciones para las enfermedades.

TABLA II. Recomendaciones de Clasificación adoptadas de Guyatt y colaboradores [8].

Recomendación	Descripción	Calidad metodológica de las evidencias de apoyo	Implicaciones
Grado 1A	Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta	ECA sin limitaciones importantes o la evidencia abrumadora de estudios observacionales	Recomendación fuerte, se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de los casos sin reservas
Grado 1B	Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada	ECA con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales	Recomendación fuerte, se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de los casos sin reservas
Grado 1C	Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja o calidad muy baja	Estudios observacionales o series de casos	Recomendación fuerte pero que puede cambiar cuando hay disponible evidencia de calidad más alta
Grado 2A	Recomendación débil, evidencia de calidad alta	ECA sin limitaciones importantes o evidencia contundente de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias o los pacientes o los valores sociales
Grado 2B	Recomendación débil, evidencia de calidad moderada	ECA con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias o los pacientes o los valores sociales
Grado 2C	Recomendación débil evidencia de calidad baja o calidad muy baja	Estudios observacionales o series de casos	Recomendaciones muy débiles; otros alternativas pueden ser igualmente razonables

TABLA III. Criterios de McLeod modificados para la evaluación de la Eficacia de la Aféresis terapéutica [9]

Evidencia	Criterios de McLeod	Explicación
Mecanismo	"Patogenia Razonable "	La comprensión actual del proceso de la enfermedad es compatible con una lógica clara para el uso de la modalidad de aféresis terapéutica
Corrección	"Mejor sangre"	La anomalía, que hace admisible la aféresis terapéutica, puede mejorar significativamente con su uso.
Efecto clínico	"Pacientes más animados"	Existe una evidencia fuerte que la aféresis terapéutica confiere un beneficio clínico que vale la pena, y no tan solo es estadísticamente significativo.

Diseño de la hoja informativa

El Comité de Redacción de la Edición Especial JCA 2013 hizo cambios mínimos en el diseño de la hoja informativa de la Quinta Edición Especial [1]. La modificación más importante fue la eliminación del nivel de evidencia como se describió anteriormente. La información suministrada en el formato de hoja informativa es completa, pero limitada en cuanto a su extensión para facilitar su uso como una referencia rápida. El diseño de la hoja informativa y la explicación de la información contenida se incluyen en la Figura 1. Los autores animan al lector a utilizar esta figura como una guía para la interpretación de todas las entradas de las hojas informativas ya que fue necesaria condensar substancialmente la información disponible para lograr este formato fácil de usar. Las referencias actualizadas proporcionadas no están destinadas a ser exhaustivas sino a servir como punto de partida en la búsqueda de más información.

Algo nuevo en esta edición es que los autores de las hojas informativas podían dar tantas referencias como desearan y las referencias se organizan por hoja informativa (y algunos subencabezados) para facilitar el acceso.

Asignaciones de Categorías de ASFA para el 2013

El proceso para la asignación de categoría ASFA desarrollado para ediciones anteriores se ha mantenido en gran medida, y se ha mejorado aplicando estrictos criterios basados en evidencia para asegurar su coherencia dentro y a través de las hojas informativas. El enfoque del Comité es integral y sistemático al organizar evidencia objetiva para las indicaciones en las distintas enfermedades, con la fuerza de recomendación basada en la calidad de la evidencia [1]. El Comité de Redacción de la Edición Especial de JCA compuesto por 10 miembros de ASFA fue establecido en 2011. Al grupo se le pidió examinar, revisar y hacer las enmiendas para las indicaciones para la aféresis terapéutica.

La membresía de ASFA también fue consultada para nuevas indicaciones de enfermedades que se reportan como tratadas con aféresis que previamente no habían sido categorizadas.

El proceso de desarrollar nuevas indicaciones y modificar las viejas consistió en cuatro pasos (Fig. 2). El Paso I creó una lista de las enfermedades que se incluirían. El Paso II le asignó a cada uno de los miembros de los grupos de trabajo la revisión de 7 a 10 de las indicaciones. Como mínimo, la revisión consistió en identificar todos los artículos publicados en inglés, que describían el uso de aféresis terapéutica. El Paso III consistió en circular el primer borrador (Borrador I) de la hoja informativa a otros dos miembros del Comité para sus comentarios editoriales. En base de estas observaciones, el autor creó el Borrador II. En el Paso IV, todas las hojas informativas se concluyeron y a cada enfermedad / condición se le asignó una categoría ASFA y un grado de recomendación en una reunión presencial y durante

llamadas de conferencia que realizó la Comisión en 2012. La asignación de categorías y de grados de recomendación se basaron en la revisión de la literatura y determinado por consenso de todos los miembros del Comité. Hubo una discusión exhaustiva con un consenso final o voto anónimo sobre las enfermedades y condiciones en las que no había un acuerdo sobre la asignación de la categoría. Adicionalmente, los miembros del Comité fueron alentados a utilizar los "criterios McLeod" para evaluar la indicación, los cuales se resumen en una forma modificada en la Tabla III [9]. Animamos a los practicantes de la medicina de aféresis a utilizar estos criterios al considerar el uso de la aféresis terapéutica en una condición médica que aún no ha sido categorizada por ASFA. Sin embargo, el grado de recomendación agregó una dimensión crítica probable y adicional a la evaluación del beneficio clínico de la aféresis terapéutica en las enfermedades que fueron revisadas. Las categorías y grados de recomendación de ASFA se resumen en la Tabla IV. En la Sexta Edición, dentro de cada hoja informativa de la enfermedad, si se utilizó más de un tipo de modalidad de aféresis, o si la aféresis fue utilizada en más de un tipo clínico en la misma enfermedad, cada una se trató como una indicación separada y le fue asignado un grado de recomendación y categoría. Como ejemplo, en la hoja informativa del trasplante renal con incompatibilidad ABO la aplicación de TPE fue categorizada/clasificada como I / 1C para la desensibilización — donante vivo, II/1B para rechazo humoral y IV/1B para los donantes con subtipos ABO A2/A2B en receptores del grupo B — donante fallecido. Al ofrecer este nivel de detalle a los médicos que realizan aféresis, se espera que obtengan herramientas de información clínica completa que les permitirá utilizar la aféresis en las diferentes situaciones complejas que encuentren dentro de un estado nosológico específico. La relación entre las categorías y grados de recomendación de la ASFA se ilustra en la Figura 3. Todas las indicaciones categorizadas (es decir, las categorías I a IV de ASFA) fueron analizadas después de que la Comisión terminó su trabajo. Se trazaron las categorías asignadas y sus respectivos grados de recomendación. Hay una expansión significativa en el número de indicaciones (en relación con el número de enfermedades clasificadas) y es debido a que algunas enfermedades tienen varias categorías y grados de recomendación debido a múltiples indicaciones para los estados de la enfermedad o condición dentro de la misma enfermedad. La mayoría de las indicaciones de la Categoría I tienen grados de recomendación 1A–C. Las indicaciones para la Categoría II se extienden a través de todo el espectro de los grados de recomendación, mientras que la Categoría III tiene indicaciones con el grado más alto (1A). Se puede apreciar fácilmente que las indicaciones para la Categoría III de la ASFA tienen el mayor número de recomendaciones de grado 2B y 2C (es decir, las recomendaciones más débiles). Esta figura ilustra cómo la categorización de la ASFA se apoya firmemente en la medicina basada en evidencia

TABLA IV. Categorías de Indicaciones de la ASFA para la aféresis terapéutica, 2013

Nombre de la enfermedad	Modalidad de aféresis		Condición nosológica	Categoría	Grado
	terapéutica				
Encefalomiелitis diseminada aguda	TPE			II	2C
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (Síndrome de Guillain-Barré)	TPE	Post IGIV		I	1A
Falla hepática aguda	TPE			III	2B
Degeneración macular relacionada a la edad, seca	Rheopheresis			I	1B
Amiloidosis sistémica	TPE			IV	2C
Esclerosis lateral amiotrófica	TPE			IV	1C
Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a ANCA. (Granulomatosis con poliangitis; Granulomatosis de Wegener)	TPE	Dependencia de diálisis		I	1A
	TPE	HAD		I	1C
	TPE	Independencia de diálisis		III	2C
Enfermedad antimembrana basal glomerular (Síndrome de Goodpasture)	TPE	Dependencia de diálisis y no HAD			
	TPE	HAD			
	TPE	Independencia de diálisis			
Anemia aplásica; aplasia pura de glóbulos rojos	TPE	Anemia aplásica; aplasia pura de glóbulos rojos		III	2C
	TPE			III	2C
Anemia hemolítica autoinmune: WAHA; enfermedad por crioglobulinación	TPE	WAHA grave		III	2C
	TPE	Enfermedad por crioglobulinación		II	2C
Babesiosis	recambio de glóbulos rojos (gr)	Grave		I	1C
	recambio de gr	Población de alto riesgo		II	2C
Resucitación post quemadura	TPE			III	2B
Trasplante de corazón	ECP	Profilaxis del rechazo		II	2A
	ECP	Rechazo celular o recurrente		II	1B
	TPE	Desensibilización, prueba cruzada positiva debido a anticuerpo antiHLA específico del donante		III	2C
	TPE	Rechazo mediado por anticuerpos		III	2C
Síndrome antifosfolípido catastrófico	TPE			II	2C
Encefalitis focal crónica (Encefalitis de Rasmussen)	TPE			III	2C
	IA			III	2C
Poliradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante	TPE			I	1B
Inhibidores de los factores de coagulación	TPE	Alloanticuerpo		IV	2C
	IA	Alloanticuerpo		III	2B
	TPE	Autoanticuerpo		III	2C
	IA	Autoanticuerpo		III	1C
Crioglobulinemia	TPE	Simptomática/grave		I	2*
	IA	Simptomática/grave		II	2B
Linfoma cutáneo de células T; micosis fungoides; Síndrome de Sézary	ECP	Eritrodermico		I	1B
	ECP	No eritrodermico		III	2C
Dermatomiositis o polimiositis	TPE Leucocitaféresis			IV	2A
				IV	2A
Cardiomiopatía dilatada, idiopática	TPE	NYHA II-IV		III	2C
	IA	NYHA II-IV		II	1B
Hipercolesterolemia familiar	Aféresis de LDL	Homocigotos		I	1A
	LDL aféresis	Heterocigotos		II	1A
	TPE	Homocigotos con poco volumen de sangre		II	1C
Glomerulosclerosis segmentaria focalizada	TPE	Recurrente en el Riñón transplantado		I	1B
Enfermedad injerto versus huésped	ECP	Piel (crónico)		II	1B
	ECP	Piel (agudo)		II	1C
	ECP	No cutáneo (agudo/crónico)		III	2B
TCMH, ABO incompatible	TPE	Incompatibilidad Mayor, CMH (HPC)		II	1B
	TPE recambio de gr	Médula			
		Incompatibilidad Mayor, CMH (HPC)		II	2B
		Aféresis			
Síndrome urémico hemolítico, atípico	TPE	Incompatibilidad Menor, CMH (HPC)		III	2C
	TPE	Aféresi			
	TPE	Mutaciones genéticas por complemento		II	2C
Síndrome urémico hemolítico, asociado a infecciones	TPE	Anticuerpos antiFactor H		I	2C
	TPE	Mutaciones MCP		IV	1C
	TPE	asociado a la toxina Shiga		IV	1C
Purpura de Henoch-Schonlein	TPE	asociado a S. pneumoniae		III	2C
	TPE	Semilunar		III	2C
Trombocitopenia inducida por heparina	TPE	Enfermedad extrarenal grave		III	2C
	TPE	Previo a una derivación cardiopulmonar		III	2C
Hemacromatosis heritaria	Trombosis			III	2C
	Eritrocitaféresis			I	1B

8 Schwartz y otros.

TABLA IV. Continued

Nombre de la enfermedad	Modalidad de aféresis terapéutica	Condición nosológica	Categoría	Grado
Hiperleucocitosis	Leucocitaféresis	Leucostasis	I	1B
	Leucocitaféresis	Profilaxis	III	2C
Pancreatitis hipertriglicéridémica	TPE		III	2C
Hiperviscosidad en gamopatías monoclonales	TPE	Sintomática	I	1B
	TPE	Profilaxis para Rituximab	I	1C
Glomerulonefritis por complejos inmunes rápidamente progresiva	TPE		III	2B
Trombocitopenia inmune	TPE	Refractario	IV	2C
	IA	Refractario	III	2C
Nefropatía por inmunoglobina A	TPE	Semilunar	III	2B
	TPE	Crónica progresiva	III	2C
Miositis por cuerpos de inclusión	TPE		IV	2C
	Leucocitaféresis		IV	2C
Enfermedad inflamatoria intestinal	Citaféresis por adsorción	Colitis ulcerativa	III/II	1B/2B
	Citaféresis por adsorción	Enfermedad de Crohn	III	1B
	ECP	Enfermedad de Crohn	III	2C
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	TPE		II	2C
Hiperlipoproteinemia por lipoproteína (a)	LDL aféresis		II	1B
Trasplante de hígado, Incompatibilidad ABO	TPE	Desensibilización, donante vivo	I	1C
	TPE	Desensibilización, donante cadavérico	III	2C
	TPE	Rechazo humoral	III	2C
Rechazo de aloinjerto de pulmón	ECP	Síndrome de bronquiolitis obliterante	II	1C
	TPE	Rechazo mediado por anticuerpos	III	2C
Malaria	recambio de gr	Grave	II	2B
Esclerosis múltiple	TPE	Enfermedad inflamatoria desmielinizante aguda del SNC	II	1B
	IA	Enfermedad inflamatoria desmielinizante aguda del SNC	III	2C
	TPE	Crónica progresiva	III	2B
Miastenia gravis	TPE	Moderada-Grave	I	1B
	TPE	Pretimectomía	I	1C
Nefropatía por cilindros en el mieloma múltiple	TPE		II	2B
Fibrosis sistémica nefrogénica	ECP		III	2C
	TPE		III	2C
Neurorretinitis óptica (Síndrome de Devic)	TPE	Aguda	II	1B
	TPE	Mantenimiento	III	2C
Sobredosis, intoxicación venenosa y envenenamiento	TPE	Envenenamiento por setas	II	2C
	TPE	Intoxicación venenosa	III	2C
	TPE	Natalizumab y PML	III	2C
	recambio de gr	Tacrolimus	III	2C
Síndromes paraneoplásicos neurológicos	TPE		III	2C
	IA		III	2C
Polineuropatías proteinémicas desmielinizantes	TPE	IgG/IgA	I	1B
	TPE	IgM	I	1C
	TPE	Mieloma múltiple	III	2C
	IA	IgG/IgA/IgM	III	2C
PANDAS; Corea de Sydenham	TPE	Exacerbación de PANDAS	I	1B
	TPE	Corea de Sydenham	I	1B
Pénfigo vulgar	TPE	Grave	III	2C
	ECP	Grave	III	2C
	IA	Grave	III	2C
Enfermedades vasculares periféricas	LDL aféresis		III	2C
Enfermedad por almacenamiento de ácido fitárico (Enfermedad de Refsum)	TPE LDL aféresis		II	2C
			II	2C
Policitemia vera y eritrocitosis	Eritrocitaféresis	Policitemia vera	I	1B
	Eritrocitaféresis	Eritrocitosis secundaria	III	1C
Síndrome de POEMS	TPE		IV	1C
Purpura Post transfusión	TPE		III	2C
Psoriasis	TPE	Pustulosa diseminada	IV	2C
	Citaféresis por adsorción		III	2C
	Linfocitaféresis		III	2C
	ECP		III	2B
Aloinmunización de glóbulos rojos en el embarazo	TPE	Anterior a la disponibilidad de la transfusión intrauterina	III	2C

TABLA IV. *Continued*

Nombre de la enfermedad	Modalidad de aféresis terapéutica	Condición nosológica	Categoría	Grado
Trasplante renal , c ompatibilidad ABO	TPE	Rechazo mediado por anticuerpos	I	1B
	TPE	Desensibilización, donante vivo, prueba cruzada positiva debido anticuerpos HLA específicos del donante	I	1B
	TPE	Desensibilización, PAR elevado donante cadavérico	III	2C
Trasplante renal , incompatibilidad ABO	TPE	Desensibilización , donante vivo	I	1B
	TPE	Rechazo humoral	II	1B
	TPE	Grupo A2/A2B a B, donante cadavérico	IV	1B
Esquizofrenia	TPE		IV	1A
Escleroderma (Esclerosis sistémica progresiva)	TPE		III	2C
	ECP		III	2B
Sepsis con falla multiorgánica	TPE		III	2B
Anemia falciforme, aguda	recambio de glob. rojos	ACV agudo	I	1C
	recambio de glob.rojos	Síndrome torácico agudo, Grave	II	1C
	recambio de glob.rojos	Priapismo	III	2C
	recambio de glob.rojos	Falla multiorgánica	III	2C
	recambio de glob.rojos	Secuestro esplénico; secuestro hepático; colestasis intrahepática	III	2C
Anemia falciforme, no aguda	recambio de glob.rojos	Profilaxis del ACV/ prevención de sobrecarga de hierro	II	1C
	recambio de glob. rojos	Crisis dolorosa vasooclusiva	III	2C
	recambio de glob.rojos	Manejo preoperatorio	III	2A
Síndrome de persona rígida	TPE		III	2C
Pérdida auditiva neurosensorial súbita	LDL aféresis		III	2A
	Reoféresis		III	2A
	TPE		III	2C
Lupus eritematoso sistémico	TPE	Grave	II	2C
	TPE	Nefritis	IV	1B
Trombocitosis	Trombocitaféresis	Sintomática	II	2C
	Trombocitaféresis	Profiláctica o secundaria	III	2C
Microangiopatía trombótica asociada a fármacos	TPE	Ticlopidina	I	1B
	TPE	Clopidogrel	III	2B
	TPE	Ciclosporina/Tacrolimus	III	2C
	TPE	Gemcitabina	IV	2C
	TPE	Quinina	IV	2C
Microangiopatía trombótica asociada a TCMH	TPE	Refractaria	III	2C
Purpura trombocitopénica trombótica	TPE		I	1A
Tormenta tiroidea	TPE		III	2C
Necrólisis epidérmica tóxica	TPE	Refractaria	III	2B
Anticuerpos contra los canales de potasio con entrada de voltaje	TPE		II	1C
Enfermedad de Wilson	TPE	Fulminante	I	1C

HAD = hemorragia alveolar difusa; TCMH =Trasplante de células madre hematopoyéticas; PANDAS = trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados a infecciones por estreptocóccicas; POEMS = polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel; PML = Leucoencefalopatía multifocal progresiva ; WAHA = anemia hemolítica autoinmune tipo caliente.

Consideraciones generales

Hay libros de texto en el campo de la Medicina que los usuarios de la Edición Especial pueden encontrar útiles, incluyendo “Aféresis: principios y práctica”, tercera edición [10]. El formato de la Edición Especial restringe la cantidad de información que puede incluirse en cada hoja informativa. En la Tabla V, proponemos información que puede incluirse en una nota de consulta antes de realizar un procedimiento de aféresis. Este enfoque estándar de consulta puede ser útil para los lectores que tienen menos experiencia en el campo de la Medicina de aféresis. Un área de preocupación potencial para el practicante de aféresis es el tipo de fluido de reemplazo que se utilizará durante la aféresis terapéutica, particularmente en el TPE. Si se indica en la hoja informativa que el TPE se realiza diariamente, después de unos días de TPE reemplazado con albúmina, pudiera estar indicado el recambio de plasma como parte del líquido de

reemplazo para prevenir o tratar la coagulopatía grave ocasionada por la eliminación repetitiva de factores de coagulación mediante TPE seriados en pacientes cuya situación clínica indica que esto es necesario. La suplementación de plasma debe realizarse al final del líquido de reemplazo si esto se hace (por ejemplo, los últimos 500 mL). Por último, las cuestiones relacionadas con el momento en el que deben realizarse los procedimientos, tales como de emergencia (en horas), urgente (dentro de un día) y de rutina, no se abordan directamente en las hojas informativas dada la heterogeneidad con la que se presentan las enfermedades en los pacientes. Deben evaluarse cuidadosamente la condición clínica del paciente y el diagnóstico al determinar el momento óptimo para el tratamiento con aféresis. Esta determinación debe hacerse a través de consultas entre el médico solicitante y el médico que administra la aféresis mediante un estudio médico apropiado. Los autores esperan que la Edición Especial ampliada y refinada de la JCA brinde información útil para informar a los profesionales

10 Schwartz y otros.

sobre la evidencia disponible y las recomendaciones para el uso de la aféresis terapéutica en una amplia gama de condiciones y estados nosológicos.

leucocitaféresis, fotoféresis extracorpórea (ECP), IA, LDL aféresis, citaféresis de adsorción, eliminación selectiva por filtración y la reoféresis. En la Tabla VI hemos intentado resumir las definiciones de los procedimientos más utilizados.

Glosario

Los procedimientos de aféresis terapéutica considerados en esta publicación e incluidos en las hojas informativas son el TPE, recambio de glóbulos rojos, eritrocitaféresis, trombocitaféresis,

TABLA V. Asuntos generales para considerar al evaluar un paciente nuevo antes de iniciar la aféresis terapéutica

General	Descripción
Fundamento ^a	En base al diagnóstico presuntivo/establecido y la historia de la enfermedad presente, la discusión podría incluir el fundamento para el procedimiento, breve conteo de los resultados de los estudios publicados y los riesgos específicos del paciente para el procedimiento.
Impacto	Debe considerarse el efecto de la aféresis terapéutica sobre las comorbilidades y medicamentos (y viceversa).
Cuestiones técnicas ^a	Deben abordarse los aspectos técnicos de la aféresis terapéutica tales como el tipo de anticoagulante, solución de recambio, acceso vascular y volumen de sangre procesada (por ejemplo, volúmenes de plasma intercambiados).
Plan terapéutico ^a	Debe abordarse el número total y la frecuencia de los procedimientos de aféresis terapéutica.
Objetivos finales clínicos o de laboratorio ^a	Deberían establecerse los parámetros clínicos o de laboratorio para el control de eficacia del tratamiento. Los criterios para discontinuar la aféresis terapéutica deben discutirse cuando proceda.
Momento y el lugar	Debe considerarse el tiempo aceptable de iniciación de la aféresis terapéutica según consideraciones clínicas (por ejemplo, emergencia médica, urgencia, rutina etc.). También se debe abordar el lugar donde se realizará la aféresis terapéutica (por ejemplo, unidad de cuidados intensivos, sala médica, sala de operaciones, ambulatorio). Si el momento adecuado para la condición clínica y el nivel de urgencia no se pueden satisfacer, se debe considerar transferir al paciente a una instalación diferente basado en su estado clínico.

Nota: Los aspectos mencionados anteriormente se deben considerar en adición a una nota de rutina mencionando el historial, revisión de sistemas y el examen físico del paciente.

^a La hoja informativa de ASFA para cada enfermedad podría ser útil para abordar estas cuestiones.

TABLA VI. Definiciones en el procedimiento de aféresis

Procedimiento/término	Definición
Citaféresis adsorbente	Procedimiento terapéutico en el cual la sangre del paciente se pasa a través de un dispositivo médico, que contiene una columna o un filtro que adsorbe selectivamente los monocitos y granulocitos activados, permitiendo que los leucocitos restantes y otros componentes de la sangre sean devueltos al paciente.
Aféresis	Procedimiento en que la sangre del paciente o el donante se pasa a través de un dispositivo médico que separa uno o más componentes de la sangre y devuelve el resto con o sin tratamiento extracorpóreo o reemplazo del componente separado.
Fotoféresis extracorpórea (ECP)	Un procedimiento terapéutico en el cual la capa leucocitaria, separada de la sangre del paciente, se trata extracorpóreamente con un compuesto fotoactivo (por ejemplo, psoralén), se expone a la radiación con luz ultravioleta y posteriormente se reinyecta al paciente durante el mismo procedimiento.
Eritrocitaféresis	Procedimiento en que la sangre del paciente o donante se pasa a través de un dispositivo médico que separa los glóbulos rojos de otros componentes de la sangre, los remueve y los reemplaza con cristaloides o solución coloidal, cuando sea necesario.
Eliminación por filtración selectiva	Procedimiento que utiliza un filtro para eliminar los componentes de la sangre basado en tamaño. Según el tamaño de los poros de los filtros utilizados, pueden eliminarse los diferentes componentes. Pueden utilizarse instrumentos basados en filtración para realizar el recambio plasmático o la LDL aféresis. También pueden utilizarse para realizar una plasmaféresis al donante donde se colecciona el plasma para transfusiones o para manufactura.
Inmunoadsorción (IA)	Procedimiento terapéutico en el que plasma del paciente, después de separarse de la sangre, pasa a través de un dispositivo médico que tiene la capacidad de eliminar las inmunoglobulinas ligándolas específicamente al componente activo (por ejemplo, proteína estafilocócica A) del dispositivo.

TABLA VI. *Continued*

Procedimiento/término	Definición
Aféresis de LDL	La eliminación selectiva de las lipoproteínas de baja densidad de la sangre devolviendo los demás componentes. Una variedad de instrumentos están disponibles que remueven el colesterol LDL basados en la carga (sulfato de dextrán y poliacrilato), tamaño (filtración de doble membrana), precipitación a pH bajo (HELP), o inmunoadsorción con anticuerpos anti Apo B-100.
Leucocitaféresis (LCP)	Procedimiento en que la sangre del paciente o del donante se pasa a través de un dispositivo médico que separa a los glóbulos blancos de la sangre (por ejemplo, blastos leucémicos o granulocitos), colecciona las células seleccionadas y devuelve el resto de la sangre del donante o del paciente con o sin adición de un líquido de reemplazo como coloides o solución cristaloides. Este procedimiento se puede utilizar terapéuticamente o para preparar componentes sanguíneos.
Plasmaféresis terapéutica (TPE)	Procedimiento terapéutico en el cual la sangre del paciente se pasa a través de un dispositivo médico que separa el plasma de otros componentes de la sangre, el plasma se retira y es reemplazado con una solución de recambio tal como una solución coloidal (por ej., albúmina o plasma) o una combinación de solución cristaloides/coloidal.
Plasmaféresis	Procedimiento en el cual la sangre del paciente o del donante se pasa a través de un dispositivo médico que separa el plasma de otros componentes de la sangre y el plasma se procesa o se elimina (es decir, menos del 15% del volumen total del plasma) sin el uso de solución de recambio.
Plaquetaféresis	Procedimiento en el cual la sangre del donante se pasa a través de un dispositivo médico que separa a las plaquetas, las plaquetas y devuelve el resto de la sangre al donante. Este procedimiento se utiliza en la preparación de componentes de la sangre (por ejemplo, aféresis de plaquetas).
Intercambio de glóbulos rojos	Procedimiento terapéutico en el cual la sangre del paciente se pasa a través de un dispositivo médico que separa los glóbulos rojos de otros componentes de la sangre, los remueven y los sustituye con glóbulos rojos de donante solos o con solución coloidal.
Reoféresis	Procedimiento terapéutico en el cual la sangre del paciente se pasa a través de un dispositivo médico que separa los componentes del plasma de alto peso molecular como fibrinógeno, α 2-macroglobulina, colesterol de lipoproteínas de baja densidad e IgM para reducir la viscosidad del plasma y agregación de los glóbulos rojos. Esto se hace para mejorar el flujo sanguíneo y la oxigenación tisular. Los dispositivos de LDL aféresis y de filtración selectiva que utilizan dos filtros, uno para separar el plasma de las células y un segundo para separar los componentes de peso molecular alto, se utilizan para estos procedimientos.
Aféresis terapéutica (TA)	Procedimiento terapéutico en que la sangre del paciente pasa a través de un dispositivo médico extracorpóreo que separa los componentes de la sangre para tratar una enfermedad. Este es un término general que incluye todos los procedimientos de aféresis utilizados terapéuticamente.
Trombocitaféresis	Procedimiento terapéutico en el cual la sangre del paciente se pasa a través de un dispositivo médico que separa las plaquetas, las remueve y devuelve el resto de la sangre del paciente con o sin adición de líquido de reemplazo como coloides o solución cristaloides.

The diagram shows a form with the following sections and callouts:

- A**: Callout to the top header area.
- B**: Callout to the 'Incidencia' field.
- C**: Callout to the 'Procedimiento' field.
- D**: Callout to the 'Grado de Recomendación' field.
- E**: Callout to the 'Categoría' field.
- F**: Callout to the top left corner.
- J**: Callout to the top right corner.
- G**: Callout to the 'Descripción de la enfermedad' section.
- K**: Callout to the right side of the 'Descripción de la enfermedad' section.
- H**: Callout to the 'Medicamento/tratamiento actual' section.
- L**: Callout to the right side of the 'Medicamento/tratamiento actual' section.
- I**: Callout to the 'Justificación para la aféresis terapéutica' section.
- M**: Callout to the right side of the 'Justificación para la aféresis terapéutica' section.
- O**: Callout to the 'Notas técnicas' section.
- N**: Callout to the right side of the 'Notas técnicas' section.
- P**: Callout to the 'Notas técnicas' section.
- Q**: Callout to the right side of the 'Notas técnicas' section.
- R**: Callout to the 'Volumen tratado' and 'Líquido de reemplazo' fields.
- S**: Callout to the right side of the 'Volumen tratado' and 'Líquido de reemplazo' fields.
- T**: Callout to the 'Referencias' section.
- U**: Callout to the right side of the 'Referencias' section.

Figura 1. Explicación de la hoja informativa utilizada en la Edición Especial de JCA, Sexta Edición (2013).

- A** El nombre de la enfermedad, así como su epónimo cuando corresponda.
- B** Esta sección enumera la incidencia y prevalencia de la enfermedad en los Estados Unidos y otras regiones geográficas seleccionadas, cuando sea apropiado. En algunos casos cuando la incidencia varía entre géneros, etnias o razas, también se incluyó esta información para ciertas enfermedades con suficientes datos sobre prevalencia o incidencia, se han utilizado otros términos, como rara, poco frecuente o desconocida. Se advierte al lector que utilice esta información solamente como un indicador general de prevalencia de la enfermedad. Para algunas enfermedades, la prevalencia puede variar según el área geográfica

- C** El tipo de procedimiento de aféresis terapéutica es enumerado aquí. Para ciertas enfermedades hay varias modalidades basadas en los procesos de aféresis disponibles. En tales casos (por ejemplo, rechazo del aloinjerto del pulmón) se enumera más de un tipo de modalidad de aféresis terapéutica.
- D** Se asigna un Grado de recomendación a cada entidad categorizada. Como se señaló en el texto, los autores utilizaron el sistema de clasificación de Grado de Recomendación, Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE) para la clasificación del nivel de recomendación clínica. Por ejemplo, el Grado 1B implica recomendación fuerte basada en pruebas de calidad moderada, mientras que 2C se refiere a una recomendación débil basada en pruebas de baja o muy baja calidad. Es importante señalar que para las indicaciones de la Categoría IV de la ASFA, este sistema de clasificación implicaría que la indicación de la Categoría IV de ASFA con Grado 1A es una fuerte recomendación contra el uso de TA apoyada por pruebas de alta calidad.
- E** La categoría de ASFA se detalla para cada modalidad de aféresis terapéutica discutida. Algunas categorías tienen información adicional proporcionada en la columna de condición para especificar más allá a un subgrupo de pacientes para quienes la categoría fue asignada. Es importante reconocer que sólo en este subconjunto particular de pacientes se asignó una categoría ASFA. Más información está disponible en el texto de la Fig. 1.
- F** Esta sección enumera el número de pacientes registrados en la literatura que fueron tratados con aféresis terapéutica. La Comisión utiliza tres categorías: menos de 100, entre 100 y 300 y más de 300. Esta entrada ayudará a los lectores a juzgar con qué frecuencia se informó de esta entidad para ser tratados con TA. Sin embargo, el número de pacientes tratados con frecuencia es menos importante que la calidad de los reportes científicos. Tomar en cuenta solo los números puede ser engañoso ya que tienden a publicarse resultados negativos con menos frecuencia.
- G** Esta sección se utiliza cuando se utilizan varios procedimientos de TA y era necesario subdividir los reportes científicos disponibles; así como en los casos cuando diferentes subconjuntos de pacientes están siendo analizados. No todas las entradas tendrán esta sección.
- H** Estudios controlados aleatorizados (ECA). El número de estudios controlados aleatorizados y el número total de pacientes estudiados. Por ejemplo, 4(250) indica que hubo cuatro estudios controlados aleatorizados con 250 pacientes inscritos. Los 250 pacientes incluyen a todos los pacientes independientemente de la asignación al azar a cualquier grupo de tratamiento con brazo de la TA o del control. Algunos estudios tienen más de dos brazos y por lo tanto, era necesario simplificar. El requisito mínimo para estos estudios fue la asignación al azar a un brazo de control y un brazo de prueba. La calidad del estudio no se refleja aquí. Ejemplo: Dos estudios aleatorizados con 50 pacientes en cada brazo y un estudio aleatorizado con 75 pacientes en cada brazo será denotada como 3(350).
- I** Estudios controlados (CT). La notación es similar a los estudios controlados aleatorizados. Los estudios mencionados aquí no fueron asignados al azar. El grupo de control puede ser histórico o concurrente para el grupo de tratamiento.
- J** Serie de casos (CS). Número de serie del caso (con el número total de pacientes registrados). Se requiere que la serie del caso describa a por lo menos tres pacientes. Series de casos con dos pacientes se incluyeron en los reportes de casos. Ejemplo: 4(56) implica que hubo cuatro series de casos con un número total de pacientes reportados de 56.
- K** Reporte de caso (CR). Número de reportes de casos (con el número total de pacientes registrados). Si había más de 50 reportes de casos o hay un número significativo de estudios más amplios, se usó > 50 o NA (no aplica), respectivamente.
- L** Se ofrece una breve descripción de la enfermedad. Normalmente, esta entrada contiene información sobre los signos y síntomas clínicos, la fisiopatología, la presentación típica y la severidad de la enfermedad.
- M** Esta sección ofrece una descripción breve de modalidades terapéuticas disponibles para tratar la enfermedad. La Comisión intentó cubrir las modalidades razonables (por ejemplo, medicamentos, procedimientos quirúrgicos, etc.); sin embargo, esta sección no pretende tener una amplia discusión de ninguna modalidad de tratamiento. Además, para algunas entidades se discute el tratamiento de falla del tratamiento estándar (por ejemplo, esteroides), especialmente cuando el fracaso de los tratamientos establecidos puede llevar al uso de aféresis terapéutica.
- N** Esta sección aborda un fundamento para la aféresis terapéutica, así como evidencia de su uso. Aquí se discuten brevemente los reportes más importantes. Se hizo un esfuerzo para debatir sobre un fundamento de la TA en el contexto de la actual comprensión de la fisiopatología.
- O** Esta sección describe brevemente sugerencias técnicas pertinentes a la enfermedad tratada, que el Comité cree que eran importantes para mejorar la calidad de la atención o aumentar las posibilidades de un resultado clínico positivo. No todas las enfermedades tienen notas técnicas específicas; en tales casos se incluye un enunciado general refiriéndose al texto introductorio.
- P** En esta sección se especifican los volúmenes de plasma o sangre utilizados comúnmente durante la aféresis. Típicamente este valor de recambio del plasma es entre 1 y 1.5 el volumen total del plasma (TPV).
- Q** La frecuencia del tratamiento propuesto se detalla aquí. La frecuencia se basa en los datos de los reportes publicados; sin embargo, debido a la variabilidad de tales reportes, el Comité sugirió lo que se considera que es la frecuencia clínicamente más adecuada. La aplicación de esta información puede variar dependiendo de la presentación clínica y del paciente y queda al criterio del médico tratante.
- R** Aquí aparece el tipo de fluido de reemplazo que se usa más frecuentemente. Se utilizaron términos como plasma o albúmina para denotar el tipo de fluido de reemplazo. No se pretendió incluir todas las variaciones posibles (por ejemplo 4 vs 5% albúmina, plasma fresco congelado vs plasma descongelado). Además, las modificaciones de los componentes hemáticos se listan aquí, si es relevante (por ejemplo, modificaciones de RBC para recambio de glóbulos rojos). "NA" se utiliza cuando no es necesario un líquido de reemplazo (en fotoféresis extracorpórea por ejemplo).
- S** Esta sección proporciona criterios básicos para la interrupción de los procedimientos de aféresis (es decir, objetivos finales y resultados, tanto clínicos como de laboratorio). En algunos casos se sugiere el número de procedimientos o series que pueden emplearse razonablemente en una situación clínica particular, basándose en los datos disponibles. El Comité consideró que un enfoque concienzudo para el tratamiento de pacientes era necesario para establecer criterios razonables y científicamente sólidos para la interrupción del tratamiento. Esta sección no sustituye la necesidad de una consulta entre los médicos tratantes y los que realizan la aféresis.
- T** Una serie de referencias se citan para cada hoja informativa. Puede obtenerse información adicional después de ver las referencias citadas. Todas las referencias se agruparon y se incluyen al final de este documento.
- U** Los términos usados para identificar los artículos más relevantes se enumeran aquí.

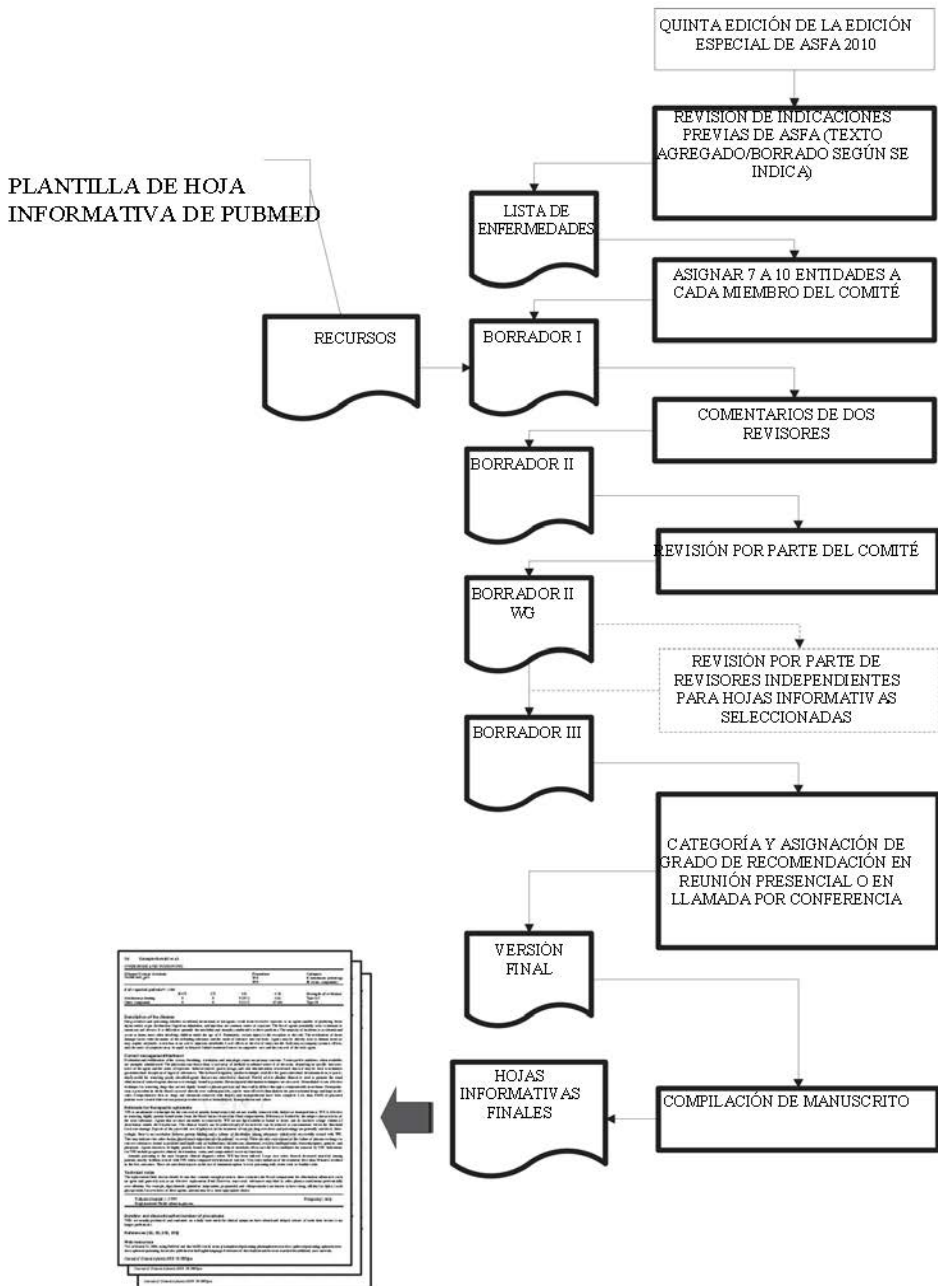


Figura 2. Enfoque sistemático para la asignación de las categorías de la ASFA, grado de recomendación y generación de hojas informativas de la ASFA y revisiones en la Edición Especial ASFA 2013.

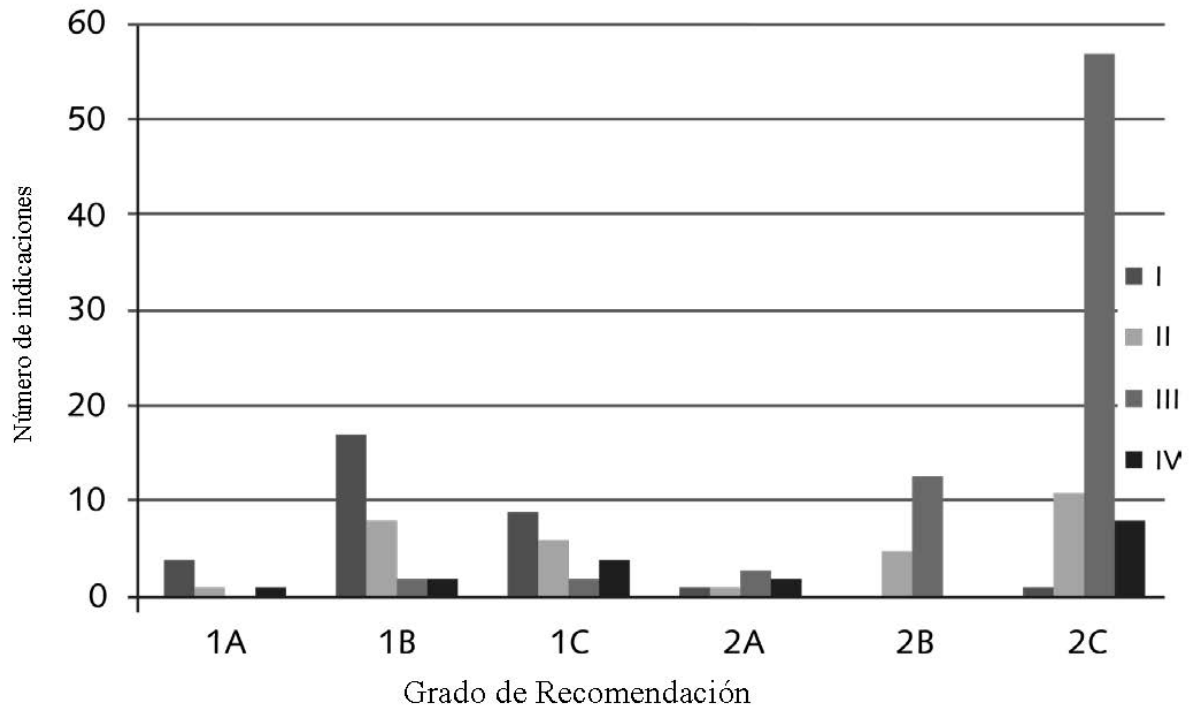


Figura 3. Indicaciones de la ASFA para las Categoría I a IV y el grado de recomendación en la Edición Especial 2013 de la ASFA.

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA

Incidencia: 0,4–0,9/100.000/año [†]	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2C	Categoría II
# de pacientes reportados*: < 100	ECA 0	CT 0	CS 5 (30)
			CR 17 (22)

[†]En la población pediátrica; no hay estudios de incidencia disponibles en pacientes adultos.

Descripción de la enfermedad

La encefalomyelitis diseminada aguda (ADEM) es una enfermedad aguda inflamatoria monofásica desmielinizante que afecta predominantemente a la sustancia blanca del cerebro y la médula espinal, y que normalmente se produce después de una infección viral o bacteriana o una vacunación. Se cree que la patogenia se debe a una inflamación multifocal diseminada y una desmielinización irregular asociada con una respuesta autoinmune transitoria contra la mielina u otros autoantígenos. Unos epítomos virales o bacterianos que se asemeja a los antígenos de la mielina tienen la capacidad de activar los clones reactivos de las células T de la mielina a través de un mimetismo molecular y así provocar una respuesta autoinmune específica del SNC. Alternativamente, los superantígenos virales o bacterianos podrían activar clones autoreactivos existentes de las células T de la mielina a través de un proceso inflamatorio específico. La ADEM comienza típicamente dentro de días o semanas después del reto antigénico. La presentación típica es de una encefalopatía aguda (cambios en el estado mental) acompañada de déficits neurológicos multifocales (ataxia, debilidad, disartria y disfagia). Generalmente es una enfermedad monofásica que dura de 2 a 4 semanas. Sin embargo, se han reportado formas recurrentes o multifásicas. Los niños y adultos jóvenes son los que se afectan predominantemente. La tasa de mortalidad es de aproximadamente 5%, con una recuperación completa en 50 – 75% de los casos.

La resonancia magnética (RM) es la modalidad de diagnóstico por imágenes de elección para las lesiones desmielinizantes de la ADEM. Las lesiones características en la RM aparecen como áreas desiguales de intensidad creciente en la señal que típicamente involucran la sustancia blanca profunda tanto hemisférica como subcortical del cerebro, así como lesiones en los ganglios basales, en la unión entre la sustancia blanca y gris, el tallo cerebral, el cerebelo y la médula espinal. La diferenciación entre la ADEM y un primer ataque de esclerosis múltiple (EM) tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. La ADEM tiene estas características que ayudan a distinguirla de la EM: presentación polisintomática florida, la falta de bandas oligoclonales en el LCR, en la RM se ven lesiones de predominio en la región subcortical y el área periventricular está relativamente preservada. Durante la convalecencia hay una resolución completa o parcial de las lesiones en la RM. No deben aparecer lesiones nuevas si no se ha producido una recaída clínica.

Manejo/tratamiento actual

Una vez que se diagnostica la ADEM, el objetivo terapéutico es el de reducir la reacción inflamatoria del SNC lo más rápidamente posible y acelerar la recuperación clínica. No ha habido ningún estudio controlado aleatorizado para el tratamiento de la ADEM y el tratamiento se basa en la analogía de la patogenia de la ADEM con la EM. Los corticosteroides intravenosos a dosis altas, tales como metilprednisolona 1 g/día durante 3 a 5 días se consideran como el tratamiento de primera línea. Se puede continuar con prednisolona oral prolongada donde se reduce la dosis a lo largo de 3 a 6 semanas. Los corticosteroides se consideran eficaces debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores con un efecto beneficioso adicional sobre el edema cerebral. Los corticosteroides aceleran la recuperación y producen mejoría clínica en hasta un 60% de los pacientes. La TPE se debe considerar en pacientes con ADEM grave, que no responden bien al tratamiento con esteroides o en quienes está contraindicado. Además, también se utiliza IgIV y está reservada para los pacientes que no responden al tratamiento con corticosteroides.

Fundamento para la aféresis terapéutica

La TPE se utiliza y tiene un papel claramente definido en otras condiciones neurológicas que se presumen ser mediadas inmunológicamente. La TPE funciona mediante la eliminación de presuntos autoanticuerpos ofensivos, así como a través de la inmunomodulación. En la fase aguda de la ADEM, las citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral, el receptor del factor de necrosis tumoral soluble 1, la IL-6 y la IL-10 se elevan. Los anticuerpos contra los gangliósidos, como el GM1 y CD1a y células T-helper 2 reactivas a la proteína básica de la mielina, pueden estar presentes, y se pueden remover con la TPE. En un estudio reciente, la iniciación temprana de la TPE (dentro de 15 días del inicio) en los ataques agudos de desmielinización del SNC (incluyendo 7 casos de ADEM) fue identificada como un predictor de mejoría clínica a los 6 meses.

Notas técnicas

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: una cada dos días

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

No hay ningún estándar claro en base al cual hacer recomendaciones en cuanto a la utilización óptima de TPE en la ADEM. En estudio de casos más grande, la TPE logró una mejoría sostenida moderada y notable en el 50% de los pacientes. Los factores asociados con la mejoría eran el sexo masculino, reflejos conservados y la iniciación temprana del tratamiento. En la mayoría de la literatura publicada, la respuesta fue notable dentro de días, generalmente después de 2 ó 3 recambios. Si no se observa mejoría temprano en el tratamiento, es poco probable que se produzca una respuesta. El tratamiento de TPE consiste de 3 a 6 tratamientos, generalmente de 5.

Referencias [11–24]

* Hasta el 16 de febrero de 2012, usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos encefalomielitis aguda diseminada, plasmaféresis, recambio de plasma para artículos publicados en inglés. Se buscaron referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA AGUDA (SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ)

Incidencia: 1–2/100.000/año	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
		Después de IgIV ⁺	TPE TPE	Grado 1A Grado 2C
# de pacientes reportados*: >300	ECA	CT	CS	CR
	19 (1770)	0	9 (369)	10 (11)
Después de IgIV ⁺	0	0	1 (46)	NA

⁺Curso completo de IgIV a 2 g/kg.

Descripción de la enfermedad

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP; Síndrome de Guillain-Barré [SGB]) es una enfermedad aguda progresiva paralizante que afecta los nervios periféricos tanto motores como sensoriales. La enfermedad comienza típicamente con debilidad muscular simétrica y parestias que se extienden proximalmente. La debilidad progresa durante un período de 12 h a 28 días antes de alcanzar el nadir e involucra los músculos respiratorios y orofaríngeos en casos más severos. Por lo tanto, se requiere de ventilación mecánica aproximadamente en el 25% de los pacientes. La disfunción autonómica puede causar variabilidad en la presión arterial y ritmo cardíaco. Puede ocurrir una recuperación espontánea; sin embargo, hasta un 75% de los pacientes desarrollan déficits neurológicos a largo plazo. La mortalidad se estima en 5%. La variante Miller-Fisher se caracteriza por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. La AIDP se distingue de CIDP el cual es un trastorno crónico (ver hoja informativa del CIDP). Se sugiere fuertemente una patogenia autoinmune debido a la presencia de anticuerpos específicos contra cuatro gangliósidos (GM1, GD1a, GT1a y GQ1b) que se diferencian por el número y posición de los ácidos siálicos (M, D, T y Q representan grupos de mono-, di-, tri – tetra-sialosil) en la mayoría de los pacientes, así como en modelos animales de la enfermedad. Se han observado enfermedades infecciosas precedentes, tales como por *Campylobacter*, lo cual sugiere que los anticuerpos por reacción cruzada pueden ser un componente en la patogenia de la enfermedad. Existen varias escalas para evaluar la severidad y el pronóstico de la enfermedad (por ejemplo, la puntuación de discapacidad del SGB, puntuación acumulada del Consejo de Investigación Médica, la puntuación de insuficiencia respiratoria de Erasmus y la Puntuación de Resultado de Erasmus). La Puntuación de Discapacidad en el SGB (utilizada por algunos pagadores): 0, Un estado saludable; 1, Síntomas de menor importancia y capaz de correr; 2, Capaz de caminar 10 m o más sin ayuda pero no puede correr; 3, Capaz de caminar 10 m por un espacio abierto con ayuda; 4, Postrado en cama o una silla; 5, Ventilación que requieren asistencia durante al menos parte del día; y 6, Muerto.

Manejo/tratamiento actual

Ya que se anticipa que la mayoría de los pacientes tendrán una recuperación espontánea, el cuidado de soporte es el pilar del tratamiento en pacientes ambulatorios con AIDP.

Los pacientes gravemente afectados pueden requerir de cuidados intensivos, ventilación mecánica y asistencia durante la parálisis y de la rehabilitación necesaria durante varios meses a un año o más. Cuando se utilizan corticosteroides solos muestran un efecto terapéutico mínimo, de haberlo. La TPE fue la primera modalidad terapéutica para la enfermedad con un impacto favorable y varios estudios clínicos controlados aleatorizados grandes han confirmado su eficacia. Un estudio aleatorizado internacional comparó la TPE, inmunoglobulina intravenosa y TPE seguido de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en 383 pacientes adultos con AIDP severo y encontró que las tres modalidades eran equivalentes. No hubo diferencias en los grupos de los tres tratamiento en cuanto a la mejoría de la incapacidad promedio en 4 semanas ni el tiempo para poder caminar sin asistencia (grupo de TPE 49 días, grupo IgIV 51 días y grupo TPE/IgIV 40 días). Otras modalidades terapéuticas estudiadas incluyen la aféresis por inmunoadsorción, filtración del LCR y plasmaféresis de doble filtración (DFPP). Puesto que la IgIV está disponible y tiene una mayor tasa de finalización de tratamiento, con frecuencia se utiliza como tratamiento inicial; la dosis típica es de 0,4 g/kg durante 5 días consecutivos.

Justificación para la aféresis terapéutica

La etiología favorecida de la AIDP es un daño autoinmune mediado por anticuerpos contra la mielina periférica del nervio. Los resultados de varios estudios controlados con TPE en comparación con el cuidado de soporte solo indican que el tratamiento con TPE puede acelerar la recuperación motora, disminuir el tiempo en el ventilador y acortar el tiempo a la consecución de otros hitos clínicos. Mientras que se la recuperación mejora con el uso de TPE, la duración de la discapacidad de la AIDP sigue siendo significativa. Por ejemplo en el Estudio Cooperativo Francés, la mediana de destete de la ventilación mecánica fue de 18 días vs 31 días para TPE en comparación al control, respectivamente. En el estudio de

Estados Unidos el tiempo promedio para caminar sin ayuda fue de 53 días vs 85 días. La revisión del uso de la TPE en AIDP realizada en 2012 por el Grupo de Enfermedades Neuromusculares de Cochrane encontró que la TPE es más eficaz cuando se inicia dentro de 7 días del comienzo de la enfermedad. Además se concluyó que la TPE tiene efecto beneficioso en los individuos afectados gravemente y levemente; con una proporción significativamente mayor de pacientes capaces de caminar después de cuatro semanas. Curiosamente, hubo un mayor número de pacientes que recayeron después de la TPE que en el grupo control, pero los resultados a un año mostraron que una proporción mayor de pacientes presentaban un aumento en la fuerza muscular y una disminución del riesgo de secuelas musculares graves en el grupo de TPE. Otra revisión sistemática de la Base de Datos de Cochrane señaló que el tratamiento con IgIV en la AIDP tiene más probabilidad de ser completado, pero no ofrece mayor beneficio terapéutico en comparación con la TPE. La Academia Americana de Neurología reportó igual fuerza de evidencia para apoyar el uso de TPE o inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la AIDP. Sin embargo, Winters et al señalan que el costo del tratamiento con IgIV en el SGB es dos veces mas que el costo de la TPE con respuesta clínica equivalente.

Notas técnicas

La estrategia típica de la TPE es intercambiar 200–250 mL de plasma por kg de peso corporal durante 10 a 14 días. En general esto requerirá 5-6 procedimientos de TPE de un volumen utilizando albumina al 5% como reemplazo. No se utiliza plasma rutinariamente para el reemplazo. Puesto que se pueden presentar disfunción autonómica, los pacientes afectados pueden ser más susceptibles a los cambios de volumen, presión arterial y ritmo cardíaco durante el tratamiento extracorpóreo. Pueden ocurrir recaídas en aproximadamente 10% de los pacientes, 2 ó 3 semanas después del tratamiento con TPE o inmunoglobulina intravenosa. Cuando se producen recaídas, puede ser útil un tratamiento adicional, generalmente con TPE. En pacientes con AIDP con afectación axonal, se ha reportado que la TPE es de mayor beneficio potencial que la IgIV. Con frecuencia, cuando los pacientes no responden a la IgIV, se solicita la TPE como el tratamiento secundario. Estudios retrospectivos demostraron que ese enfoque tiene limitado beneficio terapéutico, pero es significativamente más caro. La solicitud de TPE después del tratamiento con IgIV debe considerarse solamente en el contexto de la situación clínica de cada paciente.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: una cada dos días

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

Se recomiendan cinco o seis TPE durante 10 a 14 días, ver notas técnicas citadas arriba para más detalles.

Referencias [12, 25–49]

* Hasta el 01 de octubre de 2012, usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos poliradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda o Guillain Barré para artículos publicados en inglés. Se buscaron referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

Incidencia: Incidencia exacta desconocida. Número de trasplantes de hígado son >6.000 / año (EEUU)	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2B	Categoría III
# de pacientes reportados*: > 300	ECA 1 (120)	CT 0	CS 37 (838)
	CR 51 (69)		

Descripción de la enfermedad

La insuficiencia hepática aguda (IHA) puede ocurrir en un hígado normal (conocido como falla hepática fulminante [FHF]) o en casos de enfermedad hepática crónica. Las dos causas principales de la IHA son la hepatitis viral y la toxicidad por acetaminofén. Otras causas son la ingesta de hepatotoxinas / otros fármacos, hepatitis autoinmune y enfermedad de Wilson (ver hoja informativa de la enfermedad de Wilson). La tasa de mortalidad en FHF es de 50–90% debido a alteraciones metabólicas agudas, encefalopatía hepática y coagulopatía grave; Sin embargo, después del trasplante de hígado, las tasas de supervivencia mejoran. La recuperación espontánea de la FHF depende de la causa: altas tasas de recuperación se observan en el hígado graso del embarazo, ingesta de paracetamol y hepatitis A; la hepatitis B tiene un pronóstico intermedio; otros fármacos y las etiologías desconocidas tienen una tasa de recuperación de menos del 20%. Los pacientes con FHF debido a la enfermedad de Wilson rara vez se recuperan espontáneamente. Sin recuperación espontánea, el tratamiento estándar de IHA es cuidado de soporte en espera de un trasplante de hígado. El trasplante se realiza para la insuficiencia hepática aguda o crónica debido a una variedad de causas. Generalmente se realizan trasplantes con ABO idéntico excepto en circunstancias limitadas (ver hoja informativa sobre el trasplante hepático con incompatibilidad ABO). El trasplante con donante cadavérico se considera la primera línea de tratamiento para la insuficiencia hepática aguda en Europa y los Estados Unidos, mientras que en Japón, el soporte con hígado artificial, el cual consiste de recambio de plasma y hemofiltración, se utiliza más agresivamente en pacientes con hepatitis fulminante.

Manejo/tratamiento actual

En la actualidad no existen sistemas de soporte hepático basados en células aprobados por la FDA disponibles en los Estados Unidos y estas tratamientos aún se consideran experimentales. Algunos de estos tratamientos incluyen: hígado bioartificial (BAL), perfusión extracorpórea total del hígado (ECLP) y el dispositivo extracorpóreo de LiverAssist (ELAD). Los tratamientos no celulares incluyen: TPE, diálisis de albúmina, MARS (Sistema de Recirculación Molecular con Adsorbentes; en los Estados Unidos, el sistema MARS sólo está aprobado para uso en el tratamiento de la sobredosis de fármacos y envenenamientos), Separación y Adsorción Fraccionada de Plasma (FPSA) y SPAD (diálisis con albúmina de paso único). Los tratamientos de soporte consisten en mantener la presión arterial, antibióticos profilácticos, regulación de la glicemia, prevención de la hemorragia gastroduodenal, tratamiento del coma, corrección de la coagulopatía con plasma, concentrado de complejo de protrombina, factor recombinante VIIa y/o crioprecipitado, y hemofiltración venovenosa continua convencional. Un estudio reciente de control aleatorizado en pacientes con IHA y encefalopatía hepática demostró que tanto el tratamiento MARS como TPE + MARS son equivalentes en cuanto a los resultados clínicos (mortalidad a 30 días). Sin embargo, el tratamiento TPE+ MARS reduce el nivel de bilirrubina total en suero más eficazmente y era más costo efectivo.

Justificación para la aféresis terapéutica

En la FHF, la TPE puede eliminar toxinas fijadas a la albúmina así como toxinas de gran peso molecular, incluyendo aminoácidos aromáticos, amoníaco, endotoxinas, indoles, mercaptanos, fenoles y otros factores que pueden ser responsables del coma hepático, síndrome hiperkinético, y el flujo sanguíneo cerebral y disminución de la resistencia vascular sistémica. Varios estudios demuestran que el flujo de sangre cerebral mejora, es decir la presión arterial media, la presión de perfusión cerebral, y la tasa metabólica cerebral, el aumento en el flujo sanguíneo hepático y mejoría en otros parámetros de laboratorio como la actividad de la colinesterasa y la capacidad de eliminación de la galactosa. A pesar de estos cambios aparentemente positivos en los parámetros fisiológicos, su impacto en la mejora clínica sigue siendo confuso. La TPE también puede restaurar la hemostasia proporcionando factores de coagulación, y mediante la eliminación de factores de coagulación activados, activador tisular del plasminógeno, productos de degradación de fibrina y el fibrinógeno. En algunos pacientes, el hígado puede recuperarse durante la TPE y en otros pacientes, la falla hepática puede persistir, requiriéndose de un trasplante de hígado. LA TPE agresiva se ha utilizado como puente al trasplante de hígado. En el prurito intratable, se piensa que la TPE elimina los ácidos biliares. La hemoperfusión con carbón vegetal se ha utilizado anteriormente por algunos grupos para esta indicación, pero ya no está disponible en los Estados Unidos. En

una serie de casos grande reciente, se demostró que la TPE disminuye los niveles de citoquinas (IFN- γ , IL-10, IL-4, IL-2 y TNF- α) que generalmente se consideran importantes en el estado inflamatorio sistémico de estos pacientes.

Notas técnicas

Ya que el plasma tiene citrato como anticoagulante y hay una disfunción hepática significativa, la razón de la sangre entera: ACD se debe ajustar para evitar una hipocalcemia grave en la IHA. El paciente también debe ser supervisado por si desarrolla alcalosis metabólica. Algunos grupos han realizado hemodiálisis simultánea para mitigar este evento adverso. Hay una preferencia por el plasma como fluido de reemplazo debido a una coagulopatía moderada a grave; sin embargo, la adición de albúmina es aceptable. Definitivamente se debe considerar infusión simultánea de calcio.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria

Líquido de reemplazo: Plasma, albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

En la IHA, la TPE diaria se realiza hasta que ocurra el trasplante o la auto-regeneración. La respuesta bioquímica a la TPE debe ser evaluada en los valores del laboratorio extraídos al día siguiente (> 12 h o más después de la TPE). Se esperaría que las muestras extraídas inmediatamente después de la terminación del recambio luzcan mejor comparadas con los niveles antes del recambio. En raras ocasiones el TPE pueden realizarse de 2 ó 3 veces por semana durante 4 semanas en la cirrosis biliar primaria para aliviar el prurito hasta que se observe una respuesta clínica.

Referencias [50–70]

* Hasta el 21 de septiembre de 2012, usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos plasmaféresis, insuficiencia hepática/de hígado aguda, falla hepática/ de hígado fulminante, y plasmaféresis, recambio plasmático para artículos publicados en inglés. Se buscaron referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

DEGENERACIÓN MACULAR SECA RELACIONADA CON LA EDAD

Incidencia: 1,8/100.000/año	Procedimiento Reoféresis	Recomendación Grado 1B	Categoría I
# de pacientes reportados*: >300	ECA 5 (295)	CT 2 (371)	CS 8 (101)
			CR 1 (1)

Descripción de la enfermedad

La degeneración macular relacionada con la edad (DAME) es la principal causa de ceguera en el mundo occidental en las personas mayores de 60 años de edad. Es una condición progresiva de la mácula con la pérdida de visión central afectando a lectura, reconocimiento facial y la capacidad de conducir un vehículo. La AMD se caracteriza por la colección de desechos (drusen) debajo del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Esta etapa inicial se denomina "DMAE seca". A lo largo de 10 años, un 12,5% desarrollan "DMAE húmeda", con un crecimiento de vasos sanguíneos en la capa coroidea (neovascularización coroidea). Los factores de riesgo para desarrollar AMD incluyen el tabaquismo, la hipertensión e índice de masa corporal elevado. Hay correlaciones directas con el nivel α 2-macroglobulina, fibrinógeno y colesterol. Las mutaciones en los genes reguladores del complemento también están asociadas incluyendo mutaciones en Factor H del complemento (FHC), LOC387715 y el Factor B del complemento. Se estima que la mutación HF1 FHC, la mutación LOC387715 y fumar representan el 61% del riesgo atribuible a desarrollar AMD.

La patogenia de la AMD no ha sido completamente dilucidada. La inflamación, los cambios en el flujo sanguíneo relacionados con la edad y cambios en la reología de la sangre parecen jugar un papel. Con la edad, se depositan lípidos dentro de la esclera, poniéndose mas rígida cada vez. Esto compromete el flujo sanguíneo en la capa coroidea del ojo y disminuye el aporte de nutrientes y oxígeno a la retina pigmentada del epitelio. La hipoxia resultante lleva a una pérdida de la capacidad del EPR de fagocitar los detritos celulares generados por el recambio normal y una posible lesión del EPR lo cual produce un reclutamiento de células dendríticas. Estas células, a su vez, pueden contribuir a la deposición de desechos extracelulares, fragmentos de complemento y complejos de ataque de membrana que producen drusen. Los depósitos conducen a un aumento en la distancia de difusión del oxígeno, un empeoramiento de la hipoxia y una mayor disfunción /lesión del EPR. El aumento de la hipoxia produce el factor de crecimiento vascular que da como resultado el crecimiento de vasos sanguíneos y la AMD húmeda.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento de la AMD seca se limita a la suplementación con dosis altas de vitaminas C y E, beta caroteno y zinc. La AMD húmeda se trata con fotocoagulación con láser, termotratamiento transpupilar, tratamiento fotodinámico, irradiación con haz externo, extirpación quirúrgica de la membrana neovascular o rotación de la mácula.

Justificación para la aféresis terapéutica

La lógica detrás del uso de la reoféresis (también llamado DFPP, plasmaféresis por filtración en cascada o plasmaféresis de doble membrana) es que las moléculas de alto peso molecular que se han asociado con el riesgo de desarrollar AMD (por ejemplo, fibrinógeno, colesterol LDL, fibronectina, el factor von Willebrand [FVW]) se eliminan del plasma del paciente. Esto resulta en una reducción de la viscosidad de la sangre y del plasma, de la agregación de plaquetas y glóbulos rojos y mejora la flexibilidad de la membrana del glóbulo rojo. Esto mejora la perfusión del EPR, disminuyendo la hipoxia y permitiendo una mejor función del EPR.

Se ha reportado la eficacia de la reoféresis en el tratamiento de la DMAE seca en series de casos, dos estudios controlados y cinco estudios controlados aleatorizados completados. Estos estudios han mostrado mejoría en el número de líneas que puede leerse en las tablas de ETDRS, mejora en las Habilidades Visuales de Pepper (Pepper Visual Skills) para prueba de lectura, disminución en los parámetros de viscosidad, acortamiento del tiempo del paso arteriovenoso y mejoría en el electroretinograma. Los estudios han mostrado mejoría poco después de concluir el tratamiento que duró cuatro años. El estudio de Utah (Swartz) aleatorizó a 30 pacientes a los tres brazos (tratamiento con reoféresis, placebo y ningún tratamiento) y demostró la mejoría en las habilidades visuales de Pepper para la lectura de exámenes de +27% para el brazo de tratamiento pero descensos de -18 y -20% para los otros brazos. El estudio de MAC (Brunner) aleatorizó a 40 pacientes al tratamiento versus ningún tratamiento. La agudeza visual en el grupo de tratamiento mejoró en 0,63 líneas en la tabla ETDRS mientras el control disminuyó 0,94 líneas. Los resultados del estudio MIRA-1 (*Pulido*), un estudio aleatorizado doble ciego grande (procedimiento simulado) controlado con placebo que reclutó a 216 pacientes, no lograron demostrar una diferencia significativa entre los controles y los grupos de tratamiento debido a que a los controles les fue mejor de lo previsto. El análisis reveló que el 37% de los pacientes tratados y 29% de los pacientes del control violaron el protocolo y no satisfacían los criterios de inclusión en el estudio de AMD lo cual introdujo un sesgo en el resultado final del estudio. Excluyendo aquellos sujetos que tenían pérdida de la visión debido a otras causas, este estudio demostró una mejoría significativa con el tratamiento pero el estudio estaba subpotenciado para obtener la

licencia de la FDA. El tratamiento de la AMD seca con el Estudio de Reoféresis (*Koss*) aleatorizó a 43 pacientes. El estudio demostró un aumento mejor en la agudeza visual corregida de 0,95 líneas de agudeza visual en las tablas ETDRS en el grupo tratado en comparación con los controles. Nueve por ciento de los pacientes tratados demostraron un aumento en 2 o más líneas de agudeza visual y ninguno demostró un empeoramiento de la visión. Ningún paciente del control demostró mejoría de esta magnitud mientras que 24% demostraron pérdida de la agudeza visual. El estudio más reciente (*Rencova*) aleatorizó a 32 pacientes. En el seguimiento de 1.5 años, se produjo estabilización o mejoría de la agudeza visual en el 72% de los pacientes tratados y un 39% de los controles. El estudio controlado más grande hasta la fecha es el Registro RheoNet (*Klingel*). Doscientos setenta y nueve pacientes con DMAE seca fueron tratados y se compararon con 55 controles no tratados. En el grupo tratado, se observó una ganancia en la agudeza visual mayor o igual a una línea en el ETDRS en el 42% en comparación con dichas mejoras en el 26% de los controles. Se observó una pérdida de la visión mayor o igual a una línea ETDRS en el 17% de los pacientes tratados frente al 40% de los controles. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Notas técnicas

La mayoría de las series y estudios utilizan DFPP. En el mismo, el plasma se separa por filtración y luego se pasa a través de un segundo filtro. Las sustancias de peso molecular bajo tales como la albúmina pasan a través del filtro mientras que las sustancias de peso molecular alto se eliminan. Estos dispositivos no están disponibles en los Estados Unidos. Una serie de casos indica que se utilizó TPE con reemplazo de albúmina para el tratamiento de AMD, pero el estudio incluyó el uso de otras modalidades de tratamiento (por ejemplo, las columnas de alcohol de polivinilo triptófano y DFPP) y los autores no dan suficiente información para determinar si la TPE aportó algún beneficio.

Hay estudios que sugieren que aquellos con elevaciones en los componentes del plasma de peso molecular alto tienen una mejor respuesta y que los pacientes con DMAE seca responden mejor que aquellos con DMAE húmeda.

Volumen tratado: 0,8 – 1,2 TPV

Frecuencia: 8-10 tratamientos (dos por semana) durante 8–21 semanas

Líquido de reemplazo: NA

Duración y suspensión/número de procedimientos

Se ha reportado que la eficacia de un solo curso dura hasta 4 años. Una serie de casos ha sugerido que después de 12 meses, dos a cuatro tratamientos de refuerzo podrían considerarse dependiendo de curso del paciente.

En la actualidad, los dispositivos necesarios para este tratamiento no están autorizados en los Estados Unidos pero están disponibles en Europa y Canadá.

Referencias [71–94]

* Hasta el 21 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos degeneración macular y aféresis para artículos publicados en inglés.

Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales. Esta hoja informativa incluye resúmenes de los reportes publicados y los considera en la determinación de la categoría y grado de recomendación.

AMILOIDOSIS SISTÉMICA

Incidencia: Amiloidosis Primaria: 6–10/1.000.000/año; DRA: Desconocido pero infrecuente con membranas de diálisis de alto flujo actual; Amiloidosis AA: prevalencia del 0,5% con trastornos reumatológicos inflamatorios y 10-20% con FMF # de pacientes reportados*: < 100	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2C	Categoría IV
	ECA 0	CT 0	CS 4 (5)
			CR 3 (3)

AA amiloidosis = proteína amiloide A sérica; amiloidosis AL = de la inmunoglobulina monoclonal de cadena ligera; DRA = amiloidosis relacionada con la diálisis; FMF = Fiebre mediterránea familiar

Descripción de la enfermedad

La amiloidosis se refiere a una serie de trastornos genéticos y adquiridos caracterizados por la precipitación extracelular patológica de las fibrillas poliméricas insolubles y consiste de proteínas aberrantes o precursores de proteínas que llevan a un daño progresivo de órganos. Los trastornos familiares son raros y de predominio autosómico dominante, derivados de mutaciones missense que conducen a la deposición de proteínas precursoras en los riñones, los nervios y los tejidos cardíacos. Los trastornos adquiridos más comunes involucran el depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal (amiloidosis AL), proteína amiloide A sérica (amiloidosis AA) o beta 2-microglobulina (amiloidosis relacionada con la diálisis [DRA]). La amiloidosis AL, asociada con el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, el linfoma no Hodgkin, o como un discrasia primaria de células plasmáticas, puede afectar la piel, nervios, riñones, hígado, corazón, lengua, músculos y el sistema de coagulación. La deficiencia adquirida del factor X, el síndrome de von Willebrand adquirido, la coagulopatía debido a insuficiencia hepática o fragilidad vascular son responsables de la diátesis hemorrágica que afecta a aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con amiloidosis AL. La amiloidosis AA, asociada a una infección crónica, enfermedades malignas o inflamación (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil y síndromes febriles periódicos hereditarios, que incluyen la fiebre mediterránea familiar [FMF]), predominantemente afecta los riñones, provocando síndrome nefrótico y fallo renal. La DRA afecta principalmente a los huesos, las articulaciones y los tejidos blandos. El diagnóstico de amiloidosis AA y AL requiere de una biopsia de los tejidos afectados o de la grasa abdominal, y la identificación de depósitos amiloideos con características típicas con la tinción rojo Congo e inmunotinción para definir la proteína anormal específica. La DRA puede diagnosticarse por cambios óseos radiográficos característicos; sin embargo, se recomienda la confirmación histológica

Manejo/tratamiento actual

El abordaje al tratamiento incluye reducir la producción de proteínas precursoras, impidiendo la agregación o induciendo la reabsorción. La amiloidosis AL sistémica primaria se trata con los mismos esquemas de quimioterapia, agentes dirigidos y trasplante autólogo de células madre que se utilizan para el mieloma. Las complicaciones en los órganos blanco se manejan sintomáticamente y con cuidados de soporte. El manejo de la coagulopatía en la amiloidosis AL incluye infusión de plasma, crioprecipitado, factor VIIa recombinante y/o concentrados de factores de coagulación. Anecdóticamente la quimioterapia y la esplenectomía también han sido beneficiosas. La amiloidosis AA se maneja tratando agresivamente el trastorno inflamatorio subyacente. La colchicina es un agente eficaz para el control de las fiebres periódicas y las complicaciones de los tejidos, incluyendo la amiloidosis AA, debido a la FMF. También pueden ser beneficiosos los esquemas inmunomoduladores y anti-citoquina para ciertos trastornos inflamatorios que llevan a la amiloidosis AA. La DRA se maneja con diálisis agresiva usando membranas y protocolos de tratamiento que optimizan la depuración de la beta 2-microglobulina. Las complicaciones óseas y articulares son comunes en DRA y se manejan sintomáticamente. Aún no hay agentes aprobados que directamente solubilicen los depósitos de amiloide que se depositan en los tejidos afectados.

Justificación para la aféresis terapéutica

Reportes de casos y pequeñas series de casos han descrito el uso de columnas de adsorción especializadas o filtros de membrana para remover la beta 2-microglobulina con DRA y TPE intensivo con tratamiento inmunosupresor para manejar la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) con amiloidosis AA. En un reporte, tratamientos regulares de TPE durante 8 meses en combinación con melfalán y prednisona mejoraron la macroglosia y lesiones de piel y redujeron significativamente los niveles séricos de interleucina-6 en un paciente con amiloidosis AL; sin embargo, los beneficios relativos de los fármacos versus la aféresis no fueron perceptibles. La TPE se usó en combinación con hemodiálisis en dos pacientes con amiloidosis AL e insuficiencia renal, uno de los cuales tenía artropatía amiloidea. Aunque este estudio confirma la viabilidad de realizar estos procedimientos en tándem, no se reportó ningún beneficio objetivo para los procesos subyacentes de la enfermedad. Un reporte de caso describe una mejoría transitoria, modesta en los parámetros de coagulación con amiloidosis AL y deficiencia del factor X después de 2 procedimientos TPE con recambio de plasma. Sin

embargo, otro reporte utilizando un enfoque similar fue ineficaz para corregir el amiloide AL asociado a la deficiencia grave del factor X. No existe ningún dato que apoye el uso de la TPE en neuropatía u otras complicaciones asociadas a la amiloidosis AL, amiloidosis AA o DRA.

Referencias [95–101]

* Hasta el 03 de julio de 2012, usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos amiloidosis, amiloidosis sistémica, amiloidosis de cadenas ligeras, plasmaféresis, recambio del plasma, aféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Incidencia: 2 – 5/100.000 (casos nuevos por año)	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 1C	Categoría IV
# de pacientes reportados:* <100	ECA 0	CT 1 (7)	CS 2 (8)
			CR 0

Descripción de la enfermedad

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también conocida como Enfermedad de Lou Gehrig o enfermedad de la neurona motora, es una enfermedad inexorablemente progresiva asociada con la destrucción y disfunción de las neuronas en el cerebro y la médula espinal que controlan los músculos voluntarios que se utilizan para el movimiento (neuronas motoras superiores e inferiores). Afecta la función motora, dejando intacta la sensibilidad y la capacidad cognitiva. Los síntomas incluyen debilidad muscular progresiva, atrofia, fasciculaciones y espasticidad, llevando eventualmente a la parálisis que puede extenderse a los músculos utilizados para deglutir y respirar. La causa de la ELA es desconocida y no está claro por qué afecta a algunos pacientes y no a otros. Algunos trabajos preliminares del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS) mostraron que algunas mutaciones en el gen que produce la enzima antioxidante SOD1 se asociaron con algunos casos de ELA familiar. En modelos animales esta mutación SOD1 también se ha asociado con la degeneración de la neurona motora y contribuye con esta teoría de causalidad.

Manejo/tratamiento actual

El Riluzol (Rilutek) ha sido aprobado por la FDA para detener la progresión de la ELA y mejorar la supervivencia posiblemente por varios meses. Este fármaco no revierte la enfermedad ni restablece la función perdida. Puede ser hepatotóxico en hasta un 10% de los pacientes.

Justificación para la aféresis terapéutica

Varias series cortas y un pequeño estudio controlado en la década de 1970 y principios de los ochenta no lograron mostrar ningún beneficio para la TPE sola o TPE en combinación con tratamiento inmunosupresora para los pacientes con ELA.

Referencias [102–104]

* Hasta el 14 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos esclerosis lateral amiotrófica y plasmaféresis, recambio del plasma.

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA ASOCIADA A ANCA (GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS; GRANULOMATOSIS DE WEGENER)

Incidencia: 8,5/1.000.000/año	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Dependencia de Diálisis [†]	TPE	Grado 1A	I
	DAH	TPE	Grado 1C	I
	Independencia de Diálisis [†]	TPE	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: >300	ECA	CT	CS	CR
	8 (296)	1 (26)	22 (347)	NA

[†]Al presentarse, se define como Cr > 6 mg/dL. DAH = hemorragia alveolar difusa.

Descripción de la enfermedad

La GNRP asociada a ANCA es una causa de la entidad clinicopatológica, GNRP. La GNRP consiste en la pérdida rápida de la función renal con el hallazgo histológico de formación de medias lunas o “semilunar” en más del 50% de los glomérulos. Estas medias lunas representan una proliferación de células dentro del espacio de Bowman de los glomérulos debido a la extravasación de proteínas en este espacio. Estas células consisten de células epiteliales parietales que proliferan, así como la infiltración de macrófagos y monocitos.

La GNRP NO ES UNA SOLA ENTIDAD NOSOLÓGICA sino un síndrome clínico que puede resultar de varias etiologías. La clasificación histológica divide a la GNRP en tres subtipos basados en el patrón de inmunofluorescencia de la biopsia renal. Estas categorías son:

1. Depósitos lineales de IgG por autoanticuerpos al colágeno tipo IV que representan una GN con anticuerpos anti (anti-GBM) antimembrana basal glomerular. Representa el 15% de los casos (ver hoja informativa sobre la enfermedad anti-GBM).
2. Depósitos granulares de complejos inmunes causados por una variedad de GN incluyendo la glomerulonefritis postestreptocócica, púrpura de Henoch-Schonlein, nefropatía por IgA, GN membranoproliferativa, crioglobulinemia y nefritis lúpica. La GNRP por complejos inmunes representa el 24% de los casos de GNRP (ver hojas informativas de GNRP por complejos inmunes, púrpura de Henoch-Schonlein y nefropatía por IgA).
3. Depósitos inmunes mínimos en el glomérulo con la presencia de anticuerpos anti-neutrófilo [C-ANCA (citoplasmática) o P-ANCA (perinuclear)] en el suero. Esta GNRP pauci-inmune, también conocida como GNRP asociada a ANCA, se ve en granulomatosis con poliangitis, abreviado GPA (granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica (MPA). La GPA y MPA son vasculitis sistémicas relacionadas, con ANCA positivos y con resultados similares. La mayoría de los pacientes que presentan con GNRP son ANCA positivos y por lo tanto están en esta categoría. La C-ANCA a menudo se asocia con GPA y P-ANCA con MPA.

Es importante identificar la categoría específica de GNRP presente en sus pacientes ya que los protocolos de tratamiento con TPE y las respuestas difieren. Esta hoja SOLO discute la GNRP asociada a ANCA. La vasculitis de vasos pequeños asociada a ANCA abarca un espectro clínico de la enfermedad que oscila entre la vasculitis renal limitada y la afectación sistémica, incluyendo MPA, GPA y el síndrome de Churg-Strauss. La presentación del síndrome pulmonar renal asociado a ANCA es clínicamente similar a la enfermedad antimembrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture). Cuando están presentes tanto los anticuerpos anti ANCA y anti GBM, se considera que la patología representa la enfermedad anti-GBM (ver hoja informativa sobre la enfermedad de anticuerpos anti-membrana basal glomerular). La hemorragia alveolar difusa (HAD) asociada a vasculitis ANCA presenta un importante riesgo de mortalidad

Manejo/tratamiento actual

Sin tratamiento, la GPA y MPA progresan a insuficiencia multiorgánica incluyendo la enfermedad renal terminal (ERT) en un período de meses. Se han usado varios protocolos inmunosupresores. El abordaje estándar actual para el manejo de la vasculitis de vasos pequeños ANCA es el tratamiento combinado que consta de altas dosis de corticosteroides y fármacos citotóxicos inmunosupresores. La ciclofosfamida y el rituximab han demostrado eficacia clínica. Dos estudios aleatorizados indican que el rituximab es una alternativa eficaz a la ciclofosfamida en pacientes con recaídas o nuevos. Otros fármacos que se han utilizado incluyen la leflunomida, desoxispergualina, bloqueadores del factor de necrosis tumoral, inhibidores de calcineurina y anticuerpos contra las células T. En general, los estudios clínicos controlados en GPA y MPA no sugieren ningún beneficio de la TPE para muchos casos. Las excepciones son importantes: los pacientes con (1) enfermedad renal activa grave, es decir, que requieren tratamiento de diálisis o con concentración de creatinina sérica por encima de 6 mg/dL; (2) hemorragia pulmonar grave; y (3) enfermedad anti-GBM que también son ANCA-positivos.

Justificación para la aféresis terapéutica

ANCA tienen un peso molecular alto, volumen de distribución, tasas de rotación baja y una vida media larga y probablemente patógenas en GNRP pauci-inmune. La presencia de ANCA indica un componente humoral a la patogénesis de la enfermedad. Se ha añadido TPE en casos mortales, como el ANCA con HAD y también en pacientes que son dependientes de diálisis (o para quienes la iniciación de diálisis es inminente). Gran parte de la experiencia publicada con TPE incluye todas las formas de progreso, no sólo exclusivamente la enfermedad de Wegener o GNRP asociada a ANCA, lo cual complica la interpretación de los resultados. Seis estudios han examinado el papel de la TPE en GN pauci-inmune y complejo inmune. De estos, 3 estudios prospectivos controlados con un total de 87 pacientes, no hallaron ningún beneficio del TPE sobre el tratamiento estándar. Un análisis posterior de subgrupo en dos estudios con 62 pacientes encontró beneficio en pacientes diálisis-dependientes en el momento de la presentación pero no en los levemente afectados. Un estudio que constó de 14 pacientes halló beneficio. Estos estudios sugieren que TPE es más beneficiosa en pacientes con diálisis-dependencia (presentación) y no ofrece beneficios sobre la inmunosupresión en enfermedades leves.

El papel de TPE en pacientes GPA/MPA con deficiencia renal avanzada se abordó en el estudio MEPEX del Grupo Europeo de Estudio de la Vasculitis. En este estudio de 137 pacientes que presentaban vasculitis asociada a ANCA con una creatinina sérica > 5,7 mg/dL, los pacientes recibieron el tratamiento estándar con corticosteroides orales y ciclofosfamida y fueron asignados aleatoriamente a tratamiento adyuvante ya sea de TPE o de pulso de metilprednisolona (1000 mg/d x 3 días). La creatinina sérica basal promedio era de 8,3 mg/dL, y 69% requirió diálisis. La aleatorización al brazo de tratamiento que incluyó TPE (7 tratamientos durante 14 días) fue predictivo de la independencia de la diálisis a los 12 meses (54% frente a 29%). La adición de TPE se asoció con una reducción del 24% del riesgo de progresión a enfermedad renal terminal (ERT) en un año. La TPE también fue un predictor positivo para los pacientes que ya son dependientes de diálisis. La alta mortalidad al año (aproximadamente 25%) en ambos grupos seguía siendo una preocupación. El MEPEX fue el estudio más grande en un metanálisis subsecuente de nueve estudios, con 387 pacientes con niveles de creatinina que oscilan entre 3,2 y 13,5 mg/dL. La adición de TPE a la inmunosupresión estándar se asoció con un menor riesgo de ERT o muerte. Un ECA multicéntrico internacional está en curso para establecer la eficacia de la TPE en tratamiento adicional a inmunosupresores y glucocorticoides para reducir la muerte y ERT en vasculitis ANCA positiva (PEXIVAS; ClinicalTrials.gov número de registro NCT00987389).

No se han realizado estudios controlados aleatorizados de TPE en pacientes con GNRP y hemorragia pulmonar. Sin embargo, una serie retrospectiva de casos reportó manejo efectivo de la hemorragia pulmonar en vasculitis por ANCA.

Notas técnicas

En pacientes con hemorragia pulmonar, se recomienda la sustitución con plasma para evitar la coagulopatía por dilución resultante de recambio en el que no se usa plasma.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria o cada dos días

Líquido de reemplazo: albúmina; plasma cuando está presente HAD

Duración y suspensión/número de procedimientos

Considerar procedimientos diarios en casos fulminantes o con hemorragia pulmonar continuando cada 2 ó 3 días para el total de los 6 – 9 procedimientos

Referencias [105–127]

* Hasta el 10 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos ANCA o anticuerpo citoplasmáticos antineutrófilo y plasmaféresis o recambio de plasma para los artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ENFERMEDAD ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR (SÍNDROME DE GOODPASTURE)

Incidencia: 1/100.000/año	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Diálisis-dependiente [†] ; No DAH	TPE	Grado 2B	III
	DAH	TPE	Grado 1C	I
	Diálisis-independiente [†]	TPE	Grado 1B	I
# de pacientes reportados*: >300	ECA	CT	CS	CR
	1 (17)	0	17 (430)	19

[†]Al presentarse, se define como Cr > 6 mg/dL. DAH = hemorragia alveolar difusa.

Descripción de la enfermedad

La enfermedad anti-GBM es causada por la entidad clinicopatológica, GNRP. La GNRP consiste en la pérdida rápida de la función renal con el hallazgo histológico de formación medias lunas o “semilunar” en más del 50% de los glomérulos. Estas medias lunas representan una proliferación de células dentro del espacio de Bowman de los glomérulos debido a la extravasación de proteínas en este espacio. Estas células consisten de células epiteliales parietales que se proliferan, así como la infiltración de macrófagos y monocitos.

La GNRP NO ES UNA SOLA ENTIDAD NOSOLÓGICA sino un síndrome clínico que puede resultar de varias etiologías. La clasificación histológica divide a la GNRP en tres subtipos basados en el patrón de inmunofluorescencia de la biopsia renal. Estas categorías son:

1. Depósitos lineales de IgG por autoanticuerpos al colágeno tipo IV que representan una GN con anticuerpos (anti-GBM) antimembrana basal glomerular. Representan el 15% de los casos
2. Depósitos granulares de complejos inmunes causados por una variedad de GN incluyendo la glomerulonefritis Posestreptocócica, púrpura de Henoch-Schonlein, nefropatía por IgA, GN membranoproliferativa, crioglobulinemia y nefritis lúpica. La GNRP por complejos inmunes representa el 24% de los casos de GNRP (ver hojas informativas de GNRP por complejos inmunes, púrpura de Henoch-Schonlein y nefropatía por IgA).
3. Depósitos inmunes mínimos en el glomérulo con la presencia de anticuerpos anti-neutrófilo [C-ANCA (citoplasmática) o P-ANCA (perinuclear)] en el suero. Esta GNRP pauci-inmune, también conocida como GNRP asociada a ANCA, que se ve en granulomatosis con poliangiitis, abreviado GPA (granulomatosis de Wegener) y poliangiitis microscópica (MPA). La GPA y MPA son vasculitis sistémicas relacionadas, con ANCA positivos y con resultados similares. La mayoría de los pacientes que presentan con GNRP son ANCA positivos y por lo tanto están en esta categoría. La C-ANCA a menudo se asocia con GPA y P-ANCA con MPA.

Es importante identificar la categoría específica de GNRP presente en sus pacientes ya que los protocolos de tratamiento con TPE y las respuestas difieren. Clínicamente, anti-GBM suele ser un síndrome renal pulmonar, que consta de GNRP y a menudo de HAD. Se ha reportado que hasta un 30-40% de los pacientes tienen involucramiento renal limitado (no HAD). Los síntomas pulmonares van desde disnea a hemoptisis franca. La radiografía de tórax es una herramienta útil para demostrar HAD pero los hallazgos son inespecíficos. El anti-GBM se asocia con un alelo específico de HLA, el DRB1*1501. La HAD se asocia con la exposición a hidrocarburos, compuestos químicos, cocaína, marihuana, polvo de metales duros, humo de incendios y el fumar cigarrillos. Casi todos los pacientes tienen anticuerpos anti-MBG detectables en su sangre. Este anticuerpo ataca la porción no colagenosa del la cadena $\alpha 3$ del colágeno tipo IV, que se encuentra en la membrana basal alveolar y renal. Además, el 30% de los pacientes también tendrán un ANCA detectable. Los pacientes que tienen ambos anticuerpos se comportan más como anti-GBM que GNRP asociada a ANCA en el corto plazo, pero más como GNRP asociada a ANCA a largo plazo.

Manejo/tratamiento actual

En la anti-GBM, el tratamiento incluye la combinación de TPE, ciclofosfamida y corticoides. En general, no hay recaídas de la enfermedad en un paciente tratado con éxito y los pacientes no requieren inmunosupresión crónica. La excepción son los pacientes que tienen ANCA además de anticuerpos anti-MBG. Estos pacientes responden rápidamente al tratamiento, como en la anti-GBM, pero pueden recaer, como en la GNRP asociada a ANCA. Estos pacientes requieren de inmunosupresión a largo plazo. Los pacientes que progresan a ERT pueden tratarse con trasplante de riñón después de que los anticuerpos anti-MBG se vuelven indetectables durante varios meses. Aunque la recurrencia de la tinción lineal de IgG en el trasplante de riñón es alta (50%), estos pacientes generalmente son asintomáticos y no requieren TPE.

Es crítico que se aplique la TPE temprano en el curso del anti-GBM. Varias series han demostrado que la mayoría de los pacientes con creatinina menor de 6,6 mg/dL recuperan la función renal con el tratamiento. Aquellos con una creatinina inicial mayor de 6,6 mg/dL o que son dependientes de la diálisis en el momento de la iniciación de la TPE generalmente no recuperarán la función renal debido a una lesión glomerular irreversible. Estos pacientes no se benefician de la TPE y no debe ser realizar si no hay una DAH presente. No se ha confirmado un único reporte del uso acertado de inmuoabsorción en un paciente en diálisis. La DFPP también se ha utilizado en raras ocasiones. La DAH rápidamente puede ser fatal, puede tener manifestaciones

relativamente leves y responde a la TPE en 90% de los pacientes afectados. Por lo tanto, se requiere un umbral bajo para iniciar la TPE en la presencia de HAD.

Justificación para la aféresis terapéutica

Debido a la presencia de autoanticuerpos y un pronóstico pobre, se aplicó TPE al trastorno en la década de 1970. Un gran número de reportes de casos y series de casos han aparecido desde entonces. Se reportó un estudio prospectivo aleatorizado individual que involucra un pequeño número de pacientes y demostró una mejoría en la supervivencia de los pacientes y sus riñones. Beneficios adicionales incluyen un descenso más rápido en el anticuerpo anti-GBM y resolución más rápida de la hemoptisis. A pesar de ello, la mortalidad sigue siendo elevada. Comentarios sugieren que se logrará evitar ERT o muerte en el 40-45% de los pacientes. La probabilidad de respuesta en el paciente dependiente de diálisis es muy baja.

La anti-GBM es predominantemente una enfermedad de adultos, pero se han recibido reportes en niños desde los 12 meses de edad que están afectados por el trastorno. Estos han sido reportes de casos, por lo cual hay datos limitados disponibles sobre el comportamiento de la enfermedad en esta población de pacientes. Se han tratado a estos pacientes de manera similar a los pacientes adultos.

Notas técnicas

En el marco del DAH, debe utilizarse plasma en la última parte del líquido de reemplazo. Cabe señalar que algunos estudios no han encontrado que los pacientes con HAD pero sin compromiso renal les va bien independientemente del uso de la TPE.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria o una cada dos días

Líquido de reemplazo: albúmina; plasma cuando está presente la HAD

Duración y suspensión/número de procedimientos

En la mayoría de los pacientes sometidos a TPE e inmunosupresión, los anticuerpos anti-GBM caen a niveles indetectables dentro de 2 semanas de manera que el curso mínimo de TPE debe ser de 14 días. La presencia o ausencia de anticuerpos por sí misma no debe utilizarse para iniciar o terminar el tratamiento, porque el anticuerpo no es demostrable en algunos pacientes con la enfermedad y puede presentarse en pacientes sin enfermedad activa. En aquellos pacientes con enfermedad activa, TPE debe continuar hasta que haya evidencia que la lesión glomerular o pulmonar en curso se ha resuelto.

Referencias [128–137]

* Hasta el 01 de mayo de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos recambio de plasma o plasmaféresis y enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ANEMIA APLÁSICA; APLASIA PURA ADQUIRIDA DE GLÓBULOS ROJOS

Incidencia: AA: 2 / 1.000.000; PRCA: Rara; PRCA después de un trasplante mayor con incompatibilidad ABO de células madre: 8-26%	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Anemia Aplásica	TPE	Grado 2C	III
	PRCA	TPE	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: < 100				
	ECA	CT	CS	CR
Anemia Aplásica	0	0	2 (6)	5 (5)
PRCA	0	0	2 (7)	19 (26)

AA = aplastic anemia; PRCA = aplasia pura de glóbulos rojos HSC+ Celulas madres hematopoyéticas.

Descripción de la enfermedad

La anemia aplásica (AA) y la aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) son trastornos raros de células madre hematopoyéticas (HSC) La AA involucra a progenitores hematopoyéticos pluripotentes y por lo tanto, todas las líneas celulares se afectan, con pancitopenia y reticulocitopenia y una médula hipocelular en ausencia de hematopoyesis neoplásica, infiltración celular anormal o aumento de fibrosis de la reticulina. La PRCA selectivamente involucra a los progenitores eritroides y se caracteriza por anemia normocítica, normocrómica, reticulocitopenia (conteo de reticulocitos absoluto < $10 \times 10^9/L$), pocos o ningún precursor eritroides en la médula y mielopoiesis, producción de plaquetas y linfocitos normal. La mayoría de los casos de AA y PRCA se adquieren; no obstante, existen formas raras que se heredan. La enfermedad adquirida puede ser primaria (idiopática) o secundaria, en asociación con un tumor maligno (más comúnmente linfóide), timoma (PRCA ocurre en un 5% de los casos), enfermedades autoinmunes o infecciosas (virales más comúnmente) o ciertos fármacos y productos químicos. La infección crónica con el parvovirus B19 en individuos inmunocomprometidos (por ejemplo, los pacientes con SIDA) puede producir una lisis persistente de progenitores eritroides y PRCA. La PRCA adquirida puede resultar de lesiones de progenitores eritroides mediada por anticuerpos IgG, linfocitos T citotóxicos (CTL) y/o sus citocinas solubles inhibitorias o proapoptóticas. Más de 200 casos de PRCA adquirido se han reportado en los pacientes tratados con formulaciones de eritropoyetina humana recombinante que indujo anticuerpos anti-eritropoyetina. La PRCA ocurre como una complicación postrasplante en el 8–26% de los trasplantes alogénicos mayores de células madre con incompatibilidad ABO. La eritropoyesis del donante se inhibe por isohemaglutininas anti-donante persistentes del huésped. El riesgo de PRCA postrasplante es mayor con los donantes del grupo A y recipientes del grupo O y después de esquemas de condicionamiento no mieloablativos. Las TPE previas al trasplante, la inmunoadsorción u otras estrategias se han utilizado para reducir los títulos de isohemaglutininas del huésped y estas maniobras parecen reducir el riesgo de PRCA (ver hoja informativa sobre el trasplante de HSC con incompatibilidad ABO). El PRCA adquirido primario puede presentarse a cualquier edad con síntomas de anemia hiporegenerativa grave. En contraste, la AA adquirida ocurre más comúnmente entre las edades de 15 a 25 años con un segundo pico menor después de los 60 años de edad. La mayoría de los casos de AA son idiopáticos, y la pancitopenia e inicio de los síntomas ocurren repentinamente o de forma insidiosa durante semanas a meses. Los pacientes presentan sangrado y hematomas (más común) junto con anemia o infección. La AA se clasifica según el grado de pancitopenia periférica de la sangre. La AA grave se define como una celularidad de la médula ósea < 30% y dos de tres criterios en sangre periférica: conteo absoluto de neutrófilos (ANC) < $0.5 \times 10^9/L$, conteo de plaquetas < $20 \times 10^9/L$ o reticulocitos < $40 \times 10^9/L$ y sin otras enfermedades hematológicas.

Manejo/tratamiento actual

Se debe buscar y tratar cualquier etiología reversible subyacente posible, que las desencadene tal como fármacos, infecciones o tumores malignos, tanto para AA como PRCA. Debe discontinuarse cualquier fármaco que potencialmente pudiera ocasionarla (incluida la eritropoyetina en PRCA). La IgIV está indicada para la infección crónica activa por parvovirus B19 en pacientes inmunocomprometidos con PRCA. La resección quirúrgica puede ser curativa para PRCA asociado a timoma. Los tratamientos inmunosupresores están indicados para otras etiologías y el trasplante de HSC se considera en pacientes seleccionados. El tratamiento de elección para AA grave en pacientes recién diagnosticados de < 40 años de edad es el trasplante alogénico HSC utilizando la médula ósea de un donante hermano compatible por HLA. Las tasas de supervivencia a largo plazo para la AA después del trasplante de donante emparejado superan el 70% en adultos y son más del 90% en pacientes menores de 20 años. Una supervivencia similar se reporta para el trasplante HSC de donante no emparentado HLA-compatibles en niños y adultos jóvenes; sin embargo, la morbilidad es mayor debido a tasas más altas de enfermedad injerto - versus - huésped y por lo tanto otros tratamientos aparte del trasplante a menudo se prefieren en pacientes sin un hermano donante. Los pacientes mayores con AA o pacientes más jóvenes con una enfermedad leve o con falta de un donante compatible se tratan con agentes inmunosupresores, típicamente con globulina antitumoral

caballo (ATG) y ciclosporina. A veces también se utilizan factores de crecimiento hematopoyético y andrógenos como tratamientos adyuvantes. La tasa de respuesta al tratamiento inmunosupresor, con recuperación de los conteos sanguíneos a niveles normales o adecuados, oscila entre el 60-70%. La PRCA primaria adquirida generalmente también responde al tratamiento inmunosupresor. Los corticosteroides solos (por ejemplo, prednisona a 1 mg/kg/día) producen una tasa de respuesta del 40%. Si no hay respuesta después de 2 ó 3 meses de tratamiento primario para AA o PRCA, están disponibles los tratamientos de salvamento, los agentes inmunosupresores alternativos. Estos incluyen la ciclofosfamida, la azatioprina, el ATG de conejo, el rituximab, el alemtuzumab y altas dosis de IgIV. Para la PRCA, no existen datos a favor de un esquema de salvamento sobre otro.

El trasplante HSC con hermano donante compatible ha sido utilizado para casos seleccionados de PRCA refractaria. El trasplante combinado de HSC también debe ser considerado para pacientes mayores con AA grave refractaria. Para los pacientes más jóvenes con AA refractaria y sin donante compatible, el trasplante de sangre del cordón puede ser una opción. La TPE raras veces se ha utilizado con tratamientos inmunomoduladores para pacientes con PRCA inducida por la eritropoyetina humana recombinante. La PRCA postrasplante en el caso de incompatibilidad ABO grave generalmente se recupera tras retirar de manera temprana la inmunosupresión (ciclosporina) y los cuidados de soporte de la transfusión. Los casos persistentes pueden responder a la eritropoyetina exógena, al rituximab, las infusiones dispensadoras de linfocitos de donante o la TPE.

Justificación para la aféresis terapéutica

Debido a que estas enfermedades pueden ser mediadas inmunológicamente, la TPE puede ayudar mediante la eliminación de anticuerpos del suero o factores inhibitorios solubles. Algunos reportes anecdóticos de beneficios obtenidos utilizando TPE para PRCA y AA grave con enfermedades autoinmunes concomitantes sugieren que este podría considerarse como un tratamiento adyuvante especialmente en aquellos pacientes que no responden a tratamientos inmunosupresores convencionales y cuando no hay opción para el trasplante de HSC. La TPE también puede mejorar la PRCA post trasplante en el marco de una incompatibilidad ABO grave al remover las isoaglutininas persistentes del huésped (ver hoja informativa de trasplante (HSC) con incompatibilidad ABO) y en el caso de aplasia de glóbulos rojos inducida por eritropoyetina mediante la eliminación de los anticuerpos anti-eritropoyetina.

Notas técnicas

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria o cada dos días

Líquido de reemplazo: albúmina; plasma

Duración y suspensión/número de procedimientos

Hasta la recuperación de la hematopoyesis o la producción adecuada de glóbulos rojos. No existe un curso de tratamiento bien definido, no obstante se registraron entre 1 y 24 tratamientos en la literatura.

Referencias [138–156]

*Hasta el 03 de julio de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos anemia aplásica, PRCA, plasmaféresis y recambio plasmático para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE: ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE EN CALIENTE; ENFERMEDAD POR CRIOAGLUTININAS

Incidencia: 0,8/100.000/año	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	WAIHA Grave	TPE	Grado 2C	III
	CAD Grave	TPE	Grado 2C	II
# de pacientes reportados*: < 100				
	ECA	CT	CS	CR
WAIHA	0	0	1 (3)	20 (21)
CAD	0	0	2 (6)	20 (23)

CAD = enfermedad por hemaglutininas; WAIHA = anemia hemolítica autoinmune en caliente

Descripción de la enfermedad

La anemia hemolítica autoinmune (AIHA) representa a un grupo de trastornos en los que los autoanticuerpos median ya sea la destrucción intravascular del glóbulo rojo por el complejo lítico terminal (C5b-C9) o, más a menudo, su destrucción en el bazo por el sistema fagocítico-macrófago. Los síntomas incluyen fatiga e ictericia. Los hallazgos de laboratorio son hemólisis (anemia, hiperbilirrubinemia, LDH sérico elevado), así como prueba de antiglobulina directa (Coombs) positiva. La AIHA se puede clasificar en dos tipos principales, la anemia hemolítica autoinmune en caliente (WAIHA) y enfermedad de aglutininas en frío (CAD) / anemia hemolítica autoinmune en frío (CAIHA). Los autoanticuerpos calientes consisten en hemolisinas IgG que reaccionan óptimamente a 37 ° C ; algunos pueden demostrar especificidad relativa a los antígenos del glóbulo rojo. Las causas de la WAIHA incluyen: idiopática (30% de los casos), secundaria (asociada con infecciones, trastornos linfoproliferativos, cáncer o enfermedades autoinmunes subyacentes) e inducida por medicamentos (por ejemplo, las cefalosporinas y metildopa). En la WAIHA, la prueba de antiglobulina directa es positiva con anti-IgG y además puede ser positiva con anti-C3. La CAD es el resultado de autoanticuerpos IgM que reaccionan de forma óptima en 0 – 5°C y pueden ser dirigidos contra los antígenos I/i de los glóbulos rojos. Normalmente se ve post infección estreptocócica (como autoanticuerpos policlonales) o trastornos linfoproliferativos (como autoanticuerpos monoclonales). El autoanticuerpo IgM reactivo al frío que se produce después de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* típicamente tiene especificidad anti-I, mientras el autoanticuerpo asociado a infección por virus de Epstein - Barr (mononucleosis infecciosa) muestra especificidad anti-i. Algunos casos de CAD asociada con tacrolimus se han descrito recientemente. En la CAD, la prueba de antiglobulina directa es positiva con anti-C3 solamente. La gravedad de la hemólisis en AIHA puede estar influenciada por los títulos del autoanticuerpo, su avidéz por los antígenos relevantes anti glóbulos rojos, su capacidad de fijar complemento y en el caso de los autoanticuerpos fríos, la amplitud térmica. La amplitud térmica se define como la temperatura más alta a la cual el anticuerpo reacciona con su antígeno cognado. Un autoanticuerpo frío con gran amplitud térmica puede ser activo dentro del rango de temperaturas alcanzables en vivo. La amplitud térmica de una aglutinina fría puede ser más predictiva de la gravedad de la hemólisis que su título.

Manejo/tratamiento actual

Típicamente el tratamiento de la WAIHA se inicia con prednisona (1 mg/kg/día) y se continúa hasta que se logre una respuesta adecuada. La prednisona suprime la producción de anticuerpos e inhibe la destrucción de glóbulos rojos mediada por el receptor Fc en el bazo. La esplenectomía, a pesar de ser subutilizada, es quizás el tratamiento de segunda línea más eficaz y mejor evaluado, pero hay todavía datos limitados sobre la eficacia a largo plazo. El rituximab es otro tratamiento de segunda línea con eficacia documentada a corto plazo, pero hay escasa información sobre su eficacia a largo plazo y sus efectos secundarios. En pacientes con CAD y anemia hemolítica grave, el tratamiento implica principalmente evitar la exposición al frío. En los pacientes que tienen una enfermedad grave, el tratamiento más eficaz y mejor evaluado es rituximab a la dosis estándar para linfoma. La prednisona generalmente es ineficaz, tal como lo es la esplenectomía, porque el hígado es el sitio dominante de la destrucción de los glóbulos rojos sensibilizados al C3b. En un estudio prospectivo reciente, 20 de 27 pacientes con CAD respondieron al tratamiento con rituximab. Recientemente, nuevos fármacos como el eculizumab y bortezumib también han demostrado ser prometedores en el tratamiento de la CAD. Los pacientes con CAD secundaria normalmente responden bien a la quimioterapia anti linfoma.

Justificación para la aféresis terapéutica

La TPE puede eliminar complejos inmunes patogénicos, componentes del complemento activado y autoanticuerpos circulantes. La TPE se utiliza típicamente en pacientes con hemólisis fulminante que no responden a la transfusión de glóbulos rojos. El tratamiento con TPE puede atenuar el curso de la enfermedad hasta que el tratamiento inmunosupresor surta efecto, o si otros tratamientos han fracasado. Varias series de casos /reportes han mostrado resultados favorables con el uso de TPE en WAIHA. Sin embargo otros no demuestran ningún efecto. En una serie de casos utilizando TPE en casos

de WAIHA grave, los pacientes que recibieron transfusiones previas al TPE con glóbulos rojos no mostraron ninguna mejora en el incremento de hemoglobina comparado con aquellos que no recibieron la TPE. Los autoanticuerpos IgM en CAD son principalmente intravasculares y se fijan mal a los glóbulos rojos a temperatura corporal. En cualquier caso, la mejoría de la AIHA después de TPE generalmente es temporal, dependiendo de las características y la tasa de producción de los autoanticuerpos y por lo tanto debe combinarse con tratamiento inmunosupresor concomitante. Existen reportes de casos que afirman haber tenido éxito usando TPE como un " iniciador" para el tratamiento de la IgIV o ciclofosfamida (por ejemplo, sincronización de tres sesiones diarias de TPE seguidas de tratamientos de pulso con ciclofosfamida y prednisona).

Notas técnicas

Si la amplitud térmica de un autoanticuerpo frío de tipo IgM es tal que ocurre aglutinación a **temperatura ambiente**, puede ocurrir aglutinación de glóbulos rojos dentro del separador celular y el tubo. En estas situaciones, el tratamiento puede requerir un ajuste controlado, a una temperatura alta de 37 ° C tanto en la habitación como dentro del circuito extracorpóreo.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria o cada dos días

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

Hasta que disminuya la hemólisis y la necesidad de transfusiones sea limitada o hasta que la farmacoterapia surta efecto.

Referencias [157–173]

* Hasta el 25 de septiembre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos anemia hemolítica autoinmune en caliente/frío, CAD, recambio de plasma, plasmaféresis para reportes publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

BABESIOSIS

Incidencia: Rara (<1/1 x 10 ⁶); endémica En el noreste y los Grandes Lagos de los EEUU	Condición Grave	Procedimiento recambio de glóbulos rojos	Recomendación Grado 1C	Categoría I
	Población de alto riesgo	recambio de glóbulos rojos	Grado 2C	II
# de pacientes reportados*: <100				
	ECA 0	CT 0	CS 3 (14)	CR 14 (15)

Descripción de la enfermedad

La babesiosis humana es una enfermedad infecciosa transmitida por garrapatas causada por un protozoo intraeritrocítico. Las cuatro especies de babesia que más comúnmente infectan a los humanos son: *B. microti*, el patógeno predominante de Estados Unidos, *B. duncani*, *B. divergens* y *B. venatorum*. Las áreas endémicas son las regiones costeras y del interior del noreste, así como del norte del medio oeste, particularmente Wisconsin y Minnesota.

La enfermedad generalmente se transmite de un reservorio animal a los seres humanos por la picadura de garrapata ixodes, comúnmente de mayo a octubre. La babesiosis también puede adquirirse por transfusión de productos sanguíneos contaminados, típicamente glóbulos rojos frescos o congelados de donantes de sangre asintomáticos. Se han reportado varios casos de babesiosis neonatal adquirida por transmisión transplacentaria. El período de incubación generalmente es de 1 a 3 semanas, con el más largo período de incubación (6–9 semanas) registrado con la transmisión por transfusión.

Se han descrito tres tipos de presentaciones distintas: 1. la infección asintomática que puede persistir durante meses o años; esto lo sugiere la disparidad entre la seroprevalencia (0.3–17.8%) y el número de casos reportados (44 por cada 100,000 basado en reporte del CMS en Connecticut que es el más alto en los Estados Unidos). 2. Enfermedad leve a moderada, la presentación más común, caracterizada por la aparición gradual de fatiga y malestar general seguido de fiebre intermitente y uno o más de los siguientes síntomas: escalofríos, sudor, anorexia, dolores de cabeza, mialgia, artralgia y tos. La enfermedad generalmente dura varias semanas o meses, ocasionalmente con una recuperación prolongada que puede durar más de un año con o sin tratamiento. 3. Enfermedad grave que generalmente ocurre en personas con condiciones inmunosupresoras subyacentes que incluyen el VIH, neoplasias, medicación inmunosupresora y después de esplenectomía. Otros factores de riesgo incluyen: edad >50 años y una infección simultánea con la enfermedad de Lyme. Los síntomas en la enfermedad grave pueden incluir la insuficiencia respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia cardíaca congestiva, falla hepática y renal aguda y anemia hemolítica. Se piensa que la producción excesiva de citoquinas es una causa importante de la babesiosis grave y se asocia con patología tisular que puede conducir a daño importante de órganos y puede resultar en enfermedad recidivante persistente o muerte.

Se requiere pruebas de laboratorio para el diagnóstico. El diagnóstico específico se realiza a través de la identificación microscópica del organismo utilizando frotis delgado de sangre con tinción Giemsa, amplificación de ADN mediante reacción en cadena de polimerasa o prueba serológica mediante estudio de inmunofluorescencia indirecta (IFA). La detección de IgM es indicativa de infección reciente mientras que el título de IgG de 1024 o mayor generalmente significa infección reciente o activa. Los títulos generalmente vuelven a 64 o menos en 8 a 12 meses pero pueden persistir por años. 1–10% de los glóbulos rojos contienen parásitos en huéspedes normales, pero rara vez supera el 5%. En huéspedes inmunocomprometidos, se han descrito parasitemias de hasta el 85%.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento primario de la enfermedad leve a moderada incluye una combinación de antibióticos. La mayoría de la gente puede ser tratada con éxito con atovacuona y azitromicina administrada por 7 a 10 días. La combinación de sulfato de quinina y clindamicina, la primera combinación de fármacos utilizada en esta enfermedad, es igualmente eficaz pero se asocia a más reacciones adversas. Por lo tanto, esta combinación debe utilizarse cuando los pacientes no responden bien a la atovacuona y azitromicina. En enfermedad grave, el tratamiento de elección es la combinación de sulfato de quinina y clindamicina, durante 7 a 10 días. El recambio de glóbulos rojos está indicado para babesiosis en pacientes con parasitemia importante (> 10%) o que tienen comorbilidades significativas como hemólisis significativa, CID, compromiso pulmonar, renal o hepático. En enfermedad recidivante persistente, se deben administrar antibióticos durante un mínimo de seis semanas y al menos dos semanas después del último frotis de sangre positivo. Debido al alto índice de morbilidad y mortalidad asociado a infecciones por *B. divergens*, se recomienda que estas infecciones se traten con recambio de glóbulos rojos y tratamiento de combinación con clindamicina y quinina.

Justificación para la aféresis terapéutica

El uso de la transfusión de recambio con glóbulos rojos en la babesiosis es un reflejo de la mayor experiencia con su uso en la malaria. El recambio de glóbulos rojos puede influenciar el curso de la enfermedad mediante tres posibles mecanismos de acción. En primer lugar, ayuda a bajar el nivel de parasitemia eliminando físicamente los glóbulos rojos infectados de la sangre corriente y reemplazándolos con glóbulos rojos. Debido a que los organismos de la babesia no tienen una fase exo-eritrocítica, la eliminación de los parásitos asociados a los glóbulos rojos puede ser muy eficaz. En segundo lugar, al remover las células rígidas infectadas, el recambio de glóbulos rojos podría disminuir la obstrucción en la microcirculación y la hipoxia tisular causada por la adherencia de los glóbulos rojos al endotelio vascular. Finalmente, el proceso hemolítico produce compuestos vasoactivos, incluyendo una gran variedad de citoquinas (incluido el INF- γ , TNF- α , IL-1, IL-6), el óxido nítrico y sustancias de la tromboplastina, que pueden promover la insuficiencia renal y la CID. El recambio de glóbulos rojos puede ayudar a eliminar las citoquinas proinflamatorias. La mayor ventaja del recambio de glóbulos rojos sobre la antibioticoterapia es su rápida eficacia terapéutica. En casos severos, los beneficios parece que claramente superan los riesgos del procedimiento, principalmente, la exposición a múltiples transfusiones de glóbulos rojos.

Notas técnicas

Los instrumentos automatizados para la aféresis calculan la cantidad de glóbulos rojos necesarios para lograr el hematocrito deseado posterior al procedimiento, la fracción restante de glóbulos rojos afectados y, por inferencia, la carga final estimada de parásito. Un solo recambioprocesando dos volúmenes de glóbulos rojos puede reducir la fracción restante de glóbulos rojos del paciente a aproximadamente 10 % de la original. En pacientes críticamente enfermos en los que fallaron los antimicrobianos o el recambio de glóbulos rojos, también se ha reportado el uso de TPE. Para los pacientes con coagulopatía grave, puede incorporarse plasma en el líquido de recambio, ya sea haciendo recambio de sangre entera o TPE.

Volumen tratado: 1 – 2 volumen de GR

Frecuencia: procedimiento único pero puede repetirse

Líquido de reemplazo: glóbulos rojos leucoreducidos

Duración y suspensión/número de procedimientos

No está claro cuál es el nivel específico de parasitemia que sirva de guía para cuándo realizar el recambio de glóbulos rojos. La pauta más comúnmente utilizada es diez por ciento, así como la gravedad de los síntomas. No está claro el nivel específico al que debe reducirse la parasitemia para obtener el máximo efecto terapéutico. Generalmente se discontinúa el tratamiento después de lograr una parasitemia residual de < 5%. La decisión de repetir el recambio se basa en el nivel de parasitemia después del recambio, así como la condición clínica (persistencia de síntomas y signos).

Referencias [174–182]

* Hasta el 12 de marzo de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos Babesiosis y eritrocitaféresis, recambio de glóbulos rojos, exanguinotransfusión para artículos publicado en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

RESUSCITACION DEL SHOCK POR QUEMADURA

Incidencia: Desconocida	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2B	Categoría III
# de pacientes reportados*: 100–300	ECA 1 (17)	CT 2 (66)	CS 6 (102)
	CR 0		

Descripción de la enfermedad

Las lesiones térmicas que involucren un área de superficie corporal total mayor de 25% (TBSA) tienen consecuencias fisiológicas clínicamente significativas y potencialmente fatales. El aumento de la permeabilidad capilar y el déficit de volumen intravascular predisponen al shock celular debido a una disminución en la perfusión de los órganos. La interrupción de la bomba de sodio y potasio de la membrana da como resultado cambios en el sodio intracelular que contribuyen a una hipovolemia progresiva. La lesión por calor ocasiona la liberación de mediadores inflamatorios seguida de vasodilatación y fuga capilar. La disminución de la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco inadecuado pueden producir fragilidad hemodinámica. El SDRA puede complicar el cuadro clínico debido a lesiones por inhalación o edema excesivo debido a la reanimación con líquidos. Infecciones potencialmente fatales ocurren debido a que la función quimiotáctica leucocitaria está suprimida por la supresión de linfocitos y la pérdida de la barrera normal de la piel. Los mediadores circulantes se han implicado en estos trastornos fisiológicos, aunque los mecanismos exactos o los "factores" humoral es siguen siendo un enigma. Una disminución en la fibronectina en pacientes gravemente quemados se ha correlacionado con la función deteriorada del sistema reticuloendotelial y la fagocitosis. La microembolización de subproductos de la CID, bacterias y detritos celulares también contribuyen potencialmente a la fisiopatología del shock por quemadura.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento en el período inmediato posquemadura es una reanimación agresiva con líquidos cristaloides intravenosos. Las guías publicadas por la Asociación Americana de Quemaduras indican que el volumen de la reanimación con líquidos se basa en el tamaño corporal, superficie quemada y la magnitud de las quemaduras estimada, típicamente 2-4 mL/kg peso corporal / % TBSA de cristaloides en las primeras 24 h. Las metas son mantener la diuresis y al mismo tiempo equilibrar los riesgos de edema, SDRA e hipoperfusión de los órganos. La reanimación con líquidos tiene éxito en la mayoría de los pacientes de quemadura. Los pacientes con quemaduras de espesor total, lesiones por inhalación o resucitación tardía tienen mayores requerimientos de fluidos. La solución más común es Lactato de Ringer (LR); otras soluciones como la solución salina hipertónica o los coloides como la albúmina al 5% o almidón hidroxietílico, también se incorporan en las diferentes estrategias de reanimación con líquidos.

Justificación para la aféresis terapéutica

El beneficio teórico de la TPE en casos de shock agudo por quemadura se basa en remover los factores circulantes tales como los mediadores inflamatorios u otras sustancias humorales que participan en la fisiopatología de las quemaduras importantes. Hipotéticamente el reemplazo con el plasma del donante podría facilitar la disminución de la permeabilidad capilar y mejorar la presión oncótica intravascular, que puede mejorar la respuesta a la reanimación con líquidos, aumentar la presión arterial media (PAM), aumentar la diuresis y posiblemente mejorar la función inmune aportando los factores consumidos y eliminando los mediadores. También se ha reportado que la TPE disminuye los niveles de lactato. No se han caracterizado mediadores específicos en la circulación, pero estudios de perfusión cruzada entre perros quemados y no quemados causaron una disminución del gasto cardíaco en los animales no quemados y estudios in vitro en pacientes humanos quemados demuestran que las anomalías celulares inmunes específicas pueden neutralizarse cuando las células se remueven del entorno quemado, tal como sucede al administrar plasma de un individuo sano.

La TPE no alteró el curso del shock por quemadura en el único estudio aleatorizado controlado publicado de 17 pacientes (9 en el brazo TPE; 8 en el brazo de control) (*Kravitz*). Sin embargo, la media del espesor total de las lesiones de quemaduras fue significativamente mayor en el grupo de TPE. La reanimación se logró más temprano en el grupo de TPE. Se registraron tres muertes en el grupo de TPE versus ninguna en el grupo control. Un estudio retrospectivo histórico controlado de 40 pacientes (*Neff*) encontró que la TPE aumentó el MAP y la diuresis en el grupo tratado y disminuyó el volumen de líquido intravascular estimado necesario para la reanimación en un 30%. La supervivencia fue equivalente entre los grupos pero como el grupo tratado con TPE tenía quemaduras más graves, se hubiera previsto una mayor mortalidad. Sin embargo, estos resultados de supervivencia se confunden, por el hecho de que la mortalidad en ambos grupos fue mayor de la esperada.

Finalmente, un estudio para ver los parámetros inmunológicos en 26 pacientes quemados comparó los 13 que habían recibido la TPE con los que no, con respecto a una variedad de marcadores inmunológicos (*Stratta*). No se observaron diferencias

excepto que el suero de pacientes sometidos a TPE tenía menos supresión de la reacción linfocitaria mixta. El grupo de TPE tenía un área de quemaduras más grande y una hospitalización más prolongada pero una mortalidad equivalente a aquellos pacientes menos enfermos que no habían recibido TPE. De las pocas serie de casos publicadas, se reportaron una variedad de efectos fisiológicos favorables con respecto a la reanimación con líquidos, diuresis, función cardíaca y beneficios inmunes. Los datos de los resultados clínicos no estaban disponibles de manera consistente. En una serie de casos (*Stratta*), la TPE se aplicó en cinco escenarios clínicos (número de pacientes que sobrevivieron / número total de pacientes tratados): reanimación con líquidos fallida (9/10), mioglobinuria (2/3), insuficiencia respiratoria SDRA (3/4), "agotamiento" metabólico (4/6) y sepsis documentada (1/5); sin embargo, el criterio de evaluación para el seguimiento clínico no se definió en el presente estudio. La mortalidad general con TPE fue de 33% sin un grupo control para comparar. Una serie de casos reciente de 37 pacientes (*Klein*) encontró un aumento estadísticamente significativo de la diuresis y disminución del volumen de cristaloides necesario cuando se comparan estos parámetros 3 h antes y 3 h después de la TPE.

Notas técnicas

La TPE se instituyó temprano en el período de posquemadura, típicamente 8–16 h después de la lesión. Los pacientes tratados con TPE tenían quemaduras con más de 20% del área de superficie corporal total (TBSA) y fueron refractarios a la reanimación con líquidos en la mayoría de los reportes. En el estudio histórico retrospectivo controlado, la TPE se inició si los volúmenes de resucitación total superaban 1.2 X el volumen predicho por la fórmula modificada de Baxter ($3 \text{ cm}^3 \text{ LR/kg/\%TBSA}$) necesario para mantener una diuresis $> 50 \text{ cm}^3/\text{h}$. o $\text{MAP} \geq 65 \text{ mmHg}$. Las reacciones adversas al TPE fueron reportadas infrecuentemente en estos estudios aunque no está claro si esto estaba relacionado a la ausencia de reportes de las reacciones adversas en el diseño del estudio de casos o a una tolerancia real al procedimiento de TPE.

Volumen tratado: 1,5 TPV

Frecuencia: una vez, ver abajo

Líquido de reemplazo: Plasma, albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

La mayoría de los reportes realizaron la TPE dentro de las primeras 24 h posquemadura (8–16 h) con 1 ó 2 procedimientos adicionales de TPE en ciertos pacientes. En un estudio retrospectiva histórico controlado, los pacientes cuyo MAP y diuresis no aumentó o cuyos volúmenes de líquido IV no disminuyeron a los volúmenes previstos recibieron un segundo TPE dentro de la primeras 6-8 h.

Referencias [183–196]

* Hasta el 21 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos quemaduras y shock y recambio plasmático o plasmaféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

TRASPLANTE DE CORAZÓN (RECHAZO HUMORAL Y CELULAR; COMPATIBILIDAD ABO)

Incidencia: en los Estados Unidos se realizan 2300 trasplantes por año; Profilaxis del rechazo : Infrecuente; Rechazo celular : 21–30% en el en año postrasplante; Desensibilización/ tasas de AMR: Desconocida	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Profilaxis del rechazo	ECP	Grado 2A	II
	Rechazo celular o recurrente	ECP	Grado 1B	II
	Desensibilización en AMR	TPE TPE	Grado 2C Grado 2C	III III
# de pacientes reportados*: ECP: 100–300; TPE: 100–300				
	ECA	CT	CS	CR
Profilaxis del rechazo	1 (60)	2 (38)	0	0
Rechazo celular	0	0	4 (58)	2 (4)
Desensibilización en AMR	0	4 (76)	5 (26)	2 (2)
	0	0	>10 (>171)	4 (8)

AMR = Rechazo mediado por anticuerpos

Descripción de la enfermedad

Los grandes avances que ha tenido la inmunosupresión han mejorado significativamente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con trasplante cardíaco, aunque la infección, tumores malignos y el rechazo del aloinjerto siguen amenazando la supervivencia a largo plazo. El rechazo del aloinjerto cardíaco puede ser hiperagudo (en casos de incompatibilidad ABO o HLA graves), rechazo agudo mediado por anticuerpos (AMR), rechazo celular agudo (ACR), o rechazo crónico (vasculopatía del aloinjerto). El ACR es el tipo más común de rechazo y está mediado por células T. El diagnóstico de ACR se hace por examen histológico de biopsias endomiocárdicas del ventrículo derecho, que muestran inflamación y daño a los miocitos. El AMR está mediado por anticuerpos dirigidos al aloinjerto y es más probable que cause inestabilidad hemodinámica con o sin evidencia histológica de depósitos de inmunoglobulina o complemento en el tejido. También se sospecha de AMR en el marco del edema intersticial, con células endoteliales prominentes recubriendo la microvascularización cardíaca e histiocitos intravasculares. A menudo, el único signo del AMR es una disminución en la fracción de eyección ventricular. El pronóstico de AMR es peor que el del ACR; el AMR es un importante factor de riesgo para el desarrollo temprano de la vasculopatía del aloinjerto. Si el paciente es joven, del género femenino, con historia de enfermedad cardíaca congénita, con títulos altos de anticuerpos HLA, con pruebas cruzadas positivas previas al trasplante, sensibilización a OKT3 o exposición previa al citomegalovirus, se aumenta el riesgo de AMR. El AMR y ACR pueden verse solos o en combinación. El rechazo crónico o la vasculopatía del aloinjerto ocurren meses o años postrasplante y su mecanismo no se comprende bien. Se caracteriza por el engrosamiento progresivo de las arterias coronarias que llevan a una falla del injerto. Además de efectos secundarios específicos por fármacos, los recipientes de aloinjerto cardíaco tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones, la principal causa de muerte en el primer año postrasplante. También hay un mayor riesgo de desarrollar malignidades inducidas por inmunosupresión, que alcanzan un 35% a los 10 años postrasplante. Malignidad es la segunda causa más común de muerte, después de la vasculopatía del aloinjerto, en los pacientes que sobreviven cinco años después del trasplante. Esta hoja informativa no discute el trasplante cardíaco neonatal con incompatibilidad ABO, donde se emplea el recambio de sangre entera del circuito de derivación cardiopulmonar para disminuir los niveles de isohemaglutininas ABO específicas del donante.

Manejo/tratamiento actual

El ECP se ha preconizado como un tratamiento que mejora los resultados tras un rechazo recalcitrante o grave. En el estudio más grande sobre este tema, el tratamiento con ECP redujo el riesgo de rechazo significativamente, a pesar de que los pacientes seleccionados para el ECP tenían el mayor riesgo de rechazo (*Kirklin*). El peligro de rechazo posterior o muerte secundaria al rechazo se redujo significativamente hacia el nivel ajustado por riesgo de los pacientes de bajo riesgo no tratados con ECP. En un estudio controlado aleatorizado para examinar el papel del ECP en la prevención del rechazo en trasplante cardíaco (*Barr*), después de 6 meses de seguimiento postrasplante, el número de episodios de rechazo agudo por paciente fue significativamente menor en el brazo ECP. Sin embargo, no hubo ninguna diferencia significativa en el tiempo hasta el primer episodio de rechazo, la incidencia de rechazo asociado con compromiso hemodinámico, o la supervivencia a los 6 y 12 meses.

Cabe notar que la inmunosupresión estándar utilizada en el estudio incluyó ciclosporina, azatioprina y prednisona y no protocolos basados en tacrolimus/MMF utilizados típicamente en trasplantes más recientes (no se ha publicado un seguimiento a largo plazo de los resultados de este estudio). En otro estudio controlado del mismo grupo, los pacientes en el grupo ECP tuvieron una reducción significativa en los niveles de PRA en dos puntos del tiempo dentro de los primeros 6 meses postoperatorios. En comparación con el grupo de control, grosor de la íntima de la arteria coronaria también se redujo

significativamente en el grupo de ECP a 1 año de seguimiento. Los pacientes altamente sensibilizados que necesitan trasplante cardíaco enfrentan grandes dificultades en la obtención de un aloinjerto compatible. Varios programas de trasplante en los Estados Unidos y en todo el mundo han comenzado a desensibilizar a estos pacientes para que puedan recibir los aloinjertos de un mayor número de donantes potenciales. Un reciente reporte de una conferencia de consenso sobre pacientes sensibilizados a la espera de trasplante de corazón analiza varios aspectos de este proceso (*Kobashigawa*). Varios programas trataron a pacientes con un PRA pretrasplante > 50% y normalmente utilizan una combinación de TPE, IgIV y rituximab. Las tasas de rechazo y supervivencia resultantes en comparación con los trasplantes en pacientes no sensibilizados se han examinado en múltiples estudios, con algunos estudios mostrando equivalencia, mientras que otros han demostrado resultados más deficientes en los pacientes sensibilizados. Finalmente, la TPE se ha utilizado junto con la inmunosupresión mejorada en casos de AMR del aloinjerto del corazón. Todos los estudios han sido de naturaleza observacional y retrospectivos. Las nuevas tendencias en la identificación de anticuerpos patógenos HLA específicos de los donantes incluyen el uso de un análisis nuevo de C1q para detectar un subconjunto de anticuerpos IgG capaces de fijar complemento

Justificación para la aféresis terapéutica

Las técnicas de aféresis han complementado y ayudado a evitar el uso intensivo de los fármacos inmunosupresores para prevenir o controlar el rechazo del aloinjerto de corazón. Aunque no se conoce el mecanismo del ECP, datos recientes sugieren que disminuye los niveles de células T efectoras mientras que al mismo tiempo expande las células T reguladoras (Tregs). Se ha demostrado que el número de Tregs circulantes en pacientes con trasplante tratados con ECP aumenta después del ECP. El objetivo de la TPE es eliminar los anticuerpos específicos a donantes y/o mediadores inflamatorios implicados en la AMR. Así pues, aunque el ECP se utiliza de forma crónica como un agente inmunomodulador, el papel del TPE corresponde a los casos de rechazo y desensibilización. Nuevos anticuerpos monoclonales como el bortezomib se utilizan cada vez más además de TPE para la desensibilización de pacientes altamente sensibilizados y en el tratamiento del rechazo.

Notas técnicas

En pacientes de peso corporal bajo, pueden requerirse ajustes del protocolo del ECP para compensar el volumen extracorpóreo durante el procedimiento. Mientras que se desconoce si se necesita tratar una cierta dosis mínima de células mononucleares para mediar los beneficios de la ECP, es aconsejable hacer un hemograma completo antes del procedimiento para asegurar que hay circulación de células mononucleares. No es infrecuente que se presente linfopenia en esta población de pacientes.

Volumen tratado: ECP: producto de células mononucleares se obtiene típicamente después de procesar 1,5 L de sangre. El método del proceso de dos etapas recoge y trata las células mononucleares obtenidas de 2 volúmenes totales de sangre; TPE: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: ECP: dos procedimientos en días consecutivos (una serie) semanalmente o cada 2 a 8 semanas durante varios meses (los esquemas varían ampliamente); TPE: Todos los días o cada dos días

Líquido de reemplazo: ECP: NA; TPE: Albúmina, plasma

Duración y suspensión/número de procedimientos

No hay criterios claros para discontinuar el tratamiento en casos de ECP. Los tratamientos típicamente se continúan hasta que los síntomas mejoran o se estabilizan. Para TPE, a menudo se utiliza la mejoría en la función cardíaca, los resultados de la biopsia y los niveles de anticuerpos específicos para el donante para determinar el momento de interrumpir los tratamientos.

Referencias [197–225]

* Hasta el 30 de septiembre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos trasplante cardíaco/ de corazón, rechazo celular, rechazo humoral, vasculopatía por trasplante, fotoféresis, plasmaféresis, recambio plasmático, desensibilización de artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

Incidencia: Muy rara (282 caso en el Registro CAPS)	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2C	Categoría II
# de pacientes reportados*: 100–300 [†]	ECA 0	CS 6 (60)	CR 29 (33)

[†]Según el registro de CAPS, 109 pacientes han recibido TPE.

Descripción de la enfermedad

El síndrome antifosfolípido (APS) es un estado de hipercoagulabilidad adquirida caracterizada por uno o más episodios de trombosis venosa o arterial y/o complicaciones obstétricas en un paciente con evidencia de laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos tales como anticoagulante lúpico, anticardiolipina o anti- β 2glicoproteína 1. El síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS) fue descrito por primera vez en 1992 por Asherson, como una variante infrecuente del APS que resulta en falla multiorgánica. El CAPS se define como el inicio agudo de trombosis múltiples en por lo menos tres sistemas de órganos durante un período de días o semanas, en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos. Los sitios más comúnmente afectados por la trombosis son los vasos pequeños de los riñones, pulmones, cerebro, corazón y piel, aunque también puede ocurrir trombosis de grandes vasos. Las manifestaciones comunes del CAPS incluyen lesión renal aguda, el síndrome de distrés respiratorio agudo, embolia pulmonar, livedo reticularis, púrpura, necrosis de la piel, infartos cerebrales, encefalopatía, convulsiones y obstrucción venosa cerebral. Además, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es un componente de la fase aguda de CAPS. El CAPS pueden ser la primera manifestación de APS ("de novo") o complicar el curso de pacientes que se sabe que tienen el síndrome. Se desconoce por qué una minoría de pacientes con APS presenta un cuadro catastrófico. En el registro de CAPS, se presume que el 53% de los 282 pacientes tienen factores precipitantes que precedieron el diagnóstico clínico de CAPS: la infección era el factor más común encontrando, que afecta a 22% de los pacientes, seguido por procedimientos quirúrgicos en 10%, retiro de warfarina o razón internacional normalizada (INR) baja (8%), medicamentos (7%), complicaciones obstétricas (7%), neoplasias (5%) y exacerbación de lupus eritematoso sistémico (LES) (3%).

Las recaídas se produjeron en 8 pacientes del registro y la mortalidad fue cerca de un 50% y es principalmente debida a trombosis del miocardio con o sin insuficiencia respiratoria. La trombocitopenia puede ser marcada y 20% de los pacientes CAPS presentan CID. Más del 33% de los pacientes tienen una hemólisis que es secundaria a la CID o hemólisis inmune Coombs positiva. Sin embargo raras veces se ven esquistocitos y esto ayuda a diferenciar CAPS de otras microangiopatías trombóticas tales como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y Síndrome urémico hemolítico (HUS). Más del 80% de los pacientes con CAPS tienen evidencia serológica de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina IgG. Se observa IgM en menos del 40% de los casos.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento óptimo de CAPS es todavía discutible ya que no hay ningún estudio prospectivo debido a que la condición es rara. Sin embargo, el enfoque terapéutico tiene tres objetivos claros: tratar los factores precipitantes (es decir, infección, órgano necrótico, etc.), prevenir y controlar la trombosis en curso y suprimir la producción excesiva de citoquinas. Cervera et al publicaron varias revisiones de los resultados de 280 pacientes ingresados en el registro CAPS. Hallaron que el 44% no sobrevivió el episodio agudo y que la recuperación se asoció significativamente con el uso de anticoagulantes (63% vs 22%, $P < 0.0001$; razón de probabilidad [OR] 6, 95% intervalo de confianza [IC] 2.8–13.8). Los autores también señalaron que la mayoría de los pacientes recibió múltiples tratamientos, y que la combinación con el mejor resultado fue la de anticoagulantes, corticosteroides y TPE o inmunoglobulina intravenosa. Aunque algunos pacientes también recibieron ciclofosfamida para detener la producción de anticuerpos, los datos sobre su papel en CAPS no son concluyentes a menos que el paciente tenga una exacerbación de LES. Un reporte de 2012 de Shapira et al incluye un solo caso de CAPS severo recurrente a pesar de un tratamiento agresivo como la que se menciona anteriormente que eventualmente respondió a eculizumab.

Justificación para la aféresis terapéutica

El mecanismo exacto del beneficio de la TPE en la CAPS se desconoce, aunque la remoción de anticuerpos antifosfolípidos, citoquinas, factor de necrosis tumoral- α y de complemento probablemente juega un papel importante. Además, ya que se ha utilizado el plasma como líquido de recambio en la mayoría de los casos reportados, la repleción de anticoagulantes naturales tales como las proteínas C y S y la antitrombina probablemente también contribuyen al beneficio general del procedimiento. Dos reportes de éxito con el uso de la albúmina como líquido de reemplazo afirman que el plasma puede no ser siempre necesario en CAPS. Puesto que la antitrombina plasmática es esencial para mediar en la anticoagulación con heparina, el uso de la albúmina sola como líquido de reemplazo puede prevenir el efecto beneficioso de la heparina a menos que los niveles de antitrombina se monitoreen de forma seriada y la anticoagulación con heparina

42 Schwartz y otros.

demuestre ser adecuada mediante el control de laboratorio. Por lo tanto, es probable que una combinación de plasma y albúmina dé el beneficio necesario de la TPE y minimice los efectos secundarios potencialmente graves e indeseables de la exposición excesiva al plasma.

Notas técnicas

Se usó plasma en la mayoría de los casos; la eficacia de la albúmina no ha sido ampliamente probada.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria

Líquido de reemplazo: Plasma (raras veces se utiliza solo albúmina)

Duración y suspensión/número de procedimientos

La mayoría de los casos publicados han reportado TPE diariamente durante un mínimo de 3 a 5 días. La respuesta clínica determina la duración de la TPE; no hay un solo parámetro clínico o de laboratorio que se utilice para determinar cuándo discontinuar el tratamiento. Algunos pacientes han sido tratados por semanas en vez de días.

Referencias [226–244]

* Hasta el 06 de septiembre de 2012 mediante PubMed y revistas publicados en inglés mediante la búsqueda de los términos síndrome catastrófico del antifosfolípido (CAPS), síndrome antifosfolípido, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, recambio de plasma, plasmaféresis. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ENCEFALITIS CRÓNICA FOCAL (ENCEFALITIS DE RASMUSSEN)

Incidencia: Rara	Procedimiento		Recomendación	Categoría
	TPE		Grado 2C	III
	IA		Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: <100	ECA	CT	CS	CR
TPE	0	0	2 (9)	3 (5)
IA	0	0	1 (3)	1 (1)

Descripción de la enfermedad

Este síndrome de encefalitis crónica fue descrito originalmente en tres niños por Theodore Rasmussen en 1958. Las características distintivas del síndrome son convulsiones focales difíciles de tratar (epilepsia parcial continua) resistentes a los fármacos anticonvulsivantes y atrofia cerebral unilateral progresiva que conduce a una hemiparesis progresiva, pérdida de la función del hemisferio cerebral afectado y el deterioro cognitivo. Los pacientes pueden presentar estatus epiléptico recurrente. El inicio es típicamente en la niñez (edad promedio $6,8 \pm 5.1$ años) pero se ha descrito un síndrome similar en adultos. La etiología es desconocida, pero se ha implicado el antecedente de infección con virus Epstein - Barr, herpes simple, enterovirus, o citomegalovirus. El genoma del citomegalovirus se ha encontrado en el tejido cortical resecaado de tres pacientes adultos con encefalitis de Rasmussen. El análisis del líquido cefalorraquídeo es típicamente normal, aunque se puede encontrar una leve pleocitosis linfocítica y proteínas elevadas.

Manejo/tratamiento actual

Los anticonvulsivos son necesarios, aunque no siempre eficaces, ni detienen la progresión de la enfermedad. La hemisferectomía subtotal, funcionalmente completa puede reducir notablemente convulsiones en la mayoría de los pacientes, pero resulta en hemiplejía contralateral permanente. La metilprednisolona intravenosa y la prednisona oral administrada por 24 meses en un esquema de reducción gradual pueden ayudar a disminuir la epilepsia parcial continua y el déficit motor durante el primer año de inicio y antes de desarrollar hemiplejía. Se puede ensayar la administración de inmunoglobulina intravenosa hasta 2 g/kg durante 2 a 5 días, que luego se repite mensualmente si hay una respuesta, antes de una prueba de esteroides en pacientes con enfermedad establecida y puede mejorar modestamente la hemiparesia. Algunos autores recomiendan metilprednisolona intravenosa (400 mg/m^2 día por tres infusiones seguido por infusiones mensuales durante el primer año) y prednisona (2 mg/kg/día reducida gradualmente durante 1 a 2 años) si se necesita tratamiento adicional. Se ha investigado el interferón- α intraventricular administrado vía reservorio de Omayá, tacrolimus y rituximab intravenosos para el control de aspectos epilépticos y neurológicos del síndrome de Rasmussen. También se ha utilizado el ganciclovir y demostró un efecto terapéutico en los pacientes tratados temprano después de la aparición de los síntomas (1-3 meses).

Justificación para la aféresis terapéutica

Los pacientes pueden tener autoanticuerpos, contra varias moléculas neuronales, que pueden ser producidos en el SNC después del daño neuronal citotóxico mediado por células T. La demostración de la inmunoreactividad del suero al receptor del glutamato GluR3 en tres individuos con síndrome de Rasmussen histológicamente confirmado llevó al uso de TPE en una niña de 9 años de edad. Un procedimiento inicial de siete TPE de un solo volumen por 3 semanas seguido de TPE semanal durante 4 semanas dio como resultado una reducción marcada en la inmunoreactividad GluR3 y mejoría clínica significativa (menor frecuencia en las convulsiones, reanudación de jugar con muñecas y montar en bicicleta) durante las primeras 7 semanas del tratamiento. La inmunoreactividad del GluR3 sérico se elevó espontáneamente durante las 4 semanas posteriores y la paciente se deterioró clínicamente pero tenía respuestas transitorias al repetir el curso del tratamiento. Los reportes más recientes indican que el inmunoreactividad del GluR3 sérico es una característica de los síndromes epilépticos y no específica de la encefalitis de Rasmussen, pero otros autoanticuerpos cerebrales se han identificado en pacientes con encefalitis de Rasmussen. Los parámetros clínicos y del EEG de la epileptogénesis disminuyeron transitoriamente con TPE en otros dos pacientes. Los cursos mensuales de plasma de inmunoadsorción usando la proteína estafilocócica A disminuyeron la frecuencia de las convulsiones y detuvieron el deterioro cognitivo en una joven de 16 años de edad con anticuerpos anti-GluR3 IgG durante un período de 2 años y controlaron el estatus epiléptico en una mujer de 20 años. A pesar de la escasez de reportes clínicos, un estudio concertado en inmunoterapia, incluyendo la aféresis, para controlar las convulsiones, mitigar el deterioro funcional y retardar la necesidad de hemisferectomía podría considerarse en pacientes con encefalitis de Rasmussen.

Notas técnicas

La evaluación neuropsicológica puede ser útil en la evaluación de pacientes con enfermedad lentamente progresiva para determinar si la TPE es efectiva en posponer el tratamiento quirúrgico. El tratamiento con proteína A de columna no se ha comparado directamente a la TPE. Un curso inicial de TPE puede seguirse con 2 días de inmunoglobulina intravenosa 1 g/kg. Podrá adoptarse un enfoque similar en cursos posteriores de ser evidente un efecto clínico saludable. Nota: Desde diciembre de 2006, los dispositivos usados para llevar a cabo la aféresis de inmuoadsorción con proteína A no están disponibles comercialmente en los Estados Unidos.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV; IA: 1,5 – 2 TPV
Líquido de reemplazo: TPE: albúmina; IA: NA

Frecuencia: TPE: 3 – 6 TPE durante 6 a 12 días, repita el procedimiento mensualmente; Horario alternante: TPE semanal; IA: 1 – 3, repetir cada mes

Duración y suspensión/número de procedimientos

Después de un tratamiento inicial, pueden realizarse cursos posteriores de TPE (con o sin IgIV) a intervalos de 1 a 2 semanas o hasta 2 ó 3 meses como se requieran empíricamente para mantener la estabilidad clínica y evitar o retrasar la hemisferectomía. El uso de medicamentos inmunodepresores puede aumentar el intervalo entre cursos. El tratamiento quirúrgico se ofrece para el manejo de los pacientes que exhiben deterioro funcional o cognitivo o convulsiones difíciles de tratar a pesar del tratamiento inmunomodulador intensivo.

Referencias [47, 245–256]

* Hasta el 14 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos encefalitis de Rasmussen y aféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

POLIRRADICULONEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

Incidencia: 1–2/100.000	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 1B	Categoría I
# de pacientes reportados*: >300	ECA 3 (67)	CT 0	CS 31 (1009)
			CR 31 (32)

Descripción de la enfermedad

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) se caracteriza por debilidad muscular simétrica proximal y distal, con o sin adormecimiento, que progresa y presenta recaídas durante dos o más meses. El deterioro neurológico incluye disminución de la sensibilidad y disminución o ausencia de reflejos. Las proteínas del líquido cerebroespinal se encuentran elevadas y hay evidencia de desmielinización presente en las pruebas electrofisiológicas. La CIDP puede ocurrir junto con otras enfermedades como el VIH y la diabetes. Los pacientes con gammopatías monoclonales pueden presentar resultados similares (ver hoja informativa sobre polineuropatías paraproteínemicas). La CIDP es distinta al síndrome de Guillain-Barre (AIDP) en que es una enfermedad crónica y no aguda (ver hoja informativa sobre AIDP). Puede tener presentaciones clínicas similares a las neuropatías heredada, paraneoplásica y tóxica y neuropatías asociadas con deficiencia nutricional, porfiria o enfermedad crítica.

Manejo/tratamiento actual

Los corticosteroides, la TPE e IgIV ofrecen resultados similares de tratamiento en estudios controlados; por lo tanto la opción a escoger entre ellas se basa en costos, disponibilidad y los efectos secundarios. Los tratamientos deben iniciarse temprano para detener la desmielinización inflamatoria y prevenir la degeneración axonal secundaria y por lo tanto una discapacidad permanente. Los individuos pueden diferir en la respuesta a cualquiera de estas modalidades. La respuesta terapéutica se mide por la mejoría o estabilización de los síntomas neurológicos, momento en el cual el tratamiento se puede reducir o discontinuar. 60 a 80% responden al tratamiento inicial pero el pronóstico a largo plazo varía. El tratamiento de mantenimiento, incluyendo continuar con esteroides, TPE periódica o infusiones repetidas de inmunoglobulina intravenosa, es generalmente necesario porque la discontinuación del tratamiento puede ir seguida de una recaída. El tratamiento de mantenimiento lo determinan los síntomas y el examen clínico del paciente. Los tratamientos secundarios incluyen rituximab, ciclosporina, interferón, azatioprina, ciclofosfamida y otros tratamientos inmunosupresores que pueden utilizarse conjuntamente con medicamentos inmunomoduladores. Los estudios a largo plazo de pacientes con CIDP tratados con IgIV, esteroides, o TPE demostraron que el 39% requiere tratamiento inmunomodulador continuo (29% esteroides, 5% IGIV, 5% TPE) y 26% tuvieron remisión completa, 61% remisión parcial (podían caminar), y el 13% tuvieron discapacidad grave (incapaz de caminar) (*Kuwabara*).

Justificación para la aféresis terapéutica

La presunta etiología de la CIDP es el ataque autoinmune de los nervios periféricos. Se ha documentado una respuesta inmune humoral y mediada por células. Los tratamientos están dirigidas a la modulación de la respuesta inmune anormal.

En el primer estudio doble ciego, controlado por simulación, los pacientes que recibieron TPE (promedio 47 mL/kg de recambio de plasma) versus plasmaféresis simulada dos veces a la semana durante 3 semanas demostraron una mejoría significativa (*Dyck*). En un estudio cruzado doble ciego aleatorizado, los pacientes recibieron 10 TPE (40-50 mL/kg de recambio de plasma) o procedimientos simulados de plasmaféresis durante 4 semanas, seguido de un período de dejuague de 5 semanas y luego diez sesiones del procedimiento alternante durante 4 semanas (*Hahn*): 80% tuvieron una mejora considerable de su función neurológica, de estos 66% recayeron en 1 a 2 semanas, pero respondieron a TPE continua. En un estudio cruzado aleatorizado de TPE (dos veces por semana durante 3 semanas seguido de una vez por semana durante 3 semanas) versus inmunoglobulina intravenosa (0,4 g/kg una vez por semana durante 3 semanas seguido de 0,2 g/kg una vez por semana durante 3 semanas), tanto la TPE como la IgIV produjeron una mejoría significativa, pero no hubo ninguna diferencia significativa entre los dos tratamientos (*Dyck*).

Notas técnicas

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV
Líquido de reemplazo: albúmina

Frecuencia: 2-3/semana hasta mejoría

Duración y suspensión/número de procedimientos

La TPE proporciona beneficios a corto plazo pero puede ocurrir deterioro rápido posteriormente. Esto puede requerir tratamiento de mantenimiento, con TPE u otros tratamientos inmunomoduladores, que se deben adaptar a cada paciente. La

46 Schwartz y otros.

frecuencia de TPE de mantenimiento puede variar desde semanal hasta mensual según sea necesario para controlar los síntomas.

Referencias [257–266]

* Hasta el 20 de abril de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y recambio de plasma y plasmaféresis para artículos publicados en el inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

INHIBIDORES DE FACTORES DE COAGULACIÓN

Incidencia: Pacientes de hemofilia: 20–30%; Pacientes con hemofilia B: 3–5%; espontánea Inhibidores FVIII: 0,2–1 / 1.000.000	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Alloanticuerpo	TPE	Grado 2C	IV
	Alloanticuerpo	IA	Grado 2B	III
	Autoanticuerpo	TPE	Grado 2C	III
	Autoanticuerpo	IA	Grado 1C	III
# de pacientes reportados*: 100–300				
	ECA	CT	CS	CR
TPE	0	0	7 (83)	36 (39)
IA	0	0	9 (115)	45 (64)

Descripción de la enfermedad

Los inhibidores de los factores de coagulación son anticuerpos que tienen como blanco un factor de coagulación específico y pueden llevar a hemorragias al alterar la capacidad de formar un coágulo estable. Los pacientes con deficiencia congénita moderada a grave del FVIII o FIX (hemofilia A y B, respectivamente) pueden producir aloanticuerpos al factor reemplazado tras el reemplazo del factor exógeno (ya sea recombinante o derivado del plasma). Esta es una de las complicaciones más graves en el tratamiento de pacientes con hemofilia porque puede evitar el reemplazo eficaz del factor. Ocurre en hasta un 20-30% de los pacientes con hemofilia A y 3-5% de los pacientes con hemofilia B. Los pacientes sin deficiencia congénita del factor también pueden producir anticuerpos inhibidores que son ya sea autoanticuerpos, aloanticuerpos xenotrópicos después de la exposición a un factor externo, o asociado con una discrasia de células plasmáticas o neoplasia mieloproliferativa (MPN). Los autoanticuerpos son generalmente contra el FVIII. Este diagnóstico raro tiene una distribución etárea bifásica (ancianos y en el período postparto) y se asocia con enfermedades autoinmunes, infecciones y neoplasias. Los aloanticuerpos xenotrópicos reactivos cruzados contra FV y protrombina (FII) se producen en los pacientes expuestos a las primeras formulaciones de pegamento o cola de fibrina hecha con derivados de bovinos. El desarrollo de anticuerpos FV también está vinculado al tratamiento con estreptomycin, cefotaxima, tacrolimus e infecciones (tuberculosis y VIH). Los pacientes con anticoagulantes lúpicos (LA) ocasionalmente pueden tener autoanticuerpos anti-FII selectivos y pueden presentar sangrado y APS concomitante. El Síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS) puede resultar de anticuerpos anti IgG o IgM que se fijan al VWF y causan un aumento en la depuración o adherencia anormal de las plaquetas. Las proteínas monoclonales también se pueden fijar a factores de coagulación lo cual lleva a una deficiencia adquirida o defectos funcionales. La deficiencia adquirida de FX se asocia con amiloidosis sistémica de cadena ligera debido a la unión selectiva del FX a las fibrillas amiloideas. En este trastorno, las mediciones de laboratorio de la función de coagulación y los niveles de actividad del FX son pobres predictores del riesgo de sangrado. La tendencia al sangrado con los inhibidores de los factores de coagulación se debe a la eliminación del factor específico por el sistema reticuloendotelial y/o a una inhibición directa de la función del factor. Los anticuerpos inhibidores específicos son cuantificados y expresados en unidades de Bethesda (BU), un análisis que emplea la mezcla del plasma sospechoso con plasma normal; < 5BU se considera un título bajo. Cuando la causa subyacente es MPN o discrasia de células plasmáticas, los estudios de laboratorio de la función de coagulación pueden no reflejar exactamente el trastorno hemostático y el riesgo de hemorragia.

Manejo/tratamiento actual

Se debe individualizar el tratamiento para los pacientes con inhibidores de la coagulación, dependiendo del diagnóstico, la presencia de sangrado y el título del inhibidor. Las opciones de tratamiento actuales para el sangrado en pacientes con inhibidores mediados por el sistema inmune incluyen dosis altas de FVIII para un inhibidor de títulos bajos (< 5BU) y factores de derivación de FVIII para inhibidores de títulos altos (> 5BU). Los factores de derivación incluyen concentrados de complejo activado de protrombina y FVIIa recombinante. Las opciones de tratamiento para la supresión de la producción del inhibidor incluyen dosis altas de corticosteroides, rituximab, ciclofosfamida, ciclosporina o altas dosis de IgIV, utilizados a menudo en combinación. La serie más grande a largo plazo del tratamiento de inhibidores adquiridos realizada por Zeitler et al encontró una tasa de remisión de 83% a 1 año usando un enfoque combinado de 5 días de IA, IgIV, inmunosupresión y FVIII. En la hemofilia A, se puede inducir la tolerancia inmunológica con infusiones diarias de FVIII. Los pacientes con inhibidores adquiridos de FV generalmente son tratados con terapia inmunosupresiva, IVIg, transfusiones de plaquetas y/o de plasma. Los pacientes con hemorragia y AVWS generalmente se manejan con desmopresina (DDAVP), agentes antifibrinolíticos, tratamiento de reemplazo de factores, FEIBA, IgIV o FVIIa recombinante. La hipoprotrombinemia (FII) asociado con los anticoagulantes lúpicos se puede tratar con concentrado de complejo de protrombina y corticosteroides. Las neoplasias mieloproliferativas y las discrasias de células plasmáticas se tratan como se mencionó anteriormente para controlar el sangrado, así como también con tratamiento definitivo del trastorno subyacente.

Justificación para la aféresis terapéutica

La remoción extracorpórea de anticuerpos con IA es más eficaz que la TPE. Las dos técnicas de IA, ninguna de las cuales está aprobada en los Estados Unidos, involucran ya sea una proteína estafilocócica fijada a la columna de sefarosa A (SPA) (Immunosorba) o una columna de anticuerpo policlonal de oveja contra la Ig humana fijada a la sefarosa (Ig-Therasorb). Los anticuerpos policlonales de oveja se fijan a todas las clases de inmunoglobulinas causando una gran disminución en los niveles de IgG. La fijación de SPA de las subclases específicas de IgG 1, 2 y 4 produce una remoción más eficaz de los anticuerpos contra los factores de coagulación, que son predominantemente IgG4. La SPA tiene otros efectos inmunes, tales como la activación del complemento y la modulación de las respuestas biológicas in vivo que se creen son responsables, al menos en parte, de su mecanismo de acción. Hay reportes y series de casos que indican que la IA puede disminuir de forma efectiva los títulos de anticuerpos, mejorar la respuesta de los hemofílicos a los factores de reemplazo y disminuir el sangrado grave en pacientes con inhibidores espontáneos, pero la respuesta clínica no se observa en todos los pacientes. Debido a que la IA requiere de equipo especial que no está ampliamente disponible y es costoso, a menudo se reserva para los pacientes con inhibidores recalcitrantes que no responden a otros tratamientos.

No existen datos para apoyar la TPE en el entorno clínico de inhibidores de los factores de coagulación específicos en hemofílicos o trastornos autoinmunes. Sin embargo, se puede considerar la TPE en pacientes con dicrasias de células plasmáticas o neoplasias mieloproliferativas que presentan sangrado y son refractarias a las intervenciones estándar, especialmente aquellas con IgM GMSI debido a la eliminación eficaz de la IgM. Un reporte describe un caso de deficiencia del FV debido a anticuerpos xenotrópicos de reacción cruzada que estaban siendo tratados con TPE antigénico, pero el efecto beneficioso no estaba claro. No se ha encontrado que la TPE sea útil en amiloidosis de cadenas ligeras con complicaciones hemorrágicas.

Notas técnicas

Para eliminar los inhibidores, las tasas de flujo de plasma son de 35–40 mL/min en Immunosorba; un tratamiento de tres volúmenes de plasma (10 L) requiere de 20 a 30 ciclos de adsorción. Debe usarse el anticoagulante en la menor cantidad posible. Estas columnas no están disponibles en los Estados Unidos.

Volumen tratado: TPE: 1 – 1,5 TPV; IA: TPV 3	Frecuencia: TPE: diario; IA: diario
Líquido de reemplazo: TPE: plasma; IA: NA	

Duración y suspensión/número de procedimientos

Para los inhibidores, diariamente hasta que pueda controlarse el sangrado con otras modalidades terapéuticas.

Referencias [95, 171, 264–282]

* Hasta el 19 de octubre de 2012 mediante PubMed y haciendo una búsqueda en MeSH de los términos deficiencia de factores de coagulación, inhibidores del factor de coagulación, inhibidores del factor VIII, inmunoadsorción, plasmaféresis y recambio de plasma para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

CRIOGLOBULINEMIA

Incidencia: Cerca del 50% de los pacientes con hepatitis C crónica	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Grave/sintomática	TPE	Grado 2A	II
	Grave/sintomática	IA	Grado 2B	
# de pacientes reportados*: 100–300				
	ECA	CT	CS	CR
TPE	1 (57)	0	20 (270)	>50
IA	1 (17)	0	1 (4)	0

Descripción de la enfermedad

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se precipitan reversiblemente por debajo de la temperatura corporal. Los agregados de crioglobulinas pueden depositarse en vasos sanguíneos pequeños y causar daños por activación del complemento y el reclutamiento de leucocitos. La mayor parte ocurre comúnmente en la piel de las extremidades inferiores debido a exposición a temperaturas más bajas. Las complicaciones en órganos blanco secundarias a la crioglobulinemia van desde ninguna a severas. La crioglobulinemia se asocia con una amplia variedad de enfermedades incluyendo trastornos linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes e infecciones virales (por ejemplo, hepatitis B y C). Estos trastornos ocasionan la proliferación de células B posiblemente debido al aumento de BAFF (factor activador de células B) o al virus de la Hepatitis C ligado a la IgG que estimula la expansión clonal. Los síntomas leves incluyen púrpura, artralgia y neuropatía sensorial. Los síntomas severos incluyen glomerulonefritis, neuropatía y vasculitis sistémica. Las crioglobulinas se clasifican en tres tipos: el tipo I consiste en las inmunoglobulinas monoclonales, generalmente debido a mieloma múltiple (IgG) o a la macroglobulinemia de Waldenstrom (IgM); el tipo II contienen IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad de factor reumatoideo generalmente debido a la infección por hepatitis C y el tipo III contienen IgG e IgM policlonal generalmente debido a una infección por hepatitis C, enfermedad autoinmune o trastornos inflamatorios. Alrededor del 80% de los individuos con crioglobulinemia mixta (tipos II y III) tienen hepatitis C. El diagnóstico de la crioglobulinemia se hace por historia clínica, hallazgos físicos, niveles de complemento bajo y detección y caracterización de crioglobulinas (incluyendo la cuantificación por criocrito)

Manejo/tratamiento actual

El manejo se basa en la severidad de los síntomas y el tratamiento del trastorno subyacente. No existe correlación entre la severidad de la enfermedad y el criocrito. Los individuos con el tipo I tienen un criocrito más alto que los individuos con el tipo II o III. Los individuos asintomáticos no requieren tratamiento de la crioglobulinemia. Los síntomas leves pueden tratarse con analgésicos y evitar el frío. En caso de enfermedad más grave se requiere dar tratamiento inmunosupresor como corticoides, ciclofosfamida y rituximab. Un reciente estudio controlado aleatorizado comparando el rituximab (dosis fija de 1 g/día en los días 0 y 14; con corticosteroides) con el tratamiento convencional (corticosteroides más azatioprina, ciclofosfamida o TPE) en pacientes con vasculitis crioglobulinémica con úlceras en la piel, glomerulonefritis o neuropatía periférica (93% con infección por el VHC) demostró mejoría superior en el brazo de rituximab. Una serie de casos grande (la Encuesta CryoVas) demostró mayor eficacia terapéutica del rituximab y corticosteroides sobre los corticosteroides solos o con agentes alquilantes en pacientes con vasculitis de la crioglobulinemia mixta no infecciosa. Además, se utilizan interferón y ribavirina para el tratamiento de la crioglobulinemia relacionada con la infección por hepatitis C. Cuando la crioglobulinemia se asocia con manifestaciones clínicas graves tales como ulceraciones de la piel, glomerulonefritis o neuropatía, puede utilizarse TPE como complemento para controlar los síntomas mediante la eliminación directa de las crioglobulinas.

Justificación para la aféresis terapéutica

La TPE elimina eficazmente las crioglobulinas. Se utiliza para una amplia variedad de manifestaciones clínicas en todos los tipos de crioglobulinemia. La TPE se ha utilizado más en crioglobulinemia activa de moderada a grave con insuficiencia renal (glomerulonefritis membranoproliferativa), neuropatía, artralgia y / o púrpura ulcerante. La TPE se puede realizar en combinación con corticosteroides o agentes citotóxicos o sola. Se ha utilizado en el manejo a corto y largo plazo. Las series y los reportes de casos sugieren una mejoría del 70 al 80% con la TPE. La filtración doble o en cascada, que separa el plasma de la sangre entera en el primer filtro y elimina las proteínas de alto peso molecular en el segundo filtro (por ejemplo la IgM), también se ha utilizado para tratar la crioglobulinemia. Otra modalidad de aféresis utilizada en esta enfermedad es la criofiltración o crioglobulinaféresis, que enfría el plasma en un circuito extracorpóreo, continuamente o en un procedimiento de 2 pasos para eliminar las crioglobulinas. El plasma restante se calienta a la temperatura corporal antes de regresarlo al paciente. La criofiltración es menos eficiente para eliminar crioglobulinas que la DFPP. Un estudio controlado aleatorizado se realizó en pacientes con crioglobulinemia asociada con hepatitis C que no habían respondido a los fármacos convencionales usados previamente. Primero los pacientes recibieron 12 semanas de tratamiento médico y luego otras 12 semanas de tratamiento médico (inmunosupresores y antivirales) con o sin aféresis

50 Schwartz y otros.

con inmunoadsorción (IA con sulfato de dextrano [Selsorb], 3 veces por semana, procesando 45 mL/kg por 12 semanas o menos si los síntomas se resolvían). Se demostró estadísticamente una mayor mejoría clínica con el uso de IA (80% frente a 33%) cuando se evaluó la respuesta usando un sistema de puntuación anteriormente publicado que asigna puntos por cada órgano involucrado y refleja la severidad de la afectación. En otro estudio controlado aleatorizado en pacientes con crioglobulinemia mixta grave o vasculitis crioglobulinémica, sobre todo debido a una infección por VHC, sujetos recibieron el tratamiento estándar (TPE, glucocorticoides o azatioprina/ciclofosfamida) o rituximab. El resultado primario fue la supervivencia al tratamiento a los 6 meses, que fue 71,4% para el grupo de rituximab y 3,5% para el grupo sin rituximab. Además, los pacientes que recibieron rituximab tuvieron una mejoría en la actividad de la enfermedad (Puntuación de Birmingham de la actividad de la vasculitis). Por lo tanto, el rituximab puede ser un tratamiento superior de primera línea para la enfermedad grave.

Notas técnicas

Es prudente calentar la habitación, las líneas de extracción/retorno y líquido de reemplazo. Hay un solo reporte de casos de un paciente que recibió recambio de plasma y desarrolló insuficiencia renal aguda oligúrica debido a la infusión del plasma frío y precipitación de crioglobulina dentro de las asas capilares glomerulares. Otros casos han reportado precipitación de crioglobulina en el circuito extracorpóreo.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: cada 1-3 días

Líquido de reemplazo: albúmina, plasma

Duración y suspensión/número de procedimientos

Los reportes usan una variedad de número de tratamientos y frecuencias. Para los síntomas agudos, debe considerarse llevar a cabo de 3 a 8 procedimientos y reevaluar el beneficio clínico. La TPE puede mejorar rápidamente los síntomas agudos y servir como tratamiento de puente antes de tratar la enfermedad subyacente y reducir la producción de inmunoglobulinas con fármacos inmunosupresores. Tratamientos semanales o mensuales de mantenimiento pueden ser indicados en pacientes que inicialmente respondieron a la TPE para evitar los síntomas recurrentes. Debido a que el criocrito no es un marcador de actividad de la enfermedad, no debe utilizarse como un criterio para iniciar o interrumpir la TPE.

Referencias [118, 283–290]

* Hasta el 17 de septiembre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos crioglobulinemia y plasmaféresis, recambio del plasma e inmunoadsorción para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T; MICOSIS FUNGOIDES; SÍNDROME DE SÉZARY

Incidencia: MF: 6/1.000.000/año SS: 0,8/1.000,000/año	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	MF eritrodérmica + SS	ECP	Grado 1B	I
	MF No eritrodérmica	ECP	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
Estadio III (eritrodérmica) MF+ SS	1 (8)	4 (64)	30 (641)	1 (2)
MF no eritrodérmica	1 (8)	2 (18)	13 (91)	0

MF = Micosis fungoides; SS = Síndrome de Sézary

Descripción de la enfermedad

La micosis fungoide (MF) y su variante leucémica, el síndrome de Sézary (SS), representan el 60 y el 5% de los casos de linfoma cutáneo de células T (LCCT), respectivamente. Aunque tanto la MF como el SS involucran células T clonales (malignas) epidermotrópicas CD3+/CD4+, los estudios genéticos y expresión del perfil ARNm y los análisis inmunofenotípicos sugieren que evolucionan a través de mecanismos patológicos divergentes. La MF generalmente se presenta como parches y placas escamosas recurrentes de piel, (menos frecuentemente ocurre la eritrodermia) que pueden progresar a pápulas o nódulos, alopecia y erosiones con ganglios linfáticos e infiltración de los órganos viscerales. En comparación, el SS se presenta con eritrodermia prurítica, linfadenopatía generalizada y con $\geq 1 \times 10^9/L$ células T CD4+ circulación clonal (células de Sézary) o un cociente de células CD4+ / CD8+ > 10. El diagnóstico y estadiaje de la MF/SS se basa en un algoritmo formal que incorpora criterios clínicos, histopatológicos, moleculares e inmunopatológicos. La etapa I incluye parches y placas en la piel (IA < 10% de área de superficie corporal [BSA] y IB de 10%); la etapa II tiene ya sea linfadenopatía con infiltración patológica de células T CD4+ de grado bajo (IIA) o tumores de piel (IIB); la etapa III tiene eritrodermia generalizada (80% BSA); etapa IV incluye SS (IVA₁) o afectación ganglionar de grado alto (IVA₂) o enfermedad visceral (IVB). La etapa IA generalmente sigue un curso indolente sin acortar la expectativa de vida. Los pacientes con estadios IB y IIA tienen supervivencias promedio superior a los 10-15 años mientras que los estadios IIB, III y IV son "avanzados" con una supervivencia media de < 5 años. Se observan peores resultados en la MF de etapas más bajas cuando > 5% de los linfocitos de sangre periférica son células de Sézary (es decir, clasificación B1). Debido a que la MF y el SS avanzados y sus tratamientos se asocian con compromiso inmunológico significativo, puede ocurrir la muerte debido a complicaciones infecciosas que a menudo surgen de las lesiones de piel.

Manejo/tratamiento actual

La MF y el SS son incurables. El tratamiento está dirigido a aliviar los síntomas, mejorar la manifestaciones de la piel, controlar las complicaciones extracutáneas y minimizar la inmunosupresión. Consorcios estadounidenses y europeos han publicado una serie de recomendaciones de tratamiento basadas en consenso para LCCT, MF y SS. En general, la enfermedad limitada (IA a IIA) típicamente responde a los tratamientos dirigidos a la piel incluyendo los corticosteroides tópicos, quimioterapia, retinoides, imiquimod, fototratamiento (PUVA o UVB) y radiotratamiento local. El compromiso generalizado de piel puede tratarse con radiotratamiento total de piel con haz de electrones. Los pacientes con B₁ de Sézary que tienen compromiso hematológico, enfermedad refractaria limitada o una enfermedad más avanzada pueden beneficiarse de intensidades graduadas de tratamientos sistémicos utilizando retinoides (bexaroteno, ácido all-trans retinoico), interferones, inhibidores de histona deacetilasa (vorinostat, romidepsina), la toxina de fusión denileucina difitox, quimioterapia sistémica (metotrexato, gemcitabina, doxorubicina liposomal, pralatrexato, otros), ECP y, para los pacientes seleccionados con enfermedad refractaria progresiva, alemtuzumab o trasplante alogénico de células madre. El Consorcio de Linfoma Cutáneo de los Estados Unidos (USCLC) recomienda que un enfoque estratificado para el SS. La intervención primaria incluye tratamientos inmunomoduladores solos o combinados con ECP, bexaroteno, interferón, dosis bajas de metotrexato o denileucina difitox, con o sin tratamientos adyuvantes dirigidas a la piel. La quimioterapia sistémica se recomienda para los SS más agresivos, tomando en consideración el alemtuzumab y el trasplante de células madre para la enfermedad refractaria.

Justificación para la aféresis terapéutica

El ECP consiste en la colección de las células malignas CD4+T, su tratamiento ex vivo con 8-metoxisoralén y luz UVA y la subsiguiente reinfusión a la circulación de las células tratadas. El efecto terapéutico parece estar mediado por la estimulación in vivo de la inmunidad antitumoral a través de las interacciones de las células irradiadas apoptóticas del linfoma con células dendríticas presentadoras de antígeno. Los datos clínicos agregados del monoterapiamiento con ECP indican que las respuestas globales (OR) de la MF y SS de fase III (eritrodérmica) son aproximadamente 36% y 25%, respectivamente, con 10% de respuestas completas (CR). Entre los más de 100 pacientes reportados con LCCT incipiente que fueron tratados con ECP tasas de CR oscilaron entre 33–88% para monoterapiamiento y 30–64% cuando se combinó el ECP con tratamiento adyuvante. Un estudio retrospectivo grande reciente realizado por Raphael et al, que incluyó 98

pacientes con ya sea la fase IIIB de la MF (Eritrodermia 1 B₁) o SS que fueron tratados con ECP (mediana de 28 tratamientos) además de otro agente inmunomodulador, reportó CR y respuestas parciales (RP) en 30% y 45%, respectivamente. La duración de la respuesta excedió los 12 y 24 meses en un 69% y 26%, respectivamente. Las respuestas a ECP se han vinculado a una duración corta de la enfermedad, menor carga de células de Sézary y una respuesta temprana significativa de las lesiones de piel (es decir, > 50% regresión dentro de 6 meses). La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), el Panel de Consenso del Reino Unido y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) recomiendan considerar ECP como tratamiento de primera línea para la etapa III (eritrodérmica) o IIIB (1B₁) de la MF. Al igual que USCLC, estos grupos también recomiendan ECP como una opción de tratamiento inicial para SS con una fuerte consideración de tratamientos adyuvantes—en piel o sistémicos. ECP en combinación con otros agentes sistémicos no quimioterapéuticos puede considerarse como un método de salvamento para pacientes no sensibles o recidivantes o aquellos con una etapa temprana de la enfermedad e involucramiento hematológico B1. La ventaja de ECP es su carencia relativa de supresión inmune y menor riesgo de infecciones.

Notas técnicas

Un ciclo (dos procedimientos diarios de ECP) una o dos veces al mes produce resultados comparables a esquemas de fotoféresis más frecuentes o intensos. Para los pacientes con SS, se han recomendado dos ciclos mensuales.

Volumen tratado: producto de células mononucleares de 200–270 mL. El método de 2 procesos recoge y trata las células mononucleares obtenidas de procesar 2 TBV	Frecuencia: Dos días consecutivos (un ciclo) cada 2 a 4 semanas
Líquido de reemplazo: NA	

Duración y suspensión/número de procedimientos

El tiempo medio para una respuesta máxima al ECP es de 5 a 6 meses aunque los esquemas de combinación pueden inducir remisiones más tempranas. Algunos pacientes pueden tomar hasta 10 meses en responder. Las respuestas más rápidas a ECP se correlacionan con la durabilidad. Los pacientes deben ser monitoreados y las respuestas documentadas según las guías publicadas. Cuando la respuesta máxima se logra con ECP, puede reducirse a un ciclo cada 6 a 12 semanas con la discontinuación subsecuente si no se producen recaídas. Si recurre el MF/SS, se puede reinstaurar ECP una vez o dos veces al mes. Si no hay ninguna respuesta o progresión de la enfermedad después de 3 meses de ECP sola, se deben considerar el tratamiento de combinación u otro agente alternativo.

Referencias [291–307]

* Hasta el 03 de julio de 2012 usando Pub Med y revistas publicados en inglés utilizando la búsqueda de los términos linfoma de células T cutáneo, síndrome de Sézary, fotoquimioterapia extracorpórea y fotoféresis. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

DERMATOMIOSITS/POLIMIOSITIS

Incidencia: 1/100.000/año	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	TPE	Grado 2A	IV
	Leucocitaféresis	Grado 2A	IV
# de pacientes reportados*: < 100	ECA	CT	CS
	1 (39)	0	0

DM = dermatomiositis; PM = polimiositis

Descripción de la enfermedad

La Dermatomiositis (DM) / polimiositis (PM) son formas de miopatía inflamatoria idiopática, con importante morbilidad y mortalidad incluso con los tratamientos estándares. La debilidad muscular, generalmente insidiosa en el inicio pero que empeora con el tiempo, es característica de ambas. La gravedad es variable. Está presente una elevación de las enzimas musculares. Comparado con la PM, la DM se asocia con manifestaciones cutáneas y cáncer. Con las recientes revisiones de la clasificación de la enfermedad, menos casos se clasifican como PM. Además, las características pueden superponerse con otras enfermedades del tejido conectivo.

Manejo/tratamiento actual

El esquema terapéutico óptimo sigue siendo incierto. Comúnmente se usan tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores para mejorar las manifestaciones de la enfermedad y permitir una reducción en la dosis de corticoesteroides. La mayoría de los pacientes responden a los esteroides inicialmente. Una enfermedad recurrente o resistente puede requerir dosis más altas de esteroides, azatioprina, metotrexato, rituximab o inmunoglobulina intravenosa.

Justificación para la aféresis terapéutica

Los autoanticuerpos como ANA, anti-Ro, anti-La, anticuerpos anti-Sm, anti-ribonucleoproteína o específicos de miositis están comúnmente presentes. La DM se considera una vasculopatía mediada por anticuerpos y el complemento con deposición de complejos inmunes, incluyendo la deposición del complejo de ataque a la membrana C5b-9. En la PM, las lesiones musculares parecen estar mediadas por las células T, en las cuales las células T citotóxicas T CD8+ responden a un antígeno en las fibras musculares. En un estudio controlado aleatorizado (*Miller*), el recambio de plasma no fue más eficaz en mejorar la fuerza muscular o la capacidad funcional (aunque mejoraron los niveles séricos de las enzimas del músculo) que la aféresis simulada.

Referencias [308, 309]

* Hasta el 24 de diciembre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos dermatomiositis, polimiositis, miopatías inflamatorias y plasmaféresis, recambio de plasma.

CARDIOMIOPATÍA DILATADA

Incidencia: 36/100.000/año (EEUU)	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	NYHA II-IV	TPE	Grado 2C	III
	NYHA II-IV	AI	Grado 1B	II
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
TPE	0	0	1 (8)	2 (2)
IA	3 (65)	10 (588)	14 (375)	1 (1)

NYHA = Clasificación de la New York Heart Association

Descripción de la enfermedad

La cardiomiopatía dilatada (DCM) se caracteriza por el aumento del tamaño del corazón con función sistólica ventricular deteriorada. Cincuenta por ciento de los casos no tienen una etiología y son idiopáticos (iDCM). La iDCM es una causa infrecuente de insuficiencia cardíaca congestiva, y representa el 15% de los casos de insuficiencia cardíaca en las personas mayores. Es responsable de la mitad de los trasplantes de corazón en los Estados Unidos. La patogenia de la iDCM involucra una infección viral del miocardio, factores de susceptibilidad hereditaria, variables ambientales e inmunes. Hasta en un 67% de los pacientes con iDCM, se puede detectar un genoma viral en la biopsia endomiocárdica y 80% tienen autoanticuerpos cardíacos.

Manejo/tratamiento actual

La iDCM se trata con inhibidores de la conversión de la angiotensina, bloqueadores del receptor de la angiotensina, diuréticos, digitálicos, β -bloqueadores, antagonistas de la aldosterona y antagonistas de la vitamina K. El manejo quirúrgico incluye la colocación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) y el tratamiento definitivo es el trasplante cardíaco.

Justificación para la aféresis terapéutica

Los autoanticuerpos a los antígenos del miocardio están presentes en la mayoría de los pacientes. Estos pueden producir lisis, disminuir la contractilidad y alterar el transporte de calcio de los cardiomiocitos en pruebas biológicas con ratas. La inmunización de conejos con el dominio extracelular del receptor

β -1 adrenérgico y transferencia pasiva de anticuerpos anti-troponina I en los ratones produce evidencia morfológica y clínica de iDCM. Parece que los anticuerpos tienen una fijación cruzada con las dianas del antígeno y los receptores Fc sarcoplémicos e inducen apoptosis y alteran el tránsito del calcio.

Un estudio de corazones explantados demostró un aumento en las inmunoglobulinas del miocardio en iDCM pero no otras causas de miocardiopatía crónica. El tratamiento de iDCM con inmunosupresión o IgIV ha tenido resultados mixtos. En estudios y series de casos utilizando columnas de IA (es decir, anticuerpos policlonales anti humano de oveja, agarosa de la proteína A estafilocócica (SPAA), dominios extracelulares de receptores β 1-adrenérgicos recombinantes y alcohol de polivinilo triptófano) han demostrado mejoría a corto y largo plazo según estudios de ecocardiografía, monitorización invasiva, consumo de oxígeno, tolerancia al ejercicio, marcadores de estrés oxidativo, niveles de BNP y evaluaciones estandarizadas de los síntomas. La mejoría histológica incluye disminución de la expresión del HLA del miocardio, inflamación y la expresión del gen desmin. Una serie de casos con 17 pacientes encontró una disminución en los niveles de anticuerpos cardiodeprimentes en 12 meses en comparación con los valores basales. Otra serie examinó 10 pacientes y encontró aumento en las células T regulatorias, disminución de las activadas y disminución en las coestimuladoras 6 meses después del tratamiento. Se ha reportado que el mejoramiento de la función dura hasta el final del estudio de seguimiento, es decir 3–12 meses después del tratamiento. Una serie encontró mejora de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en cinco de los nueve pacientes 3 años después de un solo curso de IA. Un estudio controlado de 34 pacientes encontró una reducción persistente en los anticuerpos del receptor β 1-adrenérgico y FEVI mejorada a los 12 meses, con diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a los 5 años entre el grupo tratado (82%) y los controles pareados (41%) ($P = 0.00071$). Además del beneficio médico, el análisis económico encontró que el costo anual del tratamiento era menor para los que recibían IA a pesar del costo del tratamiento de IA. Un estudio controlado examinó los resultados en 108 pacientes con anticuerpos contra los receptores β 1-adrenérgicos sometidos a inmunoabsorción en comparación con 55 pacientes con anticuerpos que no experimentaron IA y 19 pacientes sin anticuerpos que experimentaron IA. La probabilidad de someterse a un trasplante cardíaco o estar libre de DAVI a los 5 años fue 69,4% para los que fueron sometidos a tratamiento de IA comparado con 25,4% para aquellos que no ($P < 0.05$). Los pacientes que experimentaron IA pero que carecían de los anticuerpos del receptor β 1 adrenérgico tenían un 47,4% de probabilidad de trasplante cardíaco o de estar libre de DAVI a los 5 años ($P < 0.05$).

La mayoría de estudios ha examinado a pacientes con autoanticuerpos cardíacos y algunos sólo han tratado a pacientes con anticuerpos contra los receptores β 1-adrenérgicos. Una serie encontró mejoría en todos los pacientes tratados, incluso aquellos sin

autoanticuerpos cardíacos, mientras que dos estudios controlados encontraron que sólo las personas con anticuerpos mejoraban. Uno estudio controlado examinó sólo a pacientes con anticuerpos cardíacos y encontró que sólo aquellos con anticuerpos depresores mejoraban. Esta heterogeneidad puede estar relacionada con las pruebas de autoanticuerpos que se usaron.

Se han publicado los datos de una serie de casos de 8 pacientes tratados con TPE. Cinco de los ocho pacientes demostraron una disminución de la deposición de IgG en el miocardio a los 6 meses. Una mejoría estadísticamente significativa en la FEVI y la calidad de vida, medido con evaluaciones estandarizadas de síntomas, se observó a los 3 y 6 meses. También se encontró que la TPE era eficaz en dos pacientes con anticuerpos de receptores β 1-adrenérgicos tratados con TPE debido a la falta de columnas disponibles de IA (un adulto) y excesivo volumen extracorpórea del dispositivo de IA (un niño) Además de la presencia de anticuerpos cardiodepresores, otros factores asociados con la respuesta al tratamiento incluyen una duración de la enfermedad, la presencia de polimorfismos de baja afinidad a la inmunoglobulina de los receptores Fc γ IIa y mayor deterioro de la función ventricular izquierda.

Notas técnicas

Los estudios han examinado sólo a pacientes que han tenido síntomas durante > 6 meses con un manejo médico óptimo. Los pacientes con iDCM debido a anomalías citoesqueléticas heredadas no han sido tratados y no se esperaría que respondan. En los estudios se usaron inmunoglobulinas anti-humana de ovejas, SPAA y columnas del dominio extracelular de receptores β 1-adrenérgicos. La comparación de estos encontró que SPAA era menos eficaz debido a una menor afinidad por anticuerpos IgG3 patógenos. Los protocolos modificados de SPAA con remoción mejorada de la IgG3 fueron eficaces. Una comparación retrospectiva entre los protocolos modificados de SPAA y los protocolos que usaron columnas de dominio extracelular de receptores β 1-adrenérgicos recombinante encontraron una respuesta equivalente en el tratamiento. Un análisis que comparó los resultados en los pacientes con anticuerpos anti- receptores β 1-adrenérgicos usando inmunoadsorción específica versus la eliminación inespecífica de anticuerpos no encontró diferencias en los resultados o respuestas entre las tres columnas de IA examinadas (SPAA, columna del dominio extracelular de receptores β 1-adrenérgicos recombinantes y la columna de inmunoglobulina fijadora de péptido). La IgIV (0,5 g/kg) se administró después del último tratamiento de aféresis en la mayoría de los estudios del IA y los casos series del TPE.

Volumen tratado: TPE: 1 – 1,5 TPV; IA: 2,5 – 5 L dependiendo de la saturación y regeneración de las características de la columna.

Frecuencia: TPE: cinco tratamientos diariamente o cada tercer día; IA: varios esquemas, generalmente 5 tratamientos diarios o cada dos días

Líquido de reemplazo: TPE: albúmina; IA: NA

Duración y suspensión/número de procedimientos

Un estudio IA comparando el tratamiento de un solo curso durante 5 días consecutivos versus 4 **CURSOS** durante 5 días consecutivos repetido cada cuatro semanas no logró demostrar diferencias en FEVI a los 3 y 6 meses entre los dos esquemas de tratamiento. Se ha reportado que los IA y TPE repetidos son efectivos en los pacientes que experimentan un aumento en los títulos de los anticuerpos del receptor β 1 adrenérgico y/o empeoramiento del FEVI.

Referencias [310–348]

* Hasta el 21 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos **miocardiopatía dilatada** y recambio de plasma o plasmaféresis o técnica inmunoadsorbente o inmunoadsorbente o inmunoadsorción para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales. Esta hoja informativa incluye abstractos en el resumen de los reportes publicados y los considera al determinar el grado de recomendación y categoría.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Incidencia:	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
Heterocigotos: 200/100.000/año	Homocigotos ⁺	aféresis de LDL	Grado 1A	I
Homocigotos: 1/1.000.000/año	Heterocigotos	aféresis de LDL	Grado 1A	II
	Homocigotos con pequeño volumen de sangre ⁺⁺	TPE	Grado 1C	II
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
aféresis de LDL	6 (228)	14 (277)	20 (333)	NA
TPE	0	1 (5)	14 (62)	NA

*Las indicaciones aprobadas varían entre países, ver notas técnicas más abajo. **En relación a las recomendaciones del fabricante de dispositivos de eliminación selectiva disponibles

Descripción de la enfermedad

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en los receptores de la apolipoproteína B (apo B) del hepatocito que produce una disminución de la eliminación hepática del LDL. La HF presenta dosis genética: los homocigotos (HM) presentan colesterol de 650–1,000 mg/dL, xantomas a partir de los 4 años de edad y la muerte debido a enfermedad coronaria cerca de los 20 años de edad. Los heterocigotos (HT) presentan colesterol de 250–550 mg/dL, xantomas antes de la edad de 20 años y aterosclerosis cerca a los 30 años.

Manejo/tratamiento actual

Los inhibidores de la reductasa HMG-CoA, las resinas fijadoras de ácidos biliares, los bloqueadores de la absorción del colesterol, el ácido nicotínico y las modificaciones en la dieta pueden reducir significativamente el colesterol. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA disminuyen el LDL en los HM y HT sólo en un 10% y 25 a 49%, respectivamente. La enfermedad progresiva que no responde requiere de un tratamiento agresivo tal como derivación distal del íleo, derivación portocava y trasplante de hígado. La TPE se usó por primera vez en 1975 y ha tenido un desarrollo subsecuente en los sistemas de remoción selectiva para evitar la pérdida de los componentes plasmáticos beneficiosos.

Justificación para la aféresis terapéutica

Un solo tratamiento reduce los niveles de colesterol LDL por un 65–70%. Los efectos a corto plazo incluyen mejoramiento del flujo sanguíneo miocárdico y periférico así como la función endotelial. La LDL aféresis también altera la distribución de la subclase aterogénica del LDL, disminuye la apolipoproteína E4 y disminuye la expresión de la molécula de adhesión (VCAM-1, E-selectina y ICAM-1). Debido a un aumento lento en la LDL después del tratamiento (1-2 semanas), el colesterol promediado en tiempo se reduce con tratamientos repetidos. Los estudios angiográficos, ultrasonográficos y las TAC a largo plazo han demostrado la estabilización o regresión de las estenosis coronarias, ensanchamiento del diámetro de la arteria coronaria, disminución en el área de la placa y disminución de la calcificación de la placa. Estudios de resultados a largo plazo han demostrado reducciones significativas en los eventos coronarios.

Notas técnicas

Existen seis sistemas de remoción selectiva disponibles. Ellos son: (1) inmunoadsorción: las columnas contienen anticuerpos de oveja anti-apo-B fijados a matriz (2) columnas de sulfato de dextrano: remueven las lipoproteínas apo-B del plasma por interacción electrostática, (3) precipitación de LDL extracorpórea con heparina (HELP): precipita la apo-B, en el presencia de heparina y un pH bajo, (4) adsorción directa de lipoproteínas mediante hemoperfusión: remueve la lipoproteína apo-B de la sangre completa a través de interacciones electrostática con cuentas de poliacrilamida revestidas de poliacrilato, (5): columnas de celulosa de sulfato de dextrano: mismo mecanismo que la columna (2) pero trata la sangre completa y (6) filtración con membrana diferencial: filtra el LDL del plasma. Todos producen una reducción del colesterol y efectos secundarios equivalentes. En la actualidad, la adsorción de plasma con sulfato de dextrano y el sistema HELP están aprobados por la FDA.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) están contraindicados en pacientes que se van a someter a una aféresis basada en la de adsorción del LDL. Las columnas funcionan como una superficie para la generación de caliceína plasmática, que convierte al bradixinógeno en bradixinina. La inactivación de la quinasa II de la bradixinina se previene por inhibición de la ECA lo cual resulta en el efecto sin oposición de la bradiquinina: hipotensión y rubor. Esto no se observa con el sistema HELP. Se ha encontrado que algunos sistemas de LDL aféresis ocasionan la eliminación significativa de vitamina B12, transferrina y ferritina, lo cual puede causar anemia. Pudiera ser necesario administrar suplementos de hierro y vitamina B12. El objetivo es reducir el colesterol total promediado en tiempo por > 50% y el LDL por > 60% en relación al valor de base. El colesterol promediado en tiempo puede calcularse de la siguiente forma: $C_{media} = C_{min} + K(C_{max} - C_{min})$ donde

C_{media} = colesterol promediado en tiempo, C_{min} = el nivel de colesterol inmediatamente después de la aféresis, K = el coeficiente de rebote, y C_{max} = el nivel de colesterol inmediatamente antes del tratamiento. Se ha determinado que los valores de K para la HF HM y HT son de 0,65 y 0,71, respectivamente. Para lograrlos, se debe lograr una reducción del colesterol total, de > 65% o de la LDL de > 70% con cada procedimiento. Se han publicado numerosos criterios para el tratamiento de pacientes. Los criterios según la FDA son: (1) HM funcional con LDL > 500 mg/dL (> 13 mmol/L), (2) HT funcional sin enfermedad cardiovascular conocida pero LDL > 300 mg/dL (> 7,8 mmol/L), (3) HT funcional con enfermedad cardiovascular conocida y LDL > 200 mg/dL (> 5,2 mmol/L).

El Panel Internacional para el Manejo de FH (España) tiene las siguientes indicaciones: (1) HF HM y (2) HT con enfermedad coronaria sintomática en la cual el LDL es > 4,2 mmol/L (162 mg/dL) o disminuye por < 40% a pesar del máximo manejo médico. Los criterios del Comité Federal Alemán de Médicos y los Fondos de Seguros de Salud son: (1) HF y (2) pacientes con hipercolesterolemia grave en los cuales el tratamiento dietético y farmacológico máximo durante > 1 año no han logrado reducir el colesterol satisfactoriamente. Los criterios de Heart-UK son: (1) HF HM en la cual el LDL se reduce en < 50% o > 9 mmol/L (348 mg/dL) con tratamiento farmacológico, (2) HF HT o "malos antecedentes familiares" con evidencia objetiva de progresión de la enfermedad coronaria y LDL > 5,0 mmol/L (193 mg/dL) o reducciones de < 40% a pesar de la farmacoterapia y (3) arteriopatía coronaria progresiva, hipercolesterolemia grave y Lp(a) > 60 mg/dL (> 3,3 mmol/L) donde el LDL persiste elevado a pesar de la farmacoterapia (ver hoja informativa de Hiperlipoproteinemia por lipoproteína (a). Durante el embarazo, los niveles de LDL en las mujeres afectadas por HF pueden elevarse a niveles extremos (1000 mg/dL (55 mmol/L)) que pueden comprometer la perfusión uteroplacentaria. Ha habido reportes de casos del uso de LDL aféresis para permitir la finalización exitosa de embarazo. La TPE es eficaz pero la disponibilidad de los sistemas de remoción selectiva y su eficacia superior en la remoción del colesterol hace que su uso sea infrecuente. La TPE pudiera ser la única opción en niños pequeños donde el volumen extracorpóreo de los sistemas de eliminación selectiva es demasiado grande. Se ha recomendado que la aféresis se inicie a los 6 o 7 años para evitar la estenosis aórtica que pueden ocurrir en la HF homocigótica.

Volumen tratado: LDL aféresis: varía según el dispositivo; TPE: 1 – 1,5 TPV	Frecuencia: Ajustada para reducir el colesterol LDL promediado en tiempo por $\geq 60\%$, generalmente una vez cada 1 a 2 semanas.
Líquido de reemplazo: LDL aféresis: NA; TPE: albúmina	

Duración y suspensión/número de procedimientos

El tratamiento se continúa indefinidamente, ajustado para mantener el colesterol promediado en tiempo, como se describió.

Referencias [349–466]

* Hasta el 21 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos hipercolesterolemia y aféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

Incidencia: GEFS: 7/1.000.000	Condición Recurrente en el riñón trasplantado	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 1B	Categoría I
# de pacientes reportados*: 100–300	ECA 0	CT 3 (48)	CS 48 (217)	CR 14 (16)

GEFS = glomeruloesclerosis focal segmentaria

Descripción de la enfermedad

En lugar de ser un diagnóstico específico, la GEFS es un hallazgo histológico característico que se encuentra en biopsias de riñón que se caracteriza por áreas de esclerosis focalizadas de algunos glomérulos adyacentes a otros glomérulos que permanecen intactos. Se han descrito varias variantes histológicas de la GEFS (celular, colapsante, lesión de punta, perihilar, y otras no específicas). Las variantes de la GEFS parecieran tener diferentes presentaciones clínicas y respuestas al tratamiento, pero la lesión del podocito y la depleción son los mediadores centrales de todas las GEFS. Aproximadamente el 80% de los casos GEFS son primarios (idiopáticos). Las causas de la GEFS secundaria incluyen mutaciones familiares o genéticas en genes específicos de los podocitos, inducida por fármacos y respuesta adaptativa hemodinámica. Se postula que la GEFS primaria o idiopática es el resultado de un factor de plasma de origen desconocido que lesiona la barrera de filtración o aumenta la permeabilidad glomerular y está presente en algunos pero no en todos los pacientes con GEFS. Esta hipótesis se basa en la observación de que la GEFS puede reaparecer en un aloinjerto de riñón. En un estudio, la mayoría de los niños con el factor de permeabilidad tenían recurrencia de la GEFS. Se espera que la mayoría de los pacientes con GEFS desarrollen ERT dentro de 3 a 7 años, haciendo que el trasplante sea una opción deseable para evitar la diálisis de por vida. Lamentablemente, hasta un 40% de los pacientes trasplantados experimentarán una recidiva en el aloinjerto renal. La GEFS idiopática presenta un alto riesgo de recurrencia postrasplante. Hay estudios clínicos que sugieren que existen otros factores de riesgo para la recurrencia de la GEFS como lo son la edad (6 a 15 años), corta duración de la enfermedad en el riñón nativo (< 3 años), historia de recurrencia con trasplante de riñón previo, proteinuria abundante en el período previo al trasplante, nefrectomía bilateral de riñones nativos, no ser de raza negra, y tener un riñón de un donante vivo. Existen resultados contradictorios en cuanto al género como un factor de riesgo de recurrencia. La recurrencia de la GEFS puede ocurrir tan tempranamente como unas pocas horas después del trasplante y tan tardíamente como dos años postrasplante. El diagnóstico de la GEFS en el riñón trasplantado es histológico o cuando la proteinuria de rango nefrótico se desarrolla en el período postoperatorio en pacientes con antecedentes de GEFS en el riñón nativo o en un aloinjerto previo. También se puede sospechar GEFS cuando los pacientes con una historia de GEFS tienen una proteinuria menos grave pero persistente (>0,5 g / día) durante los primeros 10 días después del trasplante. Si no se trata, la GEFS finalmente lleva a la pérdida permanente del injerto en meses. Los pacientes que pierden sus injertos por GEFS recurrente tienen > 80% de probabilidad de desarrollar la misma lesión en los riñones trasplantados posteriormente.

Manejo/tratamiento actual

El objetivo principal del tratamiento de la GEFS es lograr una remisión completa o parcial de la proteinuria y prevenir la pérdida prematura del aloinjerto. Para la GEFS secundaria, debe tratarse la causa subyacente siempre que sea posible. Los pacientes con GEFS primaria con proteinuria > 3g/día no se benefician de la TPE y deberían ser candidatos para usar corticosteroides, que sigue siendo la base del tratamiento. Aunque el uso de la TPE para tratar la GEFS en riñones nativos ha sido decepcionante, las GEFS recurrentes a menudo responden a una combinación de TPE, altas dosis de corticosteroides, ciclosporina A u otro inmunosupresor como el tacrolimus, ciclofosfamida, y/o un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARB) o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Más recientemente, también se han usado rituximab, IgIV y micofenolato mofetil junto con la TPE.

Justificación para la aféresis terapéutica

Los pacientes con GEFS parecieran tener un "factor de permeabilidad" mal definido, probablemente una glicoproteína de peso molecular entre 30-50 kDa capaz de inducir una fuga profunda de albúmina cuando se incuban con glomérulos aislados de rata. Se ha demostrado que la TPE remueve este factor y la disminución en su concentración plasmática coincide con una mejoría de la proteinuria. Las TPE previas al trasplante parece prevenir o retrasar la recurrencia en pacientes a alto riesgo (*McCarthy*). Más comúnmente, la TPE se inicia una vez que se diagnostica la recurrencia. El número de tratamientos necesarios para controlar la proteinuria, el marcador sustituto de la GEFS, es variable y puede llegar a ser hasta de docenas de tratamientos. García et al trataron a 9 niños con 10 sesiones de TPE más altas dosis de ciclosporina, micofenolato mofetil y prednisona, comenzando en menos de 48 horas después del diagnóstico de la proteinuria y reportaron unas tasas de remisión total de 55% y parcial de 12% en comparación con ninguna remisión entre

5 niños que no recibieron la TPE. En un estudio en adultos en Francia, 8 de los 9 pacientes lograron una remisión parcial o completa de la proteinuria con TPE pero aun así 5 perdieron sus injertos debido a recaída de la GEFS. Los autores concluyeron que el beneficio de la TPE es transitorio, especialmente si se da como el único inmunosupresor. Valdivia et al trataron a 7 adultos con GEFS recurrente con 17 sesiones de TPE con intercambio de un volumen fijo de 2,5 L y reportaron que todos los pacientes tenían injertos funcionales en un promedio de 10 meses de seguimiento. Sener et al reportaron el caso de 4 adultos tratados con 9 a 15 sesiones de TPE y micofenolato mofetilo que tenían la función renal preservada hasta 34 meses después del trasplante. Un estudio retrospectivo reciente de adultos con GEFS por Moroni et al sugirió que la TPE y los IECA producen remisión ya sea completa o parcial de la proteinuria en 80% de los pacientes al final del tratamiento. Tsagalis et al reportaron la remisión completa del 50% y remisión parcial del 50% en 4 pacientes con GEFS recurrente tratados con una combinación de TPE y rituximab. Otro estudio por Canaud et al reportó una remisión completa del 90% en 19 pacientes con GEFS recurrente tratados con altas dosis de esteroides, ciclosporina intravenosa seguida de ciclosporina oral y un curso intensivo y prolongado de TPE en comparación con la tasa de remisión de 27% en 19 pacientes en el control histórico. Algunos pacientes con GEFS recurrente se han tratado con éxito parcial con una combinación de TPE e IA con columnas de proteína A estafilocócica.

Notas técnicas

El acceso vascular se puede obtener a través de fístulas arteriovenosas o injertos vasculares utilizados para la diálisis.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: todos los días o cada dos días

Líquido de reemplazo: albúmina, plasma

Duración y suspensión/número de procedimientos

Un abordaje es comenzar con 3 TPE diarios seguido de al menos seis TPE adicionales en las dos semanas subsiguientes, con un mínimo de nueve procedimientos. Otro abordaje reportado es el tratamiento con TPE intensivo y de mantenimiento que incluye el siguiente esquema: tres cada semana durante las primeras 3 semanas, seguida de dos TPE por semana durante 3 semanas, un TPE por semana hasta el mes 3, 2 TPE por mes hasta el mes 5 y una vez al mes hasta el mes 9, pero con tratamiento inmunosupresor concomitante. Generalmente la proteinuria así como la creatinina disminuyen gradualmente mientras el paciente recibe tratamiento con TPE, en aquellos pacientes que mostraron una disminución de la depuración renal al ser diagnosticados con recurrencia de la GEFS. La reducción en el número de tratamientos debe ser decidido caso por caso y es guiado por el grado de proteinuria. Sincronización de la respuesta clínica es muy variable y abolición completa de proteinuria puede tomar de semanas a meses. Algunos pacientes requieren esquemas de TPE semanales o mensuales a largo plazo para prevenir la reaparición de la proteinuria. No hay parámetros clínicos o de laboratorio que predigan la probabilidad de éxito con TPE. Aunque no se ha estudiado el momento óptimo de iniciar la TPE, es recomendable instituir TPE tan pronto como se diagnostica GEFS recurrente, con la meta de detener el proceso y mantener la función renal.

Referencias [467–495]

* Hasta el 12 de enero de 2013 mediante PubMed y revistas publicadas en inglés mediante la búsqueda de los términos GEFS, GEFS recurrente, plasmaféresis y TPE.

Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ENFERMEDAD INJERTO VERSUS HUÉSPED

Incidencia: GVHD Grado II – IV aguda: 10–60% GVHD moderada a crónica grave : 6–80%	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Cutánea (crónica)	ECP	Grado IB	II
	Cutánea (aguda)	ECP	Grado 1C	II
	No cutánea	ECP	Grado 2B	III
# de pacientes reportados*: >300	ECA	CT	CS	CR
Crónica cutánea	1 (95)	0	0	0
Cutánea aguda y crónica + no cutánea	0	2 (41)	44 (944)	9 (13)

GVHD = enfermedad huésped versus injerto

Descripción de la enfermedad

La enfermedad de injerto - versus - huésped (GVHD) después de un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (TCMH) se clasifica en aguda (GVHDA), crónica (GVHDc) o un síndrome de superposición. La GVHDA o "clásica" se presenta a los < 100 días del TCMH y se manifiesta como lesión tisular inflamatoria y necrosis con exantema, descamación; inflamación gastrointestinal (GI) de las células epiteliales del tracto y denudación con o sin daño colangiohepático e ictericia colestásica. La GVHDA de inicio "tardío", la cual ocurre, recurre o persiste a más de 100 días post trasplante, tiene manifestaciones típicas de la GVHDA sin características diagnósticas clínicas o histológicas del GVHDc. La GVHDc clásica afecta la piel, el tracto GI, el hígado, los pulmones, la orofaringe, los ojos, el tracto genital y/o el sistema musculoesquelético en ausencia de características de GVHDA. El "síndrome de superposición" es la presencia simultánea de la GVHDA con características distintivas o diagnósticas de la GVHDc. La GVHD aguda resulta de la activación de las células T del donante por las células presentadoras de antígeno del huésped (APC), que lleva a una lesión tisular mediada por células T y citoquinas. La GVHD crónica se debe a una desregulación de las células T alo - o autorreactivas, células B, APC y células natural killer (NK) que lleva a la fibrosis, inflamación, esclerosis y atrofia de los tejidos afectados. Se han desarrollado puntuaciones detalladas de evaluación clínica y gravedad para calificar sistemáticamente los sub-tipos de GVHD. La GVHD severa que no responde al tratamiento conlleva un alto riesgo de mortalidad o morbilidad grave debido a complicaciones de los órganos blanco y/o infecciones.

Manejo/tratamiento actual

GVHD aguda Grados II y IV se trata de rutina con un inhibidor de la calcineurina, corticoesteroides sistémicos y, para la enfermedad GI, corticoesteroides orales no reabsorbibles. Aproximadamente el 50% de los pacientes no responden completamente y pueden evolucionar al síndrome de superposición. La globulina antitimocítica, los anticuerpos anti-T cells o anti-citoquina, micofenolato mofetilo, sirolimus, pentostatina, células mesenquimales del estroma y ECP son opciones de tratamiento de salvamento. La GVHDc moderada a grave también se maneja con agentes inmunosupresores sistémicos, que incluyen corticoesteroides, inhibidores de la calcineurina, micofenolato mofetil y/o sirolimus junto con medidas tópicas locales, según se considere apropiado. Los tratamientos para la GVHDc refractaria a los esteroides o extensiva dependiente de esteroides post trasplante incluyen azatioprina, pentostatina, anticuerpos monoclonales contra las células T, células B o citoquinas, células mesenquimales del estroma y ECP. La GVHD aguda o crónica persistente puede conducir a efectos secundarios graves por el uso de esteroides, complicaciones infecciosas y a disfunción de órganos blanco progresiva.

Justificación para la aféresis terapéutica

La ECP consiste en la recolección de los leucocitos de sangre periférica mediante la aféresis, la exposición extracorpórea de los leucocitos al 8-metoxisoraleno (8-MOP) seguido de la irradiación con luz ultravioleta A (UVA) y reinfusión de las células fotoactivadas. El efecto terapéutico de ECP para GVHD parece estar desencadenado por los linfocitos tratados ex vivo, los cuales sufren apoptosis y modulan una serie de respuestas inmunes in vivo. Estas incluyen: una mayor diferenciación de las células dendríticas; desregulación de las células B autorreactivas; alteraciones en subconjuntos de poblaciones de T helper y la exhibición de antígeno de linfocitos autoguiados hacia el blanco; un cambio en la producción de citoquinas de proinflamatorias a antiinflamatorias; y la generación de células T reguladoras. Se ha reportado una serie de estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos usando ECP en adultos y niños con GVHD. En general, las tasas de respuesta para GVHDA esteroide-refractaria al parecer van desde 52–100%; con respuestas en la piel, tracto gastrointestinal e hígado desde el 66–100%, 40–83% y 27–71%, respectivamente. Frecuentemente se han reportado respuestas completas y mejoría en la supervivencia en las cohortes GVHDA; sin embargo, los resultados no aleatorizados y retrospectivos de ECP no son superiores a los resultados reportados en enfoques alternativos de salvamento para GVHDA refractaria a los esteroides. A menudo la ECP no es beneficiosa para los pacientes con GVHDA grave (Grado IV). Aproximadamente 30 a 60% del total de pacientes con GVHDc dependientes de esteroides mejoran con ECP; pero la mayoría son respuestas parciales. Un estudio observó resultados superiores para pacientes con GVHDc de superposición o

clásico en comparación con los pacientes con subtipos de GVHDA. Las manifestaciones cutáneas, orales y oculares del GVHDC responden en 30 a 100 % de los casos mientras que las complicaciones hepáticas, articulares y GI mejoran en 30 a 80%, 50% y 0 a 50%, respectivamente. Se ha reportado que la ECP también estabiliza la función pulmonar en el síndrome de bronquiolitis obliterante relacionado con GVHDC. Las respuestas máximas para la GVHDC generalmente requieren 2 a 6 meses de tratamiento. Pero aún sin mejoría en los órganos, la ECP puede ser beneficiosa como una modalidad que no requiere del uso de corticosteroides. Un único estudio aleatorizado, controlado usando ECP para la GVHDC cutánea resistente a los esteroides no observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones totales de la piel a las 12 semanas de ECP y el tratamiento de salvamento de GVHD (n = 48) comparada con el tratamiento de salvamento sola (n = 47). Sin embargo, las evaluaciones no cegadas registraron 40% de respuestas completas y parciales a las 12 semanas en el grupo tratado con ECP en comparación con 10% en el grupo no-ECP ($P < 0.001$). También se observaron mejorías más rápidas en la piel entre las semanas 12 y 24 del tratamiento con fotoféresis lo cual permitía que los corticosteroides se redujeran más rápidamente. Entre los 29 pacientes de control de este estudio que cruzaron a recibir 24 semanas de ECP por enfermedad refractaria, las respuestas objetivas se produjeron en la piel y tejidos extracutáneos en 33% y hasta un 70%, respectivamente.

Muchos grupos han publicado recientemente sus guías de práctica clínica y declaraciones de consenso para el uso de ECP para la GVHD. Colectivamente, consideran que la ECP es una opción terapéutica de segunda línea establecida para GVHDC refractaria a los esteroides, particularmente cuando está involucrada la piel. Algunos también recomiendan considerar la ECP como una modalidad de primera línea adyuvante para BOS y pacientes pediátricos seleccionados con GVHDA. El papel de la ECP para otros subgrupos de GVHD aún no se ha definido.

Notas técnicas

La ECP en individuos de más de 40 kg puede realizarse utilizando un sistema de flujo intermitente y 8-MOP aprobado para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (UVAR XTS sistema de fotoféresis; Therakos Inc. Raritan, NJ). El instrumento Cellex (Therakos) utiliza un sistema de flujo continuo que permite el tratamiento de los pacientes que pesan más de 22 kg o pacientes de menor peso utilizando una unidad de sangre para preparar el circuito antes de conectar el paciente. La heparina es el anticoagulante convencional para los instrumentos Therakos pero puede ser sustituido por ACD-A de ser necesario. Un método alternativo de dos procesos se utiliza comúnmente en Europa y para pacientes de menor peso corporal (es decir, peso < 40 kg o cuando el volumen extracorpóreo supera el 15% en cualquier momento durante la recolección o procesamiento de la sangre). Este involucra recolectar células mononucleares mediante la aféresis estándar de flujo continuo, fotoactivación de las células mononucleares utilizando una caja de luz UVA (no aprobada en los Estados Unidos) y reinfundiendo las células tratadas.

Volumen tratado: producto células mononucleares (CMN) de 200–270 mL. El método de 2 procesos recoge y trata las CMN obtenidas del procesamiento de 2 TBV.	Frecuencia: Dos días consecutivos (un ciclo) cada 1 a 2 semanas
Líquido de reemplazo: NA	

Duración y suspensión/número de procedimientos

Para la GVHDA, un ciclo semanal hasta que la enfermedad responda y luego ir reduciendo gradualmente a una semana de por medio antes de discontinuar. Para la GVHDC un ciclo semanal (o considerar quincenalmente si se trata sólo la GVHDC mucocutánea) hasta obtener respuesta o durante 8 a 12 semanas, seguido de una disminución gradual de la dosis a cada 2 a 4 semanas hasta obtener la máxima respuesta.

Referencias [296, 496–529]

* Hasta el 3 de julio de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos enfermedad injerto versus huésped, GVHD, fotoquimioterapia extracorpórea, fotoféresis—publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS, INCOMPATIBILIDAD ABO

Incidencia: 20–50% de los trasplantes con donante alogénico	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	HPC(M) Mayor	TPE	Grado 1B	II
	HPC(A) Mayor	TPE	Grado 2B	II
	HPC(A) Menor	Recambio de glóbulos rojos	Grado 2C	III

# de pacientes reportados*: >300	ECA	CT	CS	CR
TPE (Mayor)	0	0	4 (465)	10 (21)
Recambio de glóbulos rojos (Menor)	0	0	2 (24)	0

Célula madre hematopoyética (HPC), aféresis = HPC(A); HPC, médula = HPC(M); Mayor = incompatibilidad ABO Mayor; Menor = incompatibilidad ABO Menor

Descripción de la enfermedad

La incompatibilidad ABO mayor se refiere a la presencia de anticuerpos naturales en el receptor contra los antígenos de los grupos sanguíneos A y/o B del donante. Estas isoaglutininas pueden causar hemólisis aguda de los glóbulos rojos presentes en los productos HPC trasplantados. Los productos de las células progenitoras hematopoyéticas (HPC) recolectados mediante aféresis [HPC(A)] contienen una pequeña cantidad de glóbulos rojos (hematocrito de 2 a 5%) y por lo tanto los signos o síntomas de hemólisis aguda son infrecuentes, especialmente si el volumen total de glóbulos rojos incompatibles es < 20 mL. En contraste, los productos HPC de la médula ósea [HPC(M)] contienen 25 a 35% glóbulos rojos y las reacciones hemolíticas agudas son un motivo de preocupación cuando los títulos de isoaglutininas (IgG o IgM) del receptor son > 16. Los productos HPC criopreservados derivados de la sangre del cordón pueden contener > 20 mL de glóbulos rojos, pero los antígenos A y B están poco desarrollados en un recién nacido y la mayoría de los glóbulos rojos no sobreviven el proceso de congelación y descongelación. Por lo tanto, la hemólisis aguda es rara en este contexto. Después de un trasplante con una incompatibilidad de ABO mayor, el injerto de glóbulos rojos puede retrasarse en hasta 20-30% de los casos y algunos pacientes desarrollan PRCA debido a la persistencia de isoaglutininas que destruyen los precursores eritroides del donante. Cabe señalar que los títulos de isoaglutinina previos al trasplante no son predictivos del desarrollo de PRCA en este contexto. En la incompatibilidad de ABO menor, el plasma del producto HPC del donante tiene anticuerpos contra el antígeno A y/o B del receptor. Estos productos pueden inducir hemólisis aguda de los glóbulos rojos del receptor si el título de isoaglutinina del donante es alto (por ejemplo, > 128) y el volumen plasmático infundido excede los 200 mL (receptor adulto). Un riesgo adicional con la incompatibilidad de ABO menor es el desarrollo de una hemólisis aloinmune retrasada, grave y potencialmente mortal que ocurre típicamente 7-10 días después de la infusión del HPC. Este "síndrome de linfocito pasajero" (PLS por su sigla en inglés) es causado por los linfocitos B del donante que desarrollan un respuesta de anticuerpo contra los antígenos A o B recipiente. Esto sucede más comúnmente con los productos HPC(A), ya que contienen diez veces más células B que el HPC(M), en los receptores de sangre del grupo A, después de recibir injertos con reducción de células T y cuando la inmunosupresión postrasplante no incluye metotrexato.

Manejo/tratamiento actual

En la incompatibilidad mayor, una reacción hemolítica aguda a la transfusión puede evitarse mediante la remoción de los glóbulos rojos del producto HPC o la reducción de los títulos de isoaglutininas del receptor. La meta de reducir los glóbulos rojos, mediante la cual se puede incurrir en pérdidas de HPC, se basa en las guías institucionales, que generalmente limitan la infusión total de glóbulos rojos frescos del donante a 10 a 40 mL. En algunos centros europeos, la reducción de las isoaglutininas del receptor se logra mediante la infusión de glóbulos rojos del tipo del donante para adsorber anticuerpos en vivo. El enfoque más convencional es realizar TPE con el objetivo de reducir las isoaglutininas antidonante a < 32 antes del trasplante. Aunque estas intervenciones pueden evitar la hemólisis aguda, es impredecible saber si evitarán el retraso del injerto de los glóbulos rojos o si evitarán la PRCA caso por caso. El manejo de la PRCA postrasplante puede incluir cuidado de apoyo con transfusiones, altas dosis de eritropoyetina, TPE, IA, rituximab, infusiones de linfocitos del donante, descontinuar la ciclosporina, y la globulina antitrombótica. En trasplantes de incompatibilidad menor con títulos de isoaglutinina del donante > 128 y volumen plasmático del HPC > 200 mL, se lleva a cabo una reducción de plasma del producto para evitar la hemólisis de glóbulos rojos en el receptor. Una hemólisis retardada aguda, (síndrome de linfocito pasajero) generalmente es impredecible y por lo tanto se maneja de forma expectante con apoyo agresivo de transfusión o recambio de glóbulos rojos utilizando glóbulos rojos del grupo O.

Dos estudios pequeños, en un solo centro han descrito el uso profiláctico de recambio automatizado de glóbulos rojos para reducir los glóbulos rojos residuales del paciente a aproximadamente el 35% o menos antes del trasplante. Este enfoque fue beneficioso en pacientes seleccionados en quienes se pensaba había un alto riesgo de desarrollar hemólisis grave retrasada al tratar con protocolos institucionales específicos.

Justificación para la aféresis terapéutica

Para el trasplante de incompatibilidad mayor, la TPE se puede utilizar como una alternativa a la reducción de glóbulos rojos para poder disminuir las isoaglutininas anti-A y/o anti-B del receptor y evitar la manipulación del producto HPC. El objetivo final de seguridad recomendado para TPE son títulos de 16 o menos en el receptor (tanto para IgG como para IgM). Las isoaglutininas de IgM se podrán remover más efectivamente con TPE que la IgG debido a que la IgG se distribuye tanto en los compartimentos intra como extravascular. En muchos estudios, los títulos de isoaglutininas previos al trasplante no fueron predictivos del desarrollo de un retraso en el injerto o PRCA después del trasplante con incompatibilidad de ABO mayor. Sin embargo, un estudio retrospectivo de 153 pacientes de trasplante con incompatibilidad de ABO mayor y bidireccional en quienes se realizó una reducción de las isoaglutininas pretrasplante ya sea por transfusión de glóbulos rojos del tipo de incompatibilidad ABO del donante, TPE, o una combinación de los dos reportó un injerto significativamente más rápido de los glóbulos rojos ($P < 0.001$) y menos casos de PRCA entre los pacientes tratados, al compararse con los pacientes que recibieron productos en que se habían reducido los glóbulos rojos. Para aquellos pacientes en quienes se va a realizar un trasplante con incompatibilidad de ABO menor, el recambio profiláctico de glóbulos rojos puede reducir de manera significativa el número de glóbulos rojos del recipiente que sería el blanco de los PLS y la reacción transfusional hemolítica severa. La experiencia publicada sugiere que una población residual de glóbulos rojos del receptor previo al trasplante de 35% o menos puede mitigar significativamente la hemólisis retrasada en pacientes de alto riesgo. Hemólisis grave, retrasada debido a PLS se ha tratado anecdóticamente con TPE o recambio de glóbulos rojos para reducir el título de isoaglutinina rápidamente o reemplazar los glóbulos rojos del receptor con glóbulos rojos del grupo O, respectivamente.

Notas técnicas

La TPE se debe realizar antes de la infusión de un producto HPC con incompatibilidad ABO, empleando albúmina o una combinación de albúmina y plasma compatible tanto con el donante como con el receptor como líquido de reemplazo. El recambio automatizado de glóbulos rojos reemplaza 1-1.5 del volumen de glóbulos rojos del paciente con glóbulos rojos del grupo O.

Volumen tratado: TPE: 1 – 2 TPV; recambio de glóbulos rojos: 1 – 1,5 volúmenes de glóbulos rojos	Frecuencia: diaria
Líquido de reemplazo: TPE: albúmina; plasma compatible con donante y receptor ABO ; recambio de glóbulos rojos: glóbulos rojos grupo O	

Duración y suspensión/número de procedimientos

El objetivo en caso de incompatibilidad mayor es reducir los títulos de anticuerpos IgM o IgG a < 16 inmediatamente antes del trasplante de HPC. Si hay una recuperación tardía del glóbulo rojo o PRCA, la TPE se puede realizar (ver hoja informativa sobre PRCA). Para pacientes con incompatibilidad menor de alto riesgo sometidos a trasplante, se realiza el recambio de glóbulos rojos a 35% de los glóbulos rojos residuales en el huésped.

Referencias [530–539]

* Hasta el 01 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos células madre ABO incompatibles y trasplante de médula ósea, plasmaféresis, recambio de plasma, PRCA, recambio de glóbulos rojos para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

Incidencia: 3,3/1.000.000/año (<18 años); 7/1.000.000/año (niños de la comunidad europea)	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Mutaciones genéticas en el factor de complemento	TPE	Grado 2C	II
	Autoanticuerpos antiFactor H	TPE	Grado 2C	I
	Mutaciones MCP	TPE	Grado 1C	IV
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
Mutaciones genéticas en el factor de complemento autoanticuerpos antiFactor H	0	0	4 (23)	21(26)
	0	0	2 (6)	2(2)

MCP = Proteína del cofactor de membrana

Descripción de la enfermedad

El HUS se caracteriza por una tríada de anemia hemolítica microangiopática con Coombs negativo, trombocitopenia y lesión renal aguda. La forma típica del síndrome urémico hemolítico ocurre tras un pródromo de diarrea (D+) y se asocia con infecciones de *E. coli* O157: H7 E. (ver hoja informativa de HUS). Las formas atípicas del síndrome urémico hemolítico (aHUS), anteriormente conocido como D-HUS, no están relacionadas con infección y representan cerca del 10% de los casos. No está relacionado con diarrea y puede ser esporádica o familiar. El diagnóstico de aHUS se basa en (1) falta de enfermedad asociada, (2) ningún criterio para la toxina Shiga de HUS (coprocultivo negativo y PCR para la toxina de Shiga) y (3) ningún criterio de PTT (actividad de ADAMTS13 > 10%). Durante el primer año, 65% de los pacientes mueren, requieren diálisis o desarrollan lesión renal permanente (*Mache*). El aHUS tiene una prevalencia de 1 en 100.000. Cuarenta por ciento ocurre en adultos jóvenes. El evento primario en la patogenia de aHUS parece ser una lesión endotelial, que lleva a la formación de microtrombos hialinos de plaquetas y fibrina que ocluyen arteriolas y capilares.

Existen nuevas perspectivas que indican que la aHUS es causada por la activación incontrolada del sistema alternativo de complemento. La microangiopatía trombótica mediada por complemento se puede manifestar de forma similar al aHUS, pero puede tener un curso crónico, progresivo, marcado por eventos catastróficos como trombosis de la retina, infartos cerebrales o lesión renal aguda (*Mache*). Otros han reportado complicaciones del aHUS que incluyen el compromiso del hígado, pancreatitis, diarrea, hemorragia pulmonar y trombosis periférica (*Noris*). Las formas incompletas de aHUS, con características hematológicas leves o atípicas, pueden representar aproximadamente el 20% de los casos de aHUS. Ahora se conoce una lista creciente de mutaciones genéticas y polimorfismos que predisponen a aHUS, que involucran principalmente a proteínas reguladoras del complemento, y llevan a una lesión endotelial mediada por complemento. Aproximadamente el 60% de los casos de aHUS involucran a genes que codifican a los reguladores del complemento [factor H (CFH), proteína del cofactor de membrana (MCP) y el factor I (CFI)] o activadores del complemento [factor B (CFB) y C3]. Las mutaciones CFH son las más frecuentes (20-30%). Cinco por ciento de aHUS se debe a mutaciones de la trombomodulina que causan una regulación defectuosa del complemento. Se ha reportado una desregulación adquirida del complemento en 6 a 10% de los casos de aHUS debido a los autoanticuerpos contra el CFH. Las penetrancia de las formas genéticas de aHUS es alrededor de 50%. Otros pacientes pudieran presentar mutaciones del complemento que aún no se han identificado. Infección, embarazo o medicamentos pueden desencadenar la enfermedad clínica en presencia de estas mutaciones. Una historia de infecciones recurrentes por estreptococo u otros microorganismos encapsulados tales como *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae* puede sugerir una etiología familiar. El aHUS pueden presentarse con un inicio insidioso a cualquier edad, pero muchos casos se presentan en los primeros meses de vida. Se caracteriza por hipertensión acentuada, recaídas frecuentes, y enfermedad renal terminal (ERT) siendo la tasa de mortalidad del 25%. La mayoría de los casos de aHUS resultan de mutaciones en CFH y los niveles de CFI C4 son normales pero los niveles de C3 son bajos debido a una deficiencia funcional de C3 (ambos están normales en las mutaciones de MCP). En el aHUS familiar, la falta de factores del complemento funcionales provoca una activación excesiva de las vías alternativas del complemento lo cual ocasiona una lesión glomerular. Con la excepción del HUS inducido por la infección, a todos los niños con HUS se les deben realizar pruebas genéticas para medir el CFH, CFI, CFB, MCP y C3 y anti-CFH. Sin embargo, debido a que los niveles de complemento tales como C3 y las proteínas CFH pueden estar normales en muchos de los casos involucrados, no son parte de las pruebas de diagnóstico iniciales.

Manejo/tratamiento actual

Debido a que la respuesta al tratamiento es similar en pacientes con o sin una mutación genética identificada, todos los pacientes diagnosticados con aHUS deben recibir tratamiento inmediatamente. La TPE ha sido el tratamiento de primera línea para aHUS, aunque sin estudios prospectivos (*Loirat*). En contraste con las guías anteriores, ahora se recomiendan los tratamiento empírico con plasma en todas las formas de aHUS, debido a la falta de pruebas genéticas. Los pacientes con mutaciones de MCP no requieren TPE ya que el factor no circula y el tratamiento con plasma no ha mostrado influir

resultados en los pacientes (*Saland*). La respuesta clínica reportada varía dependiendo del defecto genético subyacente. En aHUS, la infusión de plasma se puede iniciar con 60–65 mL de plasma/kg/semana seguida de 20 mL de plasma kg/semana como tratamiento de mantenimiento. El Grupo Europeo, basado en el consenso de expertos, recomienda que TPE se inicie urgentemente ya que puede ser más eficaz que la infusión de plasma y hasta un 25% de los niños progresan a ERT en el primer episodio. La remisión hematológica se define como un conteo de plaquetas $> 150 \times 10^9/L$ durante 2 semanas sin signos de hemólisis.

En general, el 50 – 60% de los pacientes con aHUS mueren o progresan a ERT que requiere diálisis; algunos eventualmente son sometidos a un trasplante renal. El rituximab puede iniciarse en aHUS debido a los autoanticuerpos de CFH. Más recientemente, eculizumab, el anticuerpo monoclonal anti-C5 humanizado que bloquea la activación de la cascada del complemento terminal, se ha utilizado para el tratamiento de rescate en aHUS resistente al plasma (*Dorresteijn, Norris*). En estudios reglamentarios, el eculizumab inhibió la TMA mediada por complemento y fue eficaz en pacientes con y sin mutaciones genéticas identificadas. Tanto la FDA como la Agencia Europea de Medicamentos han agregado aHUS en pacientes pediátricos y adultos, como indicaciones para eculizumab. Hasta la fecha, los reportes indican que 24 pacientes, entre ellos 11 niños, han sido tratados con eculizumab fuera de etiqueta para episodios floridos de aHUS (*Zuber*); otros 15 casos tratados han sido reportados por las agencias europeas y la FDA. Un mejor control de la enfermedad con TPE se ha descrito en varios casos.

El trasplante de riñón puede ser necesario pero los riesgos de recurrencia del proceso de la enfermedad en el aloinjerto, con pérdida del injerto son comunes. Por lo tanto, la etiología específica se debe investigar antes del trasplante. A todos los candidatos para trasplante renal se les deben realizar pruebas genéticas, ya que los resultados del trasplante se pueden relacionar con el tipo de mutación. El riesgo de recurrencia es insignificante en pacientes con casos de aHUS secundaria a infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* (ver hoja informativa de HUS, asociada a infección), medicamentos, embarazo o aquellos con deficiencias de MCP. Por el contrario, hay un riesgo alto de recurrencia que persiste a lo largo de la vida en pacientes con deficiencias hereditarias, especialmente en mutaciones CFH y CFI. El aHUS lleva a falla del injerto renal en aproximadamente 60 a 90% de los pacientes durante el primer año. La corrección de la deficiencia de CFH o CFI y la prevención de la recurrencia de la enfermedad se pueden lograr con un trasplante combinado de hígado y riñón, ya que el CFH y CFI son principalmente de origen hepático. Sin embargo, este procedimiento se asocia con altas tasas de mortalidad, de hasta un 50% (*Saland*). Los tratamientos alternos incluyen el uso de factores de complemento purificado o inhibidores de complemento. Recientemente se describió que el eculizumab se debe usar preventivamente para evitar la recurrencia en el riñón trasplantado. (*Nester*)

Justificación para la aféresis terapéutica

El uso de TPE como tratamiento de primera línea en gran parte se basa en reportes anecdóticos. La justificación es que se puede remover efectivamente el autoanticuerpo o los reguladores de complemento mutado circulantes mientras que reemplaza los reguladores de complemento ausentes o defectuosos. A pesar de reportes contradictorios sobre su efectividad, el grupo europeo, así como otros recomiendan la TPE sobre infusión del plasma debido a potenciales beneficios terapéuticos de la TPE sin riesgo de sobrecarga de volumen o desarrollo de hipoproteinemia

Notas técnicas

Puesto que la mayoría de los pacientes afectados con aHUS son niños, es particularmente importante establecer un acceso vascular, preparar el separador con glóbulos rojos y dar suplementos de calcio.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria

Líquido de reemplazo: Plasma; albúmina (activación de T asociada a HUS)

Duración y suspensión/número de procedimientos

Ya que no existe ningún enfoque estandarizado, la duración y el plan de tratamiento de TPE para PTT se han adoptado empíricamente para tratar aHUS. El Grupo Europeo recomienda que se realice

TPE diariamente durante 5 días después de la iniciación urgente de TPE, 5 veces por semana durante 2 semanas, luego tres veces por semana durante 2 semanas con evaluación de resultados el día 33 (*Sánchez*). Estas guías no abordan continuar el tratamiento después de la falla al tratamiento inicial ni el tratamiento profiláctico continuo para los pacientes en remisión. Como se muestra en una serie de casos reciente de tres pacientes con la mutación de CFH, TPE aguda y profiláctica en los períodos pre y post trasplante renal fueron efectivos para mantener la función renal a largo plazo en riñones nativos y en el aloinjerto. La decisión de la duración del tratamiento o de discontinuar el mismo se hace con base en la respuesta del paciente y su condición.

Referencias [540–546]

* Hasta el 20 de diciembre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos HUS, HUS atípica, plasmáféresis y recambio de plasma para artículos publicado en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO, ASOCIADO A INFECCIÓN

Incidencia: D+HUS: 0,5 – 2/100.000 en la población general	Condición STEC-HUS pHUS	Procedimiento TPE TPE	Recomendación Grado 1C Grado 2C	Categoría IV III
# de pacientes reportados*: >300	ECA	CT	CS	CR
D+HUS	1 (35)	1 (37)	52 (1365)	96 (110)

D+HUS = HUS asociado a diarrea; HUS = síndrome hemolítico urémico; pHUS = HUS asociado a neumonía por *Streptococo*; STEC-HUS = HUS asociado a *Escherichia coli* productora de la toxina Shiga.

Descripción de la enfermedad

El HUS, cuya característica patológica es un microangiopatía trombótica (TMA), se caracteriza por la tríada de anemia hemolítica no inmune con fragmentación de glóbulos rojos, trombocitopenia y lesión renal aguda. Un conteo de plaquetas $< 150 \times 10^9$ sugiere el diagnóstico del síndrome urémico hemolítico (*Trachtman*); anemia y los criterios renales varían. La distinción entre el HUS y la PTT a veces puede ser difícil; la falla renal es más dominante y la actividad ADAMTS13 más normal en HUS. La clasificación revisada de TMA basada en causalidad por el Grupo de Investigación Pediátrica Europeo para el HUS (conocido como el Grupo Europeo) define dos subgrupos de TMA: (1) con una etiología bien definida identificada y (2) aquella reconocida por una asociación clínica sin una etiología clara. El primer subgrupo incluye a HUS debido a infección o desregulación del complemento, PTT debida a la deficiencia de ADAMTS13 congénita o adquirida y TMA secundaria al metabolismo defectuoso de la cobalamina o quinina. El segundo subgrupo incluye TMA asociada con enfermedades tales como VIH, neoplasias, quimioterapia, radiación ionizante, inhibidores de calcineurina, HSC o trasplante de órganos sólidos, embarazo, LES, síndrome antifosfolipídico, trastornos glomerulares, etc. Aunque la presentación clínica del síndrome urémico hemolítico, PTT y HUS atípico (aHUS) pueden superponerse, los estudios moleculares han identificado tres causas distintivas: toxina Shiga (diarrea asociada a HUS (D+HUS) o HUS típico), deficiencia de ADAMTS13 (PTT) y defectos en la regulación del complemento (aHUS).

De los HUS inducidos por infección, la forma más común es el D+HUS. La Toxina Shiga (STX) producida por la *Escherichia coli* (STEC) sigue siendo la etiología más común de esta enfermedad, de manera que ahora el nombre STEC-HUS ahora fue sustituido por D+HUS. D+HUS se produce de 2 a 10 días después de un pródromo de diarrea sanguinolenta debida a una bacteria productora de la verocitotoxina (una toxina semejante a Shiga), predominante *E coli* O157: H7. Los brotes y casos esporádicos vinculados a otros serotipos de *E coli* (como O111 y O26), las bacterias entéricas, u otros microorganismos productores de la toxina Shiga continúan reportándose. En la mayoría de las series, la enteritis por STEC conduce a STEC-HUS en el 5% de los casos. Representa 85 a 90% de todos los HUS, pueden presentarse en forma epidémica, ocurre principalmente en niños > 6 meses, puede afectar a todas las edades (particularmente durante epidemias), y tiene un resultado favorable con una tasa de mortalidad de $< 5\%$. En una revisión sistemática de 49 estudios de 18 países publicados entre 1950–2001 (*Garg*) el 12% falleció o desarrolló ERT. En 2011, Europa sufrió uno de los mayores brotes de STEC-HUS registrados (al menos 782 casos) debido a una cepa virulenta y poco común de *E coli* O104: H4. Más de 1/5 de los casos enterohemorrágicos desarrollaron a STEC-HUS, y 54 pacientes fallecieron. Las toxinas Shiga tienen efectos proinflamatorios y protrombóticos sobre el endotelio vascular y se pueden adherir a las células endoteliales y estimularlas para que liberen multímeros excepcionalmente grandes" del factor von Willebrand (UL-FvW) que activan y promueven la adhesión y agregación de plaquetas. STX se fija a múltiples células en el riñón y produce un espectro de lesiones renales, que incluyen daño directo a las células endoteliales del glomérulo y las células epiteliales tubulares. Aproximadamente un tercio de los casos pueden requerir diálisis. Pueden producirse lesiones renales recurrentes. Varios hallazgos apuntan a la activación de la vía alterna del complemento en algunos casos de STEC-HUS, aunque esto aún no está claro. El otro HUS inducido por infección generalmente ocurre en niños < 2 años de edad debido a sepsis, neumonía o meningitis causada por *Streptococcus pneumoniae* (pHUS). Tiene una mortalidad del 25% (19–50%). *S. pneumoniae*, como así como otras bacterias y virus, produce un neuroamidaasa que excisiona los residuos de ácido siálico de glicoproteína de la superficie celular exponiendo el antígeno Thomsen-Freidenreich (antígeno T-). Este pHUS puede ocurrir cuando se fijan los anticuerpos naturales anti-T de la IgM contra el antígeno T que está expuesto en los glóbulos rojos, plaquetas y endotelio (*Petrus*). Las tasas de mortalidad pueden llegar a ser tan altas como el 50%, lo cual es significativamente peor que el STEC-HUS.

Manejo/tratamiento actual

No hay ninguna evidencia sólida en la literatura disponible que la TPE beneficie a los pacientes con D+HUS, aunque los pacientes con diarrea sanguinolenta grave o compromiso neurológico pueden responder a una TPE oportuna. La falta de beneficio general fue verificada en el análisis de datos en 298 adultos generados del brote de 2011 en Alemania (*Menne*). Se realizó TPE en el 84% de los pacientes aunque no se observó evidencia de beneficio. Sin embargo, en un reciente brote epidémico en Europa de D+HUS, el tratamiento temprano con TPE pareció mejorar el curso en cinco adultos tratados en Dinamarca (*Colic*). Un estudio retrospectivo en Francia identificó compromiso neurológico agudo en D+HUS, la mitad de los cuales quienes respondieron a la TPE (*Nathanson*). En el brote de 2011 en Alemania, se usó IA con seguridad para mejorar rápidamente los déficits neurológicos graves en un estudio prospectivo de 12 pacientes que no respondieron a TPE

ni a eculizumab (*Greinacher*). En niños con HUS inducida por infección, los cuidados médicos de apoyo son el tratamiento principal. Los corticosteroides, la infusión de plasma o TPE no tienen ningún papel probado en D+HUS, aunque algunos niños con HUS inducida por una infección grave por *S. pneumoniae* pueden beneficiarse de la TPE (*Petras*). Se reportó la experiencia preliminar con uso compasivo de eculizumab en el brote de STEC-HUS de 2011, sin resultados definitivos. El trasplante de riñón pudiera requerirse, pero es común que exista el riesgo de recurrencia del proceso nosológico en el aloinjerto, con pérdida del injerto. Por lo tanto, debe buscarse la etiología específica antes del trasplante. A todos los candidatos para trasplante renal se les deben realizar pruebas genéticas, ya que los resultados del trasplante pueden estar relacionados con el tipo de mutación. El riesgo de recurrencia es insignificante en pacientes con D+HUS.

Justificación para la aféresis terapéutica

La toxina Shiga es un complejo de múltiples subunidades de la proteína AB5. Sin embargo, la toxina Shiga libre no se ha detectado en el suero, y aún se desconoce cómo transita del tracto gastrointestinal a los órganos blanco (*Trachtman*). La TPE puede remover la toxina o factores que dañan el endotelio. Para pHUS, la TPE removería los anticuerpos dirigidos contra el antígeno T expuesto, así como neuraminidasa bacteriana circulante.

Notas técnicas

Cuando se realiza la TPE en niños con pHUS, se recomienda evitar componentes sanguíneos que contienen plasma para prevenir la transferencia pasiva del anti-T al plasma normal y una posible poliaglutinación debido a la activación T. Un estudio longitudinal en más de 110 pacientes HUS/PTT indica que el uso de volúmenes diarios de plasma más altos pueden asociarse con mejores resultados. (*Forzley*)

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria

Líquido de reemplazo: STEC-HUS: plasma; pHUS: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

Ya que no hay ningún enfoque estandarizado, la duración y el plan de tratamiento con TPE para tratar PTT se ha adoptado empíricamente para el tratamiento de HUS. La decisión de la duración o discontinuación se debe tomar basándose en la respuesta del paciente y su condición.

Referencias [547–554]

* Hasta el 20 de diciembre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos HUS, plasmaféresis y intercambio plasmático para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

PURPURA DE HENOCCH-SCHONLEIN

Incidencia: 13,5–22.1/100.000 1% de los casos desarrollan GNRP	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Semilunar	TPE	Grado 2C	III
	Manifestaciones extrarenales graves	TPE	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: < 100	ECA	CT	CS	CR
	0	0	8 (65)	17 (20)

GNRP = Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Descripción de la enfermedad

La Púrpura de Henoch-Schonlein (HSP) es la vasculitis sistémica más común en la infancia y un 95% de los casos ocurren en este grupo etario, y es menos común en los adultos. La HSP es casi siempre un trastorno auto limitado, particularmente en niños, a diferencia de la mayoría de las otras formas de vasculitis. Se presenta con artritis, artralgias, dolor abdominal, enfermedad renal y púrpura palpable en ausencia de trombocitopenia o coagulopatía. Característicamente, ocurre después de una infección del tracto respiratorio superior. La mayor incidencia de HSP es en caucásicos y los afroamericanos tienen la menor incidencia. La HSP es una vasculitis sistémica de vasos pequeños caracterizada por el depósito de complejos inmunes que contienen IgA dentro de los tejidos. Todos los pacientes desarrollan púrpura palpable. En la piel, estos depósitos llevan a hemorragias subepidérmicas y a vasculitis necrosante de vasos pequeños que causan la púrpura. De una cuarta parte a la mitad de los casos comprometen el riñón, en el cual los depósitos de IgA dentro del mesangio de los glomerulos producen lesiones que van desde la proliferación mesangial hasta la formación de semilunas y GNRP (ver hoja informativa de la GNRP por complejos inmunes). Los autoanticuerpos de IgG dirigidos contra los antígenos mesangiales también pueden desempeñar un papel en la patogenia. En otros órganos, la vasculitis necrosante lleva a una disfunción del órgano o hemorragia. Los niveles séricos de IgA se elevaron en 60% de los casos en una serie grande de adultos. Sin embargo, el papel exacto de la IgA o de los anticuerpos en la patogenia de la enfermedad sigue sin aclararse. Como se mencionó, la HSP puede ser autolimitada, resolviéndose de forma espontánea en un 94% de los pacientes pediátricos. En los adultos, la presentación clínica es más grave y los resultados son peores. La presencia de fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis en la biopsia renal, sin embargo, conlleva un pronóstico pobre. Los reportes de ERT oscilan entre 15 y 30% en 15 años con algunos casos que avanzan a enfermedad renal crónica de estadio IV. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollará disfunción extra renal significativa que incluyen cerebritis o sangrado gastrointestinal importante.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento es predominantemente cuidados de soporte que incluyendo hidratación, descanso y control del dolor. En los pacientes con compromiso renal grave (es decir, la glomerulonefritis semilunar) o síntomas graves de vasculitis, el tratamiento también incluye corticosteroides con o sin inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina o ciclosporina e IgIV. Si se llega a desarrollar ERT, pudiera ser necesario el trasplante renal.

Justificación para la aféresis terapéutica

La justificación para la TPE es la eliminación de complejos inmunes que contienen IgA o los autoanticuerpos IgG. Las primeras experiencias positivas con el uso de la TPE en el tratamiento de algunas formas de GNRP resultaron en la aplicación de la TPE al HSP cuando se desarrollaba glomerulonefritis semilunar. Además, debido al uso de TPE para tratar las secuelas graves de otras formas de vasculitis (ver hoja informativa en LES), la TPE también se ha utilizado para tratar manifestaciones GI o cutáneas graves y cerebritis en HSP. Existen datos limitados pero alentadores que sugieren que la TPE puede beneficiar a pacientes con enfermedades graves. Siete reportes de casos y ocho series de casos para un total de 67 pacientes se han examinado para el uso de TPE en el tratamiento de GNRP en el contexto de HSP. En 27 de estos pacientes, no se administró tratamiento inmunosupresor concurrente. En los pacientes tratados con sólo con TPE, 21 tuvieron una resolución completa de su enfermedad renal, dos tuvieron hematuria persistente, uno presentó proteinuria persistente y dos progresaron a ERT. El paciente restante era un adulto quien presentó resolución de la enfermedad renal con TPE pero recidivó después de discontinuar la TPE. Posteriormente, el paciente tuvo una resolución completa de la enfermedad renal con TPE y ciclofosfamida. De los 40 pacientes tratados con TPE y corticosteroides y/o inmunosupresores, todos reportaron haber tenido una resolución de la enfermedad renal. En una serie de casos, un solo paciente con HSP y disminución de la función renal sin semilunas se trató con TPE. Este paciente no demostró respuesta a TPE. Cinco reportes de casos han examinado el uso de TPE en compromiso GI grave en HSP que no responden a los corticosteroides e inmunosupresores. El involucramiento GI consistió en sangrado GI, íleo prolongado o dolor incontrolable. En estos reportes, la resolución del sangrado, íleo o dolor ocurrió después de 1-4 TPE. En un caso, resolución del dolor ocurrió 6 h después de terminar la TPE, pero posteriormente presentó recurrencia. Se realizaron un total de nueve TPE en este paciente, con resolución del dolor después de cada uno, hasta que no hubo recurrencia después

de la última TPE. Tres reportes de casos y una serie de casos, por un total de seis pacientes, han examinado el uso de TPE en el tratamiento de la cerebritis. Se reportó que la resolución de los síntomas neurológicos, que incluyeron convulsiones, coma y alteraciones del campo visual, se produjo después de uno o dos TPE.

Notas técnicas

Los líquidos de reemplazo ha variado dependiendo de la situación clínica con la parte final consistiendo de plasma en presencia de hemorragia intracraneal, cerebritis o sangrado gastrointestinal. En un solo paciente con GNRP se usó DFPP en HSP con resolución de la enfermedad renal.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia durante: 4 a 11 durante a 21 días

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

En cerebritis y manifestaciones GI graves, el curso del tratamiento puede ir de una a seis TPE diarias con la discontinuación de la TPE una vez que los síntomas se resuelven. En la GNRP, se han administrado cursos de tratamiento más largos con discontinuación del tratamiento una vez que haya mejoría en la función renal según lo determinado por los valores de creatinina.

Referencias [555–576]

* Hasta el 21 de octubre de 2012 mediante PubMed y haciendo una búsqueda en MeSH de los términos recambio de plasma o plasmaféresis y púrpura de Henoch-Schonlein para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales. Esta hoja informativa incluye abstracts en el Resumen de los reportes publicados que se han tomado en cuenta para determinar la recomendación de Grado y categoría.

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

Incidencia: 0,2 – 5% de los pacientes expuestos a heparina	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Pre-CPB	TPE	Grado 2C	III
	Trombosis	TPE	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: < 100				
	ECA	CT	CS	CR
Pre-CPB	0	0	2 (13)	3 (3)
Trombosis	0	0	2 (48)	6 (6)

CPB = bypass o derivación cardiopulmonar

Descripción de la enfermedad

La trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes que reciben heparina. La trombocitopenia no inmune asociada a la heparina (también llamada trombocitopenia inducida por heparina tipo 1) se caracteriza por una leve disminución en el conteo de plaquetas dentro de los dos primeros días después de iniciar la heparina, seguida por la normalización durante la administración continua de heparina y no tiene consecuencias clínicas. La forma menos común y más grave, la trombocitopenia inducida por heparina tipo II (HIT-II) o "HIT" clásicamente produce trombocitopenia dentro de los 5 a 14 días después de la primera exposición y puede llevar a una trombosis potencialmente mortal que amenaza las extremidades. Un signo característico de HIT son los anticuerpos específicos para los complejos de heparina y el factor plaquetario 4 (PF4).

La trombocitopenia con HIT típicamente presenta < 50% de la reducción en el conteo de plaquetas pre tratamiento con un nadir superior a $20 \times 10^9/L$ y sólo en raras ocasiones se asocia con hemorragia. El uso de heparina no fraccionada (HNF) en comparación con heparina baja de peso molecular (HBPM), los pacientes quirúrgicos (vs médicos) y el género femenino se asocian con un mayor riesgo de desarrollar HIT. El HIT de inicio tardío puede ocurrir en pacientes después que la heparina se ha retirado y esto puede ser un dilema diagnóstico y un reto terapéutico. Las personas que tienen persistencia de los anticuerpos HIT después de una exposición a la heparina dentro de los 100 días anteriores rápidamente (en < 48 h) pueden desarrollar una trombocitopenia (dentro de 24 h) después de una re-exposición a la heparina.

Manejo/tratamiento actual

Después de reconocer un posible caso de HIT, todas las heparinas, incluyendo HBPM, deben suspenderse. Debido al continuo riesgo de trombosis después de suspender la heparina, todos los pacientes con HIT confirmado se anticoagulan terapéuticamente con un agente alternativo, típicamente un inhibidor directo de la trombina (DTI) o fondaparinux (uso fuera de etiqueta). La duración de la anticoagulación se basa en si el paciente tiene una trombosis preexistente (como se señala en la indicación original para el uso de heparina), una nueva trombosis asociada a HIT o no tiene trombosis. La anticoagulación se puede transicionar a la warfarina después de normalizar el conteo de plaquetas. El manejo de HIT es un reto particular en dos escenarios: (1) empeoramiento de una trombosis o desarrollo de una trombosis potencialmente mortal o que amenaza las extremidades (por ejemplo, isquemia de las extremidades debido a una trombosis o embolia pulmonar recurrente masiva) a pesar del manejo óptimo con anticoagulantes no heparínicos; y (2) anticuerpos persistentes antiHIT en pacientes que necesitan una cirugía cardíaca o bypass cardiopulmonar (CPB). La HNF es el anticoagulante estándar utilizado en CPB debido a su vida media corta y su reversibilidad inmediata (con protamina); sin embargo, la heparina está contraindicada con HIT activo o con anticuerpos persistentes anti HIT aun sin trombocitopenia. Las guías de consenso recomiendan el uso de bivalirudina sobre otros anticoagulantes no heparínicos y sobre la heparina más agentes antiplaquetarios. La principal preocupación con el uso DTI durante CPB es una hemorragia grave.

Justificación para la aféresis terapéutica

En el contexto de un CPB con una historia previa de HIT pero con anticuerpos anti HIT indetectables, la anticoagulación breve con HNF durante un CPB generalmente se tolera bien sin secuelas adversas. En el contexto de la necesidad de una cirugía urgente durante la HIT activa, o con anticuerpos anti-HIT persistentes, la TPE puede considerarse como una alternativa al uso de un DTI durante CPB. En la serie retrospectiva más grande con el uso de TPE en el contexto previo a un CPB, un solo tratamiento de TPE redujo los títulos de anticuerpos HIT (medidos por ELISA PF4-polivinilsulfonato) a negativo (< 0.4 OD) en 6 de 9 pacientes y disminuyó los títulos significativamente en otros 3 pacientes (disminución de 48 a 78%). Ninguno de los 9 pacientes desarrolló HIT clínico después de CPB con HNF; sin embargo, un paciente desarrolló isquemia en un pie en el contexto de shock cardiogénico que no se pensó que estaba relacionado con HIT. La TPE también se ha utilizado en el contexto de una trombosis nueva o progresiva potencialmente mortal o que amenaza las extremidades en pacientes con HIT. En el estudio más grande de TPE en pacientes con HIT con trombosis arterial o venosa y disminución en el conteo de plaquetas por > 50% , tres grupos experimentales de pacientes se compararon: (a) aquellos que no recibieron TPE (n = 16); (b) aquellos que recibieron TPE dentro de 4 días a partir del inicio de la trombocitopenia (grupo "temprano" n = 21); y (c) aquellos que recibieron TPE 4 días o más después del inicio (grupo "tardío"; n = 7). La

información sobre el uso de anticoagulantes alternativos en estos pacientes no está disponible. La reducción en los niveles de anticuerpos HIT se cuantificó por densidad óptica en una ELISA PF4-heparina en algunos pacientes y con pruebas de agregación plaquetaria inducida por heparina (HIPA) en otros. Dos tratamientos de TPE (1 – 1.5 PV) se realizaron con una separación de 24 y 48 horas que dio como resultado un prueba HIPA negativa en más de tres cuartas partes de los pacientes. La tasa de mortalidad a los 30 días fue de 4,8 , 57 y 32% en los grupos temprano, tardío y de control, respectivamente. El tiempo de recuperación de plaquetas, la incidencia de eventos trombóticos y la duración de la estancia hospitalaria fueron similares entre el grupo temprano y de control, pero fueron superiores en el grupo tardío. La causa de la muerte no se discutió en este reporte. Varios otros reportes de casos también documentan el uso de TPE en el contexto de la trombosis potencialmente mortal o que amenaza las extremidades. Los protocolos de TPE utilizados en este contexto han sido heterogéneos (1 a 5 tratamientos) y han utilizado pruebas de laboratorio diferentes para el monitoreo serológico de los anticuerpos HIT (ELISA, HIPA) para optimizar el esquema de tratamiento. Algunos de estos reportes de caso han utilizado TPE en conjunto con anticoagulación con no HNF mientras que otros han utilizado la TPE sola.

Notas técnicas

Debido al alto porcentaje de los pacientes de cirugía cardíaca que tienen anticuerpos por ELISA dirigidos contra la heparina PF4 (una prueba muy sensible pero relativamente inespecífica), el diagnóstico de HIT debe basarse en una alta sospecha clínica de acuerdo con uno de dos sistemas de puntuación (la puntuación 4T o la puntuación HEP). Un estudio confirmatorio de la activación funcional de las plaquetas, el estudio de liberación de serotonina (SRA) puede ser útil en el paciente complejo. En ausencia de acceso al estudio SRA, los riesgos y beneficios potenciales de realizar la TPE después del uso de heparina intraoperatoria en lugar de HNF solamente (sin TPE pre-CPB) o anticoagulación alternativa debe involucrar una evaluación cuidadosa de la puntuación HIT y los resultados de las pruebas de HIT (por ejemplo, ELISA/HIPA). Si se utiliza la TPE, el laboratorio debe poder cuantificar confiablemente el título del anticuerpo HIT como una guía para la eficacia de la TPE (como se indica a continuación).

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: todos los días o cada dos días

Líquido de reemplazo: albúmina, plasma

Duración y suspensión/número de procedimientos

En el contexto del CPB, típicamente se ha utilizado la TPE preoperatoriamente hasta que los títulos del anticuerpo HIT se vuelvan negativos por el método de estudio utilizado. En el marco de trombosis, el número de procedimientos realizados en los reportes clínicos se ha guiado por la respuesta clínica (por ejemplo, resolución de la isquemia del tejido relacionadas con la trombosis) y reducción en los niveles de anticuerpos de HIT con TPE (conversión de positivo a negativo en las pruebas de HIT).

Referencias [172, 577–610]

* Hasta el 02 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos trombocitopenia inducida por la heparina, trombosis, recambio plasmático, plasmaféresis y bypass cardiopulmonar para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

Incidencia: 1,4/100.000/año*	Procedimiento Eritrocitaféresis	Recomendación Grado 1B	Categoría I
# de pacientes reportados*: 100–300	ECA 1 (38)	CS 13 (122)	CR 0

Descripción de la enfermedad

La hemocromatosis hereditaria incluye una serie de trastornos hereditarios que ocasionan el depósito de hierro en el hígado, corazón, páncreas y otros órganos. La mutación genética, que representa > 90% de los casos (y casi todos los casos en personas de raza blanca o de origen europeo del norte) es homocigoto para una sola mutación missense en el gen HFE del cromosoma 6p21 que resulta en la sustitución de la cisteína por tirosina en el aminoácido 282 y se conoce como la mutación C282Y. La prevalencia de la hemocromatosis HFE es aproximadamente de 1: 200 entre los caucásicos. Las anomalías del gen HFE pueden resultar en un defecto en la detección de hierro en las células que se encuentran en la parte más profunda de las criptas del epitelio intestinal y por lo tanto una absorción inapropiada de hierro a pesar de que existen reservas abundante en el cuerpo. Se han descrito otras mutaciones en la codificación de los genes para hemojuvelina, hepcidina, los receptores de transferrina o ferroportina, en síndromes familiares raros con no HFE de la hemocromatosis hereditaria. En la hemocromatosis HFE, la acumulación del hierro en última instancia, puede resultar en insuficiencia hepática (cirrosis, carcinoma hepatocelular), diabetes, hipogonadismo, hipopituitarismo, artropatía, pigmentación de la piel y cardiomiopatía. El diagnóstico se sospecha por una saturación sérica de transferrina persistente de más de 45% y/o ferritina sérica inexplicable mayor de 300 ng/mL en hombres o mayor de 200 ng/mL en la mujer premenopáusica. La penetrancia clínica de la enfermedad es variable, y sólo el 70% de los homocigotos desarrollan manifestaciones clínicas de la enfermedad, sólo el 10% muestran complicaciones en los órganos blanco y aproximadamente 0,04% muestran complicaciones floridas de la enfermedad.

Manejo/tratamiento actual

Debido a que la hemocromatosis hereditaria es una enfermedad de sobrecarga de hierro, la remoción de hierro por flebotomía terapéutica ha sido el principal tratamiento. Se recomienda el tratamiento con flebotomía cuando la ferritina sérica se eleva, incluso en ausencia de síntomas o signos de afectación visceral. Típicamente, 1 unidad de sangre entera se remueve cada semana o cada dos semanas hasta que la ferritina sérica sea < 50 ng/mL sin que se ocasione anemia. Los pacientes con complicaciones tisulares por hemocromatosis usualmente tienen una ferritina >1000 ng/mL y típicamente se presentan con más de 20 g de exceso de hierro. Por lo tanto, con 250 mg de hierro que se remueva por flebotomía, se necesitarán dos años para lograr una depleción terapéutica de hierro. En lo sucesivo, de 2 a 4 flebotomías por año generalmente bastan para mantener la ferritina en menos de 50 ng/mL. El malestar, la debilidad, la fatiga y la elevación en las transaminasas hepáticas a menudo mejoran durante las primeras semanas del tratamiento, pero los síntomas articulares inicialmente pueden empeorar antes de mejorar con el tiempo (si es que mejoran). La cardiomiopatía y las arritmias cardíacas pueden resolverse con la flebotomía, pero la diabetes insulino - dependiente generalmente no se resuelve. El riesgo de carcinoma hepatocelular se correlaciona estrechamente con la cirrosis y persiste a pesar de la escasez de hierro. En aquellos pacientes en los cuales la flebotomía terapéutica está contraindicada, puede utilizarse la quelación de hierro como un tratamiento alternativo, aunque es costoso y tiene efectos secundarios.

Justificación para la aféresis terapéutica

La eritrocitaféresis automatizada remueve los glóbulos rojos solamente en lugar de sangre completa y cada procedimiento puede remover de dos o tres veces esa cantidad de glóbulos rojos y hierro manteniendo la isovolemia. En un estudio prospectivo, eritrocitaféresis con una remoción de un máximo de 800 mL de glóbulos rojos podría realizarse cada 2 a 4 semanas a la vez que se mantenía el hematocrito (Hct) antes y después del procedimiento en $\geq 36\%$. Usando esta abordaje, (media \pm DE) 565.5 \pm 152 mL de glóbulos rojos se removieron con cada procedimiento lo cual resultó en la eliminación de 878 \pm 315 mg de hierro por mes. La ferritina sérica se redujo de 1517 \pm 1329 ng/mL a 20 \pm 6.5 ng/mL después de 6,7 \pm 2,9 meses y 13,5 \pm 7,2 sesiones de aféresis. Se utilizó un protocolo similar en un estudio piloto en los Países Bajos en el cual seis pacientes lograron la depleción de hierro con eritrocitaféresis en una media [rango] de 9,8 [6 a 18] procedimientos durante 4,8 [2-9] meses en comparación con 32 [22–48] procedimientos durante 15.5 [10 a 24] meses requeridos con flebotomía usando seis pacientes como control histórico. Un estudio de seguimiento prospectivo, aleatorizado por este mismo grupo comparó la eritrocitaféresis de 350–800 mL de glóbulos rojos cada 2 semanas a un Hct post procedimiento mínimo del 30% con flebotomías semanales de 500 mL entre 38 pacientes con hemocromatosis hereditaria C282Y-positiva de reciente diagnóstico. Las medidas primarias de resultados fueron la duración y el número de tratamientos para alcanzar una ferritina menor de 50 ng/mL. Las medidas de resultado secundarias fueron la disminución de la hemoglobina durante el tratamiento, la mejoría en la función hepática, el malestar del paciente y el costo. Cada procedimiento de

eritrocitaféresis removió más de dos veces el volumen de glóbulos rojos y 2 veces más hierro que un solo procedimiento de flebotomía sin provocar anemia sintomática. La media del número de procedimientos y la duración del tratamiento para lograr una ferritina de menos de 50 ng/mL fue de 9 y 20 semanas para el grupo eritrocitaféresis versus 27 y 34 semanas, respectivamente, para el grupo de flebotomía. Los dos resultados fueron significativamente diferentes estadísticamente a favor de la eritrocitaféresis. No se observaron diferencias en los eventos adversos y no hubo diferencias significativas en el costo total del tratamiento entre los grupos de eritrocitaféresis y el de flebotomía (el costo más alto de la eritrocitaféresis se compensó con una reducción significativa en la productividad laboral perdida debido a las citas para flebotomía).

Notas técnicas

Aunque los métodos reportados varían, el estudio holandés usó un plan de eritrocitaféresis de 350–800 mL de glóbulos rojos cada 2 semanas. La hemoglobina pre procedimiento debe ser >12 mg/dL o Hct > 34%. Se puede requerir un intervalo de 3 semanas, especialmente en mujeres, para evitar un Hct post procedimiento de < 30%. El volumen real de glóbulos rojos que debe removerse (VR) con cada procedimiento puede calcularse así: $VR = [(HCT \text{ inicial} - HCT \text{ objetivo} \div 79) \times \text{volumen de sangre (mL/kg)} \times \text{peso corporal (kg)}]$.

Volumen tratado: Eritrocitaféresis de hasta 800 mL de glóbulos rojos	Frecuencia: cada 2 ó 3 semanas, manteniendo el Hct pre procedimiento $\geq 34\%$ y el Hct pos procedimiento $\geq 30\%$
Líquido de reemplazo: reemplazar al menos $\frac{1}{3}$ a $\frac{1}{2}$ del volumen con solución salina	

Duración y suspensión/número de procedimientos:

La eritrocitaféresis cada 2 ó 3 semanas, o según se tolere, hasta que la ferritina sérica sea < 50 ng/mL. Puede seguirse un tratamiento de mantenimiento con flebotomía terapéuticas infrecuentes o eritrocitaféresis.

Referencias [611–625]

* Hasta el 09 de julio de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos hemocromatosis y aféresis de revistas publicadas en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

HIPERLEUCOCITOSIS

Incidencia: AML: Glob. blancos $>100 \times 10^9/L$: 5–18% en adultos, 12 – 18% en niños; ALL: glóbulos blancos $>400 \times 10^9/L$: $\leq 3\%$	Condición Leucostasis Profilaxis	Procedimiento Leucocitaféresis Leucocitaféresis	Recomendación Grado 1B Grado 2C	Categoría I III
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
AML(LMA)	0	5 (385)	7 (199)	10 (12)
ALL (LLA)	0	3 (366)	3 (39)	1 (1)

Descripción de la enfermedad

La hiperleucocitosis se define como un conteo de glóbulos blancos circulantes (GB) o de blastos de leucemia $> 100 \times 10^9/L$. La hiperleucocitosis con leucemia mieloide aguda (LMA) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA) puede estar asociada con el síndrome de lisis tumoral (TLS), la coagulopatía intravascular diseminada (CID), leucostasis y un peor pronóstico. La leucostasis se refiere a las complicaciones en órganos blanco debido a leucoagregados microvasculares, hiperviscosidad, isquemia tisular, infarto y hemorragia que no se atribuyen a etiologías infecciosas, tromboembolismo u otras etiologías subyacentes. La patogenia de la leucostasis se relaciona con rigidez celular, tamaño, propiedades reológicas y las interacciones citoadhesivas. Comparado con los blastos linfoides, los blastos mieloides son más grandes, menos deformables y sus productos de citoquinas son más propensos a activar la inflamación y la expresión molecular de la adhesión a las células endoteliales. La leucostasis en la LMA ocurre generalmente con conteos de GB $> 100 \times 10^9/L$ y en LLA con conteos de GB $> 400 \times 10^9/L$. Las variantes monoblásticas monocíticas de la LMA (es decir, M4 y M5) son especialmente susceptibles a las complicaciones por leucostasis y pueden ocurrir con conteo de blastos $< 50 \times 10^9/L$. Las manifestaciones en el SNC incluyen confusión, somnolencia, mareos, cefaleas, delirio, coma, y hemorragias parenquimatosas. Las complicaciones pulmonares incluyen hipoxemia, hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia respiratoria con infiltrados intersticiales y/o alveolares. Se ha desarrollado una escala de clasificación clínica de la leucostasis, con un mayor riesgo relacionado con las manifestaciones pulmonares, neurológicas y de otros órganos blanco graves así como con los subtipos M4/M5 de la LMA. En particular, la edad, altos niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) y conteos de GB no son predictivos de un resultado pobre. Aunque la hiperleucocitosis en la LMA se asocia con una tasa de mortalidad temprana 2 a 3 veces más altas, los beneficios relativos de la citorreducción rápida por leucocitaféresis versus quimioterapia agresiva y cuidados de apoyo solos aún no se han definido. Las complicaciones por leucostasis en otras leucemias son raras pero pueden ocurrir en la leucemia mielomonocítica crónica y conteos de GB $> 100 \times 10^9/L$ con LDH elevada. El priapismo puede ocurrir en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica lo cual sugiere que hay un conteo de GB $> 500 \times 10^9/L$.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento definitivo de la hiperleucocitosis en la LMA o LLA incluye la quimioterapia de inducción con cuidados médicos de apoyo agresivos. La hidroxurea y/o la citarabina son agentes citorreductores útiles para temporizar la citorreducción en la LMA. La hiperuricemia y TLS se manejan con líquidos intravenosos, reemplazo de electrolitos, alopurinol o rasburicasa, alcalinización de la orina y diálisis. El sangrado y la coagulopatía se manejan con transfusiones de plasma, crioprecipitado y/o transfusión de plaquetas. Sin embargo, las transfusiones de glóbulos rojos se deben diferir, para evitar aumentar la hiperviscosidad e inducir leucostasis. Una citorreducción rápida está indicada para tratar la leucostasis sintomática. El tratamiento con radiación adyuvante se puede considerar cuando hay lesiones del parénquima del cerebro. La irradiación profiláctica del cerebro no está indicada. Se ha propuesto la dexametasona como adyuvante para la lesión pulmonar con LMA M5; Sin embargo, esta intervención no se ha estudiado en un estudio controlado.

Justificación para la aféresis terapéutica

Estudios retrospectivos de LMA e hiperleucocitosis con múltiples cohortes sugieren que la leucocitaféresis profiláctica (es decir, sin complicaciones por leucostasis) puede reducir la tasa de mortalidad temprana (es decir, hasta las 3 semanas después de haber iniciado el tratamiento); aunque no hay ningún impacto sobre la mortalidad posterior y la supervivencia global o a largo plazo. Un estudio de cohortes, sin embargo, demostró que un conteo de glóbulos blancos postprocedimiento de alrededor $90 \times 10^9/L$ no era predictivo de supervivencia en una semana, y sugirió que puede ser necesario un conteo bajo de glóbulos blancos o que las comorbilidades asociadas son determinantes más importantes de los resultados. Un segundo estudio de cohorte tampoco encontró una disminución de la mortalidad temprana y planteó preocupación de que la leucocitaféresis podría retrasar el inicio de la quimioterapia. A pesar de la imposibilidad de predecir la aparición de complicaciones por leucostasis y la falta de una meta clara de tratamiento, la leucocitaféresis profiláctica es una consideración razonable para pacientes de LMA seleccionados con un incremento rápido en el conteo

de blastos $> 100 \times 10^9/L$, especialmente los subtipos M4/M5. Entre niños y adultos con LLA, los síntomas clínicos de leucostasis se desarrollan en $< 10\%$ con conteos de GB $< 400 \times 10^9/L$. Por lo tanto, la leucocitaféresis profiláctica no ofrece ventajas sobre la quimioterapia de inducción agresiva y los cuidados médicos de apoyo, incluyendo aquellos con TLS. En contraste, las complicaciones pulmonares y del SNC se desarrollan en más del 50% de los niños con LLA y conteo de GB $> 400 \times 10^9/L$, sugiriendo que leucocitaféresis profiláctica podría ser beneficiosa en ese escenario. La indicación de categoría III para la leucocitaféresis como profilaxis refleja que los datos disponibles en la literatura son limitados y contradictorios. Para la LLA o LMA con leucostasis clínica, numerosos reportes describen una reversión rápida de las manifestaciones pulmonares y del SNC después de la citorreducción con leucocitaféresis. Sin embargo, pudiera no observarse mejoría, si las lesiones a los órganos blanco son graves o ya ha ocurrido hemorragia. Una encuesta retrospectiva reciente de leucocitaféresis además de quimioterapia para el leucostasis clínica en 15 pacientes con LMA, incluyendo 7 con los subtipos M4 o M5, observó una tasa de mortalidad a los 7 días del 46% y solo 2 pacientes sobrevivieron a los 30 días. En particular, la meta del conteo de glóbulos blancos de $< 100 \times 10^9/L$ después de la aféresis no se logró en la mayoría de los casos, otra vez especulando que un objetivo final de tratamiento más agresivo pudiera ser necesario. En los pacientes sintomáticos, la leucocitaféresis debe repetirse hasta la resolución de las manifestaciones clínicas o hasta lograr un máximo beneficio. La quimioterapia no debe posponerse y es necesaria para prevenir la reacumulación rápida de los blastos circulantes.

Notas técnicas

Una sola leucocitaféresis puede reducir el conteo de glóbulos blancos en un 30 a 60%. Los agentes de sedimentación eritrocítica (por ejemplo, hidroxietilalmidón) no son necesarios para la LMA o LLA. La preparación del separador con glóbulos rojos (priming) se puede utilizar en adultos seleccionados con anemia grave; sin embargo, deben evitarse los glóbulos rojos empacados sin diluir en niños pequeños con hiperviscosidad. Se deben utilizar líquidos de reemplazo para asegurar al menos un balance de fluido final neto de $\pm 15\%$ del volumen total de sangre (TBV). La tasa de recolección en el inicio y durante el procedimiento debe ajustarse cuidadosamente y monitorearse para optimizar la remoción de GB y garantizar la seguridad.

Volumen tratado: 1.5–2 TBV

Frecuencia: diaria; dos veces diarias para casos mortales

Líquido de reemplazo: cristaloides, albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

Para la profilaxis y en pacientes de LMA asintomáticos, se debe suspender el tratamiento cuando el conteo de células de blastos es $< 100 \times 10^9/L$ (monitorear estrechamente a los pacientes con subtipos M4 y M5). Para pacientes con LMA y complicaciones por leucostasis, suspender cuando el conteo de blastos es < 50 a $100 \times 10^9/L$ y las manifestaciones clínicas se resuelven. Para la profilaxis de los pacientes con LLA asintomática, discontinuar el tratamiento cuando el conteo de blastos es $< 400 \times 10^9/L$; y para aquellos con complicaciones por leucostasis, cuando el conteo de blastos es $< 400 \times 10^9/L$ y elto las manifestaciones clínicas se han resuelto.

Referencias [626–655]

* Hasta el 03 de julio de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos hiperleucocitosis, leucostasis, aféresis, leucaféresis, leucocitaféresis y leucemia aguda para los reportes publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

PANCREATITIS HIPERTRIGLICERIDÉMICA

Incidencia: 18/100.000/año	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2C	Categoría III	
# de pacientes reportados*: 100–300	ECA 0	CT 1 (29)	CS 12 (132)	CR 33 (33)

Descripción de la enfermedad

La hipertrigliceridemia (HTG) es el resultado de un aumento en las lipoproteínas responsables del transporte de los triglicéridos (TG). Las causas primarias (menos del 10% de los casos) incluyen mutaciones y polimorfismos en los genes tales como aquellos que codifican la lipasa de la lipoproteína (LPL) y su activador apo C-II. Las causas secundarias incluyen la diabetes mellitus (DM), la insuficiencia renal crónica, el síndrome nefrótico, el hipotiroidismo, el embarazo, la falta de ejercicio, las dietas con alto contenido de carbohidratos, la ingesta excesiva de alcohol y medicamentos como los corticosteroides, estrógenos, retinoides, diuréticos y antirretrovirales. Las elevaciones extremas de los TG se ven en homocigotos debido a mutaciones así como cuando las causas secundarias se superponen a defectos genéticos subyacentes. Las complicaciones ocurren cuando los niveles de TG son mayores de 500 a 1000 mg/dL. Estas incluyen pancreatitis aguda, dolor abdominal crónico, hepatosplenomegalia, xantomas eruptivos, lipemia retinalis, neuropatía periférica, pérdida de la memoria, demencia y disnea. Se cree que el daño endotelial debido a la irritación química producida por los ácidos grasos y la lisolecitina es la causa de la pancreatitis mientras que la hiperviscosidad y los depósitos en los tejidos producen las otras complicaciones. La lipoatrofia es una causa rara de la HTG, la cual se caracteriza por pérdida del tejido adiposo, DM y HTG. La HTG lleva a organomegalia, pancreatitis y en raras ocasiones a xantomas cutáneos. Se desconoce la causa de este trastorno.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento de la HTG incluye restricción dietética y administración de agentes hipolipemiantes (por ejemplo, fibratos y derivados del ácido nicotínico). Con la pancreatitis aguda debido a HTG, algunos tratamientos adicionales incluyen la nutrición parenteral total (TPN), evitar completamente la ingestión oral y una restricción calórica moderada. Si el paciente cursa con DM, también se le administra insulina. La heparina se ha administrado ya que libera la LPL de los depósitos endotelial mejorando la depuración de los TG. La heparina puede exacerbar la hemorragia hacia el lecho pancreático en el contexto de una pancreatitis y, por tanto, su uso es controversial.

Justificación para la aféresis terapéutica

Hay reportes, series y un único estudio controlado no aleatorizado que han explorado el uso de la TPE para el tratamiento de la pancreatitis aguda debido a HTG. Se han reportado reducciones en los niveles de TG de 46–80% con mejoría en los síntomas de la pancreatitis después de uno a tres procedimientos de TPE. El único estudio (con control histórico) por Chen et al., sin embargo, no encontró diferencias entre el tratamiento estándar (ST) y la TPE ($n = 10$) versus ST sola ($n = 19$) en pacientes con pancreatitis aguda grave con respecto a la mortalidad, complicaciones sistémicas y complicaciones locales en pacientes con pancreatitis grave. No se brindó información adecuada que permitiera determinar la comparabilidad entre los dos grupos. Aunque los autores consideraron que estos resultados negativos se debían a un inicio tardío de la TPE y recomendaron una intervención temprana, el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la TPE no se especificó. Ocho reportes de casos examinaron el uso de la TPE en mujeres embarazadas con pancreatitis inducida por HTG. En seis casos, la TPE se realizó debido a la presencia de pancreatitis. El número de tratamientos osciló de 1 a 10 (mediana de 2) con cesárea por sufrimiento fetal y el parto de un niño pretérmino ocurrió en 5 de los 6 casos. Ya que los fibratos que son el pilar del tratamiento médico de la HTG, se han asociado con efectos teratogénicos, la TPE se ha usado como prevención y estrategia de tratamiento alternativa durante el embarazo. En dos casos adicionales, los pacientes se trataron profilácticamente debido a una historia de pancreatitis. La TPE se llevó a cabo 6 y 13 veces empezando en las semanas de gestación 25 y 19, respectivamente. Ambos casos terminaron en partos de productos sanos a las 34 semanas. En uno de estos casos, el tratamiento fue determinado por los niveles de TG con el objetivo de mantener los TG por debajo de los 1.000 mg/dL. Dos reportes de casos han examinado el uso de la TPE en la lipoatrofia generalizada. Se utilizaron TPE seriadas para controlar la HTG y evitar la pancreatitis. Un reporte encontró beneficio mientras que el otro no. En este último, se observaron una variedad de anomalías metabólicas después de la TPE, incluyendo amenorrea, galactorrea, retinopatía proliferativa e hipertensión las cuales se atribuyeron al tratamiento. Los autores no recomiendan el uso de TPE debido a estos resultados. Cabe señalar que estas complicaciones no se han reportado como complicaciones de la TPE y por lo tanto, la asociación es cuestionable. Se han reportado otras causas de pancreatitis por HTG que se han tratado con TPE que incluyen HTG debido a medicamentos tales como isotretinoína, ritonavir, ciclosporina y asparaginasa, así como un reporte de caso de sobredosis por emulsión de lípidos en un paciente bajo TPN. En todos estos casos, se ha reportado que el tratamiento ha sido beneficioso. Dos series han reportado tratamiento crónico con TPE en un total de 8 pacientes

con pancreatitis recurrente. Ambas series reportaron que le TPE reduce o previene más episodios de pancreatitis. En la serie más grande (6 pacientes), la frecuencia de pancreatitis se redujo en 67%. Los tratamientos se realizaron con una frecuencia que permitiera mantener los niveles de TG por debajo de 150 mg/dL. Es importante notar que aunque la TPE puede ser efectiva para reducir rápidamente los niveles de TG, su efecto es transitorio; un tratamiento hipolipemiente adecuado es esencial para lograr un efecto persistente.

Notas técnicas

Tanto la TPE de filtración con centrifuga y doble membrana se han utilizado para el tratamiento de la pancreatitis por HTG. Una comparación de estos dos métodos encontró que los métodos con centrifuga lograban una mayor remoción debido a la tendencia de los TG a obstruir los poros de los filtros. Los reportes han sugerido que la heparina se puede utilizar como anticoagulante para estos procedimientos debido a su capacidad de liberar LPL que pudiera mejorar la reducción de los TG. Muchos reportes han utilizado la ACD-A con reducciones de los TG similares. En la mayoría de los reportes se ha utilizado la albúmina como líquido de reemplazo. Algunos han utilizado plasma ya que contiene LPL y podría mejorar la remoción de los TG. No hay reportes que hagan comparaciones directas entre los anticoagulantes y los líquidos de reemplazo. Usualmente el tratamiento se ha implementado tempranamente en el curso de la pancreatitis secundaria a HTG aunque algunos autores han recomendado su uso sólo si no hay mejoría con el tratamiento estándar.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV	Frecuencia: Terapéutica: diariamente durante 1 a 3 días dependiendo del curso del paciente y el nivel de los TG
Líquido de reemplazo: albúmina, plasma	

Duración y suspensión/número de procedimientos

Para los pacientes con pancreatitis aguda, un TPE puede ser suficiente para mejorar la condición clínica del paciente y reducir los niveles de TG con tratamientos adicionales de ser necesario. Para los pacientes tratados profilácticamente, se ha reportado tratamiento crónico durante años.

Referencias [656–665]

* Hasta el 04 de junio de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos recambio plasmático o plasmaféresis e hipertrigliceridemia y pancreatitis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

HIPERVISCOSIDAD EN GAMOPATÍAS MONOCLONALES

Incidencia: 5/1.000,000/año	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Sintomática	TPE	Grado 1B	I
	Profilaxis para rituximab	TPE	Grado 1C	I
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
Sintomática	0	3 (46)	18 (253)	12 (12)
Profilaxis para rituximab	0	0	3 (45)	2 (2)

Descripción de la enfermedad

La viscosidad de la sangre completa varía en función del hematocrito, la agregación de los glóbulos rojos, las proteínas plasmáticas y las interacciones entre la sangre y las paredes de los vasos sanguíneos.

A medida que aumenta la viscosidad sanguínea, un incremento no lineal del esfuerzo de cizallamiento en los vasos sanguíneos pequeños, particularmente con tasas iniciales de esfuerzo bajas, produce daño al endotelio frágil de las venas del ojo y otras superficies de la mucosa. El término "síndrome de hiperviscosidad" se refiere a las secuelas clínicas de sangrado de las membranas mucosas, retinopatía y deterioro neurológico causado por la alteración de esta fisiología. Los síntomas y signos específicos incluyen cefalea, mareos, vértigo, nistagmos, pérdida auditiva, y discapacidad visual (hemorragia o desprendimiento de retina), somnolencia, coma y convulsiones. Otras manifestaciones incluyen insuficiencia cardíaca congestiva (relacionada con la sobre expansión del volumen plasmático), compromiso respiratorio, anomalías en la coagulación, anemia, fatiga (quizás relacionada con la anemia), polineuropatía periférica (dependiendo de las propiedades específicas de la inmunoglobulina) y anorexia. Este síndrome ocurre típicamente en la macroglobulinemia de Waldenstrom, un linfoma linfoplasmácítico asociado con la producción de más de 3 g/dL de inmunoglobulina IgM monoclonal (proteína M) en el plasma.

También ocurre en el mieloma múltiple, una discrasia de células plasmáticas, en el cual hay de 6 a 7 g/dL de IgA monoclonal o más de 4 g/dL de IgG3 monoclonal en el plasma. La viscosidad *in vivo* de la sangre completa no es necesariamente idéntica a la viscosidad *in vitro* del suero (relativa al agua: rango normal 1.4–1.8 centipoise [cp]). Por lo tanto, la medición de la viscosidad del suero no se correlaciona consistentemente con los síntomas clínicos entre pacientes individuales. La mayoría de los pacientes presentarán síntomas en los niveles de 6 a 7 cp, pero algunos estarán sintomáticos con niveles de 3 a 4 cp y otros no, sino hasta que alcancen niveles de 8-10 cp. Las manifestaciones tempranas de la retinopatía por hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenstrom pueden detectarse en la retina periférica a una viscosidad sérica de alrededor de 2,1 cp y los niveles de IgM por debajo de 3 g/dL, mediante oftalmoscopia indirecta. Por último, la tendencia de muchos hospitales de subcontratar a laboratorios de referencia para realizar las pruebas de viscosidad sérica hace que esta prueba sea potencialmente menos útil de lo que fue en el pasado debido a las incertidumbres relacionadas con la integridad de la muestra mientras está en tránsito hasta el tiempo de entrega de los resultados.

Manejo/tratamiento actual

La TPE es el tratamiento aceptado para la hiperviscosidad debido a la proliferación linfoplasmácítica subyacente (mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldenstrom). Sin embargo, el tratamiento sistémico es necesario para tratar el trastorno subyacente. Una vez se diagnostica la macroglobulinemia de Waldenstrom, el paciente pasa a una categoría de riesgo para determinar el enfoque terapéutico. Para aquellos con función hematológica preservada e IgM GMSI (< 10% de infiltrados linfoplasmácíticos en la médula ósea) lo más apropiado es mantenerse en observación vigilante. Los pacientes con anemia leve, trombocitopenia, neuropatías periféricas, o anemia hemolítica no controlada con corticosteroides deben recibir rituximab como agente único. Los pacientes con síntomas constitucionales, compromiso hematológico, y enfermedad voluminosa deben recibir un protocolo con múltiples fármacos para la citorreducción con dexametasona, rituximab y ciclofosfamida. Además, a los pacientes en la última categoría de riesgo con síntomas compatibles con hiperviscosidad se les debe realizar recambio de plasma antes de iniciar el tratamiento citorreductor. Los tratamientos dirigidos y los abordajes de trasplante también se han utilizado para afectar el control clínico de la enfermedad linfoplasmácítica a largo plazo. Las pacientes embarazadas que no pueden recibir tratamiento sistémico pueden ser candidatas para la TPE.

Justificación para la aféresis terapéutica

La remoción de plasma se ha empleado con éxito en el tratamiento del síndrome de hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenstrom desde los años cincuenta. Los primeros reportes demostraron que la extracción manual de 8 L en un período de 2 semanas puede aliviar los síntomas del síndrome de hiperviscosidad. La instrumentación automatizada actual permite remover 8 L de plasma y se puede lograr en dos tratamientos diarios consecutivos. A medida que el nivel de la proteína M se eleva en la sangre, su efecto sobre la viscosidad aumenta logarítmicamente lo cual eventualmente llevará al paciente a su umbral sintomático. Asimismo, una remoción relativamente modesta de la proteína M del plasma usando TPE tendrá un efecto reductor de la viscosidad logarítmico. Por lo tanto la plasmaféresis es una forma a la vez rápida y eficaz de aliviar la hiperviscosidad. La viscosidad del plasma es el determinante más importante

del flujo de sangre capilar. La TPE aumenta dramáticamente el flujo de sangre capilar, medido por videomicroscopia, después de un solo procedimiento. El rituximab está indicado en pacientes con ciertos factores de riesgo (véase arriba); sin embargo, aproximadamente 50% experimentará un aumento ("exacerbación") del 25% en la IgM en comparación con su nivel pretratamiento dentro de 4 semanas de haber iniciado el tratamiento. Aquellos con IgM >5000 mg/dL al momento de iniciar el rituximab están en un mayor riesgo de presentar hiperviscosidad sintomática si una exacerbación ocurriera; una TPE profiláctica se recomienda para estos pacientes. Un monitoreo clínico cuidadoso, así como de la viscosidad y los niveles de IgM se recomiendan durante el tratamiento para determinar si se necesitan procedimientos posteriores de TPE. A pesar de la ausencia de evidencia tipo 1 que apoye el uso de la TPE o plasmaféresis en el tratamiento del síndrome de hiperviscosidad, se han acumulado más de 40 años de reportes y series de casos con resultados positivos consistentes.

Notas técnicas

No hay un consenso uniforme respecto al volumen de recambio preferido para el tratamiento de la hiperviscosidad. Se entiende que la viscosidad se reduce rápidamente al removerse la proteína M, por lo tanto un recambio de volúmenes relativamente pequeños son efectivos. Los cálculos convencionales de volumen plasmático basados en peso y hematocrito son inexactos en los trastornos de la proteína M debido a la expansión del volumen plasmático. Por lo tanto, un recambio empírico de 1 a 1,5 volúmenes de plasma por procedimiento parece razonable. Un estudio de comparación directa demostró que la aféresis por centrifugación es más eficiente que la filtración en cascada para remover la proteína M. Las técnicas de filtración en cascada y de membrana de filtración se han descrito en la mayoría de los reportes de casos, pero las instituciones estadounidenses usan TPE por el método de centrifugación continua.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

Los pacientes se pueden tratar diariamente hasta que se disminuyan los síntomas agudos (generalmente después de 1 a 3 procedimientos). A ese punto, se puede repetir la medición de la viscosidad sérica para determinar el punto en el cual el paciente experimenta alivio sintomático de la hiperviscosidad. Los cambios en la retina de los pacientes por lo demás asintomáticos, con macroglobulinemia de Waldenstrom, responden dramáticamente a una sola plasmaféresis con reversión marcada o completa de las anomalías en los hallazgos de los exámenes. Un plan de mantenimiento empírico de un recambio de volumen de plasma cada 1 a 4 semanas basado en los síntomas clínicos o cambios en la retina se pueden usar para mantener la estabilidad clínica mientras se logra un efecto beneficioso con el tratamiento médico (por ej., quimioterapia, tratamiento dirigido, etc.). La TPE profiláctica para disminuir la IgM a < 5000 mg/dL se puede realizar en preparación para un esquema de tratamiento que incluya rituximab.

Referencias [666–686]

* Hasta el 19 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos hiperviscosidad, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma y plasmaféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA POR COMPLEJOS INMUNES

Incidencia: 0,7/100.000/año	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2B	Categoría III
# de pacientes reportados*: >300	ECA 7 (196)	CT 0	CS 21 (295)
			CR NA

Las series de casos y los ECA no han distinguido entre las diversas causas de la GNRP por lo que los resultados son difíciles de interpretar. Las ECA han incluido la GNRP por complejos inmunes así como la GNRP asociada a ANCA, que se discute en una hoja informativa separada.

Descripción de la enfermedad

La glomerulonefritis por complejos inmunes es una de las causas de la entidad clinicopatológica llamada GNRP. La GNRP consiste en la pérdida de la función renal en semanas, con el hallazgo histológico de la formación de semilunas en más del 50% de los glomérulos. Estas semilunas, la respuesta a una lesión renal, representan una proliferación de células dentro del espacio de Bowman de los glomérulos debido a la extravasación de proteínas hacia este espacio. Estas células se producen por una proliferación de las células epiteliales parietales, así como la infiltración de macrófagos y monocitos. La GNRP NO ES UNA SOLA ENTIDAD NOSOLÓGICA sino un síndrome clínico que puede ser el resultado de varias etiologías. Las dolencias sistémicas, que incluyen el síndrome renal pulmonar, son comunes. La GNRP se divide en tres categorías que se basan en el patrón de inmunofluorescencia de las lesiones en la biopsia del riñón. Estas categorías son:

1. Depósitos lineales de IgG por autoanticuerpos al tipo colágeno IV que representan GN anti-GBM Representa el 15% de los casos (ver hoja informativa sobre la enfermedad anti-GBM).
2. Depósitos granulares de complejos inmunes que ocasionan una variedad de GN que incluyen la glomerulonefritis posestreptocócica, HSP, nefropatía por IgA, glomerulonefritis membranoproliferativa, crioglobulinemia y nefritis lúpica. La GNRP por complejos inmunes representa el 24% de los casos de GNRP (ver hojas informativas de GNRP por complejo inmune, HSP y nefropatía por IgA).
3. Depósitos inmunes mínimos en el glomérulo con la presencia de anticuerpos antineutrófilos [C-ANCA (citoplasmática) o P-ANCA (perinuclear)] en el suero. Esta GNRP pauci-inmune, también conocida como GNRP asociada a ANCA, está presente en la granulomatosis con GPA y MPA. La GPA y MPA son vasculitis sistémicas relacionadas, con positividad a ANCA y resultados similares. La mayoría de los pacientes que se presentan con GNRP son ANCA positivos y por lo tanto pertenecen a esta categoría. C-ANCA se asocia más a menudo con GPA y P-ANCA con MPA. Los anticuerpos contra LAMP-2 están presentes comúnmente (ver hoja informativa sobre GNRP asociada a ANCA).

Es importante identificar la categoría específica de GNRP presente en los pacientes ya que los protocolos de tratamiento TPE y las respuestas difieren.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento consiste en administrar dosis altas de corticosteroides (por ejemplo, metilprednisolona) y medicamentos inmunosupresores citotóxicos (por ej., ciclofosfamida, azatioprina o rituximab). Otros fármacos que han sido utilizados incluyen la leflunomida, desoxispergualina, bloqueadores del factor de necrosis tumoral, inhibidores de la calcineurina y anticuerpos contra las células T. Cuando se realiza la TPE, esta se combina con tratamiento inmunosupresor.

Justificación para la aféresis terapéutica

Debido al beneficio que ofrece la TPE en la anti-GBM, se aplicó a otras causas de GNRP. Aunque en los primeros estudios y series se incluían todas las categorías de GNRP, en estudios posteriores se excluyó la anti-GBM. El papel de la TPE se ha estudiado en siete estudios que incluyen tanto la GNRP pauci-inmune (GNRP asociada a ANCA) como la GNRP por complejos inmunes. No existen estudios de TPE para la GNRP por complejos inmunes únicamente. En tres de los siete estudios que incluían una mezcla de GNRP por complejos inmunes y GNRP pauci-inmune, no hubo ningún beneficio al usar TPE en comparación con el tratamiento estándar. Dos estudios que incluyeron GNRP por complejos inmunes y GNRP pauci-inmune mostraron un beneficio en los pacientes que eran dependientes de diálisis en el momento de la presentación y ningún beneficio en aquellos que tenían una enfermedad leve. En dos estudios pequeños (14 y 15 pacientes) con una mezcla de GNRP por complejos inmunes y GNRP pauci-inmune, se observaron beneficios en todos los pacientes. En una revisión de estos estudios en la Base de Datos Cochrane, los datos interpretados sugieren que la TPE puede ofrecer beneficios para los pacientes dependientes de diálisis que se presentan con disfunción renal grave; sin embargo,

no hay ningún beneficio terapéutico respecto a la inmunosupresión sola en los casos de enfermedad más leve. El predominio de casos de GNRP pauci-inmune (asociada a ANCA) en estos estudios pudiera explicar estos resultados beneficiosos, haciendo que sea menos claro el efecto que tiene la TPE en la GNRP por complejos inmunes. En raras ocasiones, la TPE puede estar indicada para hemorragia pulmonar en casos no-anti-GBM. En la mayoría de las causas de GNRP por complejos inmunes

falta evidencia de eficacia de la TPE. Hay algunos reportes de eficacia de la TPE en la nefropatía por IgA; estos incluyen una mejoría a corto plazo en la función renal y retraso en la dependencia a la diálisis (ver hojas informativas de nefropatía por inmunoglobulina A y púrpura de Henoch-Schonlein). En estudios aleatorizados del uso de TPE en nefritis lúpica no se ha demostrado ningún beneficio (ver hoja informativa en LES). En varias series se ha demostrado que la TPE es eficaz en la crioglobulinemia (ver hoja informativa de crioglobulinemia). Un único estudio de 44 pacientes GNRP (6 con anti-GBM, 33 con GNRP pauci-inmune y 5 con GNRP por complejos inmunes), comparó la TPE con inmunoadsorción usando una columna de agarosa de la proteína A estafilocócica. No se encontraron diferencias en los resultados entre los dos grupos de tratamiento y ambos demostraron mejoría.

Notas técnicas

Como se mencionó anteriormente, la TPE puede ser beneficiosa en pacientes dependientes de diálisis al momento de la presentación.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: cada dos días

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

Tratamiento durante 1 a 2 semanas seguido de reducción gradual con tratamientos menos frecuentes. La duración del tratamiento no está bien definida en la literatura. Algunos estudios han suspendido la TPE si no hay respuesta después de 4 semanas de tratamiento como se indicó anteriormente.

Referencias [119, 563, 687–701]

* Hasta el 21 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos recambio plasmático o plasmaféresis y GNRP o glomerulonefritis o glomerulonefritis posestreptocócica o glomerulonefritis membranoproliferativa por artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

TROMBOCITOPENIA INMUNE

	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
Incidencia: Adultos: 38/1.000.000/año; Niños: 46/1.000.000/año	Refractaria Refractaria	TPE IA	Grado 2C Grado 2C	IV III
# de pacientes reportados*: 100–300				
	ECA	CT	CS	CR
TPE	0	0	3 (26)	2 (2)
IA	0	0	5 (132)	0

ITP = Trombocitopenia inmune

Descripción de la enfermedad

La trombocitopenia inmune (ITP) es el trastorno hematológico autoinmune más común. Los autoanticuerpos o complejos inmunes se fijan al antígeno de superficie de las plaquetas, principalmente GPIIb/IIIa o GPIb/IX, ocasionando una aceleración en la destrucción plaquetaria. La ITP primaria, que es un diagnóstico de exclusión, se caracteriza por trombocitopenia aislada sin una causa inicial o subyacente conocida. La ITP en la infancia generalmente es aguda, benigna y autolimitada y típicamente se presenta con la aparición súbita de petequias, equimosis o epistaxis después de una infección viral. La edad pico es entre 2 y 5 años de edad, con ambos sexos afectados igualmente. De 1.597 niños afectados que se revisaron, la ITP aguda se resolvió dentro de los primeros 6 meses en un 76% de los casos, y el restodesarrolló trombocitopenia crónica, que persistió durante más de 6 meses. La remisión ocurrió en el 37% de los casos crónicos. La ITP de adultos, que afecta predominantemente a mujeres de 18–40 años, generalmente tiene un inicio insidioso y 40-50% desarrollan trombocitopenia crónica. Hasta un 10% de la ITP en adultos es secundaria a un trastorno o estímulo primario subyacente tal como el LES, trastornos linfoproliferativos, ingesta de fármacos, inmunodeficiencia primaria o infecciones, especialmente hepatitis y VIH. ITP en adultos es más grave que en los niños, porque el riesgo de una hemorragia fatal aumenta con la edad. Un conteo de plaquetas de $< 30 \times 10^9/L$, en pacientes menores de 40, 40 a 60, y > 60 años, este riesgo es 0.4, 1.2 y 13% por paciente año, respectivamente.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento generalmente no está indicado cuando el conteo de plaquetas es > 20 a $30 \times 10^9/L$ a menos que ocurra una hemorragia. Los tratamientos de primera línea son los corticosteroides orales (1 a

2 mg de prednisona/kg/día), inmunoglobulina intravenosa a 1 g/kg/día durante 1 a 2 días y anti-RhD IV (50 – 75 $\mu\text{g/kg}$). En los adultos, los corticosteroides siguen siendo el tratamiento principal. En niños, la IgIV o anti-RhD se puede reemplazar por prednisona para lograr una respuesta rápida. Si la trombocitopenia persiste o recurre, a menudo se prefiere la esplenectomía como tratamiento de segunda línea pero otros agentes, tales como el rituximab, fármacos miméticos de la trombopoyetina, danazol, alcaloides de la vinca, ciclofosfamida, azatioprina y ciclosporina, se pueden considerar dependiendo del sangrado, los riesgos clínicos y consideraciones específicas del paciente. La esplenectomía se difiere en los niños para evitar las infecciones serias posesplenectomía y para permitir la remisión espontánea. En guías recientemente publicadas basadas en evidencia y en consenso internacional existen recomendaciones disponibles con opciones de tratamiento inicial y de salvamento para la ITP.

Justificación para la aféresis terapéutica

En reportes de casos anecdóticos y en series pequeñas de casos de pacientes con ITP crónica se ha descrito un beneficio potencial para la TPE cuando se combina con otros tratamientos de salvamento, tales como la prednisona, esplenectomía, IgIV y agentes citotóxicos. Sin embargo, otros estudios han mostrado que la TPE es inefectiva. En un reporte, no se observó mejoría en cinco pacientes a quienes se les realizó TPE para ITP refractaria después de una esplenectomía. En el otro, la tasa de respuesta a los 6 meses y la tasa de esplenectomía no fueron diferentes entre los 12 pacientes que recibieron TPE más prednisona en comparación con los siete pacientes tratados solo con prednisona. La IA extracorpórea con sílice de proteína estafilocócica A (descontinuada en los Estados Unidos) se puede considerar en pacientes con ITP refractaria, con sangrado potencialmente mortal o en quienes se contraindica la esplenectomía. La proteína A estafilocócica tiene una alta afinidad por la porción Fc de la IgG. Los complejos inmunes circulantes de IgG y que contienen IgG se pueden remover selectivamente por exposición extracorpórea del plasma del paciente a la proteína A inmovilizada en la matriz.

Aunque el mecanismo de acción aún se desconoce, el efecto clínico quizás no proviene enteramente de la reducción cuantitativa de los anticuerpos circulantes. Puede darse una mejoría en la ITP indirectamente por inmunomodulación in vivo al liberar la proteína A dentro del paciente, que puede inducir una depleción específica de las células B. En estudios de IA previos se ha demostrado una variedad de resultados que van desde ninguna mejoría hasta una remisión completa durante más de 6 años. En uno de los estudios mas , grandes 72 pacientes recibieron seis tratamientos de IA durante 2 ó 3 semanas; 29 (40%) pacientes recibieron una dosis baja de corticosteroides durante el tratamiento con IA. Aproximadamente el 25% de los pacientes tuvieron

una buena respuesta (conteo de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$) mientras que 21% tuvieron una respuesta modesta (conteo de plaquetas 50 a $100 \times 10^9/L$). Más de la mitad de los pacientes (54%) tuvieron una pobre respuesta. Algunos expertos en este campo y las guías de consenso para el tratamiento consideran que la IA no es eficaz en la ITP primaria (*Cines, Provan*). El uso de esta columna está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por riesgo de reacción anafiláctica), o con una historia de hipercoagulabilidad o eventos tromboembólicos.

Notas técnicas

Utilizando proteína estafilocócica A en sílice, el procedimiento puede hacerse ya sea en línea (on-line) después de separar el plasma con un separador celular de flujo continuo o fuera de línea (off-line) usando sangre flebotomizada. El plasma se trata por perfusión a través de la columna y luego se reinfunde a una tasa que no exceda 20 mL/min. No se ha demostrado diferencias significativas entre los dos métodos en cuanto a seguridad o eficacia. En los niños, debe prestarse cuidado especial a mantener la isovolemia debido al gran volumen extracorpóreo involucrado en el procedimiento.

Volumen tratado: IA: 1000 – 2000 mL de plasma en línea; **Frecuencia:** IA: una vez por semana o cada 2 ó 3 días
250 a 500 mL de plasma offline
Líquido de reemplazo: IA: NA

Duración y suspensión/número de procedimientos

No hay guías claras sobre el plan de tratamiento ni sobre su duración. El procedimiento generalmente se descontinúa ya sea cuando el paciente muestra mejoría en el conteo de plaquetas ($> 50 \times 10^9/L$) o si no mejora después de seis tratamientos.

Referencias [172, 702–722]

* Hasta el 01 de agosto de 2012, usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos trombocitopenia inmune inmuoadsorción, Prosorba y plasma recambio o plasmáféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

NEFROPATÍA POR INMUNOGLOBINA A

Incidencia: 4/100.000, 10% desarrollan GNRP	Condición Semilunar Crónica progresiva	Procedimiento TPE TPE	Recomendación Grado 2B Grado 2C	Categoría III III
# de pacientes reportados*: < 100	ECA 0	CT 1 (9)	CS 7 (64)	CR 6 (8)

GNRP = glomerulonefritis rápidamente progresiva

Descripción de la enfermedad

La nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) es la forma más común de glomerulonefritis en el mundo desarrollado, especialmente entre los asiáticos y caucásicos. La mayoría de los casos se limitan a los riñones. Con frecuencia es asintomática pero hay reportes de progresión lenta a ERT a lo largo de 20 a 25 años en hasta un 50% de los pacientes. Histológicamente, los depósitos glomerulares de IgA caracterizan la nefropatía por IgA. Aproximadamente el 10% de los pacientes se presentan como una glomerulonefritis semilunar rápidamente progresiva (ver hoja informativa de GNRP por complejos inmunes). La presentación clásica de la enfermedad es una hematuria franca que ocurre poco después de una infección de vías respiratorias superiores (sinfaringítica) o hematuria microscópica asintomática con o sin proteinuria. Los factores asociados con la progresión de la enfermedad son la hipertensión, proteinuria persistente mayor de 1000 mg/día y elevaciones en la creatinina sérica. La forma rápidamente progresiva se caracteriza por daño renal agudo con hematuria macroscópica. Mientras que la fisiopatología no se ha caracterizado de forma definitiva, la teoría actual se centra en la desregulación de la respuesta inmune de la mucosa: (1) las células B de la mucosa migran a la médula ósea, donde producen IgA1, (2) se generan anticuerpos IgG contra este IgA1, que normalmente no estarían presentes en la circulación, (3) complejos IgA1-IgG e IgA1-IgA1 se depositan en el mesangio de los glomérulos, (4) el complemento y los receptores mesangiales se activan, (5) el daño a las células mesangiales activa vías adicionales y (6) se desarrolla glomerulosclerosis y fibrosis intersticial. Existe evidencia que apoya esta teoría que incluye aumento en los niveles séricos de IgA la presencia de IgA pobremente glicosilada en el suero, y depósitos mesangiales de IgA. Sin embargo, un aumento del nivel en plasma de la IgA sola, no es suficiente para generar depósitos mesangiales de IgA.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento consiste en el control no específico de la presión arterial, control de la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina, control de la hipercolesterolemia con inhibidores de la HMG-CoA, ácidos grasos omega-3 y los glucocorticoides con o sin otros agentes inmunosupresores tales como la ciclofosfamida o azatioprina.

Justificación para la aféresis terapéutica

La justificación para la TPE en la nefropatía por IgA es la remoción de moléculas patológicas de IgA y los complejos inmunes circulantes. Las primeras experiencias positivas con el uso de TPE en el tratamiento de algunas formas de GNRP resultaron en la aplicación de TPE en casos que se presentaban con la forma semilunar de GNRP. Además, los primeros estudios demostraron que la TPE podría reducir los niveles circulantes de IgA y disminuir los complejos inmunes de IgA. La mayoría de la experiencia publicada ha buscado únicamente el tratamiento de la forma GNRP de la enfermedad y no la enfermedad crónica progresiva. En reportes de casos y series de décadas anteriores se ha abordado el tratamiento de la forma rápidamente progresiva caracterizada por lesión renal aguda y la presencia de semilunas en la biopsia renal. La mayoría de estos pacientes se han tratado con corticosteroides y/o inmunosupresores concurrentes. Se ha reportado mejoría en la función renal y una disminución en la IgA sérica con la TPE. Numerosos autores han encontrado que la mejoría sólo se produjo en presencia de semilunas celulares y no en glomérulos escleróticos, cicatrizados. En dos de los primeros reportes con 32 pacientes utilizando sólo TPE sin ningún otro tratamiento, se observó mejoría en la función renal en 31 de estos pacientes. El único estudio controlado (*Roccatello*) estudió a tres pacientes tratados con corticosteroides, inmunosupresores y seis que también recibieron TPE. Dos de los tres pacientes que sólo recibieron corticosteroides e inmunosupresores se volvieron dependientes de diálisis mientras los seis que recibieron la TPE mostraron una resolución de la insuficiencia renal durante el tratamiento. Sin embargo, después de discontinuar la TPE, la enfermedad progresó en los seis pacientes, con tres siendo dependientes de diálisis 3 años después de la TPE y los restantes manifestando nefropatía crónica de leve a moderada. Este estudio es representativo de las experiencias registradas en las series de casos y los reportes de casos. La TPE puede mejorar la función durante el tratamiento y retrasar el momento de la dependencia de la diálisis pero no detiene la progresión de enfermedad. Tres series de casos han estudiado la TPE en la forma progresiva crónica y han encontrado mejoría en la función renal en 12 de los 21 pacientes con progresión más lenta de la enfermedad durante el curso de la TPE así como un tiempo más largo hacia la ERT. Todos los pacientes estuvieron

recibiendo corticosteroides o tratamiento inmunosupresor concurrentes. Sin embargo, cuando se suspendió la TPE, la tasa de progresión de la enfermedad regresó a la observada antes de iniciar la TPE y todos los pacientes eventualmente progresaron a ERT.

Notas técnicas

Como se describió anteriormente, el beneficio mayor parece ocurrir en aquellos pacientes con GNRP en quienes la biopsia renal demuestra semilunas celulares. La respuesta no parece ocurrir en la enfermedad crónica, si la biopsia demuestra glomérulos escleróticos o si hay retraso en iniciar la TPE después de la aparición de insuficiencia renal aguda.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: 6 – 9 durante 21 días seguidos por 3-6 durante 6 semanas

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

Un curso fijo de tratamiento se ha utilizado para tratar a pacientes que se presentan con GNRP. Se monitorea la creatinina para determinar la respuesta. En la enfermedad crónica progresiva, se ha reportado tratamiento crónico con TPE semanal durante hasta 4 meses.

Referencias [723–737]

* Hasta el 10 de marzo de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos recambio plasmático o plasmaféresis y glomerulonefritis por IgA para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales. Esta hoja informativa incluye abstracts en el resumen de los reportes publicados y los considera en la determinación de la recomendación del grado y categoría.

MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN

Incidencia: Rara		Procedimiento TPE Leucocitaféresis	Recomendación Grado 2C Grado 2C	Categoría IV IV
# de pacientes reportados*: < 100	ECA 0	CT 0	CS 0	CR 1 (1)

Descripción de la enfermedad

La miositis por cuerpos de inclusión (IBM) es una enfermedad rara con una tasa de prevalencia estimada de 1–71/100,000. Es un trastorno progresivo degenerativo e inflamatorio del músculo esquelético. El inicio de la enfermedad es en la vida media o posteriormente con debilidad y atrofia de los músculos esqueléticos tales como el cuádriceps, los flexores de la muñeca y los flexores de los dedos. La disfagia también es un hallazgo frecuente. La biopsia del músculo típicamente revela inflamación endomisial e invasión de las fibras no-necróticas con células mononucleares. Su causa es desconocida, aunque se han implicado las células T, células B, células dendríticas y autoanticuerpos (anti-IBM-43).

Manejo/tratamiento actual

No hay ningún tratamiento eficaz para la IBM; la enfermedad no responde a los esteroides o inmunosupresores. La IgIV puede tener un efecto transitorio en ciertos casos. El pronóstico de la enfermedad generalmente es pobre; el tratamiento es principalmente sintomático y de apoyo.

Justificación para la aféresis terapéutica

Un solo reporte del caso describe a un paciente con biopsia confirmada de miositis por cuerpos de inclusión que recibió 22 procedimientos de leucocitaféresis combinado con prednisona y azatioprina. Después de la mejoría, durante la fase temprana de la inducción con citaféresis frecuentes, la respuesta clínica se perdió posteriormente debido a un curso de mantenimiento con procedimientos menos frecuentes. Una revisión retrospectiva de una serie de casos reportó mejoría en la fuerza muscular en 32 de 35 pacientes con miopatía inflamatoria idiopática resistente al tratamiento después de que se realizaron TPE semanales durante 10 semanas junto con ciclofosfamida o clorambucil. Sin embargo, no se especificó el diagnóstico de IBM y el papel potencial de la TPE en estas respuestas no se pudo determinar.

Referencias [738–740]

* Hasta el 30 de julio de 2012 mediante PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos miositis por cuerpos de inclusión y plasmaféresis, recambio del plasma, leucocitaféresis, leucaféresis

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Incidencia: UC: 35–100/100.000; CD: 27–48/100.000	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	UC	Citaféresis de adsorción	Grado 1B ⁺ /2B ⁺⁺	III ⁺ /II ⁺⁺
	CD	Citaféresis de adsorción	Grado 1B	III
	CD	ECP	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
UC	9 (553)	NR	13 (895)	NR
CD	1 (23)	NR	Citaféresis: 4(90); ECP: 2 (59)	2 (3)

CD = Enfermedad de Crohn; UC = Colitis ulcerativa

*El estándar de cuidado en Norte América incluye inmunosupresión y bloqueadores de TNF α mientras que ++el tratamiento convencional en Asia consiste en esteroides y aminosalicilatos solamente. Es posible que esto explique los resultados positivos de la citoterapia de adsorción encontrados en Asia, no así en los estudios norteamericanos.

Descripción de la enfermedad

La Colitis ulcerativa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal y se le conocen colectivamente como enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal es más alta en Norte América, Europa y Escandinavia; sin embargo, tiene una distribución mundial. Existen factores ambientales, de la microbiota intestinal y genéticos que pueden llevar al reclutamiento de leucocitos en la mucosa intestinal. Las células y las citoquinas y mediadores proinflamatorios asociados, causan el daño tisular y llevan a las manifestaciones clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal. El fenotipo de estos trastornos es variable, y afecta predominantemente a individuos en la tercera década de la vida. Debido a la historia natural progresiva y debilitante de la enfermedad inflamatoria intestinal, es aconsejable dar tratamiento a largo plazo para inducir y mantener la remisión clínica.

Manejo/tratamiento actual

Los tratamientos de primera línea para las EII incluyen antiinflamatorios, esteroides y medicamentos inmunosupresores. Tanto los corticoesteroides y los ácidos 5-aminosalicílicos (5-ASA) son efectivos en lograr la remisión. Además, los 5-ASA y los medicamentos inmunosupresores reducen el riesgo de recaída subsiguiente de la actividad de la enfermedad inactiva. Las complicaciones de la administración crónica de esteroides incluyen resistencia a los esteroides, dependencia y las secuelas del uso de esteroides a largo plazo. Para aquellos pacientes con enfermedad refractaria, se utilizan las tiopurinas y fármacos inmunosupresores como la azatioprina y la 6-mercaptopurina. En la EC específicamente, el infliximab puede inducir la remisión y ha sido aprobado por la FDA para este propósito. En algunos pacientes pueden ser necesarias las intervenciones quirúrgicas. La aféresis selectiva es un tratamiento adyuvante potencialmente útil para el manejo de enfermedad inflamatoria intestinal cuyo objetivo es remover los leucocitos activados o moderar su naturaleza proinflamatoria hacia un fenotipo modulador inmune.

Justificación para la aféresis terapéutica

Debido a evidencia que sugiere que los granulocitos y monocitos proinflamatorios, la función desreguladora de las células dendríticas y las respuestas inflamatorias subsiguientes de las células T son la causa subyacente de la EII, se han desarrollado tratamientos con aféresis dirigidos a estas células. La aféresis puede ser útil para aquellos pacientes que son dependientes de esteroides o en quienes otras modalidades han fallado. En numerosos estudios clínicos retrospectivos y observacionales sin controles adecuados se muestra una respuesta a la enfermedad y algunos han encontrado que los pacientes pueden recibir dosis menores de esteroides usando la citaféresis por adsorción. Varios estudios muestran alteraciones en los marcadores séricos de la actividad de la enfermedad tales como las citocinas (TNF α , IL-6, IL-8 e IL-1B) y las células inflamatorias en los pacientes tratados. Un estudio de granulocitaféresis usando Adacolumn encontró una reducción significativa de las células dendríticas proinflamatorias en la sangre periférica en muestras de pacientes con CU después del procedimiento. También se detectó una reducción no significativa en los niveles séricos y un aumento en los niveles de la IL-10. En pacientes con EC, un estudio de los perfiles de células T reguladoras entre la entrada y salida de la columna adsorbente encontró elevaciones de las citoquinas relacionadas con las células Treg, IL-10 y TGF- β 1 (anti-inflamatoria) en la salida de la columna. Estos datos preliminares sugieren que el procedimiento puede mitigar la fisiopatología del proceso de la enfermedad inflamatoria intestinal. Se han publicado dos series de casos sin controles que sugieren que se puede promover la remisión en una proporción de pacientes con EC en la categoría de ECP intolerante a esteroides o inmunosupresores. Se requieren estudios adicionales para determinar si la ECP es una opción de tratamiento viable para la EC.

Existen varios estudios controlados aleatorizados que usan la citaféresis de adsorción, sobre todo en pacientes con CU. Un pequeño ECA por Sawada et al. empleó el sistema de Cellsorba para comparar un procedimiento simulado en 19 pacientes con

CU activa de moderada a grave. Hubo una mejoría del 80% en las puntuaciones de actividad clínica (excelente a moderado) en el grupo de aféresis comparado con 33,3% en el grupo simulado, ($P < 0.05$). Un estudio grande controlado con placebo por Sands et al que también utilizó un procedimiento de aféresis simulado se realizó principalmente en Norte América (215 pacientes de EEUU, Canadá, Europa y Japón con CU activa moderada). El estudio demostró una tasa de de remisión del 18% en el grupo tratado con aféresis y 13% en el control ($P = 0.430$) y 47% tratados con aféresis en comparación con el 40% de los controles mostraron alguna respuesta ($P = 0.386$), sugiriendo que no hay eficacia clínica con el tratamiento. Un estudio de Dimness et al aleatorizó a 162 pacientes con CU a recibir 5 o 10 procedimientos de aféresis de granulocitos-monocitos usando Adacolumn y no encontró diferencias en la puntuación de actividad clínica, remisión y respuesta entre los dos grupos de tratamiento. Un ECA de pacientes asintomáticos de la CU y EC con requerimientos bajos de tratamiento médico (esteroides o aminosalicilatos) por Maiden et al encontró 24% versus 16% de remisión en EC y 48% versus 16% en CU, usando la puntuación de mejoría en el índice de actividad clínica, sugiriendo que un tratamiento profiláctico puede proteger contra las recaídas. Se han reportado reacciones adversas infrecuentemente incluyendo cefalea, fatiga, náuseas, dolor en los brazos, hematomas y mareos.

Notas técnicas

Dos tipos de dispositivos de aféresis selectiva son el Cellsorba (Asahi Medical, Tokio, Japón) que es una columna que contiene fibras cilíndricas de poliéster no tejidas y el Adacolumn (JIMRO, Japón) que contiene granos de acetato de celulosa. Ambos requieren anticoagulación (heparina/ACD-A y heparina sola, respectivamente) para remover los granulocitos y monocitos de la sangre venosa por filtración/adhesión. Para Cellsorba, la sangre venosa completa se procesa a 50 mL/min a través de la columna durante 60 minutos. Esta columna también remueve algunos linfocitos y plaquetas. Para Adacolumn, la sangre venosa completa se procesa a 30 mL/min durante 60 min. El Adacolumn es relativamente selectivo en remover los granulocitos y monocitos activados. Los pacientes que toman inhibidores de la ECA pueden experimentar hipotensión si se someten al tratamiento con Adacolumn. El Cellsorba y Adacolumn están disponibles en la actualidad en Europa y Japón. En un estudio clínico prospectivo se compararon las dos columnas y se demostró una respuesta equivalente en pacientes con CU activa moderada a severa,

Volumen tratado: Adacolumn: 1.800 mL; Cellsorba: 3.000 mL

Frecuencia: Una vez por semana, tratamiento más intensivos puede realizarse de todos los días hasta dos veces por semana

Líquido de reemplazo: NA

Duración y suspensión/número de procedimientos

La duración típica del tratamiento es de 5 a 10 semanas para Adacolumn y 5 semanas para Cellsorba.

Referencias [741–772]

* Hasta el 19 de noviembre de 2012 mediante PubMed y MeSH para buscar los términos enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o enfermedad inflamatoria intestinal y aféresis selectiva, leucocitaféresis, LCAP o GMA para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

SÍNDROME MIASTÉNICO DE LAMBERT-EATON

Incidencia: 7,5/100.000	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2C	Categoría II	
# de pacientes reportados*: < 100	ECA 0	CT 0	CS 6 (37)	CR 4 (5)

Descripción de la enfermedad

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS) es un trastorno parecido a la miastenia gravis de la transmisión neuromuscular causada por un ataque inmune a la unión neuromuscular. Las características más sobresalientes de la enfermedad son debilidad muscular, más prominente en los músculos proximales de las extremidades inferiores, hiporreflexia y disfunción autonómica que puede incluir boca seca, estreñimiento e impotencia masculina. La debilidad muscular, la hiporreflexia y la disfunción autonómica constituyen la tríada característica del síndrome. A diferencia de la miastenia grave, los síntomas del tallo cerebral tales como diplopia y disartria son infrecuentes. El LEMS se presenta típicamente a una edad mediana o tardía (40 a 79 años) y se debe sospechar en pacientes, particularmente en fumadores, con síntomas típicos y en pacientes con insuficiencia respiratoria inexplicable o apnea prolongada después de una anestesia. Aproximadamente el 60% de los pacientes tienen cáncer de células pequeñas de pulmón que no son aparentes radiográficamente hasta 2 a 5 años después del inicio del síndrome neurológico. Se ha reportado que el linfoma, el timoma maligno y los carcinomas de mama, estómago, colon, próstata, vejiga, riñón y vesícula biliar se asocian con el síndrome. Se estima que el LEMS ocurre en 3 a 6% de los pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón, pero hasta un 44% pueden tener déficits neuromusculares o autonómicos que no son suficientes para hacer el diagnóstico de LEMS. El inicio rápido y la progresión de los síntomas durante semanas o meses deberían aumentar la sospecha de una malignidad subyacente.

Una característica diagnóstica distintiva de LEMS es la presencia de autoanticuerpos dirigidos a los canales de calcio con entrada de voltaje (VGCC) de la terminal nerviosa. Se cree que los anticuerpos causan una liberación insuficiente de acetilcolina cuanta mediante potenciales de acción que llegan a las terminales de los nervios motores. A diferencia de la miastenia gravis, que se caracteriza por anticuerpos al receptor pos sináptico de la acetilcolina, los anticuerpos VGCC tienen como blanco la estructura pre sináptica. El anticuerpo a VGCC se encuentra en > 75% de los casos de LEMS asociado al cáncer primario de pulmón, en aproximadamente el 25% de casos de LEMS asociado con otros tipos de cáncer y en 50% de los casos LEMS sin cáncer. El anticuerpo también se encuentra en hasta un 10% de los pacientes con cáncer pulmonar sin LEMS. Los niveles de anticuerpos no se correlacionan con la gravedad, pero pueden disminuir a medida que la enfermedad mejora en respuesta al tratamiento inmunosupresor.

Manejo/tratamiento actual

Aparte de buscar y tratar una neoplasia subyacente, el manejo de LEMS se dirige hacia el apoyo con inmunosupresión para controlar la producción de los anticuerpos causales y así incrementar la neurotransmisión mediada por acetilcolina para mejorar la función neurológica. La amifampridina o 3, 4-diaminopiridina (DAP) ha surgido como un agente eficaz y la primera opción para el control sintomático de LEMS. Bloquea los canales de potasio con entrada rápida de voltaje, prolongando la despolarización pre sináptica y por lo tanto el potencial de acción, que da como resultado una mayor liberación de acetilcolina así como un aumento de la entrada del calcio en las neuronas pre sinápticas. Generalmente se tolera bien, aunque en raras ocasiones se ha reportado toxicidad cardíaca. Los inhibidores de la colinesterasa tales como la piridostigmina (*Mestinon*) tienden a ser menos efectivos que en miastenia gravis si se administran solos, pero se pueden combinar con agentes tales como el clorhidrato de guanidina, que actúan para mejorar la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas pre sinápticas. El clorhidrato de guanidina se toma por vía oral en dosis divididas hasta 1.000 mg/día en combinación con la piridostigmina. Esta combinación puede utilizarse si la amifampridina no está disponible. La inmunosupresión con prednisona o prednisolona a partir de 1 mg/kg en días alternos, o una dosis inicial de 50 mg/día de azatioprina que se aumenta durante varias semanas hasta 2 mg/kg/día en dosis divididas (con un monitoreo cuidadoso por toxicidad hematológica y de otro tipo), también es útil. Los medicamentos inmunosupresores como la ciclosporina y ciclofosfamida también se han utilizado. La IgIV ha demostrado eficacia en LEMS en un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a nueve pacientes. La IgIV puede ser útil en infusiones mensuales repetidas de 2 g/kg durante 2 a 5 días por hasta más de 2 años. Además, el rituximab también ha demostrado ser efectivo en algunos casos.

Justificación para la aféresis terapéutica

La identificación de LEMS como un síndrome mediado por autoanticuerpos ha llevado a varios intentos de utilizar la TPE para su tratamiento. Aunque no existen estudios controlados sobre el uso de la TPE en LEMS, existen series de casos que ha sugerido beneficio. En una serie (*Newsom-Davis*), 8 de 9 pacientes tuvieron un aumento en el potencial de acción de los

músculos en la electromiografía ($P < 0.01$) mientras estaban recibiendo TPE e inmunosupresión. Los reportes de beneficio fueron minimizados por la observación de que el beneficio se acumulaba más lentamente de lo que era típico en pacientes con miastenia gravis clásica. Además, los pacientes tendían a empeorar después de completar la TPE si no se usaba tratamiento inmunosupresor adicional. La TPE puede ser un adjuvante útil para el manejo de pacientes con LEMS cuyo déficit neurológico es grave o de desarrollo rápido, o en el caso de pacientes que están demasiado incómodos esperando hasta que la terapia con inmunosupresores o las aminopiridinas surta su efecto, o que no pueden tolerar el tratamiento con IgIV.

Notas técnicas

Los esquemas reportados de TPE varían de 5 a 15 TPE diarias durante 5–19 días o 8 a 10 TPE realizadas con intervalos de 5 a 7 días. La mayoría de los reportes usan un recambio de volumen de 1,25 volúmenes de plasma. Cabe notar que la mejoría pudiera no observarse hasta 2 semanas o más después del inicio del tratamiento de recambio de plasma. Esto puede deberse a un recambio más lento del voltaje de los canales de calcio pre sinápticos en comparación con el receptor pos sináptico de la acetilcolina.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: Diariamente o cada dos días

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

Se debe continuar el tratamiento hasta que haya una mejoría clínica y electromiográfica clara o por lo menos hasta que se haya completado un curso de TPE de 2 ó 3 semanas.

Se pueden aplicar cursos repetidos en caso de recaída neurológica, pero el efecto durará sólo 2-4 semanas en ausencia de tratamiento con medicamentos inmunosupresores.

Referencias [773–787]

* Hasta el 30 de julio de 2012, mediante PubMed y MeSH para buscar los términos síndrome miasténico de Lambert-Eaton y recambio plasmático, plasmaféresis en revistas publicadas en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

HIPERLIPOPROTEINEMIA POR LIPOPROTEINA (A)

Incidencia: Desconocida	Procedimiento Aféresis de LDL	Recomendación Grado 1B	Categoría II
# de pacientes reportados*: 100–300			
	ECA 2 (41)	CT 2 (123)	CS 4 (23)
			CR 2 (2)

Descripción de la enfermedad

La lipoproteína (a) (Lp(a)) es una lipoproteína plasmática que consiste en una partícula de LDL con una apolipoproteína B y una lipoproteína (a) unidas por un enlace bisulfúrico. El nivel normal de Lp (a) es menos de 30 mg/dL (1.6 mmol/L), pero los niveles pueden variar hasta 1000 veces entre individuos. Los niveles de Lp (a) están controlados genéticamente. La molécula de Lp (a) contiene un polimorfismo de tamaño *kringle* IV tipo 2 y varias de estas repeticiones se correlacionan inversamente con el nivel de Lp (a). Los niveles de Lp (a) son estables durante toda la vida con poca influencia dietética. La Lp (a) tiene homología estructural con el plasminógeno y la plasmina. Es un inhibidor competitivo del activador del plasminógeno, e inhibe la fibrinólisis. También inhibe el inhibidor de la vía del factor tisular. El resultado es una mejor coagulación e inhibición de la fibrinólisis produciendo un estado protrombótico. La Lp (a) también deposita el colesterol LDL, recluta células inflamatorias y promueve la unión de fosfolípidos proinflamatorios oxidados en la íntima de la arteria promoviendo la aterosclerosis. La combinación del potencial trombótico y la aterosclerosis acelerada resulta en enfermedad vascular y se ha encontrado que la elevación de la Lp(a) es un factor de riesgo independiente de la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular isquémico. No existe umbral para los efectos cardiovasculares de la Lp (a).

Manejo/tratamiento actual

La dieta no influye sobre la Lp (a) y la misma no desempeña un papel en el tratamiento aunque si lo hace en la reducción de factores de riesgo concurrentes como lo son el colesterol LDL elevado. Dosis altas de niacina (1 g/día) puede reducir los niveles de la Lp (a) de 30-40% y reducir el riesgo cardiovascular debido a Lp (a) elevada hasta en un 25%. Los medicamentos adicionales que se han encontrado que reducen la Lp (a) incluyen los inhibidores de la HMGCoA reductasa, la aspirina, la L-carnitina, el ácido ascórbico, la neomicina, los antagonistas de los canales de calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, andrógenos, estrógenos y aceite de pescado. Estos fármacos producen una reducción limitada de la Lp (a) (menos del 10%) con un beneficio insignificante en caso de pacientes con elevación extrema.

Justificación para la aféresis terapéutica

Todos los sistemas de LDL aféresis disponibles en la actualidad disminuyen la Lp (a) 40–88%. Las series de casos con el uso de LDL aféresis para tratar elevaciones aisladas de Lp (a) en pacientes con enfermedades cardiovasculares han reportado resolución de la angina después de 3 a 5 meses de tratamiento, reducciones estadísticamente significativas en los eventos cardíacos y las intervenciones cardíacas después de implementar la terapia al compararse con aquellas antes del tratamiento y la regresión angiográfica de la placa aterosclerótica con el tratamiento. Un estudio controlado (Jaeger) examinó a 120 pacientes con Lp (a) elevada en el percentil 95 por encima de lo normal y que no tenían hipercolesterolemia familiar. Todos los pacientes estaban recibiendo el máximo tratamiento hipolipemiente y se agregó la LDL aféresis cuando no se toleraba el tratamiento o en casos de progresión de la enfermedad. Se compararon los niveles de Lp (a) y la incidencia anual de eventos cardíacos adversos importantes para el período de tiempo antes del inicio de la LDL aféresis ($5,6 \pm 5,8$ años) y después de iniciar la aféresis ($5,0 \pm 3,6$ años). Este estudio encontró una Lp (a) significativamente menor (4.00 mmol/L versus 1.07 mmol/L, $P < 0.0001$) y significativamente menos eventos cardíacos por paciente por año (1.056 vs 0.144, $P < 0.0001$) después del inicio del tratamiento. Un estudio controlado aleatorizado de 21 pacientes (Stefanutti) con Lp (a) aislada y enfermedad coronaria documentada angiográficamente comparó la LDL aféresis y el tratamiento médico estándar ($n = 10$) con la atención médica estándar ($n = 11$). La Lp (a) aumentó $14,7 \pm 36,5\%$ en el grupo de tratamiento médico estándar a los 12 meses pero disminuyó $57,8 \pm 9,5\%$ en el grupo tratado con LDL aféresis. No hubo diferencias en nuevos eventos cardíacos e intervenciones a los 12 meses entre los dos grupos. Los autores presumieron que el seguimiento relativamente corto de 12 meses no había sido suficiente para demostrar un efecto. Un segundo estudio aleatorizado (Bohl) examinó los efectos agudos de la LDL aféresis en 20 pacientes con enfermedad coronaria y Lp (a) > 60 mg/dL (15 tratados y 5 de control). La Lp (a) se redujo en un 55% con un solo tratamiento. A las 24 h, la fracción de eyección y la perfusión miocárdica habían demostrado una mejora pequeña pero estadísticamente significativa que regresaba a los valores basales en 96 h.

Notas técnicas

De los seis dispositivos de LDL aféresis disponibles (ver hoja informativa sobre la hipercolesterolemia familiar) todos pueden remover Lp (a) con grados similares de reducción. No ha habido reportes del uso de TPE para tratar elevaciones de Lp (a). Los inhibidores de ECA están contraindicados en pacientes que se van a someter a LDL aféresis basadas en adsorción. Las columnas funcionan como una superficie para generar calicreína plasmática, la cual a su vez, convierte el bradiquininógeno en bradiquinina. La inactivación de la quininasa II de la bradiquinina se previene con la inhibición de la ECA, lo cual resulta en un efecto sin oposición de la bradiquinina, hipotensión y rubor. Esto no ocurre con el sistema HELP.

También se han encontrado que algunos sistemas de LDL aféresis producen una eliminación significativa de vitamina B12, transferrina y ferritina. Esto puede ser la causa de la anemia que se observa en pacientes sometidos a este tratamiento y pudiera ser necesaria su suplementación. El Panel de Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis recomienda la reducción de Lp (a) por debajo del 80 percentil de lo normal, < 50 mg/dL (2,77 mmol/L). Los criterios HEART-UK para el uso de LDL aféresis incluyen a pacientes con enfermedad coronaria progresiva, hipercolesterolemia y Lp (a) > 60 mg/dL (> 3,3 mmol/L) en los cuales el colesterol LDL continua elevado a pesar del tratamiento con medicamentos. Otros criterios para el tratamiento de LDL aféresis, tales como los publicados por la FDA, el Panel Internacional para el manejo de la hipercolesterolemia familiar y el Comité Federal de Médicos de Alemania y los Fondos de Seguros de Salud no incluyen la Lp (a) en sus criterios para la LDL aféresis. Sin embargo, en Alemania se utiliza la LDL aféresis en la hiperlipoproteinemia por Lp (a) en casos de enfermedad coronaria progresiva y si ha habido fracaso del tratamiento farmacológico.

Volumen tratado: varía según el dispositivo

Frecuencia: una vez cada 1-2 semanas

Líquido de reemplazo: NA

Duración y suspensión/número de procedimientos

El tratamiento se continúa indefinidamente, y se ajusta para mantener la Lp (a) por debajo de 50 mg/dL (2,77 mmol/L).

Referencias [788–801]

* Hasta el 21 de octubre de 2012 mediante PubMed y los términos de búsqueda MeSH lipoproteína (a) y aféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

TRASPLANTE DEL HÍGADO, INCOMPATIBILIDAD ABO

Incidencia: LDLT: Rara; DDLT: Infrecuente	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Desensibilización (LDLT)	TPE	Grado 1C	I
	Desensibilización (DDLTL)	TPE	Grado 2C	III
	Rechazo humoral	TPE	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
LDLT	0	0	3 (332)	1 (1)
DDLTL	0	0	6 (54)	9 (9)

LDLT = trasplante de hígado de donante vivo; DDLTL = trasplante de hígado de donante cadavérico.

Descripción de la enfermedad

Debido a la relativa escasez de órganos compatibles para trasplantes, los trasplantes con incompatibilidad ABO (ABOi) se están usando cada vez más. Hasta Febrero de 2013, más de 15.000 candidatos estaban en la lista de espera de la Red Unida para Compartir Órganos (UNOS por su sigla en inglés) para recibir un aloinjerto de hígado. En 2012, 4% de los pacientes en la lista de espera para hígado de UNOS recibieron un aloinjerto de donantes vivos. La incompatibilidad mayor se refiere a la presencia de anticuerpos naturales en el receptor contra los antígenos del grupo sanguíneo A y/o B del donante. Estos anticuerpos pueden causar rechazo humoral hiperagudo o agudo del órgano debido a daño endotelial (los antígenos A y B se expresan en el endotelio vascular). La incompatibilidad mayor ABO existe en aproximadamente el 35% de los pares aleatorios donante–receptor. La incompatibilidad menor se produce cuando el donante del órgano tiene anticuerpos ABO que ocurren de manera natural contra el receptor. Los linfocitos del donante presentes en el injerto (conocido como linfocitos pasajeros) pueden producir anticuerpos contra los glóbulos rojos del receptor. El PLS (síndrome del linfocito pasajero) bioquímico, que ocurre cuando hay una elevación de los parámetros de hemólisis en las pruebas de laboratorio, es relativamente común en el trasplante de hígado. Sin embargo sólo un número pequeño de estos pacientes desarrollan signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Manejo/tratamiento actual

Se han hecho avances significativos en el uso de la TPE perioperatoria en la DDLTL ABOi mayor y para el tratamiento de precondicionamiento del AMR (rechazo mediado por anticuerpos) en la LDLTL ABOi mayor. En el contexto de DDLTL, la TPE se instituye típicamente inmediatamente antes y a veces tanto antes como después del trasplante en un intento por evitar el rechazo hiperagudo y el AMR agudo. El LDLTL ABOi se usa cada vez más en Japón en pacientes que reciben tratamiento con rituximab, TPE e infusión hepática con prostaglandina E1 y metilprednisolona. Algunos datos recientes sugieren una supervivencia alta del injerto a los dos años del 80%. La perforación intestinal es uno de los riesgos principales asociados con la infusión intravascular local de estos medicamentos. Parecido a lo que ocurre en el contexto del trasplante renal ABOi, el rituximab parece ser tan eficaz como la esplenectomía en permitir el LDLTL ABOi. En estudios recientes no se ha usado la esplenectomía, y algunos grupos usan las columnas de inmunoadsorción en lugar de la TPE. El grupo sanguíneo A2 tiene una expresión reducida del antígeno A en el endotelio (y los glóbulos rojos). A diferencia de los grupos A2/A2B con un donante cadavérico B en el trasplante renal, el cual ha mostrado éxito durante más de una década, el A2 en un DDLTL a un recipiente no A no se ha intentado mucho. Sin embargo, una serie retrospectiva reciente grande con DDLTL sugiere que los trasplantes de A2 en O pueden ser seguros con sobrevividas tanto del injerto como global similares en relación al DDLTL ABO compatible. Un pequeño número de estudios también sugiere que la TPE, en combinación con mejor inmunosupresión puede ser efectiva en revertir el rechazo humoral en el aloinjerto del hígado. En el trasplante de hígado con ABOi menor, los casos raros de hemólisis grave debido a PLS normalmente se tratan con transfusiones de glóbulos rojos empacados. En pacientes con hemólisis refractaria grave, la TPE o la eritrocitaféresis se han usado infrecuentemente (con el tipo de glóbulos rojos del donante del aloinjerto o glóbulos rojos tipo O).

Justificación para la aféresis terapéutica

No hay estudios clínicos controlados utilizando la TPE en trasplante de hígado ABOi. Debido a que tanto el rechazo hiperagudo como el AMR agudo son riesgos definitivos en los trasplantes de hígado ABOi, la TPE se ha utilizado como una modalidad terapéutica clave para reducir los títulos de anticuerpos anti-A o anti-B en el período peri-trasplante con el objetivo de prevenir el rechazo y facilitar la supervivencia del injerto. En el trasplante LDLTL ABOi, la TPE se usa extensivamente como parte del protocolo de precondicionamiento para disminuir los títulos de los anticuerpos por debajo de un umbral crítico (el cual difiere dependiendo del método o técnica de titulación) antes de proceder con el trasplante. En el DDLTL, los procedimientos de TPE se utilizan a menudo en un contexto de urgencia/emergencia después que se ha identificado un aloinjerto ABOi de un donante cadavérico, lo cual hace difícil el análisis minucioso de la eficacia de la TPE. Del mismo modo, la TPE también se ha utilizado en el contexto del AMR en el aloinjerto de hígado para disminuir los niveles de anticuerpos ABO.

Notas técnicas

El líquido de reemplazo para la TPE es plasma o albúmina y plasma (el plasma debe ser compatible tanto con el receptor como el donante). Quizás haya que ser más agresivos en el uso de plasma en el contexto del trasplante de hígado ABOi debido a la coagulopatía secundaria a la insuficiencia hepática en el receptor.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: todos los días o cada otro día

Líquido de reemplazo: albúmina, plasma

Duración y suspensión/número de procedimientos

El objetivo debe ser reducir los títulos de anticuerpos por debajo de un umbral crítico antes de hacerle al paciente el trasplante. Es importante señalar que este título crítico tendrá que determinarse por cada programa que realice este tipo de trasplante, debido a que los resultados de los títulos pueden variar ampliamente dependiendo de la técnica y el método de titulación. El número de procedimientos de TPE que se requieren dependen de los títulos ABO iniciales del paciente y la tasa de producción o rebote de los anticuerpos. A diferencia del trasplante renal ABOi, el valor predictivo de los títulos postrasplante no está bien establecido. En estos pacientes la función del injerto debe monitorearse estrechamente antes de discontinuar la TPE.

Referencias [802–824]

* Hasta el 16 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos ABO incompatible, hígado trasplante, recambio plasmático, plasmaféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

RECHAZO DE ALOINJERTO DE PULMÓN

Incidencia: Trasplantes de pulmón: ~1800 en los Estados Unidos (2011); BOS: 25% a 2.5 años y 50% a 5.6 años postrasplante; AMR: Desconocida	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	BOS	ECP	Grado 1C	II
	AMR	TPE	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: 100–300				
	ECA	CT	CS	CR
ECP	0	0	8 (218)	5 (5)
TPE	0	0	3 (30)	2 (2)

AMR = rechazo mediado por anticuerpos; BOS = Síndrome de Bronquiolitis Obliterante; ECP: fotoféresis extracorporea

Descripción de la enfermedad

Datos del registro de la Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT por su sigla en inglés), que representan a más de 10.000 trasplantes a los que se le dio seguimiento desde abril de 1994 hasta junio de 2006, indican que un porcentaje significativo de pacientes llegan a desarrollar síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS); 25% de ellos desarrollan esta condición a los 2,5 años y 50% de ellos a los 5,6 años después del trasplante. El rechazo agudo es uno de los principales factores de riesgo de rechazo crónico que sigue siendo la causa de muerte más común después del primer año postrasplante. El rechazo crónico se manifiesta como BOS. BOS es un proceso patológico que afecta las vías aéreas pequeñas y es causa significativa de disfunción crónica del aloinjerto. BOS puede ser difícil de diagnosticar por biopsia transbronquial y por lo tanto el diagnóstico se hace en base al deterioro del injerto debido a una obstrucción persistente del flujo de aire en lugar de una confirmación histológica. El diagnóstico de BOS se define por una disminución sostenida (mayor de 3 semanas) en las tasas de flujo espiratorio, siempre y cuando se han excluido otras causas de disfunción pulmonar. Según el sistema ISHLT, utilizado ampliamente para definir la severidad de la BOS, la etapa 0 se refiere a ninguna anomalía significativa y FEV1 (volumen espiratorio forzado en 1 s) > 90% del mejor valor postoperatorio y FEF (flujo espiratorio forzado) > 75% del nivel de referencia, potencial BOS (0-p) se define como 81–90% del VEF1 y/o FEF \pm 75% del nivel de referencia, BOS Fase 1: 66% –80% del VEF1, Fase 2: 51% - 65% del VEF1, mientras que la Fase 3 se refiere a BOS grave con FEV1 de < 50%. La caída más estrepitosa en el flujo de aire ocurre típicamente en los primeros seis meses tras un diagnóstico de BOS, aunque el tiempo hasta el inicio de BOS y la tasa de disminución del VEF1 son sumamente variables. El trasplante de un solo pulmón conlleva un mayor riesgo de un inicio temprano de BOS comparado con el trasplante bilateral, y un resultado desfavorable parece asociarse con un inicio rápido de BOS, pacientes de género femenino y la fibrosis pulmonar idiopática previa al trasplante. Reportes y series de casos recientes sugieren que la AMR debe considerarse como una causa potencial de disfunción del injerto, particularmente cuando ocurre resistencia al tratamiento con corticosteroides. La ISHLT aún no ha presentado los criterios formales para el diagnóstico de AMR pulmonar.

Manejo/tratamiento actual

Al momento del trasplante, en la actualidad muchos centros de trasplante están usando un esquema de inducción que incluye la infusión de un anticuerpo que tiene como blanco los linfocitos activados del huésped. Tales agentes incluyen preparaciones policlonales anti-células T como la globulina antitímocítica (ATG) o agentes monoclonales dirigidos a las superficies moleculares de los linfocitos tales como CD3 (OKT3), receptor de IL-2 CD25 (basiliximab, daclizumab) o CD52 (Campath - 1H). El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento después de un trasplante de pulmón consiste típicamente de un esquema de tres medicamentos que incluyen un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un antimetabolito (azatioprina o micofenolato de mofetilo) y esteroides. Cursos cortos de corticosteroides pulsados por vía intravenosa, seguidos por un aumento temporal en la dosis de mantenimiento durante unas cuantas semanas, son el tratamiento preferido para el rechazo agudo sin complicaciones. El tratamiento inicial de BOS usualmente consiste de pulsos repetitivos de altas dosis de metilprednisolona. Otras opciones terapéuticas son aumentar los esquemas existentes o cambiar entre clases de fármacos. El tratamiento exitoso de BOS generalmente se define como una "estabilización" o "ralentización" en la disminución del VEF1 en lugar de una mejoría verdadera o normalización del flujo de aire. Para pacientes con BOS que no responde, los esquemas inmunosupresores de salvamento incluyen metotrexato, ATG u OKT3. Recientemente, la azitromicina, un antibiótico macrólido, ha demostrado eficacia en mejorar la VEF1 en receptores de trasplante de pulmón que sufren de BOS. Algunos reportes sugieren que la capilaritis pulmonar postrasplante que se observa en algunos pacientes con rechazo de pulmón es una forma de rechazo agudo del aloinjerto que es clínica e histológicamente distinto al BOS, que responde menos al tratamiento con corticoesteroide y que posiblemente responda a la TPE.

Justificación para la aféresis terapéutica

El primer reporte de ECP en un paciente de trasplante de pulmón se publicó en 1995. Inicialmente, se utilizó ECP en el contexto de BOS refractaria (Fases 2 y 3) en la cual se demostró beneficio por la estabilización inicial o la mejoría en el VEF1. Desde entonces, algunos grupos han utilizado ECP como una modalidad terapéutica eficaz para la estabilización de la función pulmonar en pacientes con rechazo agudo persistente y BOS temprana (Fase 0-p-1), de manera que se previene una pérdida adicional de la función pulmonar. Ya que la ECP no revierte la proliferación de los fibroblastos en el pulmón trasplantado, un inicio temprano con ECP para la BOS postrasplante podría detener la progresión del BOS. En tres estudios grandes recientes (24, 51 y 60 pacientes) se sugiere que el ECP puede reducir significativamente la tasa de disminución en la función pulmonar en receptores de trasplante que desarrollan BOS según criterios de medidas de FEV1. El mecanismo potencial de acción de ECP se discute en la hoja informativa sobre trasplante cardíaco, con compatibilidad ABO. El ECP generalmente se tolera bien y no parece predisponer a un riesgo mayor de infección. Se han propuesto tanto los anticuerpos anti-HLA como los antiendotelio como mediadores de la AMR. Reportes recientes sugieren que la TPE (en combinación con IgIV y tratamientos anti – células B y células plasmáticas) puede ser eficaz en el tratamiento del AMR.

Notas técnicas

En la serie de casos más grande de ECP en BOS, se administraron 24 tratamientos de ECP durante un período de 6 meses, administrados como 2 tratamientos en días sucesivos. Se realizaron 10 tratamientos durante el primer mes, seguido por tratamientos cada dos semanas durante los siguientes 2 meses (8 tratamientos) y luego mensualmente durante los tres meses restantes (6 tratamientos).

Volumen tratado: ECP: producto de MNC (células mononucleares) de 200 – 270 mL. El método consiste de dos procesos que recolectan y tratan las MNC obtenidas de procesar 2 TBV; TPE 1 – 1,5 TPV	Frecuencia: ECP: véase más arriba; TPE: Diariamente o cada tercer día
Líquido de reemplazo: ECP: NA; TPE: Albúmina, plasma	

Duración y suspensión/número de procedimientos

No se ha establecido adecuadamente la duración óptima del tratamiento. Si la estabilización clínica ocurre con la ECP, puede justificarse la continuación a largo plazo para mantener la respuesta clínica. En una experiencia reciente de 10 años en un solo centro, la dosis "inicial" fueron 24 tratamientos y la continuación a largo plazo (dos tratamientos por mes) se recomendó para aquellos pacientes que respondieron al tratamiento. Para el AMR pulmonar, el tratamiento con TPE puede suspenderse si se evidencia una reversión del rechazo evidenciado por una mejoría en la función del aloinjerto o reducción de los niveles de anticuerpos específicos contra el donante.

Referencias [825–849]

* Hasta el 26 de diciembre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos trasplante pulmonar, pulmón, rechazo pulmonar, pulmón, bronquiolitis obliterante síndrome, BOS, fotoféresis extracorpórea, fotoféresis, recambio plasmático y plasmaféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

MALARIA

Incidencia: En 2010, 216 millones de casos en todo el mundo; 1688 casos importados; (176 graves; 9 muertes) en EEUU	Condición Grave	Procedimiento recambio de glóbulos rojos	Recomendación Grado 2B	Categoría II
# de pacientes reportados*: < 100 recambio de glóbulos rojos; >300 transfusión con recambio manual	ECA 0 0	CT 0 8 (279)	CS 8 (34) 8 (101)	CR 13 (17) 13 (13)

Descripción de la enfermedad

La malaria es una infección protozoaria transmitida por vectores, causada por *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o por *P. falciparum*. Las tasas de mortalidad global han disminuido desde el año 2000, pero se estima que 655.000 muertes aún se atribuyeron a la malaria en 2010. La mortalidad mayor ocurre debido a malaria *falciparum* en regiones de África y entre mujeres embarazadas, los viajeros no inmunizados, personas infectadas con VIH/SIDA y los niños menores de 5 años de edad. La etapa intraeritrocítica del ciclo de vida del *Plasmodium* es responsable de muchas de las manifestaciones patológicas de la enfermedad. Los glóbulos rojos infectados proveen el vehículo para la transmisión por mosquitos o transfusión de sangre. Los síntomas de la infección usualmente empiezan de 10 días a 4 semanas después de la inoculación. La parasitemia produce rigidez y agregación de los glóbulos rojos, obstrucción microvascular, hemólisis y activación de las células inflamatorias y citocinas. Estas producen fiebre, malestar, escalofríos, cefalea, mialgia, náusea, vómito y, en algunos casos, anemia, ictericia, hepatoesplenomegalia y trombocitopenia. Debido a su invasividad y resistencia a los medicamentos, *P. falciparum* es responsable de la mayoría de los casos de malaria grave, que se caracterizan por una parasitemia de grado alto (>5%) con o sin disfunción ya sea de un solo órgano o multisistémica. Las manifestaciones orgánicas de la malaria grave incluyen alteraciones de la conciencia, coma, convulsiones, edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, shock, CID, sangrado espontáneo, falla renal/hemoglobinuria, ictericia clínica, anemia severa (Hb < 5 g/dL), acidosis e hipoglicemia. La tasa de mortalidad con la infección por malaria *falciparum* grave oscila entre 5-20%. Las características para establecer un pronóstico pobre varían dependiendo de la población de pacientes, pero han incluido acidosis, alteración de la conciencia, enfermedad crónica preexistente, disfunción visceral progresiva, anemia y hiperparasitemia > 10%. Debido a que pueden desarrollarse complicaciones graves en hasta un 10% de los viajeros no inmunes con *P. falciparum*, los pacientes sintomáticos con una historia positiva de viaje se deben evaluar y tratar con prontitud. El diagnóstico típicamente involucra la identificación y cuantificación de organismos intraeritrocíticos en frotis grueso y delgado de sangre. Un inmunoanálisis diagnóstico rápido ya está disponible en los Estados Unidos para su confirmación, y tales pruebas se utilizan cada vez más en los países en vías de desarrollo.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento de la malaria se basa en el estado clínico del paciente, las especies de *Plasmodium* involucradas, y el patrón de resistencia a los fármacos de acuerdo a la región geográfica donde se adquirió la infección. El tratamiento de la malaria importada sin complicaciones, en los Estados Unidos está delineada en los documentos Guía disponibles de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Los esquemas de agente orales solos o en combinación incluyen cloroquina, hidroxiclороquina, o quinina (sola o con doxiciclina, tetraciclina o clindamicina), atovacuona-proguanil, arteméter-lumefantrina, mefloquina y primaquina. El tratamiento de combinación con artemisinina se recomienda para la malaria por *falciparum* en países endémicos. La malaria grave debe tratarse inmediatamente con gluconato de quinidina intravenosa (un estereoisómero de la quinina) con una transición a combinaciones orales de quinina cuando el paciente esté estable. El artesunato intravenoso está disponible a través de los CDC para intolerancia o contraindicaciones a la quinidina o las manifestaciones de resistencia a los fármacos para parasitemia > 10% a las 48 h de tratamiento. La malaria por *falciparum* con anemia más grave, hipoxemia, hiperparasitemia, manifestaciones neurológicas (por ejemplo, la malaria cerebral) o trastornos metabólicos, particularmente en niños, individuos esplenectomizados o inmunocomprometidos, requiere tratamiento agresivo con antimaláricos parenterales. A menudo también es necesario dar apoyo en unidad de cuidados intensivos para administrar la reanimación con líquidos, reemplazo de electrolitos, medicamentos anticonvulsivantes y transfusiones según se indique, control de las vías respiratorias y/o mantenimiento ventilatorio.

Justificación para la aféresis terapéutica

El recambio de glóbulos rojos o exanguinotransfusión manual (con reemplazo de sangre completa o glóbulos rojos) en pacientes gravemente enfermos con hiperparasitemia (es decir, > 10%) parece mejorar las propiedades reológicas de la sangre, la perfusión capilar y el flujo microcirculatorio. El recambio de sangre completa, teóricamente, también puede reducir los mediadores humorales patogénicos tales como parásitos y toxinas del huésped, metabolitos hemolíticos y

citoquinas. Una serie de reportes han descrito una mejoría clínica rápida y mejoría en los tiempos de aclaramiento del parásito en la malaria causada por *P. falciparum* grave cuando el recambio de glóbulos rojos o exanguinotransfusión manual se utiliza conjuntamente con el tratamiento de quinidina intravenoso. En comparación, el tiempo de aclaramiento del parásito con el uso de artesunato solamente es rápido y equivalente al logrado con el recambio automatizado de glóbulos rojos. El papel y el beneficio potencial del recambio manual o automatizado de glóbulos rojos en la malaria grave es controversial y se basa en datos clínicos retrospectivos observacionales. Un metanálisis de 279 pacientes de 8 estudios de casos controlados no halló ningún beneficio en la sobrevida con la exanguinotransfusión manual comparada con antimaláricos y cuidados de apoyo agresivos como tratamiento único. En particular, hubo diferencias grandes entre las metodologías de la exanguinotransfusión, la gravedad de la enfermedad en la transfusión versus los grupos sin transfusión y otras variables que confunden y ponen en entredicho la precisión de estas comparaciones y los análisis. A pesar de estas limitaciones y la falta de estudios controlados aleatorizados prospectivos, la CDC recomienda que la exanguinotransfusión se considere seriamente en personas con una densidad de parásitos > 10% o si existen complicaciones tales como la malaria cerebral, síndrome de distrés respiratorio agudo o complicaciones renales. La meta recomendada es de una densidad de parásitos por debajo del 1%. La administración de quinidina no debe retrasarse y puede administrarse simultáneamente; estudios limitados sugieren que el recambio de glóbulos rojos no afecta significativamente los niveles de los medicamentos. Las guías de tratamiento del Reino Unido para malaria grave también sugieren considerar el recambio de glóbulos rojos para pacientes gravemente enfermos con una parasitemia >10%. Las guías de la OMS no hacen ninguna recomendación sobre el uso de la exanguinotransfusión, citando la falta de consenso sobre las indicaciones, beneficios, peligros y detalles técnicos prácticos. En reportes de casos raros se ha descrito la plasmaféresis adyuvante con recambio automatizado de glóbulos rojos; sin embargo, la falta de experiencia publicada excluye la evaluación de este procedimiento en pacientes con malaria grave.

Notas técnicas

Los instrumentos de aféresis automatizada calculan la cantidad de glóbulos rojos necesarios para lograr el hematocrito deseado después del procedimiento, la fracción de glóbulos rojos infectados restantes y, por inferencia, la carga final estimada de parásitos. Un solo recambio de dos volúmenes de glóbulos rojos puede reducir la fracción de glóbulos rojos restantes en el pacientes a aproximadamente 10-15% del original. Los riesgos incluyen sobrecarga circulatoria, reacciones transfusionales, infecciones transmitidas por sangre (especialmente en países en desarrollo), hipocalcemia, alo sensibilización a los glóbulos rojos y la posible necesidad de contar con un acceso venoso central.

Volumen tratado: 1 – 2 volumen total de gr	Frecuencia: generalmente uno o dos tratamientos
Líquido de reemplazo: glóbulos rojos (considerar leucoreducidos), plasma	

Duración y suspensión/número de procedimientos

El tratamiento se interrumpe después de lograr una mejoría clínica significativa y cuando existe menos de 1% de parasitemia residual.

Referencias [627, 850–889]

* Hasta el 03 de julio de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos malaria, *falciparum*, aféresis, recambio de glóbulos rojos, eritrocitaféresis, recambio de eritrocitos, e hiperparasitemia para los reportes publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Incidencia: 5–30/100.000/año (EEUU)	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC que no responde a los esteroides	TPE	Grado 1B	II
	Progresiva crónica	IA	Grado 2C	III
		TPE	Grado 2B	III
# de pacientes reportados*: >300				
Enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC que no responde a los esteroides	ECA	CT	CS	CR
Progresiva crónica	3 (306)	1 (41)	7 (86)	5 (5)
	7 (285)	0	10 (165)	3 (4)

Descripción de la enfermedad

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno recurrente y a menudo progresivo del sistema nervioso central (SNC) que cursa con desmielinización de la sustancia blanca. Se presenta en la edad adulta temprana y tiene un pronóstico variable. Ochenta por ciento de los casos de EM representan la forma recurrente-remitente (EMRR) donde los signos y síntomas evolucionan durante días, se estabilizan y luego mejoran en semanas. Los corticosteroides aceleran la recuperación, pero la respuesta disminuye con el tiempo. Se pueden desarrollar síntomas persistentes y la enfermedad puede progresar entre las recaídas, lo cual se conoce como EM secundaria progresiva. Alternativamente, el 20% de los pacientes con EM tienen una forma primaria progresiva con progresión continua sin mejoría. Los síntomas clínicos incluyen trastornos sensoriales, neuritis óptica unilateral, diplopia, debilidad de las extremidades, marcha atáxica, vejiga neurogénica y síntomas intestinales. La RM muestra lesiones múltiples en diferentes etapas de desarrollo que involucran la sustancia blanca del cerebro, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal. Un curso clínico más grave se puede predecir si hay recaídas frecuentes en los primeros 2 años, la forma primaria progresiva, el sexo masculino y síntomas tempranos permanentes. La enfermedad desmielinizante inflamatoria aguda del SNC generalmente es secundaria a la EM pero incluye casos de mielitis transversa aguda y neuromielitis óptica (NMO o Síndrome de Devic; véase hoja informativa de NMO).

Manejo/tratamiento actual

Existen factores genéticos y ambientales que juegan un papel en la patogénesis de la esclerosis múltiple. Se cree ser un trastorno autoinmune, que involucra tanto componentes celulares como humorales del sistema inmune. El tratamiento estándar para la exacerbación de EM es la administración intravenosa de dosis altas de metilprednisolona. Si no responde, se administra un segundo pulso de esteroides después de un intervalo de 10 a 14 días. En los ataques agudos, graves de EM en los pacientes que fallan el tratamiento inicial con dosis altas de esteroides, el uso de la TPE puede ser de beneficio. El tratamiento modificador de la enfermedad en EMRR incluye: interferón beta-1a y acetato de glatiramer como tratamiento de primera línea, así como muchos otros tales como azatioprina, hidrocortoluro de mitoxantrona, ciclofosfamida, inmunoglobulina intravenosa, rituximab, natalizumab, fingolimod y dalfampridina que se administran dependiendo de la severidad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. La TPE no se ha estudiado específicamente en la EMRR.

No existe un tratamiento adecuado para la EM primaria progresiva. En múltiples estudios aleatorizados controlados pequeños se demostró que había poco a ningún beneficio con el uso de la TPE junto con otros fármacos inmunosupresores en pacientes con esclerosis múltiple progresiva crónica. No está claro si el costo y los efectos adversos potenciales de la TPE superan el pequeño beneficio potencial. El trasplante autólogo de HSC también se ha utilizado para tratar con éxito tanto las recaídas como la remisión en la EM, así como la EM primaria progresiva refractaria al tratamiento inmunosupresor en un intento de "reiniciar" el sistema inmune.

Justificación para la aféresis terapéutica

La EM es una enfermedad autoinmune sin una patogenia clara. La IgG desmielinizante dependiente del complemento se observa en aproximadamente el 30% de los pacientes y recientemente se identificó un anticuerpo al canal de potasio kir4.1 en el 47% de los pacientes con EM. Se ha reportado que el rituximab reduce las lesiones en la RM reforzadas por gadolinio (Gd) y las recaídas en la EMRR. La TPE puede beneficiar a pacientes con EM removiendo autoanticuerpos, tales como el anticuerpo antimielina, o modulando la respuesta inmune. Se han observado cuatro patrones inmunopatológicos de desmielinización en lesiones tempranas de la EM. Las características de la desmielinización para cada patrón son: tipo I – asociada a células T y macrófago; tipo II – asociada a anticuerpos y complemento, tipo III – oligodendrogliopatía distal y tipo IV – degeneración oligodendrocítica. Un estudio de pacientes con enfermedad desmielinizante inflamatoria fulminante del SNC demostró que todos los 10 pacientes con el tipo II, y ninguno de los 3 con tipo I o 6 con tipo III

tuvieron una mejoría sustancial con la TPE (*Keegan*). Además de la TPE, la IA también se ha utilizado para el tratamiento de la EMRR. Una serie de casos de 12 pacientes tratados con IA encontró mejoría en la EDSS.

(*Moldenhauer*) Una segunda serie de casos de 10 pacientes con desmielinización SNC debido a la EM aguda que no responde a los esteroides reportó una respuesta clínica en el 66% de los pacientes tratados con IA (*Trebst*). También se ha reportado que la TPE puede utilizarse en pacientes con EM que fueron tratados con natalizumab y desarrollaron leucoencefalopatía multifocal progresiva con el propósito de retirar el natalizumab (volumen bajo de distribución) (ver hoja informativa de sobredosis, intoxicación venenosa y envenenamiento).

Notas técnicas

Volumen tratado 1 – 1,5 TPV
Líquido de reemplazo: albúmina

Frecuencia: aguda: 5 – 7 durante 14 días; Crónica progresiva: semanal

Duración y suspensión/número de procedimientos

En la recaída aguda de la EM que no responde a los esteroides, 5-7 procedimientos de TPE tuvieron una tasa de respuesta de aproximadamente 50%. Los estudios han encontrado que un inicio temprano del tratamiento, dentro de los 14 a 20 días del inicio de los síntomas, es un predictor de la respuesta. Sin embargo, la respuesta todavía ocurrió en pacientes tratados 60 días después del inicio de los síntomas. En la EM crónica progresiva, la TPE se podría usar como un tratamiento a largo plazo, si se demuestra su beneficio, y se va reduciendo gradualmente según se tolere.

Referencias [13, 890–912]

* Hasta el 21 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos múltiple esclerosis y recambio plasmático o plasmaféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

MIASTENIA GRAVIS

Incidencia: 1/100,000	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Moderada–Grave	TPE	Grado 1B	I
	Pretimetomía	TPE	Grado 1C	I
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
Moderada – Grave	8 (279)	7 (2802)	30 (556) ⁺	NA
Pretimetomía	0	5 (342)	2 (51) ⁺	NA

⁺6(405) series de casos que contienen ambos grupos de pacientes; CS incluye antiMuSK 1(10) y con la enfermedad del músculo ondulante 2(10).

Descripción de la enfermedad

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune caracterizada por debilidad y fatigabilidad con actividad física repetitiva, que generalmente mejora con el descanso. La forma más común de presentación incluye ptosis y diplopia y en casos más severos, hay compromiso facial, bulbar y de los músculos de las extremidades. La enfermedad es más frecuente en mujeres de 20-40 años de edad. El anticuerpo causal generalmente está dirigido contra el receptor de acetilcolina (anti-AChR) en la superficie de la placa motora terminal postsináptica. Normalmente, los nervios motores liberan el neurotransmisor acetilcolina (ACh) en la unión neuromuscular. El neurotransmisor cruza el espacio sináptico hacia la superficie del músculo donde se une la AChR y estimula un potencial de acción y la contracción muscular. El anti-AChR reduce el número de receptores de acetilcolina disponibles, disminuyendo así el potencial de acción que logra la estimulación; 80-90% de los pacientes con MG tiene anti-AChR detectable. Otros factores pueden desempeñar un papel en la enfermedad, ya que los niveles de anticuerpos no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad; la enfermedad grave puede ocurrir sin la detección del anticuerpo. Aproximadamente el 50% de la enfermedad seronegativa para anti-AChR se debe a anticuerpos contra receptor específico de la tirosina quinasa en el músculo (MuSK). El MuSK interviene en la formación de la placa neuromuscular y la inducción de la AChR. El resto de los individuos seronegativos pueden tener estos anticuerpos en niveles indetectables al utilizarse los métodos de laboratorio disponibles en la actualidad, o pueden tener otros autoanticuerpos que actúan en la unión neuromuscular. La crisis miasténica se caracteriza por insuficiencia respiratoria aguda que requiere intubación, intubación prolongada después de una timectomía o debilidad bulbar que causa disfagia y un alto riesgo de bronco aspiración. Las anomalías tímicas, tales como la hiperplasia o el timoma, comúnmente se asocian con MG.

Manejo/tratamiento actual

Con los esquemas modernos de tratamiento, la mortalidad por MG ha disminuído considerablemente de 30% a menos del 5%. Existen cuatro enfoques de tratamiento principales que incluyen los inhibidores de la colinesterasa, la timectomía (en los pacientes con anticuerpos positivos anti-MuSK que responden con menos frecuencia respecto a los pacientes positivos al anti-AChR), inmunosupresión y TPE o inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Los inhibidores de la colinesterasa (por ej., bromuro de piridostigmina) retrasan la degradación y aumentan la disponibilidad del ACh en la placa motora terminal y producen una mejoría variable en la fuerza muscular. Los efectos secundarios anticolinérgicos que incluyen diarrea, cólico abdominal, aumento de la salivación, sudoración y bradicardia, puede limitar la dosis a administrar y provocar falta de adherencia al tratamiento en los pacientes. La timectomía produce una mejoría clínica en muchos pacientes menores de 65 años, pero puede tomar años para que se observen sus beneficios. Los fármacos inmunosupresores (corticoides, azatioprina, ciclosporina y tacrolimus) tienen un efecto tardío y por lo tanto, juegan un papel importante en el manejo más bien a largo plazo que a corto plazo.

Justificación para la aféresis terapéutica

La TPE se utiliza principalmente para remover los autoanticuerpos circulantes, aunque los pacientes tanto seropositivos como seronegativos responden a la TPE. La TPE se utiliza especialmente en la crisis miasténica, en el perioperatorio para la timectomía, o como adjuvante de otros tratamientos para mantener un estado clínico óptimo. La TPE funciona rápidamente; el efecto clínico puede ser evidente dentro de las primeras 24 h, pero puede tomar hasta una semana. Los beneficios probablemente se reduzcan después de 2 a 4 semanas, si el tratamiento inmunosupresor no se inicia para mantener los niveles de anticuerpos bajos. La TPE puede ser más eficaz que la IgIV en pacientes con MG relacionada con MuSK. La TPE puede ser más eficaz si se inicia más temprano durante la hospitalización.

Los tres estudios controlados aleatorios (ECA) así como otros estudios comparativos de efectividad han comparado la IgIV con la TPE. Un estudio aleatorizó a 87 pacientes con exacerbaciones importantes a 3 TPE 1.5 volumen uno cada dos días, IgIV 0.4g/kg/día x 3 días de IgIV, o 0.4g/kg/día de IgIV x 5 días. Los tres brazos eran equivalentes al día 15. Un segundo ECA que incluyó a 12 pacientes estables con enfermedad de moderada a grave encontró que la TPE era mejor en 1 semana, la mejoría era equivalente a las 4 semanas y ninguno mostró mejoría a la semana 16. Un tercer ECA incluyó 84 pacientes con un

empeoramiento de moderado a severo tratados con IgIV (1 g/kg/día x 2 días) o TPE (1 TPV para 5 recambios realizados cada dos días). La mejoría en el día 14 fue equivalente (69% de IgIV y 65% con TPE y 18% empeoraron con IgIV y 2% con TPE). Un estudio de efectividad comparativa demostró que la IgIV era más costo efectiva con menor duración de estancia hospitalaria que la TPE, pero que los resultados eran comparables. Cabe señalar que en este estudio los pacientes que recibieron TPE versus IgIV eran más propensos a estar intubados y tener falla respiratoria antes de iniciar el tratamiento. Por lo tanto, en la literatura la IgIV y la TPE parecen ser equivalentes.

Adicionalmente, los ECA mostraron que los recambios cada día eran equivalentes a los recambios con volumen pequeño que se hacían cada dos días (20-25 mL/kg). Existen estudios clínicos que han reportado sobre el uso de TPE antes de la timectomía: la mayoría de los estudios muestran resultados mejores en los pacientes con el uso rutinario de la TPE, pero otros estudios han demostrado resultados equivalentes con el uso selectivo de TPE en pacientes a riesgo alto para intubación prolongada posprocedimiento.

Notas técnicas

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV
Líquido de reemplazo: albúmina

Frecuencia: todos los días o cada otro día

Duración y número/ suspensión de procedimientos

Un esquema de inducción típico consiste en procesar 225 mL/kg de plasma durante un período de hasta dos semanas, pero puede ser beneficioso procesar volúmenes más pequeños. El número y la frecuencia de los procedimientos dependen de la situación clínica. Algunos pacientes pueden requerir mantenimiento a largo plazo con TPE.

Referencias [913–926]

* Hasta el 18 de julio de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos miastenia gravis y plasmaféresis y recambio plasmático para artículos publicados en inglés. Las referencias de los artículos identificados se buscaron estudios y casos adicionales.

NEFROPATÍA POR CILINDROS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Incidencia: 1/100.000/año	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2B	Categoría II
# de pacientes reportados*: 100–300	ECA 5 (182)	CS 8 (102)	CR 7 (10)

Descripción de la enfermedad

La enfermedad renal se desarrolla en hasta un 50% de los pacientes con mieloma múltiple y acorta su sobrevida. El riñón de mieloma (nefropatía por cilindros) representa aproximadamente el 30–80% de tales casos, dependiendo de la clase de proteína M. En estudios en autopsias aparecen los túbulos renales distales obstruídos por cilindros laminados compuestos de cadenas ligeras (proteína de Bence-Jones), albúmina, proteína de Tamm-Horsfall y otros. A medida que progresa la obstrucción tubular renal la disminución de la función renal se vuelve irreversible. La hipótesis sobre el mecanismo de la formación patológica de cilindros en los túbulos distales se enfoca en un aumento en la concentración de las cadenas ligeras en la orina del túbulo distal. Esto puede avanzar por la sobrecarga del procesamiento de las cadenas ligeras en el túbulo proximal cuando la producción de cadenas ligeras aumenta debido a la progresión del tumor. Otros factores que contribuyen pueden ser la hipercalcemia, hiperuricemia, deshidratación, uso de medios de contraste intravenoso, efectos tóxicos de las cadenas ligeras sobre el epitelio tubular distal, etc.

Manejo/tratamiento actual

Los abordajes terapéuticos dependen de la inducción de una diuresis alcalina a través de la administración intravenosa de solución salina normal y bicarbonato de sodio con o sin diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida o su equivalente) con el fin de solubilizar las cadenas ligeras cargadas positivamente. La quimioterapia antimieloma consiste en un agente alquilante con un corticosteroide para disminuir la producción de la proteína M. Más recientemente, la modulación inmune (talidomida, lenalidomida) y los inhibidores de la proteasoma (bortezomib) han surgido como tratamientos eficaces. El cuidado de apoyo con hemodiálisis o diálisis peritoneal se emplea de requerirse.

Justificación para la aféresis terapéutica

Aunque la quimioterapia y los líquidos alcalinos intravenosos son la principal modalidad terapéutica, la TPE se ha utilizado para disminuir de manera aguda el aporte de las cadenas ligeras a los glomérulos renales para su filtración. La diálisis peritoneal (pero no la hemodiálisis) también puede remover las cadenas ligeras, pero con menor eficiencia que la TPE. Un estudio aleatorizado de 21 pacientes con mieloma de riñón comprobado por biopsia (nefropatía por cilindros) que recibieron melfalán, prednisona y diuresis forzada con o sin TPE no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa en los resultados. Sin embargo, entre un subgrupo diálisis-dependiente, 43% en el grupo TPE y ninguno en el grupo de control recuperaron la función renal. En particular, los hallazgos de la biopsia que indican una reversibilidad potencial (por ejemplo, ausencia de fibrosis en todos los glomérulos afectados) fueron predictores importantes de éxito. Esto condujo a que se indicara la TPE para riñón de mieloma por parte de los asesores científicos de la *International Myeloma Foundation* (Fundación Internacional de Mieloma). El mayor estudio aleatorizado de quimioterapia y cuidado de apoyo con o sin TPE no logró demostrar que 5-7 procedimientos de TPE durante 10 días reducen sustancialmente el resultado compuesto de muerte, dependencia de diálisis o la tasa de filtración glomerular estimada de $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ a los 6 meses. Este estudio ha puesto en entredicho el papel de la TPE en el tratamiento del riñón de mieloma en una era en la que la quimioterapia es rápidamente efectiva. Por otra parte, este estudio ha sido criticado ya que en la mayoría de los pacientes participante no se demostró nefropatía por cilindros en la biopsia renal, los intervalos de confianza fueron amplios, lo que sugiere que el estudio estaba subpotenciado, y el resultado compuesto subvaloraba un resultado final de independencia de diálisis para muchos pacientes. La sobrevida a los seis meses, en comparación con los objetivos finales más específicos para la recuperación de la función renal, también se ha cuestionado como parte del resultado compuesto. Datos más recientes sugieren que la TPE solamente tiene efectos transitorios sobre las cadenas ligeras libres en el suero como son medidas, utilizando un estudio clínico disponible. La nefropatía por cilindros demostrada por biopsia puede ser un hallazgo importante si se contempla administrar TPE como parte del tratamiento de apoyo. No existen estudios que comparen un plan de tratamiento de aféresis con otro, pero los estudios aleatorizados a los que se hace referencia anteriormente se basan en períodos cortos de tratamiento diario. Estudios más pequeños han demostrado una mejoría en la sobrevida al año en los grupos cuyo tratamiento incluyó la TPE. El estudio aleatorizado más grande no demostró mejoría en la sobrevida a los seis meses. En todos los casos una mejor sobrevida depende de una respuesta satisfactoria a la quimioterapia.

Notas técnicas

El manejo inicial, especialmente en el caso de los pacientes no oligúricos, debe enfocarse en la reanimación con líquidos (2.5 a 4 L/día), la alcalinización de la orina y la quimioterapia. Si la creatinina sérica se mantiene elevada después de varios días, se debe considerar agregar la TPE. En pacientes oligúricos, que excretan más de 10 g de cadenas ligeras en 24 h, o cuya la creatinina sérica es ≥ 6 mg/dL, se puede incluir la TPE en la manejo inicial, especialmente en el caso del mieloma de cadenas ligeras. Todos los estudios publicados combinan TPE con quimioterapia y otras formas de cuidados médicos de soporte descritos anteriormente. Los estudios publicados varían respecto a los planes de tratamiento y los líquidos de reemplazo empleados para la TPE. Si la TPE y la hemodiálisis se llevan a cabo el mismo día, se pueden realizar en tándem (simultáneamente) sin comprometer la eficacia del procedimiento de hemodiálisis.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: todos los días o cada dos días

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

Estudios controlados han usado TPE como un tratamiento adjuvante a la quimioterapia de corto plazo y la reanimación con líquidos durante un período de 2 a 4 semanas. En algunos estudios y reportes, se puede repetir un curso de TPE, (10-12 procedimientos durante 2 ó 3 semanas) dependiendo de la evolución clínica del paciente.

Referencias [927–949]

* Hasta el 14 de octubre de 2012, usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos mieloma múltiple, enfermedad renal y aféresis en revistas en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

FIBROSIS NEFROGÉNICA SISTÉMICA

Incidencia: Rara	Procedimiento		Recomendación	Categoría
	ECP	TPE	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: < 100	ECA	CT	CS	CR
ECP	0	0	5 (17)	2 (3)
TPE	0	0	5 (11)	1 (1)

Descripción de la enfermedad

La fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) es un trastorno sistémico raro pero grave que se observa en pacientes con enfermedad renal aguda o crónica, que ha sido casi exclusivamente asociado con la administración de agentes de contraste que contiene gadolinio (Gd). Según reportes disponibles puede ocurrir en 0–18% de los pacientes con insuficiencia renal que reciben Gd como agente de contraste, aunque solamente raros casos se han reportado a la FDA en años recientes. El mayor riesgo identificado es una tasa de filtración glomerular < 15 mL/min. Un gran número de casos han ocurrido en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 (TFG 10–29 mL/min/1.73m²) o estadio 5 (dependiente de diálisis). No se observa en aquellos pacientes con una TFG > 60 mL/min/1.73m². La media del intervalo de tiempo entre la administración de gadolinio y la aparición de NSF es de 2 días, pero puede ir desde el mismo día hasta 18 meses. Las dosis más altas de gadolinio tienen un riesgo mayor que la dosis estándar. La NSF también se ha visto en pacientes con síndrome hepatorenal y en el periodo perioperatorio después de un trasplante hepático. Factores adicionales asociados con la NSF incluyen tromboembolismo, cirugía, infecciones sistémicas, estados de hipercoagulabilidad, acidosis metabólica, niveles altos de eritropoyetina y elevaciones en el calcio, hierro, zinc, cobre y fosfatos. La NSF involucra la piel y consiste en una erupción eritematosa simétrica, con edema sin fovea, parestesias y prurito en las extremidades. Algunos hallazgos adicionales pueden incluir la pérdida del cabello, gastroenteritis, conjuntivitis, infiltrados pulmonares bilaterales y fiebre. En el transcurso de 6 a 12 meses, el edema, prurito y los cambios sensoriales se resuelven mientras que los cambios en la piel avanzan hasta desarrollar una dermis/subcutis engrosada, endurecida con atrofia epidérmica. La fibrosis provoca contracturas articulares, lo cual puede llevar a la dependencia de silla de ruedas y puede extenderse a los tejidos más profundos, incluyendo músculo esquelético, corazón, pericardio, pleura, pulmones, diafragma, esófago, riñones y testículos. En un grupo pequeño de pacientes, la enfermedad progresó rápidamente hasta la muerte en semanas o meses mientras que los restantes tuvieron una progresión lenta. Además, en ocasiones raras se ha reportado cura de la enfermedad. La tasa de mortalidad global puede ser hasta de un 30% con la muerte causada debido a la movilidad restringida e insuficiencia respiratoria. La fisiopatología de la enfermedad es incierta. La enfermedad renal avanzada prolonga notablemente la excreción del contraste de Gd. La eliminación prolongada resulta en una disociación del Gd, lo cual se puede empeorar por una acidosis metabólica. Los aumentos en los niveles de fosfato y la inflamación llevan a la formación de depósitos de fosfato de Gd en los tejidos. Esto lo absorben los macrófagos tisulares, se producen citoquinas proinflamatorias y profibróticas lo cual lleva a la infiltración tisular por parte de los fibrocitos CD34+ circulantes y a la producción de colágeno. El Gd también puede estimular los fibroblastos directamente. En revisiones basadas en autopsias se han reportado depósitos de Gd y fibrosis en múltiples órganos.

Manejo/tratamiento actual

El reemplazo de la función renal a través de trasplante renal se ha asociado con la cesación de la progresión y reversión. Cabe señalar que la diálisis no ha sido asociada con mejoría una vez que se establecen los síntomas. Un retraso en el inicio de la hemodiálisis profiláctica poco después de la exposición puede disminuir la posibilidad de que tenga un efecto positivo. Los tratamientos adicionales que han sido utilizadas incluyen esteroides, inmunosupresión, mesilato de imatinib, el tratamiento de quelación con tiosulfato de sodio, fototerapia, recambio plasmático y fotoféresis extracorpórea. Se ha recomendado que se debe evitar la administración de Gd, de ser posible, en pacientes que tienen una TFG < 30 mL/min; esto ha dado como resultado una disminución en los reportes de casos nuevos.

Justificación para la aféresis terapéutica

Debido a la falta de un tratamiento eficaz y la similitud entre la NSF y escleromixedema, se ha aplicado la TPE. Se han descrito en la literatura doce pacientes tratados con TPE. Siete pacientes demostraron mejoría incluyendo el ablandamiento de la piel (7), aumento en el rango de movimiento (ROM) (4), ambulación mejorada (1) y un paciente pasó del confinamiento a la silla de ruedas a caminar. Algunos cambios adicionales reportados incluyen disminución del edema,

dolor y parestesias. Una disminución en la formación del factor de crecimiento- β 1 pos-TPE se ha reportado y se asocia con la mejoría clínica.

La ECP se ha aplicado a NSF debido a las similitudes de los síntomas entre la enfermedad de injerto contra huésped crónica y el escleromixedema. Se han descrito veinte pacientes tratados con ECP en la literatura. Dieciséis mostraron mejoría incluyendo ablandamiento de la piel (16), aumento de ROM (12), mejor deambulacion (4) y tres paciente pasaron del confinamiento a la silla de ruedas a caminar Los cambios adicionales reportados incluyen resolución de las lesiones de la piel y disminución del prurito.

Notas técnicas

La relación entre el tiempo del inicio del tratamiento y la reversión de los cambios no está clara. No se ha determinado si los cambios son irreversibles o si un tratamiento temprano es más eficaz que uno tardío.

Volumen tratado: ECP: producto MNC típicamente obtenido después de procesar 1,5 L de sangre. El proceso de dos pasos recoge y trata las MNC de TBV, 2 procesamientos; TPE: 1 – 1,5 TPV	Frecuencia: ECP: diversos horarios que van de 2 en días consecutivos cada 2 a 4 semanas hasta 5 procedimientos uno cada dos días (ciclo) con el aumento del número de semanas entre ciclos (1-4) con 4 ciclos completando una ronda; TPE: Diversos horarios desde diariamente por 5 tratamientos a dos veces por semana por 10 a 14 tratamientos
Líquido de reemplazo: ECP: NA; TPE: albúmina	

Duración y suspensión/número de procedimientos

No se ha reportado el tiempo de respuesta para la mayoría de los pacientes tratados con TPE. Se reportó una mejoría de los primeros síntomas en un paciente dentro de 3 días a partir del inicio del tratamiento. El tiempo de respuesta con ECP osciló de 4 a 16 meses. Los reportes han tratado pacientes durante un número fijo de procedimientos como se señaló anteriormente.

Referencias [950–966]

* Hasta el 25 de agosto de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos fibrosis sistémica nefrogénica o dermatopatía nefrogénica fibrosante y aféresis, plasmaféresis, recambio plasmático o fotoféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales. Esta hoja informativa incluye resúmenes en el Resumen de los reportes publicados y los considera en la determinación de la recomendación Grado y categoría.

NEUROMIELITIS ÓPTICA

Incidencia: Rara	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Aguda	TPE	Grado 1B	II
	Mantenimiento	TPE	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: 100–300				
	ECA	CT	CS	CR
Aguda	0	2 (59)	11 (99)	29 (39)
Mantenimiento	0	0	1 (7)	1 (2)

Descripción de la enfermedad

La neuromielitis óptica (NMO; Enfermedad de Devic) es un trastorno desmielinizante inflamatorio caracterizado por ataques dentro de la médula espinal y del nervio óptico. Los síntomas de la mielitis incluyen paraparesia y pérdida sensorial por debajo de la lesión, pérdida de control de esfínteres, disestesia y dolor radicular. Los síntomas de la neuritis óptica incluyen dolor ocular, déficit de los campos visuales y fenómenos positivos. Los síntomas del compromiso del hipotálamo y de la médula espinal, que ocurren en el 15% de los pacientes, incluyen hipo, náusea intratable e insuficiencia respiratoria. La NMO difiere de Esclerosis Múltiple (EM) en que es más típica en no caucásicos (afroamericanos, asiáticos y indígenas nativos), mujeres (1:4–5 hombre: mujeres), y los pacientes tienen mayor edad al inicio. Algunas características distintivas adicionales de la EM son las lesiones longitudinales de la médula espinal (de 3 o más segmentos vertebrales) y una ausencia de bandas oligoclonales de IgG en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pero la presencia de leucocitosis en el LCR.

Además, la IRM del cerebro no es típica de EM. La NMO se asocia con otras enfermedades autoinmunes, como LES, síndrome de Sjögren y miastenia gravis, así como infecciones virales y vacunas. La NMO puede tener un curso recidivante o monofásico. El curso monofásico se asocia a edad más temprana en el inicio de la enfermedad y un predominio igual entre hombres y mujeres. El curso monofásico tiene un 90% de tasa de supervivencia a los 5 años. Aproximadamente el 80% de los pacientes con NMO tienen un curso recurrente, que tiene un pronóstico pobre: el 50% de los pacientes desarrollan ceguera legal o quedan confinados a una silla de ruedas y 30% mueren con insuficiencia respiratoria durante 5 años del diagnóstico. No tiene una fase progresiva como la EM; la enfermedad empeora con una recuperación incompleta con cada ataque agudo.

Existe evidencia sólida que sugiere que la presencia de un autoanticuerpo contra acuaporina-4 (AQP4), el canal principal de agua en los procesos del pie del astrocito en la barrera hematoencefálica, es patogénica en la NMO.

La fijación de la IgG al AQP4 puede llevar a citotoxicidad de los astrocitos dependientes del complemento, infiltración leucocitaria, liberación de citoquinas y alteración de la barrera hematoencefálica, resultando en la muerte de los oligodendrocitos, pérdida de mielina y muerte neuronal. La histopatología de la NMO incluye depósitos de IgG y complemento en el espacio perivascular con un infiltrado de granulocitos y eosinófilos además de hialinización de las paredes vasculares. La sensibilidad para la detección de los anticuerpos AQP4 (NMO-IgG) depende de los análisis utilizados, pero un estudio determinó su sensibilidad en 91% y especificidad en 100% (70% de los pacientes con NMO son NMO-IgG positivos).

En la actualidad, los criterios de diagnóstico son: neuritis óptica, mielitis aguda y por lo menos dos de tres criterios complementarios: lesiones contiguas de la médula espinal que se extienden a lo largo de ≥ 3 segmentos vertebrales, en la IRM cerebral que no cumple con los criterios diagnósticos de la EM y el NMO-IgG es seropositivo.

Manejo/tratamiento actual

Los ataques agudos se manejan con dosis altas de esteroides intravenosos (generalmente esteroides intravenosos por pulso (metilprednisona 1 g cada 24 h durante 5 días seguido de una disminución gradual del esteroide oral) y, si los síntomas no se resuelven, se agrega TPE. Comúnmente las recaídas son resistentes a los esteroides, y la TPE puede ayudar en la recuperación de un ataque agudo. La profilaxis para prevenir ataques agudos futuros incluye medicamentos inmunosupresores e inmunomodulación, tales como rituximab, metotrexato, interferón, azatioprina, ciclofosfamida, prednisona, IgIV mitoxantrona, interferón y micofenolato mofetilo. Los factores de riesgo para la recurrencia incluyen seropositividad para el síndrome de Sjögren, seropositividad NMO-IgG, género femenino, edad avanzada (> 30 años), disfunción motora menos grave después del inicio miélico, intervalo más largo entre el primer y el segundo ataque (> 6 meses) y autoinmunidad sistémica.

Justificación para la aféresis terapéutica

En base al compromiso de NMO-IgG en la patogenia de la NMO, es razonable postular que la TPE juega un papel en el tratamiento de la NMO. Una serie de reportes del caso han mostrado que la TPE es de beneficio en la exacerbación de la NMO refractaria a los corticoesteroides. Un estudio aleatorizado con control mostró que la TPE como tratamiento

complementario a los corticosteroides intravenosos pulsados es más eficaz que los corticosteroides intravenosos pulsados solos en pacientes con neuritis óptica aguda y formas limitadas de NMO. Los 16 pacientes tratados con TPE y corticosteroides tuvieron una mayor agudeza visual final y menos engrosamiento en el cuadrante temporal que los 19 pacientes tratados con corticosteroides solos. Además, en revisiones retrospectivas de casos se ha demostrado que la TPE también puede ser beneficiosa como tratamiento crónico para prevenir las recaídas de la NMO. Un estudio determinó que los hombres que recibieron TPE pronto, después del ataque (< 20 días) y tenían reflejos preservados fueron más propensos a responder a la TPE, pero el tiempo de inicio óptimo de la TPE (incluyendo tratamiento complementario o de rescate así como de combinación) debe determinarse en estudios clínicos futuros. En un estudio de cohorte retrospectivo, los que recibieron TPE tuvieron puntuaciones de discapacidad residual inferiores. En el caso de la serie, 50% de los pacientes mostraron una mejoría después de la TPE. Todos los pacientes habían recibido esteroides. También se ha reportado que la plasmaféresis con doble filtro puede usarse con éxito para controlar la exacerbación de la NMO.

Notas técnicas

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: aguda: diariamente o cada dos días; Mantenimiento: variable

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

La mayoría de los estudios realizaron 5 procedimientos en promedio para la exacerbación aguda de la NMO, pero el rango oscila entre 2 a 20 procedimientos. En una serie de casos, 5 de 7 pacientes que tuvieron tratamiento de mantenimiento con TPE (3 por semana durante 2 semanas, 2 por semana durante 2 semanas, luego cada semana durante 3 a 5 semanas) demostraron grados variables de mejoría y reducción del número de exacerbación de la NMO.

Referencias [775, 967–984]

* Hasta el 30 de diciembre de 2012, usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos neuromielitis óptica y Devic; mielitis y neuritis óptica; y recambio plasmático y plasmaféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

SOBREDOSIS, INTOXICACIÓN VENENOSA Y ENVENENAMIENTO

Incidencia: Rara	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Envenenamiento por setas	TPE	Grado 2C	II
	Intoxicación venenosa	TPE	Grado 2C	III
	Natalizumab/PML	TPE	Grado 2C	III
	Tacrolimus	recambio de glóbulos rojos	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
Envenenamiento por setas	0	0	10 (296)	4 (4)
Intoxicación venenosa	0	0	2 (40)	3(3)
Natalizumab/PML	0	0	1 (12)/1(28)+	1 (1)
Otros compuestos	0	0	9 (125)	47 (48)
Tacrolimus	0	0	0	1 (1)

Descripción de la enfermedad

La sobredosis y el envenenamiento, ya sea accidental, intencional o iatrogénico, es resultado de la exposición excesiva a un agente capaz de producir una lesión tisular o disfunción de órganos. La ingesta, inhalación e inyección son las rutas comunes de exposición. La lista de agentes potencialmente tóxicos para el ser humano es enorme y diversa. Es difícil cuantificar la morbilidad y mortalidad que se atribuye a estos problemas. La mayoría de los incidentes son accidentales y ocurren en el hogar, más a menudo entre niños menores de seis años. Afortunadamente, las lesiones graves son la excepción a la regla. El mecanismo de daño tisular varía con la naturaleza de la sustancia involucrada y el modo de entrada en el cuerpo. Los agentes pueden ser directamente tóxicos para los tejidos humanos o pueden requerir la conversión enzimática a un metabolito activo, perjudicial. Los efectos locales en el sitio de entrada al cuerpo pueden estar acompañados de efectos sistémicos, y el inicio de los síntomas puede ser rápido o retardado. El tratamiento inicial se enfoca en cuidados de apoyo y el retiro del agente tóxico.

Manejo/tratamiento actual

La evaluación y estabilización de las vías aéreas, respiración, circulación y el estatus neurológico requieren la mayor atención. Los antidotos específicos para la toxina, de estar disponibles, se deben administrar con prontitud. El médico puede escoger entre una gran variedad de métodos para mejorar la eliminación de la toxina, dependiendo de las características específicas del agente y la vía de exposición. La emesis inducida, el lavado gástrico y la administración oral de carbón activado se pueden usar para minimizar la absorción GI de las sustancias tóxicas ingeridas. La irrigación completa del intestino, otra técnica disponible para la descontaminación gastrointestinal, es particularmente útil para remover agentes mal absorbidos que no se fijan por adsorción al carbón. La diuresis ácida o alcalina forzada se usa para promover la eliminación renal de agentes ionizados que no estén fuertemente fijados a las proteínas. También se utilizan técnicas de eliminación extracorpórea.

La hemodiálisis es una técnica efectiva para remover las fármacos que no están fuertemente fijadas a las proteínas plasmáticas y que se difunden fácilmente a través de una membrana semipermeable. La hemoperfusión, un procedimiento en el cual la sangre pasa directamente sobre partículas sorbentes, puede ser más eficaz que la diálisis en el caso de fármacos unidos a las proteínas y moléculas grandes. Se ha recopilado una lista completa de fármacos y productos químicos que se pueden remover con diálisis y hemoperfusión. Menos de 0,04% de los pacientes intoxicados fueron tratados con procedimientos extracorpóreos como hemodiálisis, hemoperfusión y otros.

Justificación para la aféresis terapéutica

La TPE es una técnica alterna para la remoción de toxinas ligadas a proteínas que no se remueven fácilmente con la diálisis o hemoperfusión. La TPE es efectiva para la eliminación de toxinas ligadas fuertemente a las proteínas de la sangre, pero no de otros compartimentos líquidos. La eficacia se ve limitada por las características únicas de la sustancia tóxica. Los agentes que son más susceptibles a la extracción por TPE no deben ser liposolubles ni estar fijados al tejido o tener un volumen de distribución (Vd) grande fuera del torrente sanguíneo. El beneficio clínico se puede lograr sólo si los niveles de la toxina se pueden reducir a concentraciones por debajo del umbral al cual se produce daño tisular. Los reportes sobre el uso exitoso de aféresis en el tratamiento de envenenamientos y sobredosis por lo general son anecdóticos. Curiosamente, no existe correlación entre la unión a las proteínas y el volumen de distribución entre las sustancias que fueron tratados exitosamente con la TPE. Sin embargo, un estudio mostró que se logra una mayor eficacia en la remoción

cuando la unión a las proteínas plasmáticas es >80% y el Vd es menor de 0,2 L/kg peso corporal. Esto puede indicar que otros factores juegan un papel más importante en la recuperación de los pacientes. También hay reportes de casos que muestran que la plasmaféresis no pudo eliminar sustancias ligadas a proteínas y lípidos como los barbitúricos, clordecona, aluminio, antidepresivos tricíclicos, benzodiacepinas, quinina y fenitoína. Los mejores candidatos para la eliminación mediante TPE son los agentes que tienen una alta fijación a las proteínas o aquellos con efectos metabólicos retardados. Las indicaciones para TPE incluyen deterioro clínico progresivo, coma y funciones excretorias comprometidas. El envenenamiento por amanita es el diagnóstico clínico más frecuente donde se ha utilizado la TPE. Existen series de casos grandes que muestran una disminución en la mortalidad entre los pacientes, en su mayoría niños, tratados con TPE en comparación con los controles históricos. Con un inicio temprano del tratamiento (menos de 30 h) se logran los mejores resultados. Hay reportes anecdóticos sobre el uso de IA para el tratamiento de la intoxicación con toxinas como la toxina botulínica. Algunas series de casos destacan el uso de la TPE para prevenir la pérdida de la extremidad en víctimas de mordeduras por serpientes. Hay un número creciente de medicamentos biológicos tales como los anticuerpos monoclonales (vida media farmacocinética típicamente de 10 a 30 días con una vida media farmacodinámica potencialmente más larga) pero con efectos secundarios raros aunque potencialmente graves. Los resultados de un estudio reciente sugieren que la TPE puede ser efectiva en restaurar rápidamente las respuestas efectoras inmunes del SNC en pacientes tratados con natalizumab lo cual puede beneficiar a pacientes con infecciones oportunistas graves como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) causada por la reactivación del poliomavirus JC. Algunos medicamentos tienen afinidad por los glóbulos rojos (por ejemplo, tacrolimus) y recambio de glóbulos rojos se ha intentado exitosamente en estas circunstancias para casos graves de toxicidad por tacrolimus.

Notas técnicas

El líquido de reemplazo que se escoja debe ser uno que contenga suficiente proteína para extraer la toxina del compartimiento de la sangre para su eliminación; uno de estos agentes es la albúmina y generalmente actúa como un líquido de reemplazo efectivo. Sin embargo, algunas sustancias tóxicas tienen preferencia por fijarse a otros componentes del plasma en lugar de la albúmina. Por ejemplo, se sabe que el dipiridamol, quinidina, imipramina, propranolol y clorpromazina tienen una fuerte afinidad por la alfa-1 glicoproteína ácida; para la sobredosis con estos agentes, el plasma puede ser una opción más apropiada. Algunos venenos también pueden provocar coagulopatías y posiblemente microangiopatías con niveles bajos de ADAMTS13, en cuyo caso el uso de plasma debe considerarse seriamente.

Volumen tratado: 1 – 2 TPV

Frecuencia: diaria

Líquido de reemplazo: albúmina, plasma

Duración y suspensión/número de procedimientos

Las TPE usualmente se realizan y continúan diariamente hasta que los síntomas clínicos disminuyan y la liberación retardada de la toxina en los tejidos ya no sea un problema.

Referencias [48, 892–907, 985–1005]

* Hasta el 01 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos sobredosis, intoxicación, toxicología, setas y aféresis, plasmaféresis, intoxicación por hongos, envenenamiento por serpientes, anticuerpos monoclonales para los artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

Incidencia: Rara	Procedimiento		Recomendación	Categoría
	TPE	IA	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: 100–300			Grado 2C	III
	ECA	CT	CS	CR
TPE	0	1 (20)	10 (97)	18 (19)
IA	0	0	1 (13)	0

Descripción de la enfermedad

Estos síndromes afectan al 1% de los pacientes con cáncer aproximadamente y pueden preceder el diagnóstico de cáncer hasta en un 50% de los casos. Los principales síndromes se clasifican según la anatomía del SNC afectada pero una declaración de un Taller de Consenso Internacional solicitó que se usara una combinación de inmunohistoquímica e inmunotransferencia (Western immunoblotting) para establecer un diagnóstico correcto. La *Degeneración Cerebelar Paraneoplásica* (PCD) puede estar presente con síntomas que se desarrollan durante varios días en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, de mama, ovario u otras neoplasias ginecológicas y linfoma de Hodgkin. Los autoanticuerpos reactivos contra el citoplasma de las células de Purkinje reaccionan en el análisis de Western blot con proteínas de 34 kDa y 62 kDa de las células de Purkinje y se denominan anticuerpos "anti-Yo". El inicio de los síntomas, incluyendo la ataxia truncal y de las extremidades, disartria (que puede ser grave) y nistagmo descendente puede preceder la diagnosis de cáncer por meses o años. La *Encefalomiелitis Paraneoplásica* (PEM) en pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón se presenta con convulsiones, demencia subaguda y cambios de personalidad (encefalitis límbica), signos cerebelosos subagudos y disfunción del sistema nervioso autónomo. La falla autonómica (por ejemplo, arritmias cardíacas) e insuficiencia respiratoria, de origen central o debido a la debilidad neuromuscular, son las causas principales de muerte. La mayoría de los pacientes tiene anticuerpos IgG policlonales nucleares antineuronales (ANNA-1 o anticuerpos anti-Hu) que reaccionan con un grupo de proteínas con pesos moleculares aparentes de 35-40 kDa registrados en la inmunotransferencia de extractos neuronales humanos. Un anticuerpo anti-Hu sérico y la aparición rápida de síntomas de encefalomiелitis probablemente lleva al diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas después de varios meses.

El opsoclono/mioclono paraneoplásico (POM) se caracteriza por movimientos verticales y horizontales involuntarios bruscos y desiguales de los ojos (movimientos sacádicos), a veces asociados con ataxia u otros signos cerebelares. El POM ocurre sobre todo con cáncer de mama o de pulmón de células pequeñas, pero un síndrome similar ocurre en niños con neuroblastoma. El inicio suele ser súbito en adultos y puede acompañarse de náuseas y vómitos, y luego progresar a ataxia truncal, mioclono generalizado, alteración del estado mental y a veces a estupor y coma. Los pacientes con POM y cáncer de mama o ginecológico tienen un anticuerpo en suero y LCR llamado anti-Ri, también conocido como ANNA-2, que reconoce las proteínas neuronales de 55 y 80 kDa en Western Blot. El *Síndrome paraneoplásico la persona rígida*, asociado con anticuerpos contra la proteína amfifisina de 128 kDa en las vesículas sinápticas, se estudia en la hoja informativa sobre el Síndrome de la Persona Rígida. La Retinopatía Asociada al Cáncer (CAR) consiste en la pérdida subaguda de la visión, fotosensibilidad, ceguera nocturna y alteraciones en la visión del color. Se asocia con cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de cérvix y melanoma maligno. La mayoría de los pacientes tienen autoanticuerpos séricos a la proteína recoverina que se encuentra en los fotorreceptores de la retina. Un gran número de anticuerpos adicionales [generalmente divididos en onconeuronales (por ejemplo, el anti-Hu) y anticuerpos contra la superficie celular o proteínas sinápticas (por ejemplo, NMDAR) de los sistemas nerviosos central y periférico y la placa neuromuscular asociada con los síndromes paraneoplásicos, se han descrito y revisado exhaustivamente.

Manejo/tratamiento actual

Aunque se consideran autoinmunes, ni el tratamiento inmunosupresor ni el antitumoral son de beneficio en la mayoría de los casos de síndromes neurológicos paraneoplásicos del SNC. Los adultos con POM pueden mejorar espontáneamente o después de un tratamiento con corticosteroides o específico contra el tipo de cáncer. La mejoría o empeoramiento neurológico puede correlacionarse con la respuesta o recaída del tumor. Algunos pacientes con CAR pueden mejorar o estabilizarse con el tratamiento con corticosteroides. La IgIV (0,5 g/kg/día durante 5 días cada 4 semanas durante 3 meses, seguida de 0,5 g/kg una vez por mes durante 3 meses adicionales) puede causar una mejoría en los pacientes con anti-Hu o anti-Yo, sobre todo en aquellos cuyos síntomas se restringen al sistema nervioso periférico. En pacientes que se identifican antes del diagnóstico de un tumor o cuyos tumores todavía no requieren tratamiento específico anticáncer, se recomienda una inmunosupresión agresiva temprana en el curso del tratamiento.

Justificación para la aféresis terapéutica

La asociación de estos síndromes con anticuerpos específicos en el LCR y suero llevó al uso del tratamiento inmunosupresor, incluyendo TPE, para su manejo. La mayoría de los pacientes tratados con TPE también han recibido medicamentos inmunosupresores así como tratamiento específico contra el cáncer. La TPE con frecuencia reduce los anticuerpos en suero pero no los del LCR y pocos pacientes han tenido una mejoría convincente después de la TPE. Si un paciente se presenta antes de desarrollar un deterioro neurológico grave pero con un síndrome de desarrollo rápido, puede ser razonable dar inmunosupresión agresiva, incluyendo la TPE en un intento a detener el proceso. Los pacientes con neuromiotonía adquirida y anticuerpos dirigidos contra los canales de potasio con entrada de voltaje (VGKC) o PCD con anticuerpos anti-Tr pueden tener más probabilidades de responder a la TPE, aunque muchos de ellos no tengan una neoplasia. En series de casos retrospectivas recientes, de cinco pacientes con síndromes neurológicos positivos por VGKC, se mostró una mejoría clínica sostenida después de la TPE con otros medicamentos inmunosupresores. Dos de estos pacientes tenían una historia de neoplasia (ver hoja informativa sobre VGKC). Una serie de 13 pacientes con POM o PCD se trataron con IA de plasma con proteína A estafilocócica. Hubo tres remisiones neurológicas completas y tres parciales; todos recayeron posteriormente.

Notas técnicas

La TPE no puede considerarse un tratamiento estándar para los síndromes neurológicos paraneoplásicos autoinmunes. Puede usarse IA con Proteína A, ya sea "on-line" o "off-line", particularmente para POM, aunque hay muy poca experiencia publicada.

Volumen tratado: TPE: 1 – 1,5 TPV; IA: 500 – 1000 mL de plasma

Frecuencia: TPE: diariamente o cada tercer día; IA: dos veces por semana

Líquido de reemplazo: TPE: albúmina; IA: NA

Duración y suspensión/número de procedimientos:

TPE: procedimientos 5-6 hasta 2 semanas; IA con Proteína A: dos veces por semana durante 3 semanas.

Referencias [1006–1044]

* Hasta el 14 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos síndromes paraneoplásicos y aféresis para revistas en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

NEUROPATÍAS DESMIELINIZANTES PARAPROTEINÉMICAS

Incidencia: GMSI: hasta un 3% de la población general >50 años; Mieloma múltiple : 4–6/100,000/año	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	IgG/IgA	TPE	Grado 1B	I
	IgM	TPE	Grado 1C	I
	Mieloma múltiple	TPE	Grado 2C	III
	IgG/IgA/IgM	IA	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: 100–300				
	ECA	CT	CS	CR
IgG/IgA	TPE	0	3 (29)	1 (1)
IgM	TPE	0	6 (102)	3 (3)
Mieloma múltiple	TPE	0	1 (4)	1 (1)
IgG/IgA/IgM	IA	0	1 (3)	4 (5)

GMSI = gamopatía monoclonal de significancia indeterminada; # = el mismo estudio

Descripción de la enfermedad

La coexistencia de neuropatías y gamapatías monoclonales es un problema clínico común. La polineuropatía se puede presentar como un proceso agudo, subagudo o crónico con síntomas sensoriales iniciales de hormigueo, picazón, ardor o disestesias en forma de bandas en el talón o en las puntas de los dedos de los pies. Generalmente son simétricos y distales. Las fibras nerviosas se afectan de acuerdo con la longitud del axón, sin tomar en cuenta la distribución de la raíz o tronco nervioso (por ejemplo, distribución media-guante). Las polineuropatías difieren en el tiempo de inicio, severidad, mezcla de características sensoriales y motoras y presencia o ausencia de síntomas positivos. La polineuropatía puede estar asociada y causada por la presencia de proteínas monoclonales en condiciones tales como la amiloidosis, síndrome POEMS, enfermedad de Castleman, crioglobulinemia tipo II (ver hoja informativa sobre la crioglobulinemia), mieloma múltiple (MM), linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica (LLC), y macroglobulinemia de Waldenström (WM) y con gamapatías monoclonal IgA, IgG o IgM de significación indeterminada (GMSI). GMSI se define como una proteína sérica monoclonal de < 3 g/dL, células plasmáticas de la médula ósea < 10% y la ausencia de afectación visceral (por ejemplo, lesiones líticas, anemia, hipercalcemia o insuficiencia renal). Las polineuropatías paraproteinélicas (PP) son enfermedades crónicas progresivas y se asemejan a la polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria (CIDP). El diagnóstico se puede establecer en base a estudios electrofisiológicos y la presencia de proteínas monoclonales. La PP se observan comúnmente en el contexto de GMSI, especialmente IgM-GMSI. En el 50% de las IgM-GMSI, la IgM actúa como un auto-anticuerpo específico contra la glicoproteína asociada a la mielina (MAG) en los nervios periféricos, por Western blot o ELISA. Esta especificidad también se ha observado en WM, LLC, IgG e IgA GMSI. Los síntomas tienden a progresar más rápidamente en pacientes con IgM comparado con IgA o IgG-GMSI. La actividad patológica anti-MAG puede transferirse a los animales de laboratorio. Las proteínas monoclonales dañan los nervios periféricos causando vasculitis (por ejemplo, crioglobulinemia) o depósitos de proteína (por ejemplo, amiloidosis).

Manejo/tratamiento actual

Se desconoce el tratamiento óptimo para las polineuropatías paraproteinélicas desmielinizantes. La respuesta a los fármacos inmunosupresores varía. Los corticosteroides solos tienden a ser más efectivos en las polineuropatías por IgG e IgA con una tasa de respuesta del 40 – 60%. El tratamiento en combinación con dosis bajas de ciclofosfamida y prednisona mensuales durante 6 meses mejora el resultado clínico, independientemente de la especificidad o clase del anticuerpo. Las polineuropatías con proteína IgG monoclonal resistentes a este tratamiento se han tratado con éxito con ciclosporina A y carmustina. La IgIV a 0,4 g/kg durante 5 días ha demostrado beneficio clínico en aproximadamente un tercio de los pacientes. Sin embargo, esto no fue confirmado en un pequeño estudio aleatorizado y cuando se comparó con el interferón alfa. Las polineuropatías asociada a MM o síndrome POEMS son difíciles de tratar y pueden responder a agentes alquilantes. La respuesta, si ocurre, típicamente es lenta. En reportes recientes con un número limitado de pacientes se demostró que el rituximab ha tenido éxito en la IgM PP con anti-MAG. Sin embargo, en dos estudios controlados aleatorizados recientes citados por Ramchandren no lograron mostrar eficacia a pesar de la reducción en los niveles de anticuerpos. Algunos pacientes con neuropatía anti-MAG también se han beneficiado de la fludarabina o cladribina. Estos tratamientos nuevos probablemente cambien el enfoque terapéutico si se confirman sus beneficios en estudios más grandes. En una revisión reciente por Lunn, los efectos de la inmunoterapia (incluida la TPE) se consideraron insuficientes para hacer recomendaciones basadas en evidencia.

Justificación para la aféresis terapéutica

La justificación para TPE es la eliminación de anti-MAG u otros anticuerpos. Se sugiere (*Cortese*) que la TPE probablemente es más eficaz para la polineuropatía asociada a IgA y IgG GMSI y no para IgM-GMSI. Un estudio aleatorizado, doble ciego comparó el recambio de plasma con el recambio de plasma simulado en 39 pacientes con

polineuropatía asociada a GMSI estable o con empeoramiento. La TPE se realizó dos veces por semana durante tres semanas consecutivas. En el grupo de IgG e IgA GMSI hubo una mejoría neurológica medida por la puntuación de discapacidad causada por la neuropatía, la puntuación de debilidad y el potencial de acción muscular compuesto sumativo. Aunque algunas medidas no lograron significancia estadística, las diferencias observadas fueron clínicamente significativas. Es importante mencionar que los pacientes del grupo simulado que posteriormente se cruzaron al tratamiento con TPE también mejoraron clínicamente. La respuesta clínica duró de 7 a 20 días sin ningún tratamiento adicional. El grupo de IgM GMSI no pareció responder al TPE en este estudio. La heterogeneidad del grupo IgG, que incluía a pacientes con más neuropatía axonal refractaria al tratamiento, pudiera haber afectado adversamente los resultados observados. Un análisis retrospectivo de 19 pacientes con IgM y 15 pacientes con IgG PP concluyó que los dos grupos tenían igual probabilidad de responder al recambio del plasma u otros tratamientos. Los pacientes con CIDP y GMSI responden bien a la TPE. En un estudio pequeño, pacientes con PP y paraproteínas IgM, con actividad anti-MAG respondieron a 5 a 7 cursos mensuales de TPE combinados con ciclofosfamida IV. Se observaron resultados similares en pacientes con anticuerpos anti-GM1. Otras modalidades de TA tales como DFPP e inmunoadsorción en sílice de proteína A estafilocócica pueden ser eficaces alternativas a la TPE convencional en PP aunque la experiencia clínica es limitada

Notas técnicas

Los pacientes con PP desmielinizantes se pueden tratar en cualquier momento de su curso (incluyendo los pacientes referidos hasta 4 años después del inicio de los síntomas).

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: cada dos días

Líquido de reemplazo: albúmina, plasma

Duración y suspensión/número de procedimientos:

El curso típico es de 5 a 6 tratamientos durante 10 a 14 días. TPE a largo plazo, o discontinuación lenta de TPE es una consideración. El paciente puede continuar su mejoría por semanas después de terminada la TPE. Si el nivel de la PP se corelaciona con la polineuropatía, se puede monitorear para evaluar la frecuencia del tratamiento. Sin embargo, el nivel de la PP no siempre se relaciona con el estado de la enfermedad clínica

Referencias [985, 1045–1047]

* Hasta el 30 de enero de 2013 mediante usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos polineuropatía, aféresis, recambio plasmático, plasmaféresis, anti-MAG, polineuropatía paraproteinémicas y GMSI para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

TRASTORNOS PEDIÁTRICOS NEUROPSIQUIÁTRICOS AUTOINMUNES ASOCIADOS A INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS; COREA DE SYDENHAM

Incidencia: Desconocida para PANDAS y SC; 1,5 – 2,5% y 6,6 – 24% de los niños de edad escolar tienen TOC y trastornos de tic	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	PANDAS, exacerbación	TPE	Grado 1B	I
	SC	TPE	Grado 1B	I
# de pacientes reportados*: < 100				
	ECA	CT	CS	CR
PANDAS	1 (29)	0	0	4 (4)
SC	1 (18)	0	0	0

PANDAS = trastornos pediátricos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados con infecciones estreptocóccicas; SC = Corea de Sydenham; TOC = trastorno obsesivo compulsivo

Descripción de la enfermedad

Los PANDAS y SC son trastornos pediátricos neuropsiquiátricos autoinmunes después de una infección estreptocócica. Ambos comparten un conjunto de síntomas neuropsiquiátricos, que generalmente se desarrollan después de una infección por estreptococo beta-hemolítico del grupo A (EBHGA). Ambos pueden tener una etiopatogenia compartida. Un reporte de 2012 para modificar los criterios de los PANDAS para describir el PANS (síndrome neuropsiquiátrico pediátrico de inicio agudo) pudiera ser un paso hacia la resolución de una controversia con respecto a la etiopatogenia de estos trastornos. Algunos investigadores han reportado que los anticuerpos producidos contra EBHGA, especialmente contra la proteína M estreptocócica, tienen una reacción cruzada con las neuronas de los ganglios basales. La infección por EBHGA se ha asociado con trastornos neuropsiquiátricos que se inician en la infancia y en individuos genéticamente susceptibles, tales como SC, PANDAS, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de tic, el síndrome de Tourette, etc. Un subgrupo de estos trastornos se identifica con las siglas PANDAS, que se describió por primera vez en 50 niños por Swedo et al en 1998. Los cinco criterios de diagnóstico para PANDAS incluyen: (1) presencia de trastorno obsesivo compulsivo y/o un trastorno de tic, (2) inicio antes de la pubertad, (3) curso episódico con inicio abrupto o exacerbación de los síntomas, (4) una asociación temporal de los síntomas con infección por EBHGA y (5) asociación con anomalías neurológicas (hiperactividad motora o movimientos coreiformes). El inicio de PANDAS es agudo y abrupto, a menudo asociado con comorbilidades de síntomas neuropsiquiátricos, que incluyen labilidad del humor, déficit de atención y trastornos de hiperactividad, trastorno negativista desafiante, trastornos de ansiedad, ansiedad por separación, defensividad táctil sensorial, enuresis y catatonía. Los síntomas severos a menudo duran de varias semanas a meses o más y luego desaparecen gradualmente. La SC, una manifestación neuropsiquiátrica de la fiebre reumática, ocurre en aproximadamente 10-20% de los pacientes con fiebre reumática aguda, normalmente 4-8 semanas después de una faringitis por EBHGA. Las manifestaciones clínicas principales incluyen Corea, hipotonía y labilidad emocional. La SC es autolimitante y se resuelve después de 6 a 9 meses, pero hasta un 50% de los casos tienen persistencia y recurrencia de los síntomas. La SC se caracteriza por contracciones musculares rápidas, bruscas e involuntarias de las extremidades, cara y tronco. Durante el episodio coreico, más del 60% de los niños con SC tiene TOC. La edad promedio de inicio para PANDAS y SC es de 6,8 años (3-12) y 8,4 años (5-15), respectivamente, con un predominio masculino en PANDAS (2,6:1) y predominio femenino en SC (2:1). No existen pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico y diferenciación de PANDAS de la SC. La evidencia de infección por EBHGA por cultivo de faringe y/o aumento o disminución de los títulos de anticuerpos antiestreptococos [(por ejemplo, anti-estreptolisina O (ASO), antidesoxirribonucleasa-B (antiADNse-B)] es compatible con el diagnóstico de ambos. Se han reportado niveles elevados de anticuerpos antineuronas y/o anticuerpos contra los ganglios basales en ambos. Los estudios con IRM muestran ganglios basales estriados y alargados, especialmente el caudado, putamen y globus pallidus en ambos. La SC se diagnostica exclusivamente por la presencia de corea y antecedentes de fiebre reumática. En PANDAS, las exacerbaciones de los síntomas, por lo menos dos episodios de síntomas neuropsiquiátricos, se asocian temporalmente con la infección estreptocócica pero no se asocian con la fiebre reumática. Ninguno de los 60 niños con PANDAS presentó carditis reumática por ecocardiografía. Durante la remisión, se observa que los cultivos de faringe son negativos y los títulos se mantienen estables. Es muy importante distinguir entre los dos puesto que su tratamiento puede ser diferente. Además, la aplicación de los cinco criterios para hacer un diagnóstico de PANDAS evitaría el uso innecesario de antibióticos en niños con trastorno obsesivo compulsivo o tics.

Manejo/tratamiento actual

Los tratamientos iniciales para PANDAS incluyen el tratamiento cognitivo conductual y medicamentos contra las obsesiones. La pronta administración de antibióticos está indicada en pacientes con PANDAS con amigdalitis-faringitis y un cultivo positivo por EBHGA. En un estudio doble ciego, aleatorizado controlado, la profilaxis con penicilina y azitromicina fue efectiva para disminuir las infecciones estreptocócicas y las exacerbaciones de los síntomas en 23 niños con PANDAS. Este estudio sugirió que podría considerarse la profilaxis con penicilina en los niños con PANDAS que tienen riesgo continuo de exposición a EBHGA. Sin embargo, la profilaxis con azitromicina no se recomienda de rutina

debido al aumento en la resistencia de los estreptococos. La amigdalectomía puede ser un tratamiento profiláctico opcional efectivo en los pacientes con PANDAS, si está clínicamente indicado. La forma grave de SC se trata con diazepam, ácido valproico, carbamazepina o haloperidol. Si éstos fallan, se puede intentar usar corticosteroides. A diferencia de PANDAS, los niños con SC requieren profilaxis con penicilina a largo plazo para reducir el riesgo de carditis reumática. En los pacientes con PANDAS o SC que presentan síntomas graves, los tratamientos con inmunomoduladores, tales como inmunoglobulina intravenosa (1 g/kg/d durante 2 días) o TPE, han demostrado eficacia en reducir la gravedad o acortar el curso de los síntomas de la enfermedad.

Justificación para la aféresis terapéutica

Debido a la posible función de los anticuerpos antineuronales en la patogenia, puede ser útil el uso de la TPE para la remoción de los anticuerpos. Sin embargo, el mecanismo del beneficio de la TPE no está claro, ya que hay una falta de relación entre la respuesta terapéutica y la tasa de remoción de los anticuerpos. En dos pacientes con PANDAS, la TPE produjo mejoría rápida y significativa de los síntomas de trastorno obsesivo compulsivo y una disminución simultánea en el edema de los ganglios basales en la RM. Un estudio aleatorizado controlado con placebo usando IgIV y TPE en 29 niños con PANDAS mostró que ambos tratamientos, después de un mes de tratamiento, produjeron mejorías sorprendentes en el TOC, siendo la media de la mejoría de 45 y 58%, respectivamente, así como mejoría en la ansiedad y funcionamiento general. Más del 80% de los pacientes que recibieron IgIV o TPE mejoraron o mejoraron mucho en 1 año. El grupo de TPE parecía tener mayor alivio de los síntomas del TOC y de los tics que el grupo que recibió IgIV. Otro estudio controlado aleatorizado en 18 pacientes con SC demostró que las puntuaciones de gravedad media en el grupo con corea disminuyeron en 72, 50 y 29% con la IgIV, TPE y los grupos de prednisona, respectivamente.

Notas técnicas

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV
Líquido de reemplazo: albúmina

Frecuencia: todos los días o cada tercer día

Duración y suspensión/número de procedimientos

En los ECA se usaron de 5 o 6 procedimientos durante 7 a 14 días. No existen datos sobre el beneficio de repetir el tratamiento.

Referencias [985, 1048–1071]

* Hasta el 14 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos: Corea de Sydenham, PANDAS, obsesivo compulsivo, trastorno neuropsiquiátrico, tics, enfermedad de los ganglios basales, infección estreptocócica, recambio plasmático, plasmaféresis, para los artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

PÉNFIGO VULGAR

Incidencia: 0,42/100.000/año (EEUU)	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Grave	TPE	Grado 2B	III
	Grave	ECP	Grado 2C	III
	Grave	IA	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: 100–300				
	ECA	CT	CS	CR
TPE	1 (40)	0	8 (87)	13 (13)
ECP	0	0	1 (4)	7 (11)
IA	0	0	6 (35)	5 (5)

Descripción de la enfermedad

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune rara, potencialmente mortal, que se presenta con ampollas mucocutáneas. Ambos sexos se ven afectados por igual con una edad media de inicio entre la sexta y séptima década de vida. Los pacientes presentan lesiones de piel que típicamente son ampollas flácidas que pueden ser recurrentes y recidivantes. Las ampollas se encuentran en toda la superficie del cuerpo, así como en las membranas mucosas de la boca. Las lesiones tienden a pelarse superficialmente o desprenderse fácilmente. Puede estar afectada una gran superficie de la piel en un momento dado lo cual conduce a situaciones similares a quemaduras graves. La patología del pénfigo vulgar se caracteriza por la deposición in vivo de un autoanticuerpo en la superficie de los queratinocitos. Este anticuerpo, que también está presente en la circulación, normalmente se dirige contra una proteína de 130- kDa (desmogleina 3). Se han detectado autoanticuerpos adicionales contra la desmogleina 1. La histología revela la presencia de una separación suprabasilar intraepidérmica con acantolisis. Hay depósitos de IgG y C3 en la superficie de las células corticoqueratinocíticas en la parte media, inferior o en todo el espesor de la epidermis de la piel o mucosa perilesional. En algunos reportes los títulos de anticuerpos IgG4 antiqueratinocítico se correlacionan con la actividad de la enfermedad.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento del pénfigo vulgar, especialmente en su forma grave, es difícil. Históricamente, esta enfermedad se asociaba con una alta morbilidad y mortalidad. La introducción de los corticoesteroides redujo la tasa de mortalidad desde un 70 a 100% a una media de 30%. Sin embargo, la administración de altas dosis de corticoesteroides a largo plazo puede asociarse con efectos adversos graves (por ejemplo, hipertensión, osteoporosis, arteriosclerosis, úlceras pépticas, necrosis aséptica, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus e inmunosupresión). Otras opciones terapéuticas pueden incluir la dapsona, oro y antibióticos sistémicos. A menudo se utilizan en combinación con otros agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida, metotrexato y azatioprina. Recientemente se han investigado modalidades terapéuticas nuevas tales como el micofenolato mofetil, clorambucil, dexametasona-ciclofosfamida, tratamiento de pulso con dexametasona, ciclofosfamida, TPE, ECP, IgIV y rituximab. Se han encontrado que la combinación de IgIV y rituximab fue efectiva en una serie de casos de 11 pacientes con enfermedad refractaria. Además, existen algunas nuevas tecnologías experimentales más recientes que incluyen agonistas de los receptores colinérgicos, péptidos de la desmogleina 3 y un inhibidor de proteína quinasa activada por mitógeno p38.

Justificación para la aféresis terapéutica

La justificación para el uso de TPE e IA en el tratamiento del pénfigo vulgar se basa en la presencia de los autoanticuerpos patógenos circulantes. La TPE se ha utilizado en pacientes con síntomas graves que recibieron altas dosis de agentes convencionales o tenían una enfermedad agresiva y rápidamente progresiva. La TPE se usa en pacientes de todas las edades (13–80 años). La duración de la enfermedad antes de usar TPE osciló entre 1 mes y 25 años. Todos los pacientes reportaron haber recibido altas dosis de corticoesteroides y agentes inmunosupresores sistémicos que produjeron efectos adversos potencialmente mortales o no lograron controlar la enfermedad. El objetivo de la TPE era reducir el nivel de autoanticuerpos seguido de una mejoría en los síntomas clínicos. En un pequeño estudio multicéntrico aleatorizado, los pacientes se aleatorizaron a prednisona sola ($n = 18$) y prednisona más 10 TPE de volumen grande ($n = 22$) durante cuatro semanas. Hubo cuatro muertes sépticas en el brazo de TPE. No se observó ningún efecto ahorrador en la uso de esteroides en el brazo de TPE. Los pacientes recibieron dosis significativas de prednisona (brazo de control 4246 ± 1601 mg vs 5237 ± 5512 mg en el brazo de TPE). El estudio, aunque no estaba potenciado para responder a la pregunta del beneficio clínico, subraya los efectos secundarios potenciales del tratamiento inmunosupresor. La IA (no disponible en Estados Unidos) se ha promovido en Europa con un creciente número de pacientes tratados y respuestas

clínicas reportadas. Hay un estudio controlado aleatorizado en curso que compara la inmunoterapia (esteroides más azatioprina/MMF) con o sin IA

Notas técnicas

Los protocolos de TPE que se usan en pénfigo vulgar varían ampliamente y usualmente se basan en la respuesta clínica observada después de cada tratamiento. El volumen procesado que se reportó fue tan bajo como 400 mL y tan alto como 4.000 mL y la frecuencia de tratamientos que se reportó también varió ampliamente. Sin embargo, en reportes más recientes se ha notado que los recambios de volumen de plasma son preferibles en pacientes que son resistentes al tratamiento convencional. Se ha observado que los niveles de autoanticuerpos se recuperan en los pacientes reportados dentro de 1 a 2 semanas después de discontinuar el tratamiento lo cual requiere de una continuación de la inmunosupresión. La respuesta clínica en pacientes en los que se realizó ECP se observó después de dos a siete ciclos (dos procedimientos diarios por ciclo). El número total de ciclos recibidos varió de 2 a 48. En un reporte se registró 100% de respuesta clínica con una disminución en los títulos de autoanticuerpos. El seguimiento varió entre 4 y 48 meses. La enfermedad se controló en la mayoría de los pacientes, pero sólo dos pacientes pudieron discontinuar todos los agentes orales sistémicos.

Volumen tratado: Volumen tratado: TPE: 1 – 1,5 TPV; ECP: producto de MNC 200–270 mL. El método de 2-procesos remueve y trata MNCs obtenidas después de procesar 2 veces el TBV. IA: según las recomendaciones del fabricante

Frecuencia: TPE: diariamente o cada dos días; ECP: dos días consecutivos (una serie) cada 2 o 4 semanas; IA: diario hasta cuatro días y seguida por varios protocolos de frecuencia

Líquido de reemplazo: TPE: albúmina, plasma; ECP: NA; IA: NA

Duración y suspensión/número de procedimientos

Para la TPE y IA, como se señaló anteriormente, los protocolos de tratamiento son altamente variables. Un enfoque racional debe incluir monitoreo de los títulos del autoanticuerpo y los síntomas clínicos. La falta de respuesta clínica después de un período de prueba con inmunosupresión concomitante adecuada debe ser suficiente para discontinuar el tratamiento. Para ECP, los tratamientos se continuaron hasta observar respuesta clínica. Los criterios racionales para la discontinuación deben ser similares a los de TPE.

Referencias [296, 1072–1085]

* Hasta el 14 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos pénfigo vulgar y aféresis, plasmáféresis, inmunoadsorción, y fotoféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

Incidencia: 3–10% de la población (EEUU)	Procedimiento LDL aféresis	Recomendación Grado 2C	Categoría III
# de pacientes reportados*: < 100	ECA 0	CT 0	CS 6 (97)
			CR 1 (1)

Descripción de la enfermedad

La enfermedad vascular periférica (EVP) también conocida como enfermedad arterial periférica (EAP) o enfermedad oclusiva arterial periférica (EAOP) es una condición con estrechamiento y endurecimiento de las arterias que irrigan las piernas y los pies. Es causada principalmente por la aterosclerosis que como resultado hace que las paredes de las arterias se vuelvan más rígidas y no se puedan dilatar. Esto conduce a un flujo sanguíneo insuficiente. Afecta a alrededor de 3-10% de la población de Estados Unidos, especialmente a hombres mayores de 50 años. Otros factores de riesgo incluyen tabaquismo, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión, enfermedad coronaria, enfermedad renal con hemodiálisis y enfermedad cerebrovascular. La EAP es un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares. La presentación clínica de la EAP puede ser asintomática o presentarse con claudicación (dolor, adolorimiento, cansancio, ardor o malestar en los músculos afectados, desencadenadas por caminar o hacer ejercicio y que se alivian con el reposo), dolor y calambres en reposo y la noche, las úlceras o heridas que tardan en sanar o no sanan, cambios notables de color o temperatura, disminución en el crecimiento del pelo y uñas en la extremidad y dedos afectados, impotencia, así como otros síntomas. El diagnóstico de la EAP se realiza a través del índice de presión braquial del tobillo (ABPI/ABI), seguido de ecografía Doppler de los miembros inferiores para localizar el sitio y extensión de la aterosclerosis. Además, también se utilizan la angiografía, exploración con CAT y IRM. Los factores fisiopatológicos involucrados en la EAP incluyen aterosclerosis, disfunción de las células endoteliales y fisiología defectuosa del metabolito del óxido nítrico (NO) y otros. La EAP se categoriza comúnmente con las estadios de Fontaine: estadio 1: dolor leve al caminar (claudicación), obstrucción incompleta del vaso sanguíneo; estadio 2: dolor agudo al caminar distancias relativamente cortas (claudicación intermitente), dolor provocado por caminar "después de una distancia de > 150 m en el estadio II-a y después < 150 m en estadio II-b"; estadio 3: dolor en reposo sobre todo en los pies, que aumenta cuando se eleva la extremidad; y el estadio 4: pérdida de tejido biológico (gangrena) y dificultad para la marcha.

Manejo/tratamiento actual

El manejo de la EAP incluye la reducción del riesgo, tales como dejar de fumar, adecuado manejo de la diabetes, hipertensión y colesterol, uso de antiagregantes plaquetarios y ejercicio regular balanceado. El cilostazol o la pentoxifilina se han utilizado para aliviar los síntomas de la claudicación. En casos severos, se puede realizar la angioplastia y colocación de stent en las arterias periféricas o cirugía de derivación arterial periférica de la pierna. En Japón, la LDL aféresis se ha utilizado de rutina y está aprobada (10 tratamientos en menos de un período de 8 semanas) por el Ministerio de Salud para ser utilizada en el sistema II de acuerdo con la clasificación de Fontaine (claudicación intermitente) o mayor, o cuando el tratamiento quirúrgico no está disponible o el tratamiento convencional no ha sido efectivo.

Justificación para la aféresis terapéutica

La LDL aféresis puede disminuir transitoriamente el colesterol LDL, el LDL oxidado, la proteína C reactiva (CRP) y el fibrinógeno. Se ha demostrado que la aféresis de lípidos puede mejorar la microcirculación periférica, probablemente por el aumento de la producción de NO y bradicinina, reduciendo la viscosidad de la sangre y la adhesión de las moléculas. Un ECA se llevó a cabo en 48 hombres con hipercolesterolemia primaria y aterosclerosis coronaria extensa aleatorizados para recibir LDL aféresis más simvastatina (21) o solo simvastatina (21) dos veces por semana (*Kroon*). El brazo de la LDL aféresis más simvastatina mostró una disminución en el grosor de la íntima y media de la arteria carótida y previno el aumento en el número de estenosis clínicamente significativas en las extremidades inferiores en comparación con el brazo de control. Un estudio de 28 pacientes (*Kobayashi*) con arteriopatía periférica tratada con 10 sesiones de LDL aféresis (dos veces por semana durante 5 semanas) y un seguimiento después de 3 meses mostró una mejoría global incluyendo 82,1% en el frío o entumecimiento de los pies, 53,6% de claudicación intermitente y 14,3% en las úlceras de pie. Otro estudio (*Tsuchida*) demostró mejoría en los parámetros fisiológicos como ABI, máxima distancia de marcha tolerada (MTWD) y los síntomas clínicos en cinco pacientes con arteriopatía periférica después del tratamiento con LDL aféresis. Otro estudio (*Ebihara*) también mostró una mejoría significativa en el flujo sanguíneo tisular tanto hacia la cabeza como a las extremidades inferiores después del tratamiento con LDL aféresis en 18 pacientes. Asimismo, se observó mejoría clínica (distancia de marcha absoluta y ABI) en 10 de los 19 pacientes tratados con 10 sesiones de LDL aféresis (*Tsurumi-Ikeya*).

Notas técnicas

Existen seis sistemas de remoción selectiva disponibles. Ellos son: (1) IA: las columnas contienen anticuerpos de oveja anti-apo-B fijados a matriz (2) columnas de sulfato de dextrano: remueven las lipoproteínas apo-B del plasma por interacción electrostática, (3) precipitación de LDL extracorpórea con heparina (HELP): precipita la apo-B, en el presencia de heparina y un pH bajo, (4) adsorción directa de lipoproteínas mediante hemoperfusión: remueve la lipoproteína apo-B de la sangre completa a través de interacciones electrostática con cuentas de poliacrílamida revestidas de poliacrilato, (5): columnas de celulosa de sulfato de dextrano: mismo mecanismo que la columna (2) pero trata la sangre completa y (6) filtración con membrana diferencial: filtra el LDL del plasma. Todos producen una reducción del colesterol y efectos secundarios equivalentes. En la actualidad, la adsorción de plasma con sulfato de dextrano y los sistemas HELP están aprobados por la FDA. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) está contraindicada en pacientes que se van a someter a una aféresis basada en la de adsorción del LDL. Las columnas funcionan como una superficie para la generación de caliceína plasmática, que convierte al bradiginógeno en bradiquinina. La inactivación de la quinasa II de la bradiquinina se previene por inhibición de la ECA que resulta del efecto sin oposición de la bradiquinina, la hipotensión y el rubor. Esto no se observa con el sistema HELP.

Volumen tratado: 3000 a 5000 mL de volumen plasmático

Frecuencia: 1 o 2 veces por semana

Líquido de reemplazo: NA

Duración y suspensión/número de procedimientos

Se han usado diez tratamientos en un periodo de menos de 8 semanas

Referencias [1086–1099]

* Hasta el 12 de enero de 2013 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos LDL aféresis, recambio plasmático o plasmaféresis y enfermedad vascular periférica para los artículos publicaron en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ENFERMEDAD POR ALMACENAMIENTO DE ÁCIDO FITÁNICO (ENFERMEDAD DE REFSUM)

Incidencia: Rara	Procedimiento		Recomendación	Categoría
		TPE		Grado 2C
	LDL aféresis		Grado 2C	II
# de pacientes reportados*: < 100				
	ECA	CT	CS	CR
TPE	0	0	2 (12)	11 (12)
LDL aféresis	0	0	2 (8)	2 (2)

Descripción de la enfermedad

El almacenamiento del ácido fitánico (enfermedad de Refsum), también conocida como heredopatía atáctica polineurítiformis, es un trastorno autosómico recesivo descrita por primera vez por Sigvald Refsum, un neurólogo noruego, en 1946. Los pacientes tienen defectos significativos en el metabolismo del ácido fitánico (PA) debido a deficiencias en la alfa-oxidasa. Este ácido graso de cadena ramificada se deriva de fuentes dietéticas exógenas. La incapacidad para degradar el PA da como resultado su acumulación en el tejido adiposo, hígado, riñón, mielina y lipoproteínas en el plasma. Las consecuencias clínicas son en gran medida neurológicas, e incluyen retinitis pigmentosa, neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, sordera sensorineural y anosmia.

Otras manifestaciones incluyen anomalías esqueléticas, arritmia cardíaca e ictiosis. La progresión clínica suele ser lenta y gradual con la aparición de signos y síntomas durante las segunda o tercer décadas de la vida debido a la acumulación gradual del ácido fitánico de fuentes dietéticas. Las primeras y más frecuentes manifestaciones clínicas son ceguera nocturna y trastornos visuales. La progresión de los síntomas puede llevar a retinitis pigmentosa y una posible pérdida de la visión. Los pacientes con manifestaciones cardíacas pueden experimentar arritmias, que pueden ser fatales o requerir un trasplante cardíaco. La base bioquímica específica para la acumulación de ácido fitánico en estos pacientes se relaciona con un defecto de la enzima hidrolasa fitanoil-CoA.

Manejo/tratamiento actual

La piedra angular del tratamiento es limitar la ingesta de PA por restricción dietética a 10 mg diarios. El PA proviene principalmente de fuentes animales tales como productos lácteos, mantequilla, quesos, carnes y algunos mariscos. La dieta por sí sola puede beneficiar a muchos pacientes y revertir la neuropatía e ictiosis. Se debe tener cuidado de mantener una nutrición general e ingesta calórica apropiada para evitar la pérdida rápida de peso, lo que puede precipitar las recaídas clínicas debido a la repentina movilización de PA de los depósitos del hígado y tejido adiposo. Las dietas bajas en PA son relativamente poco apetitosas lo cual limita la adherencia y por lo tanto la efectividad del manejo dietético de este trastorno. Incluso cuando hay una adherencia dietética adecuada, puede haber un retraso en la disminución de los niveles de PA presumiblemente debido a su liberación de los depósitos en el tejido adiposo.

Justificación para la aféresis terapéutica

La TPE reduce la PA en plasma rápidamente en el contexto de los ataques agudos o exacerbación de la enfermedad, así como para el tratamiento de mantenimiento. Los niveles normales de PA en plasma en los seres humanos son de < 33 $\mu\text{mol/L}$. Los niveles sintomáticos de PA en la enfermedad de Refsum van desde 700 a 8000 $\mu\text{mol/L}$. Varias series de casos pequeñas y en reportes aislados se ha descrito mejoría clínica en los signos y síntomas de los pacientes con el uso de TPE en conjunto con el control dietético. Se ha encontrado que la TPE puede mejorar la polineuropatía, ictiosis, ataxia y disfunción cardíaca en la mayoría pero no en todos los pacientes tratados. Desafortunadamente, como también se ha reportado con el tratamiento dietético solo, los déficits visuales, olfativos y auditivos no responden. Los pacientes pueden experimentar exacerbaciones graves de la enfermedad durante los episodios de enfermedad o pérdida de peso, tales como al inicio del manejo dietético. Los niveles de PA aumentan dramáticamente, posiblemente debido a la movilización del PA almacenado en el tejido adiposo. La mayoría de los autores ha utilizado la TPE para tratar tales episodios con una mejoría rápida en los síntomas. Se han descrito estrategias de uso crónico de TPE en un intento por agotar los depósitos de PA tras iniciar el tratamiento dietético o para permitir dietas menos restrictivas. Ya que el PA se fija a los triglicéridos y las lipoproteínas del plasma, el manejo exitoso de los niveles de PA con LDL aféresis usando filtración con doble membrana o LDL aféresis con sulfato de dextrano se ha reportado en dos reportes de casos y dos series de casos con un total de ocho pacientes. Se encontró que la eficiencia en la remoción de PA era equivalente al TPE pero con menos pérdida de IgG. En una serie de casos, los pacientes se trataron hasta por 13 años con LDL aféresis semanal a quincenalmente dando como resultado una disminución de los niveles de ácido fitánico, mejoría en los estudios de conducción nerviosa y estabilización de la visión.

Notas técnicas

Aunque los abordajes para la aféresis terapéutica en la enfermedad de Refsum varían, un curso típico consiste en 1-2 TPE por semana durante varias semanas a un mes. En algunos casos, los recambios de plasma de mantenimiento continúan con menor frecuencia a lo largo de semanas a meses. Cuando se ha utilizado LDL aféresis para el tratamiento crónico, los mismos han sido semanales o dos veces por mes.

Volumen tratado: TPE: 1 – 1,5 TPV; LDL aféresis: 3 L	Frecuencia: aguda: diaria durante la exacerbación. variable para
Líquido de reemplazo: TPE: albúmina; LDL aféresis: NA	el tratamiento crónico

Duración y suspensión/número de procedimientos

La estrategia terapéutica en última instancia se determina mediante el control de nivel del PA del paciente, los signos y síntomas clínicos y la necesidad de controlar o prevenir las exacerbaciones de la enfermedad. Si se inicia el tratamiento crónica, los procedimientos deben realizarse durante toda la vida.

Referencias [1100–1120]

* Hasta el 25 de abril de 2012 mediante PubMed y MeSH buscar términos Refsum o ácido fitánico y aféresis o recambio plasmático o plasmaféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

POLICITEMIA VERA Y ERITROCITOSIS

Incidencia: PV: 1,4/100.000/año Prevalencia: PV: 22/100.000; Eritrocitosis secundaria : 0,3%	Condición PV Eritrocitosis secundaria	Procedimiento Eritrocitaféresis Eritrocitaféresis	Recomendación Grado 1B Grado 1C	Categoría I III
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
PV	0	2 (205)	5 (579)	0
Eritrocitosis secundaria	0	29	5 (267)	1(1)

PV = Policitemia vera

Descripción de la enfermedad

La eritrocitosis absoluta se define como una masa de glóbulos rojos de por lo menos 25% por arriba del valor predictivo promedio específico para el género. Los valores del hematocrito (Hct) > 60% para los varones y > 56% para las mujeres siempre son indicativos de eritrocitosis absoluta, ya que estos niveles no se puede lograr sólo con contracción del volumen del plasma u otras causas de eritrocitosis "aparente" o "relativa". La eritrocitosis primaria se refiere a una enfermedad mieloproliferativa (MPD), policitemia vera (PV), en la cual un clon anormal de HPC sobreproduce glóbulos rojos autónomamente. Las características adicionales de la PV incluyen granulocitosis, trombocitosis, esplenomegalia y mutaciones del gen JAK2 de la quinasa de la tirosina (> 90% de los casos). La eritrocitosis secundaria se refiere a una sobreproducción aislada de glóbulos rojos debido a un defecto congénito eritropoyético o de la hemoglobina, hipoxia crónica relacionada con un trastorno respiratorio o cardíaco, producción ectópica de eritropoyetina (Epo) (por ejemplo, carcinoma de células renales, leiomioma uterino), aumento de Epo (por ejemplo, pos trasplante renal) o sin un trastorno primario o características de PV (es decir, eritrocitosis idiopática). La viscosidad de la sangre entera aumenta significativamente a medida que los niveles del Hct exceden el 50%. Los síntomas de la hiperviscosidad incluyen cefaleas, mareos, mentación lenta, confusión, fatiga, mialgia, angina de pecho, disnea y trombosis.

Los pacientes con Hct elevado también tienen alteraciones de la reología del flujo sanguíneo que empuja a las plaquetas (que normalmente viajan en los bordes de los vasos) hacia un flujo más estrecho, aumentando la interacción entre la pared vascular y VWF que puede aumentar el riesgo de trombosis. Existen estudios que demuestran que la trombosis puede deberse a alteraciones en la actividad antifibrinolítica, disfunción endotelial y de la función plaquetaria. Los pacientes pueden experimentar eventos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares arteriales importantes, TVP, embolismo pulmonar o eventos venosos intrabdominales.

Aproximadamente 15–40% de los pacientes con PV desarrollan trombosis arterial o venosa. Los factores de riesgo trombótico para la PV incluyen la eritrocitosis incontrolada (Hct > 55%), edad >60 años, antecedentes de trombosis previa, comorbilidad cardiovascular, inmovilización, embarazo y cirugía. La PV también puede inducir isquemia microvascular de los dedos o en el SNC.

Manejo/tratamiento actual

El manejo de la PV de bajo riesgo incluye la flebotomía, a menudo con el objetivo de mantener el hematocrito en $\leq 45\%$ y dosis bajas de aspirina. La flebotomía crónica lleva a una deficiencia de hierro, que disminuye la sobreproducción de glóbulos rojos. En la PV que se asocia con trombocitosis extrema (conteo de plaquetas > $1.000 \times 10^9/L$), puede haber un riesgo adicional de desarrollar el síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS) y de sangrado. El tratamiento con aspirina debe evitarse en pacientes con AVWS y una actividad del cofactor de ristocetina < 30%. Los pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos > 60 años de edad o con antecedentes de un evento tromboembólico previo, se tratan con flebotomía, aspirina y agentes citoreductores como la hidroxiurea. Para aquellos pacientes en quienes la hidroxiurea es ineficaz, pueden considerarse otros tratamientos tales como el busulfán y IFN- α . Para los pacientes con eritrocitosis secundaria, se prefiere tratar la causa subyacente. La eritrocitosis debido a la hipoxia pulmonar se puede resolver con suplemento a largo plazo de oxígeno o maniobras de presión positiva continua de las vías aéreas. Las intervenciones quirúrgicas pueden corregir la eritrocitosis secundaria debido a una desviación del flujo cardiopulmonar, hipoxia renal o un tumor productor de Epo. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II son útiles para la eritrocitosis post trasplante renal. Cuando no se puede revertir un trastorno subyacente, la hiperviscosidad sintomática se puede tratar con flebotomía isovolémica.

Justificación para la aféresis terapéutica

La reducción de glóbulos rojos por aféresis automatizada (eritrocitaféresis), así como la flebotomía isovolémica, corrigen la hiperviscosidad reduciendo el Hct, lo cual reduce el cizallamiento capilar, aumenta el flujo sanguíneo microcirculatorio

y mejora la perfusión tisular. La oxigenación tisular óptima también minimiza la liberación de factores protrombóticos inducida por la isquemia. Para los pacientes de PV con tromboembolismo aguda, con complicaciones microvasculares graves o sangrado, la eritrocitaféresis terapéutica puede ser una alternativa útil en lugar de una flebotomía emergente de gran volumen; especialmente en pacientes hemodinámicamente inestables. La eritrocitaféresis también puede ser apropiada antes de la cirugía para reducir el alto riesgo de complicaciones trombóticas perioperatorias en un paciente de PV con Hct > 55%. Recientemente se han publicado varios estudios que apoyan el uso de la eritrocitaféresis de mantenimiento. Un estudio de Rusak et de 76 pacientes con PV encontró mejoría en la función plaquetaria, medida por tromboelastografía (TEG), después de la eritrocitaféresis, lo cual sugiere que la hemodilución que se logra con el procedimiento puede reducir el riesgo trombótico. Una cohorte retrospectiva de 98 pacientes por Vecchio et al (6 con PV, 92 con eritrocitosis secundaria) observó que la eritrocitaféresis automatizada crónica permitía intervalos de tratamiento significativamente mayores (mediana 135–150 días; rango de 2 a 7 meses) para mantener el Hct objetivo en comparación con la flebotomía crónica (mediana 40 días; rango 20–60 días). Un estudio realizado por Choe et al usó eritrocitaféresis con una cantidad doble de glóbulos rojos utilizando el instrumento Alyx (Fenwal) tradicionalmente utilizado para recolección en donantes y mostró mayor remoción de glóbulos rojos en comparación con la flebotomía estándar en 158 pacientes (129 con PV). La decisión entre usar un procedimiento automatizado en vez de una flebotomía simple se basa en la necesidad clínica, costo y consideración del riesgo de eventos adversos que pueden asociarse con los procedimientos automatizados. La trombocitaféresis, así como la eritrocitaféresis, pueden estar indicadas en pacientes con PV y un evento trombohemorrágico agudo asociado con trombocitosis no controlada y eritrocitosis.

Notas técnicas

Los instrumentos automatizados permiten al operador seleccionar el nivel de Hct pos procedimiento y calcular el volumen de extracción de sangre necesario para alcanzar el objetivo. Un estudio encontró que el uso de volumen de recambio < 15 mL/kg y una velocidad entrada < 45 mL/min, especialmente para los pacientes > 50 años, pueden disminuir los eventos adversos (Bai). Puede ser necesario administrar solución salina en bolo durante el procedimiento para reducir la viscosidad de la sangre en el circuito y evitar alarmas de presión.

Volumen tratado: El volumen de sangre que se remueve se basa en el volumen total de sangre, Hct inicial y Hct deseado después del procedimiento.	Frecuencia: según sea necesario para el alivio sintomático o para alcanzarel Hct deseado (generalmente un procedimiento)
---	---

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimiento

En pacientes con PV, el objetivo es normalizar el Hct (es decir, < 45%). Para la eritrocitosis secundaria, el objetivo es aliviar los síntomas pero conservar una masa residual óptima de glóbulos rojos para perfusión y oxigenación tisular óptimas. Un Hct post procedimiento de 50–52% es adecuado en la hipoxia pulmonar o hemoglobinas con alta afinidad al oxígeno, mientras que valores de Hct de 55–60% pueden ser óptimos para los pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas. Debe diseñarse un procedimiento único para lograr el Hct pos procedimiento deseado.

Referencias [627, 1121–1137]

* Hasta el 20 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos eritrocitosis, policitemia vera, eritrocitaféresis, aféresis, hiperviscosidad, trastorno mieloproliferativo y neoplasia mieloproliferativa para reportes publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

POLINEUROPATÍA, ORGANOMEGALIA, ENDOCRINOPATÍA, PROTEÍNA M Y CAMBIOS CUTÁNEOS (POEMS)

Incidencia: Rara	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 1C	Categoría IV
# de pacientes reportados*: < 50	ECA	CT	CS
Neoplasias mieloproliferativas	0	0	1 (30)
			CR
			4 (4)

Descripción de la enfermedad

POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos), también conocida como síndrome del Crow-Fukase, enfermedad de Takatsuki, es un síndrome paraneoplásico multisistémico raro causado generalmente por una discrasia de células plasmáticas subyacente que generalmente se presenta en la quinta o sexta década de la vida. La característica clínica principal es una polineuropatía crónica progresiva con un predominio de discapacidad motora. Hay características asociadas que no están incluidas en el acrónimo incluyendo lesiones óseas escleróticas, enfermedad de Castleman, papiledema, trombocitosis, edema periférico, ascitis, efusiones, policitemia, fatiga y dedos en palillo de tambor. Para poder hacer el diagnóstico, el paciente debe tener dos de los criterios mayores: polineuropatía y trastorno de células plasmáticas monoclonales; además uno de los criterios menores: lesiones óseas escleróticas, enfermedad de Castleman, organomegalia, edema, endocrinopatía, cambios en la piel o papiledema. Los pacientes usualmente se presentan con neuropatía periférica que involucra los nervios motores y sensoriales que puede progresar hasta una debilidad severa. La enfermedad tiene un curso crónico y una sobrevida media de aproximadamente 14 años. El diagnóstico diferencial de POEMS incluye una neuropatía asociada a la gamapatía monoclonal de significancia indeterminada (GMSI), neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), amiloidosis sistémica primaria y crioglobulinemia. El aumento en los niveles de citoquinas como la IL-1 β , TNF- α , IL-6 y VEGF parece jugar un papel patogénico en el trastorno. Específicamente, los niveles de VEGF se elevan con mayor frecuencia y pueden disminuir con el tratamiento acertado. La secreción de VEGF de las células plasmáticas y de las plaquetas puede causar permeabilidad vascular, angiogénesis, migración de monocitos/macrófagos, que potencialmente resultan en obliteración arterial. Se ha demostrado que el VEGF se libera de las plaquetas agregadas en pacientes con POEMS. Además, se han observado niveles elevados de metaloproteína de matriz y del inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP) en pacientes con POEMS. Generalmente la médula ósea tiene < 5% de células plasmáticas y las proteínas se encuentran elevadas en el LCR.

Manejo/tratamiento actual

No existe ningún estudio controlado aleatorizado en pacientes con POEMS. El tratamiento no está estandarizado. Existe una correlación entre el tratamiento de la discrasia de células plasmáticas subyacente y la mejoría clínica. La radioterapia es un tratamiento de primera línea efectivo para la mejoría de la neuropatía en la mayoría de los pacientes que tienen una sola lesión o múltiples lesiones en un área limitada. Más del 50% de los pacientes tratados con radiación responden. En las lesiones extensas, debe considerarse la quimioterapia sistémica o dosis altas de quimioterapia y el trasplante autólogo de células madre si el paciente puede tolerar el tratamiento. El tratamiento basado en un fármaco alquilante (ciclofosfamida o melfalán) \pm prednisona puede resultar en mejoría clínica considerable en hasta un 40% de los pacientes. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento pero en base a la experiencia con el mieloma múltiple, entre 12 y 24 meses de tratamiento es razonable. El uso de los corticosteroides solos es una medida para contemporizar al paciente y no un tratamiento definitivo.

Justificación para la aféresis terapéutica

Los pacientes con POEMS con frecuencia reciben TPE antes del diagnóstico porque inicialmente fueron diagnosticados con CIDP. En la revisión realizada por la Clínica Mayo de 30 pacientes con POEMS tratados con TPE, 16 fueron tratados solo con TPE sin mejoría. De los 14 pacientes que recibieron TPE y corticosteroides, la tasa de respuesta fue 20%, que es similar al tratamiento solo con esteroides. Concluyeron que la TPE no es un tratamiento efectivo para este trastorno.

Notas técnicas

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV **Frecuencia:** la mayoría de las veces cada dos días (no estándar)
Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

Variable en la literatura.

Referencias [1138–1145]

* Hasta el 31 de octubre de 2012 nosotros mediante PubMed y haciendo una búsqueda en MeSH de los términos POEMS y aféresis, recambio plasmático o plasmaféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

PURPURA POST TRANSFUSION

Incidencia: 2/100.000/transfusiones	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2C	Categoría III
# de pacientes reportados*: < 100	ECA 0	CT 0	CS 1 (3)
			CR 15 (23)

Descripción de la enfermedad

La púrpura postransfusión (PTP) se caracteriza por un inicio repentino y grave de trombocitopenia profunda (conteo de plaquetas $< 10 \times 10^9/L$) 5 a 10 días después de una transfusión de cualquier componente hemático, generalmente de glóbulos rojos, en una mujer múltipara. Comúnmente la PTP ocurre en pacientes HPA-1a negativos que tienen aloanticuerpos previos contra HPA-1a debido a inmunización durante el embarazo o transfusión de sangre; otros aloanticuerpos antiplaquetas se han implicado. No se entiende claramente por qué se desarrolla una trombocitopenia súbita después de la transfusión. Una explicación es que el autoanticuerpo reconoce tanto a los anticuerpos propios como a los extraños (es decir, es panreactivo). Otra explicación es que el aloantígeno soluble de la plaqueta o micropartículas de las plaquetas que transportan HPA presentes en el componente de sangre transfundida adsorbe el GPIIIa en las plaquetas del paciente. Esto induce una respuesta anamnésica y estos aloanticuerpos luego destruyen las plaquetas del propio paciente que han absorbido el antígeno. La destrucción inmunomediada de las plaquetas antígeno negativas puede describirse como una citólisis inmune espectadora. Otra hipótesis incluye la destrucción de plaquetas mediada por complejos inmunes y fenómeno de autoanticuerpos, ambos mal sustentados por la evidencia. Es necesario detectar anticuerpos (generalmente títulos altos) contra HPA-1a, u otro antígeno plaquetario, en el suero de un paciente que carece de este antígeno para el diagnóstico de PTP. Un título de anticuerpos más alto se puede detectar hasta un año después del episodio de PTP. La PTP es autolimitada, con recuperación completa en pacientes no tratados en alrededor de 20 días. La mortalidad de PTP es de 5 a 10%. A veces, especialmente después de una cirugía cardíaca, los pacientes con PTP se diagnostican equivocadamente como trombocitopenia inducida por heparina (HIT) en las etapas tempranas. Una distinción, sin embargo, es que los pacientes con HIT a diferencia de los de PTP no tienden a tener un conteo de plaquetas de $< 20 \times 10^9/L$ y no sangran. La recurrencia del PTP después de una transfusión futura es infrecuente.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento actual para la PTP es la administración de altas dosis de inmunoglobulina intravenosa (0.4g/kg/día de 2 a 5 días o 1 g/kg/día durante 2 días), con una tasa de respuesta del 90%. La IgIV posiblemente actúa bloqueando los receptores Fc del sistema reticuloendotelial. Todas las transfusiones de componentes sanguíneos no esenciales deben ser discontinuadas inmediatamente. Un paciente sangrante debe ser transfundido con plaquetas negativas al aloantígeno, de estar disponibles. La transfusión de plaquetas con aloantígeno positivo generalmente es inefectiva y puede estimular más producción de anticuerpos. Sin embargo si el paciente está sangrando activamente, la transfusión de plaquetas puede disminuir la tendencia al sangrado. Se utilizan dosis altas de corticoesteroides, pero no parecen cambiar el curso de la enfermedad. En la literatura reciente, sólo se utiliza la TPE o esplenectomía si la IgIV, los esteroides y la transfusión de plaquetas no son efectivas y hay persistencia de una trombocitopenia grave.

Justificación para la aféresis terapéutica

La eliminación de los aloanticuerpos plaquetarios por TPE disminuye el título del anticuerpo y elimina el aloantígeno sin absorber; de este modo, aumenta la supervivencia de las plaquetas y revierte el riesgo de hemorragia. En base a reportes de casos limitados, la TPE parece acortar la duración de la trombocitopenia. La TPE debe considerarse como un tratamiento urgente de la hemorragia y trombocitopenia grave si la IgIV u otros tratamientos no son eficaces.

Notas técnicas

Debido a la trombocitopenia grave, el cociente AC se debe ajustar apropiadamente. Típicamente el líquido de reemplazo es albúmina para evitar una mayor exposición al antígeno HPA-1a. Sin embargo, en pacientes con hemorragia, un suplemento de plasma puede administrarse hacia el final del procedimiento.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria

Líquido de reemplazo: albúmina, plasma

Duración y suspensión/número de procedimientos

La TPE se puede discontinuar cuando el conteo de plaquetas comienza a aumentar ($> 20 \times 10^9/L$) y el sangrado no cutáneo se detiene.

Referencias [929, 1146–1151]

* Hasta el 1 de junio de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos post-transfusión y aféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

PSORIASIS

Incidencia: 60 – 100/100.000; causásicos; > afroamericanos	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
		TPE	Grado 2 C	IV
	Diseminada pustulosa	Citaféresis por adsorción	Grado 2 C	III
		Linfocitaféresis	Grado 2 C	III
		ECP	Grado 2B	III
# de pacientes reportados*: 100–300				
	ECA	CT	CS	CR
TPE/ aféresis en cascada	0	1 (6)	3 (23)	0
Citaféresis adsorptiva	0	0	4 (25)	1 (2)
Linfocitaféresis	0	0	3 (18)	0
ECP	0	1 (52)	2 (12)	0

Descripción de la enfermedad

La psoriasis es un trastorno crónico de la piel con una alta predisposición genética. Las pápulas y placas son el resultado de la hiperproliferación y diferenciación anormal de la epidermis que lleva a su engrosamiento (acantosis). El infiltrado inflamatorio está compuesto de células dendríticas, macrófagos y linfocitos T en la dermis y neutrófilos con algunas células T en la epidermis, lo cual contribuye al espesor total de las lesiones (espectro de placas de fina a gruesas). El aumento del número de capilares tortuosos produce un enrojecimiento de las lesiones. La herencia de la psoriasis es compleja, con al menos 9 locus cromosómicos llamados Susceptibilidad a la Psoriasis (PSORS) involucrados (por ejemplo, PSORS1 se encuentra dentro de la región MHC del cromosoma 6 p 21).

Algunas presentaciones clínicas están estrechamente asociadas con el PSORS (por ejemplo, psoriasis guttata con PSORS1). El proceso de la enfermedad implica sobrerregulación de las vías Th1 y Th17 y un evento clave es el transporte de las células T de la dermis a la epidermis. En la psoriasis las células T secretan interferón- γ e interleucina-17. El desequilibrio se ve más afectado por una disminución de la actividad pero no en el número de T reg y disminución de los niveles de IL-10. La recirculación de las células T en la piel produce una proliferación de los queratinocitos. En la actualidad se está estudiando esta interacción entre los queratinocitos, células dendríticas, linfocitos y citoquinas que juegan un papel clave en la psoriasis y la contribución de cada elemento al proceso de la enfermedad.

Los tipos clínicos de psoriasis descritos son placa, guttata, pustulosa, inversa, ungueal y eritrodérmica. Con excepción de la psoriasis pustulosa generalizada o eritrodérmica la enfermedad rara vez causa la muerte, aunque cuando tiene una prevalencia alta, cientos de muertes se reportan anualmente. La respuesta clínica a menudo se evalúa usando el índice de Área con Psoriasis y Gravedad (es decir, puntuación de PASI) que evalúa 3 características de la placa psoriásica (enrojecimiento, descamación y grosor) y el grado de involucramiento de cada zona del cuerpo. La puntuación de PASI oscila entre 0 y 72, y la máxima puntuación describe la peor presentación de la enfermedad.

Manejo/tratamiento actual

Hay tratamientos tópicos y sistémicos para la psoriasis. La elección del tratamiento generalmente está determinada por la gravedad de la enfermedad, las comorbilidades y las preferencias del paciente así como su adherencia al tratamiento. La severidad de la enfermedad dicta la selección de las opciones terapéuticas. La psoriasis de moderada a severa se define como el compromiso del 5 al 10% de la superficie del cuerpo. Los tratamientos pueden ser tópicos tales como emolientes, corticoesteroides, análogos tópicos de la vitamina D (por ejemplo, calcipotrieno, calcitriol), retinoides tópicos, inhibidores de la calcineurina tópicos (por ejemplo, tacrolimus, pimecrolimus) y el alquitrán que en la actualidad es menos popular. Diferentes modalidades de luz ultravioleta se han utilizado e incluyen fototratamiento (luz UVB \pm alquitrán), UVB de banda estrecha, fotoquimioterapia (PUVA, psoralen oral o baño seguido de radiación UVA) y el láser tipo excimer.

Los tratamientos sistémicos incluyen metotrexato, retinoides, e inhibidores sistémicos de la calcineurina (por ej., ciclosporina). Recientemente, los agentes biológicos se han utilizado con mayor frecuencia. Los inhibidores de TNF-alfa [etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade) y adalimumab (Humira)] y ustekinumab (Stelara), un anticuerpo monoclonal humano contra IL-12 y la IL-23, fueron aprobado para el tratamiento de la psoriasis moderada y grave. Los tratamientos futuros que se están evaluando en estudios clínicos probablemente estén dirigidos contra la vía Th17 y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra IL-17 o el receptor de IL-17.

Justificación para la aféresis terapéutica

La metodología y justificación para diferentes procedimientos de aféresis ha evolucionado a medida que se ha adquirido una mejor comprensión de la fisiopatología. Algunos estudios mostraron que la TPE no brinda ningún beneficio en el tratamiento de la psoriasis. El fundamento de estos estudios era la remoción de las citoquinas y del "factor psoriásico" putativo que entonces se creía que contribuía al proceso de la enfermedad. Con una mejor comprensión de la

fisiopatología, es poco probable que la plasmaféresis sea exitosa y que se utilice. La remoción selectiva de los leucocitos mediante la aféresis adsorbente de granulocitos y monocitos (por ejemplo, columna de granulocitos/monocitos) ofrece una justificación fisiopatológica razonable especialmente en el contexto de la psoriasis pustulosa diseminada. En un reciente estudio 15 pacientes recibieron 5 tratamientos (una sesión por semana) además del tratamiento estándar. La tasa de respuesta fue del 85.7%, aunque la contribución de la aféresis es difícil de determinar ya que otros tratamientos se utilizaron al mismo tiempo. Varios estudios más pequeños confirmaron la mejoría de los síntomas clínicos. En varios estudios pequeños se describió el uso de la linfocitaféresis. La justificación para su uso es similar a la descrita anteriormente. La tasa de respuesta reportada fue similar a la que se observó con las columnas de adsorción de colonias de granulocitos-monocito. La linfocitaféresis puede tener un efecto similar a la columna adsorbente pero no se han reportado estudios comparativos directos. Sin embargo, el tratamiento con aféresis sólo podría considerarse en un grupo altamente seleccionado de pacientes con enfermedad diseminada y falta de respuesta a otros tratamientos sistémicos. Un entendimiento mejor de la fisiopatología de la psoriasis sugiere que la ECP se podría usar en su tratamiento. Un estudio controlado grande con 52 pacientes en el brazo de tratamiento (4 tratamientos de ECP en dos fases) mostró una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones de PASI. Varios estudios pequeños mostraron respuesta variable.

Notas técnicas

Las columnas de adsorción de colonias de granulocitos-monocitos no están disponibles en los Estados Unidos.

Volumen tratado: adsorción: 1.500 – 2.000 mL;
linfocitaféresis: 1.500 – 5.000 mL (1 TBV);
ECP: 1.000 – 3.000 mL (método dependiente)

Frecuencia: Adsorción: una vez por semana; linfocitaféresis: una vez por semana; ECP: una vez a dos veces por semana

Líquido de reemplazo: adsorción: NA;
Linfocitaféresis: NA; ECP: NA

Duración y suspensión/número de procedimientos

Las columnas de adsorción y la linfocitaféresis generalmente se utilizan durante 5 semanas (un total de 5 tratamientos). La ECP se ha utilizado durante diferentes longitudes de tiempo (2 a 12 semanas) por lo tanto debe ajustarse en base a la condición del paciente, así como el objetivo del tratamiento.

Referencias [1152–1167]

* Hasta el 09 de febrero de 2013 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos psoriasis y plasmaféresis, recambio del plasma y fotoféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ALLOINMUNIZACIÓN POR GLÓBULOS ROJOS EN EL EMBARAZO

Incidencia: 100/100.000 recién nacidos/año en EEUU	Condición Antes de la disponibilidad de la IUT	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2C	Categoría III
# de pacientes reportados*: >300	ECA 0	CT 0	CS 13 (307)	CR 22 (24)

IUT = transfusión intrauterina

Descripción de la enfermedad

La enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (HDFN, también conocida con el término eritroblastosis fetal o enfermedad hemolítica del recién nacido) ocurre cuando el plasma materno contiene un aloanticuerpo contra un antígeno de los glóbulos rojos del feto. La IgG materna atraviesa la placenta y causa hemólisis de los glóbulos rojos fetales. Esto causa anemia fetal y cuando es lo suficientemente grave hidropesía fetal y/o muerte fetal. Con frecuencia HDFN grave es secundaria a anti-D (anteriormente conocida como la enfermedad Rh) pero puede ser causada por una variedad de aloanticuerpos contra los glóbulos rojos (por ejemplo, anti-K, anti-C, anti-PP1Pk, y

anti-E). La inmunización a los antígenos de los glóbulos rojos ocurre generalmente después de una hemorragia fetomaterna durante el embarazo o el parto, o a través de transfusiones anteriores con glóbulos rojos alogénicos. Un contaje de tan sólo 0,1 mL de glóbulos rojos fetales pueden causar inmunización al Rh. La gravedad de la HDFN usualmente aumenta con embarazos subsecuentes. Debido al uso rutinario de la inmunoglobulina Rh profilácticamente durante el embarazo y en el postparto, la incidencia de HDFN secundaria a anti-D ha disminuído considerablemente.

Manejo/tratamiento actual

Una mujer embarazada identificada con un aloanticuerpo clínicamente significativo se maneja de la siguiente manera. (1) La historia de la paciente ayuda a identificar la fuente de exposición, tal como un embarazo o transfusión anterior. (2) Al padre del feto se le realiza el fenotipo para evaluar el riesgo de HDFN, si la paternidad es segura. Si el padre no porta el antígeno en los glóbulos rojos, entonces no es necesario realizar pruebas de laboratorio adicionales. Si el padre es heterocigoto para el antígeno, el feto tiene un 50% de posibilidades de expresar el antígeno también y estará a riesgo. Con el fin de determinar el genotipo fetal, se realiza una amniocentesis alrededor de las 15 semanas de edad gestacional o alternativamente, en Europa, se puede realizar un muestreo materno para el genotipado fetal. Si el padre es homocigótico para el antígeno, el feto está a riesgo. (3) Se obtienen los títulos de anticuerpos maternos. Para la mayoría de los anticuerpos (véase anti-K más abajo) entre más alto sea el título, más severa será la HDFN. Los umbrales críticos de los títulos son dependientes del laboratorio, pero típicamente están entre 8 y 32. Los títulos deben repetirse en cada visita obstétrica prenatal programada (aproximadamente cada mes hasta las 24 semanas y luego cada 2 semanas hasta llegar a término). (4) Si los títulos, realizados en el mismo laboratorio, están por arriba del umbral crítico o se han incrementado en dos diluciones respecto a la muestra anterior, debe hacerse un ultrasonido para evaluar al feto. El ultrasonido puede detectar signos de anemia (velocidad de flujo sanguíneo de la arteria cerebral media (MCA)) e hidropesía (ascitis) y es un método no invasivo para determinar la gravedad de la HDFN. La mayoría de las instituciones utilizan ultrasonido y toman mediciones de la MCA a partir de las 18 semanas de edad gestacional para determinar el cuidado que se debe brindar al feto en lugar de depender en la titulación de anticuerpos. Una vez se haya iniciado el monitoreo ecográfico, se debe discontinuar la titulación seriada de los anticuerpos. Se puede predecir que la anemia es moderada a grave cuando la medición de la MCA es de más de 1,5 múltiplos de la media (MoM) para la edad gestacional. (5) Una vez que esto ocurre, es necesario realizar una cordocentesis y una posible transfusión intrauterina (IUT). La IUT no puede ocurrir sino hasta las 20 semanas de edad gestacional. La IUT utiliza glóbulos rojos negativos para el antígeno contra el cual se está dirigido los anticuerpos maternos. La mortalidad fetal relacionada con la IUT es de 1 a 2%. La IUT puede repetirse, aproximadamente cada 1 a 2 semanas, hasta que el feto está listo para el parto. (6) Se realiza una amniocentesis para evaluar la madurez pulmonar fetal y determinar si el feto está listo para un parto seguro. (7) La HDFN puede provocar hiperbilirrubinemia neonatal, que puede causar quernicterus y daño cerebral permanente. Por lo tanto, se debe monitorear estrechamente al recién nacido para prevenir y tratar la hiperbilirrubinemia post parto. El anti-K (Kell) suprime la producción de glóbulos rojos como también causa hemólisis, y los títulos de anticuerpos no son tan predictivos como otros anticuerpos. Por lo tanto, el monitoreo de la velocidad de flujo de sangre de la MCA por ultrasonido es el método preferido para monitorear la gravedad de la enfermedad. Si se sabe que el feto tiene un riesgo alto de hidropesía fetal por los hallazgos en el ultrasonido o por pérdidas prenatales anteriores, se justifica un enfoque más agresivo durante los estadios tempranos del embarazo. El pilar actual del tratamiento es la IUT, pero si hay un alto riesgo de fallecimiento fetal o signos de hidropesía antes de las 20 semanas, entonces puede indicarse la IgIV o TPE.

Justificación para la aféresis terapéutica

La TPE remueve el aloanticuerpo de los glóbulos rojos maternos que causan la HDFN. Por lo tanto, potencialmente la TPE disminuirá los títulos de anticuerpos maternos y, a su vez, la cantidad de anticuerpos transferidos al feto, lo que disminuye la destrucción de glóbulos rojos y mejora el curso de la HDFN. La sobrevida en casos graves de HDFN con el uso de TPE o inmunoglobulina intravenosa antes de la IUT, es de alrededor del 70%, pero en los casos reportados después del año 2000 la sobrevida es del 100%. Por lo general, IUT puede realizarse después de que el feto alcance las 20 semanas de gestación.

Notas técnicas

La TPE se puede realizar con seguridad durante el embarazo. Fisiológicamente, los volúmenes de sangre y plasma aumentan conforme avanza el embarazo. En el segundo o tercer trimestre, la paciente debe colocarse sobre el lado izquierdo para evitar la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido. Debe evitarse la hipotensión ya que puede provocar una disminución en la perfusión fetal.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: tres procedimientos por semana

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

La TPE debe considerarse temprano en el embarazo (de 7 a 20 semanas) y continuarse hasta que pueda administrarse la IUT con seguridad (alrededor de 20 semanas de gestación). La vigilancia estrecha del feto para detectar signos de hidropesía ayudará a guiar el tratamiento. Un método es usar TPE durante la primera semana (tres procedimientos) después de la duodécima semana de embarazo seguido de IgIV semanal (1 g/kg) hasta la semana 20 (Ruma).

Referencias [1168–1174]

* Hasta el 16 de abril de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos enfermedad hemolítica del recién nacido y aloinmunización de glóbulos rojos, recambio de plasma y plasmaféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

TRASPLANTE RENAL ABO COMPATIBLE

Incidencia: AMR: trasplante renal 10%, 40% receptores de trasplante renal que experimentan desensibilización; sensibilización HLA: 30% de los pacientes en lista de espera	Condición AMR Desensibilización, LD Desensibilización, DD	Procedimiento TPE TPE TPE	Recomendación Grado 1B Grado 1B Grado 2C	Categoría I I III
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
AMR	3 (61)	8 (342)	36 (714)	13 (14)
Desensibilización	0	5 (441)	29 (466)	11 (11)
PRA elevado	0	0	1 (20)	0 (0)

AMR = rechazo mediado por anticuerpos; LD = donante vivo; DD = donante cadavérico

Descripción de la enfermedad

El trasplante renal se realiza para permitir a individuos con ERT interrumpir la diálisis. El uso de riñones inmunológicamente incompatibles está creciendo debido a una escasez de órganos y a que los candidatos están sensibilizados; 30% de los pacientes que se encuentran actualmente en lista de espera están presensibilizados [Panel Reactivo de Anticuerpos (PRA) >80%] a los antígenos del leucocito humano (HLA). Estos anticuerpos anti-HLA también pueden ser específicos contra el tipo HLA de un posible donante [DSA]. Estos anticuerpos anti-HLA se desarrollan después de transfusiones de sangre, embarazos o trasplantes y aumentan el riesgo de pérdida del injerto secundario a un AMR hiperagudo, agudo o crónico. Además, los pacientes con anticuerpos anti-HLA elevados tienen dificultades para encontrar a un donante HLA compatible y permanecen en la lista de espera de trasplante mucho más tiempo que los pacientes no sensibilizados. En la actualidad la TPE se usa en muchos centros de trasplante para ampliar el acceso al trasplante a pacientes (1) que tienen donantes vivos potenciales con una prueba cruzada incompatible debido a DSA; (2) pacientes con PRA elevado y que necesitan de donantes cadavéricos y por lo tanto deben reducir sus títulos de anticuerpos anti-HLA. AMR ha pasado a ser una de las causas principales de lesiones tempranas y tardías del aloinjerto, aunque todavía sigue siendo menos común que el rechazo celular mediado por células T. El diagnóstico del AMR se basa en la clasificación de Banff y depende de (1) detección de DSA al momento del rechazo; (2) evidencia histológica de lesión por inflamación aguda mediada por aloanticuerpos, tal como glomerulitis y capilaritis peritubular y (3) tinción del remanente del complemento clásico C4d en los capilares peritubular. Los receptores que tienen un riesgo mayor de AMR incluyen aquellos con PRA elevado y trasplante anterior. El AMR subclínico lleva al rechazo humoral crónico y pérdida tardía del injerto. Para el trasplante renal con incompatibilidad ABO, ver la siguiente hoja informativa.

Manejo/tratamiento actual

Se están desarrollando nuevos medicamentos inmunosupresores para prevenir y tratar el rechazo agudo del aloinjerto renal y para disminuir los títulos de anticuerpos. A todos los receptores de trasplante se les administra tratamiento inmunosupresor, pero las personas con una probabilidad alta de rechazo agudo, incluyendo aquellos con anticuerpos anti-HLA y receptores de órganos de donantes cadavéricos, reciben esquemas más intensos. El esquema óptimo está aún por definirse, pero puede incluir el uso de ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, azatioprina y globulina antitimocítica. Los esquemas de desensibilización para remover el DSA típicamente también incluyen IgIV, rituximab y/o inmunosupresión adicional. Con menos frecuencia, la TPE puede continuar después de la cirugía para mantener los niveles de anticuerpos bajos. (Algunas series han reportado trasplantes exitosos sin TPE en presencia de niveles bajos DSA cuando la prueba cruzada es negativa por flujocitometría). Existen protocolos de desensibilización publicados que usan dosis altas de IgIV, TPE o IA, rituximab solo o en combinación para convertir una prueba cruzada positiva a una prueba cruzada negativa y permitir el trasplante. Además, algunas series de casos utilizan otros inmunosupresores como bortezomib. El esquema de TPE/IgIV se ha utilizado para donantes vivos potenciales mientras que los esquemas con dosis alta de IgIV se han utilizado para donantes tanto vivos como cadavéricos. La IgIV sola, sin rituximab y/o TPE presenta tasas más elevadas de AMR. Los fármacos inmunosupresores, tales como rituximab, glucocorticosteroides, micofenolato mofetil y tacrolimus, normalmente se inician al inicio del protocolo. Es esencial hacer un diagnóstico y dar tratamiento rápidamente en casos de AMR post trasplante. Aunque no existe un esquema que sea totalmente eficaz, varios estudios han confirmado que se evita el rechazo hiperagudo y que hay una supervivencia substancial del injerto. En una revisión retrospectiva comparando pacientes sensibilizados con pacientes no sensibilizados que recibieron trasplantes de riñón de donantes cadavéricos con prueba cruzada negativa, los pacientes sensibilizados tuvieron tasas más altas de pérdida y rechazo del injerto. En este estudio 20 de los 73 pacientes recibieron TPE o IA pretrasplante y de ellos 10 lograron tener PRA negativos. Los resultados de la tasa de pérdida del injerto fueron 18% para el grupo sensibilizado, 41% para el grupo

sensibilizados sinTPE y/o IA, 20% para el grupo sensibilizado mas TPE o IA (30% PRA positivo al momento del trasplante y 10% PRA negativo al momento del trasplante), tasa del rechazo del injerto y 5%, el grupo no sensibilizado 21% grupo sensibilizado sin TPE y/o IA, 15% grupo sensibilizado mas TPE o IA (20% PRA positivo al momento del trasplante y 10% PRA negativo al momento del trasplante). Por lo tanto, la TPE o IA previo al trasplante puede disminuir las tasas de pérdida del injerto en pacientes altamente sensibilizados que reciben trasplantes de donantes cadavéricos. Un estudio observacional indicó que la TPE y esquemas con dosis bajas de IgIV fueron superiores a dosis altas de IgIV en la desensibilización (*Stegall*), aunque persistieron las tasas relativamente altas de rechazo. En los casos en que se realizaron tratamientos múltiples de TPE, se produjo una desensibilización más reproducible. En un estudio reciente de 215 pacientes que iniciaron el tratamiento de desensibilización, 98% progresó al trasplante (*Montgomery*) y llegaron a casi duplicar la supervivencia a ocho años, comparados con otros pacientes en espera de un órgano compatible. El tratamiento del AMR ha evolucionado de IgIV a esquemas de combinación usando TPE, IgIV y rituximab. Los estudios disponibles generalmente son pequeños y tienen protocolos heterogéneos en cuanto a la gravedad y tiempo de tratamiento. Los estudios no controlados han sugerido el beneficio de la TPE en el tratamiento de la AMR aguda comprobada por biopsia (*Bartel*), particularmente con modalidades adicionales. Los estudios clínicos han demostrado mejoría en la sobrevida del injerto con TPE+ IgIV versus TPE sola o IgIV sola y TPE + rituximab versus TPE sola. Un estudio reciente no aleatorizado sobre AMR comparó dosis altas de IgIV con TPE+ IgIV rituximab y mostró ambos, mejor supervivencia del injerto y niveles de DSA postrasplante con este último enfoque. (*Lefacheur*). Sin embargo el uso de rituximab se ha asociado con tasas de infección mayores. Sólo el 6,5% de los pacientes altamente sensibilizados en lista de espera recibieron un trasplante de riñón cada año. Un estudio reciente concluyó que el riesgo inmunológico tanto para AMR como para pérdida del injerto se correlaciona directamente con el pico histórico de la intensidad del DSA (*Lefacheur*). La IgIV tiene eficacia limitada para reducir los niveles de PRA. Un estudio reciente en un único centro sugirió que una combinación de IgIV y rituximab puede ser un esquema de desensibilización eficaz (*Vo*). Los esquemas basados en TPE parecen ser más efectivos sólo para aquellos en espera de trasplantes de donantes vivos.

Justificación para la aféresis terapéutica

En el AMR, los DSA se generan después del trasplante. Estos anticuerpos pueden removerse con TPE, DFPP, linfoplasmaféresis e IA. La aféresis terapéutica siempre se da en combinación con otros fármacos inmunosupresores, tales como la globulina antitimocítica, glucocorticosteroides, rituximab e IgIV. Estudios controlados aleatorizados en la década de 1980 no mostraron beneficio con la TPE cuando se uso en combinación con corticosteroides o en rechazo agudo con DSA detectado o rechazo vascular agudo. Las series de casos realizadas desde 1985 han mostrado mejoría cuando la TPE se usa en pacientes con rechazo vascular agudo en combinación con una variedad de medicamentos antirrechazo. Probablemente esto se deba a que existen mejores medicamentos antirrechazo, mejor detección de DSA y una mejor definición de AMR utilizando los criterios de Banff. Anteriormente había una tasa alta de pérdida del injerto con rechazo agudo vascular; los esquemas actuales que incluyen TPE tienen una tasa de sobrevida del injerto de 70 – 80% (90% en reportes con TPE, IgIV y rituximab). La TPE también puede usarse antes del trasplante para remover los anticuerpos anti-HLA. La TPE (algunas series han usado DFPP y una serie pequeña usó IA) se usa en combinación con fármacos inmunosupresores pre trasplante hasta que las pruebas cruzadas sean negativas. La TPE usualmente se continúa postoperatoriamente y se reinicia en casos donde ocurre AMR. La posibilidad de obtener una prueba cruzada negativa depende de los títulos de DSA. Aproximadamente con 5 TPE preoperatorias los títulos de < 32 se vuelven negativos. El riesgo de AMR es de aproximadamente el 40% con cerca de 90% de sobrevida del injerto en 1 año. Los protocolos de desensibilización solamente se deben utilizar en pacientes muy seleccionados.

Notas técnicas

Los pacientes deben comenzar el tratamiento inmunosupresor antes de iniciar la TPE para limitar la resíntesis del anticuerpo. Para los protocolos de desensibilización, parece haber una correlación entre el número de TPE necesarios antes de la operación para obtener una prueba cruzada y título del anticuerpo.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: todos los días o cada tercer día

Líquido de reemplazo: albúmina, plasma

Duración y suspensión/número de procedimientos

Para el AMR, algunos protocolos usan un número determinado de procedimientos, generalmente 5 o 6, diariamente o cada tercer día. Otros protocolos determinan el número de tratamientos según la mejoría en la función renal y la disminución de los títulos de DSA. No se ha decidido si se deben usar dosis bajas de inmunoglobulina intravenosa (100 mg/kg) después de cada procedimiento o al final de la serie o no. Para protocolos de desensibilización, la TPE se realiza diariamente o cada

tercer día según el protocolo hasta que la prueba cruzada sea negativa. La TPE también se realiza postoperatoriamente hasta un mínimo de 3 procedimientos. Otros tratamientos se determinan según el riesgo de AMR, los títulos de DSA, o la aparición de AMR.

Referencias [1175–1181]

* Hasta el 10 de diciembre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos rechazo mediado por anticuerpo, trasplante de riñón, desensibilización a HLA y plasmaféresis y recambio de plasma para los artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

TRASPLANTE RENAL, ABO INCOMPATIBLE

Incidencia: Infrecuente	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Desensibilización, LD	TPE	Grado 1B	I
	Rechazo humoral	TPE	Grado 1B	II
	A2/A2B en B, DD	TPE	Grado 1B	IV
# de pacientes reportados*: >300	ECA	CT	CS	CR
	0	0	>21 (>755)	28 (45)

LD = donante vivo; DD = donante cadavérico.

Descripción de la enfermedad

Debido a la relativa escasez de órganos compatibles para el trasplante, los donantes vivos con incompatibilidad ABO (ABOi) se están utilizando cada vez más. Una incompatibilidad mayor se refiere a la presencia de los anticuerpos naturales en el receptor contra el antígeno del grupo sanguíneo A y/o B del donante. Estos anticuerpos pueden causar rechazo humoral hiperagudo o agudo del órgano debido a daño endotelial (antígenos A y B se expresan en el endotelio vascular). La incompatibilidad menor ocurre cuando el donante de órganos tiene anticuerpos ABO que ocurren de forma natural contra el receptor. Los linfocitos del donante presentes en el injerto (conocidos como linfocitos pasajeros) pueden producir anticuerpos contra los glóbulos rojos del receptor dando como resultado una hemólisis grave, aunque esto es relativamente infrecuente. La ABOi mayor existe en aproximadamente el 35% de los pares donante–receptor tomados al azar.

Manejo/tratamiento actual

Basado en una encuesta reciente de centros de trasplante en los Estados Unidos, el 24% de los programas ha realizado trasplante renal ABOi, demostrando que este tipo de trasplante se está intentando con frecuencia. La mayoría de los reportes publicados sobre trasplantes de órganos sólidos ABOi involucran la remoción de los anticuerpos anti-A o anti-B mediante la TPE en conjunto con tratamiento inmunosupresor con fármacos tales como el tacrolimus, micofenolato mofetil y prednisona; y anticuerpos monoclonales como daclizumab, rituximab, bortezomib y eculizumab. Otras modalidades de inmunoterapia incluyendo IgIV y globulinas antitrombocítica (ATG) juegan un papel importante en el proceso del trasplante. La esplenectomía, anteriormente considerada como un requisito absoluto para el trasplante renal ABOi, ya no se considera necesaria. Sin embargo, sigue siendo útil en el contexto del rechazo refractario después del trasplante. En reportes de casos publicados recientemente se ha usado rituximab/eculizumab/bortezomib en el trasplante renal ABOi, tanto como profilaxis para el tratamiento del rechazo, pero sus usos varían y no hay protocolos aceptados universalmente para el uso de estos fármacos en este contexto. Los donantes de órganos A₁, B y A₁B han sido trasplantados exitosamente con estas estrategias de desensibilización. El tipo sanguíneo A₂, que ocurre de forma natural, el cual tiene la expresión del antígeno A reducido en los glóbulos rojos y el endotelio, se ha aprovechado en los trasplantes; los donantes A₂ se prefieren sobre los donantes del grupo A₁ para receptores del grupo O o B en el trasplante de riñón de donantes vivos ya que tienen un riesgo menor de rechazo del injerto. La variante actual de UNOS también permite el trasplante de riñón con donante cadavérico A₂/A₂B en receptores B si se cumplen ciertos requisitos de titulación de anticuerpos sin necesidad de TPE. La evidencia publicada sugiere que los resultados de tales trasplantes son equivalentes a los trasplantes con donante cadavérico ABO compatible.

Justificación para la aféresis terapéutica

Aunque no hay estudios clínicos controlados sobre el uso de TPE para facilitar el trasplante renal ABOi, existe una abundancia de evidencia de apoyo. Dado que tanto el rechazo hiperagudo y el AMR agudo son riesgos definitivos en trasplantes renales ABOi, la TPE se ha utilizado como la modalidad terapéutica clave para reducir los títulos de anticuerpos anti-A o anti-B en el período peri-trasplante con el objetivo de prevenir el rechazo y facilitar la supervivencia del injerto. En revisiones retrospectivas de datos de supervivencia de órganos en pacientes con trasplantes con incompatibilidad ABO tratados con TPE, estos se comparan bien con trasplantes con compatibilidad ABO. En el trasplante renal ABOi, la TPE se usa para disminuir el título de anticuerpos por debajo de un umbral crítico (que difiere en base al método / técnica de titulación) antes del procedimiento de trasplante. Por lo tanto, la TPE se ha incluido en los esquemas de preparación para el trasplante renal ABOi además del tratamiento con diferentes fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores. Aparte de la TPE, las columnas de inmunoadsorción específicas para el antígeno A o B se han utilizado en Europa para remover selectivamente los anticuerpos anti-A o anti-B.

Notas técnicas

El líquido de reemplazo para la TPE es albúmina con o sin plasma (el plasma debe ser compatible tanto con el receptor como con el donante), dependiendo de la presencia o ausencia de coagulopatía. En el contexto pretrasplante inmediato, normalmente se usa plasma o plasma/albúmina.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: todos los días o cada otro día

Líquido de reemplazo: albúmina, plasma

Duración y suspensión/número de procedimientos

El objetivo debe ser reducir los títulos del anticuerpo por debajo de un umbral crítico antes de llevar al paciente a trasplante. Es importante señalar que este título crítico tendrá que determinarse para cada programa que inicie este tipo de trasplante, dado que los resultados de los títulos pueden variar ampliamente dependiendo de la técnica y el método de titulación. La mayoría de los reportes indican que el número de procedimientos de TPE requeridos ha dependido del título de IgG (no IgM) basal y la eficiencia con que la TPE remueve los anticuerpos ABO en el paciente. Los títulos suelen aumentar post trasplante. Los títulos en las primeras 2 semanas después del trasplante tienen un valor predictivo positivo bajo y un valor predictivo negativo alto para el AMR en el contexto del trasplante renal ABOi. La mayoría de los episodios de AMR ocurren dentro de las primeras 2 semanas después del trasplante. Se debe vigilar la función del injerto estrechamente en estos pacientes antes de discontinuar la TPE. Varios programas de ABOi utilizan biopsias en sus protocolos para monitorear por signos histológicas de rechazo en el aloinjerto antes de interrumpir la TPE. Cabe notar que la positividad C4d es muy común en biopsias de trasplante renal ABOi; sin embargo, esto no es necesariamente indicativo de AMR a menos que se acompañe de cambios microscópicos leves que sugieran AMR.

Referencias [819, 1182–1199]

* Hasta el 16 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos ABO incompatible, trasplante de riñón, recambio plasmático, plasmaféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ESQUIZOFRENIA

Incidencia: 25/100.000/año	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 1A	Categoría IV
# de pacientes reportados*: < 100	ECA 1 (10)	CT 0	CS 0
	CR 0		

Descripción de la enfermedad

La esquizofrenia es una enfermedad mental que se caracteriza por alucinaciones auditivas y visuales, delirios y trastornos del pensamiento así como afecto plano, pérdida del placer y el aislamiento social. La esquizofrenia afecta a 1% de la población y se asocia con fuertes antecedentes familiares. Los pacientes con esquizofrenia presentan altas tasas de abuso de sustancias, tabaquismo y suicidio.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento médico primario consiste en dar antipsicóticos. Los antipsicóticos incluyen antagonistas de la dopamina D2. El tratamiento debe iniciarse al momento del diagnóstico. Los antipsicóticos tienen múltiples efectos secundarios neurológicos incluyendo distonía, parkinsonismo, temblores y disquinesia tardía. Los medicamentos más nuevos tienen menos efectos secundarios neurológicos, pero tienen efectos secundarios metabólicos más significativos que incluyen diabetes, hipercolesterolemia y aumento de peso.

Justificación para la aféresis terapéutica

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico con psicosis y deterioro de la función. La patogenia de la esquizofrenia y las características modificadoras de la enfermedad permanecen sin definir pero probablemente representan una interacción compleja de factores genéticos, medioambientales y neurobiológicos. A inicios de los años 80, se planteó la hipótesis que algunas sustancias toxigénicas, autoinmunes y endógenas pudieran desempeñar roles causales. Debido a esto, se realizaron estudios exploratorios para evaluar los posibles efectos beneficiosos de la hemodiálisis y la plasmaféresis. Un estudio doble ciego, aleatorizado de TPE versus aféresis simulada en 10 pacientes no demostró ningún beneficio.

Referencias [1200, 1201]

* Hasta el 01 de junio de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos esquizofrenia y plasmaféresis, recambio de plasma.

ESCLERODERMA (ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA)

Incidencia: Incidencia: 19–75/100.000/año; >8:1 (F:M)	Procedimiento		Recomendación	Categoría
	TPE	ECP	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: >300			Grado 2A	III
	ECA	CT	CS	CR
TPE	0	3 (75)	6 (60)	18 (19)
ECP	3 (162)	0	4 (78)	NA

Descripción de la enfermedad

La esclerosis sistémica (SSc), esclerodermia o esclerosis sistémica progresiva, es un trastorno multisistémico crónico de etiología desconocida con distribución mundial caracterizada clínicamente por engrosamiento de la piel y compromiso de órganos viscerales, que incluyen el tracto GI, los pulmones, corazón y riñones. Los pacientes con SSc se presentan con esclerodermia cutánea difusa (es decir, engrosamiento proximal y distal simétrico de la piel de las extremidades, cara y tronco) o con esclerodermia cutánea limitada (es decir, engrosamiento simétrico de la piel limitado a la porción distal de las extremidades y la cara). Este último grupo generalmente se presenta con características de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y teleangiectasias).

El fenómeno de Raynaud es el síntoma inicial en la mayoría de los pacientes. La gravedad de la enfermedad visceral determina la supervivencia pues afecta a órganos críticos [por ejemplo, los pulmones (fibrosis intersticial), el corazón, el hígado (cirrosis biliar) y/o los riñones (crisis hipertensiva renovascular)]. Los anticuerpos antinucleares están presentes en más del 95% de los pacientes. Los anticuerpos antinucleares y antinucleolares están dirigidos contra la topoisomerasa 1 (Scl 70/40%), los centrómeros (80%), la ARN polimerasa I, II y III (5%), ThRNP (14%), U1 RNP (5-10%) y PM/Scl (25%). Es característico que se acumule el colágeno y otras proteínas en la matriz extracelular, tales como la fibronectina, tenascina y glicosaminoglicanos en la piel y otros órganos. Un estado de isquemia crónica causada por una lesión a las células endoteliales en las pequeñas arterias, arteriolas y capilares precede a la fibrosis. La comprensión actual de la fisiopatología implica a la inmunidad mediada por células que involucra a células T activadas entre ellas Th-17 y células T reguladoras e IL-2, aumentando la relación de las células CD4, CD8 circulantes y compromiso significativo de macrófagos y sus productos.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento de los sistemas de órganos involucrados puede aliviar los síntomas y mejorar la función, aunque la SSc no es curable en este momento. La D-penicilamina es el medicamento más ampliamente utilizado y en un estudio retrospectivo se ha demostrado que mejora el engrosamiento de la piel y la supervivencia de los pacientes, en comparación con ningún tratamiento. En la enfermedad rápidamente progresiva, se han utilizado corticosteroides, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida y otros inmunosupresores. El tratamiento sintomático del fenómeno de Raynaud con antagonistas de los canales de calcio puede dar alivio sintomático, pero puede estar asociado con empeoramiento de los síntomas gastrointestinales. El fenómeno de Raynaud complicado por úlceras en los dedos e hipertensión pulmonar pueden responder a la prostaciclina intravenosa. Los inhibidores de ECA han mejorado considerablemente el resultado típicamente pobre de la crisis hipertensiva renal. Las nuevas modalidades de tratamiento incluyen el uso de la minociclina, psoralen-UV-A, el trasplante de pulmón, etanercept y talidomida. Sin embargo, no existen medicamentos verdaderamente efectivos para los pacientes con enfermedad agresiva. Se observó un beneficio clínico en un total de 46 pacientes sometidos a quimioterapia a dosis alta seguida de tratamiento de salvamento con trasplante autólogo de células madre. El rol de las células T en la fisiopatología ha llevado a un aumento en el interés en los tratamientos dirigidos a las células T como halofuginona, basiliximab, alemtuzumab, abatacept y rapamicina. Asimismo, la experiencia con rituximab en la esclerosis sistémica cutánea difusa coloca a las células B como un blanco potencial.

Justificación para la aféresis terapéutica

La fisiopatología de la SSc como se entiende en la actualidad, no respalda el uso de TPE. No hay ningún factor circulante conocido esencial en la patogenia de esta enfermedad, que se pudiera identificar y eliminar fácilmente. Sin embargo, hay varios estudios controlados, así como series de casos reportados en los últimos 20 años. Un estudio controlado de 23 pacientes aleatorizados a no recibir aféresis, recambio plasmático o linfoplasmaféresis se reportó en un abstracto en 1987. Ambos grupos de tratamiento demostraron una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de piel, evaluación de la terapia física y evaluación global del paciente y el médico. El efecto a largo plazo de la TPE se evaluó en un estudio controlado. La TPE se programó 2 ó 3 veces por semana durante 2 semanas, 1 TPE semanalmente durante 3 meses y 1 TPE una semana de por medio como tratamiento de mantenimiento. Se usó un volumen de recambio con albúmina como líquido

de reemplazo. Todos los marcadores serológicos mejoraron en comparación con el grupo de control; sin embargo, no hubo diferencias en los resultados clínicos entre los grupos. En una serie de casos con 15 pacientes que recibieron TPE en combinación con prednisona y ciclofosfamida, 14 pacientes tuvieron una mejoría clínica. Los síntomas gastrointestinales graves se mejoraron en 4 pacientes, la polimiositis grave revirtió en gran medida en 2 pacientes y la función pulmonar y cardíaca mejoró en otros. Se ha utilizado ECP en el tratamiento de la esclerodermia incluyendo estudios aleatorizado controlados simulados de 64 pacientes. Los pacientes recibieron 2 tratamientos de ECP cada mes. Al final de 12 meses, se observaron mejorías en las puntuaciones de la piel y compromiso promedio de las articulaciones en ambos grupos. El estudio estaba subpotenciado y no alcanzó significancia estadística. Un ECA multicéntrico anterior de 79 pacientes con esclerodermia de inicio reciente y progresiva también mostró mejoría en los parámetros de piel y articulaciones a los 6 meses entre los pacientes tratados con ECP comparado con ninguna mejora en los tratados con D-penicilamina. Otro estudio cruzado de 19 pacientes no mostró beneficios con ECP cuando se evaluaron las puntuaciones de piel o la calidad de vida después de 1 año de tratamiento. En una serie de casos reciente de 16 pacientes tratados con procedimientos de 12 ECP (2 procedimientos consecutivos cada 6 semanas) se mostró una disminución en el número de células Th-17 periféricas, con valores de Tr1 y células Treg elevados y mejoría en la capacidad reguladora de las células Treg. También se observó mejoría clínica con menor espesor de la dermis y aumento de la movilidad articular.

Notas técnicas

Volumen tratado: ECP: producto MNC de 200–270 mL. El método de 2 procesos recolecta y trata las MNC obtenidas de procesar 2 veces elTBV; TPE: 1–1,5 TPV	Frecuencia: ECP: dos procedimientos en días consecutivos (una serie) cada 4 a 6 semanas durante al menos 6 a 9 meses; TPE: 1–3 por semana
--	--

Líquido de reemplazo: ECP: NA; TPE: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

La duración del tratamiento con TPE varía ampliamente. Un curso de seis procedimientos en el transcurso de 2 ó 3 semanas debería constituir una prueba terapéutica suficiente. El tratamiento con ECP es más largo y es probable que se deba considerar por lo menos 6 meses de prueba.

Referencias [1202–1211]

* Hasta el 01 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos esclerodermia, esclerosis sistémica progresiva y aféresis, fotoféresis, plasmaféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

SEPSIS CON FALLA MULTIORGÁNICA

Incidencia: 300/100.000/año (EEUU)	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2B	Categoría III
# de pacientes reportados*: >300	ECA 3 (146)	CT 4 (113)	CS 10 (194)
	CR 5 (5)		

Descripción de la enfermedad

La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica a la infección en la cual múltiples mediadores tóxicos causan lesión tisular, síndrome de disfunción multiorgánica (MODS), a menudo con CID e inmunosupresión relativa. Es la causa de muerte más común en las unidades de cuidados intensivos no coronarias y la décima causa de muerte más frecuente en los Estados Unidos. Representa el 2 a 3% de todas las admisiones al hospital. La incidencia de sepsis ha aumentado en las últimas dos décadas y tiene una tasa de mortalidad de 28–50%; 70% se debe a MODS. Los factores de riesgo incluyen los extremos de edad, condiciones médicas crónicas, compromiso inmune, catéteres y otros dispositivos intravenosos y alteración de las barreras de defensa natural. La sepsis es un proceso complejo que consiste en la activación de una variedad de sistemas de defensa del huésped. La producción de una amplia variedad de moléculas inflamatorias puede llevar a disfunción del órgano o una respuesta antiinflamatoria, que da como resultado un estado inmunocomprometido. Las citocinas y otros mediadores en la sepsis incluyen TNF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, leucotrienos, prostaglandinas, endotoxinas y TGF- β . La coagulopatía, la oclusión microvascular y la isquemia tisular parecen estar relacionadas con las alteraciones en el equilibrio del ADAMTS13 y los multímeros VWF.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento actual incluye agentes antimicrobianos y el control de la fuente de infección, apoyo hemodinámico que incluye volumen y vasopresores, soporte ventilatorio y evitar complicaciones. Algunos tratamientos innovadores adicionales incluyen la administración de corticosteroides, anticuerpos monoclonales antiTNF, receptor soluble de TNF, antitrombina e inhibidor de la vía del factor tisular. Estos tratamientos buscan interrumpir la cascada inflamatoria y las coagulopatías.

Justificación para la aféresis terapéutica

La justificación para el uso de TPE en sepsis y MODS es eliminar los mediadores proinflamatorios y, al utilizar el plasma de reemplazo, aportar factores anti-inflamatorios, inmunoglobulinas, procoagulantes y proteínas anticoagulantes naturales así como ADAMTS13 en un esfuerzo a revertir el proceso patobiológico y restaurar la hemostasia. Debido a que la TPE tiene el potencial de eliminar múltiples mediadores tóxicos del síndrome séptico, puede ser más eficaz que el bloquear los componentes individuales del proceso.

Más de 10 estudios no aleatorizados de TPE en sepsis han encontrado tasas de supervivencia de 60–87% en comparación con los controles previstos o históricos con tasas de supervivencia de 20–40%. Varias series de casos sugieren que el tratamiento temprano es más beneficioso comparado con un retraso en el inicio del tratamiento. Un estudio de cohortes multicéntrico de 23 niños con hiperferritinemia y HLH/ sepsis/MODS/MAS secundarios recibieron TPE y metilprednisolona o IgIV (enfoque menos inmunosupresor) o TPE y dexametasona y/o ciclosporina y/o etopósido (enfoque más inmunosupresor) encontró mejoría en la sobrevida (100% frente al 50%, $P = 0.002$) con el enfoque menos inmunosupresor. Ha habido estudios que muestran resultados contradictorios; un cohorte prospectivo de 12 pacientes con sepsis grave que recibieron 1 a 5 procedimientos, comparando los niveles en sangre de las citoquinas proinflamatorias TNF α e IL-1 β antes y después del procedimiento no mostraron cambios significativos; la IL-6 disminuyó en el transcurso de 2 ó 3 procedimientos. Se han publicado tres estudios aleatorizados de 106, 30 y 10 pacientes. El estudio aleatorizado más grande por Busund et al usó una sola TPE con una TPE adicional al día siguiente si no había mejoría o si se desarrollaba inestabilidad hemodinámica y la comparó con no usar TPE. Encontraron una tasa de mortalidad a los 28 días del 33% en el grupo de TPE comparado con el 53,8% en el control ($P < 0.05$). La regresión logística múltiple que se usó para controlar otros factores que contribuyen encontró una disminución en la significancia del efecto de la TPE sobre la mortalidad con tendencia no significativa ($P = 0.07$). Un estudio por Reeves et al usando plasmafiltración continua examinó a 22 adultos y 8 niños. Aunque no hubo diferencias en la mortalidad, se logró una reducción de algunos reactantes en la fase aguda tales como C3, CRP, haptoglobina y α 1-antitripsina. Finalmente, en el estudio por Nguyen et al., 10 niños con trombocitopenia asociada a falla multiorgánica, todos diagnosticados con sepsis con cultivos positivos se asignaron al azar al tratamiento estándar o TPE. Los pacientes en el estudio se definieron como teniendo un ADAMTS13 bajo si la actividad era $< 57\%$.

Se observó una disminución significativa en las puntuaciones de gravedad de órgano (PELOD, PEMOD, OFI, $P < 0.001$) y una supervivencia mejorada a los 28 días (1 de 5 sobrevivieron en el grupo control, 5 de 5 sobrevivieron en el grupo de tratamiento, $P < 0.05$) en el grupo tratado con TPE que recibió un promedio de 12 días de TPE. Un aumento en los niveles de ADAMTS13 y en los conteos de plaquetas también se observó en el brazo de tratamiento. Los resultados hicieron que el estudio se suspendiera prematuramente debido al análisis interino que mostraba una mejoría significativa en el grupo de tratamiento.

Notas técnicas

Tanto los instrumentos de aféresis basados en centrífuga como en filtración se han usado en los estudios de TPE. Los estudios también han empleado técnicas de diálisis combinadas con aféresis. Los pacientes con o sin coagulopatía grave generalmente se tratan con plasma como líquido de reemplazo. Debido a que estos pacientes están gravemente enfermos con hipotensión e inestabilidad cardiovascular, el tratamiento debe realizarse en un contexto apropiado, tal como una unidad de cuidados intensivos.

Los estudios, series de casos, y números de reportes de casos que se mencionan arriba se refieren a reportes sobre el uso de la TPE en el tratamiento de la sepsis. Además de TPE, también se han estudiado una serie de columnas de remoción selectiva; en los ECA tanto las columnas de polimixina B como la de Matisse fijan endotoxinas y han se ha visto que disminuyen la mortalidad y la permanencia en la UCI, respectivamente. Estas columnas se utilizaron para tratar 1 a 1,5 volúmenes de sangre diariamente durante cuatro días. Ninguno de estos dispositivos está aprobado para su uso en los Estados Unidos.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV
Líquido de reemplazo: Plasma

Frecuencia: diaria

Duración y suspensión/número de procedimientos

El ECA de Busund et al. limitó el tratamiento a uno a dos TPE. En el ECA llevado a cabo por Nguyen et al, se realizaron hasta 14 TPE. En series de casos se han tratado a los pacientes diariamente hasta que haya mejora en los diferentes objetivos finales.

Referencias [1212–1239]

* Hasta el 20 de noviembre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos recambio plasmático o plasmaféresis y sepsis por artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ANEMIA FALCIFORME, AGUDA

Incidencia: 289/100.000	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
Afroamericanos (1 en 375 para HbSS, 1 en 835 para HbSC, 1 en 1.667 nacidos vivos para HbS/β-talasemia); 89,8/100.000 Hispánicos principalmente de las islas del Caribe	ACV agudo	Recambio de g.r.	Grado 1C	I
	Sínd. torácico agudo, grave	Recambio de g.r.	Grado 1C	II
	Priapismo	Recambio de g.r.	Grado 2C	III
	Falla multiorgánica	Recambio de g.r.	Grado 2C	III
	Secuestro esplénico / hepático y colestasis intrahepática	Recambio de g.r.	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
ACV agudo	0	1 (52)	7 (160)	8 (10)
Síndrome torácico agudo, severo	0	1 (40)	13 (145)	8 (8)
Priapismo	0	0	1 (5)	1 (1)
Fallo multiorgánico	0	0	3 (10)	3 (3)
Secuestro esplénico / hepática	0	0	1 (52)	3 (4)
colestasis intrahepática	0	0	3 (204)	0

*El número de pacientes reportados incluye a los pacientes que recibieron transfusión de gr alogénicos, recambio manual de glóbulos rojos o recambio automatizado de glóbulos rojos.

Descripción de la enfermedad

La anemia falciforme (AF) afecta de 90,000 a 100,000 personas en los Estados Unidos. La AF es causada por una hemoglobina anormal (Hb S) debido a la sustitución de valina por ácido glutámico en β6 (HbS). La AF incluye la anemia de células falciformes, homocigótica para el gene β^s (HbSS), así como HbSC, Hb β-talasemia (HbSβ⁰ y HbSβ⁺), HbSD, etc. La morbilidad y mortalidad son significativamente más altas para la HbSS que para otras causas de AF. La HbS se polimeriza al desoxigenarse, haciendo que los glóbulos rojos se vuelvan rígidos y se deformen (eritrocitos falciformes), ocluyendo la microvasculatura y provocando hipoxia tisular e infartos. Las manifestaciones agudas principales son eventos vaso-oclusivos (VOE), secuestro esplénico y aplasia transitoria de glóbulos rojos (RCA). Los episodios dolorosos son los VOE más comunes. Los VOE graves incluyen el síndrome torácico agudo (STA), accidente cerebrovascular (ACV), priapismo y disfunción esplénica, hepática y renal. Las causas principales de muerte son la sepsis, STA, ACV y falla multiorgánica aguda.

Manejo/tratamiento actual

Para las crisis de dolor agudo, el manejo rutinario incluye hidratación rigurosa y control del dolor. Ante la falta de prevención, el accidente cerebrovascular isquémico puede ocurrir en hasta un 10% (para el accidente cerebrovascular evidente) o el 20–35% (para el accidente cerebrovascular silencioso) en pacientes con AF y con una tasa de recurrencia de 46 a 90%. Los pacientes con HbSS y HbSb⁰ tienen los riesgos más elevados. La prevención primaria y secundaria de los accidentes cerebrovasculares ha resultado en una reducción marcada en las tasas de accidente cerebrovascular. En pacientes AF que se presentan con debilidad/paresia, parálisis, cefaleas graves, cambio del estado mental, convulsiones, déficits sensoriales o afasia/disartria, se debe realizarse una tomografía/resonancia magnética urgente. Si se confirma el ACV, se debe realizar un recambio de glóbulos rojos de emergencia, aunque los datos que apoyan esta práctica son un tanto limitados. Un estudio de cohorte retrospectivo (Hulbert) mostró la tasa de accidente cerebrovascular recurrente es de 57% (8/14) en pacientes con anemia falciforme tratados con trasfusiones simples en el momento del primer ACV, versus una tasa del 21% (8/38) de los pacientes tratados con la exanguinotransfusión (recambio manual o automatizado), un riesgo relativo cinco veces mayor.

El STA se define por disminución repentina de la PO₂ o la saturación de oxígeno a pesar del tratamiento con oxígeno en el contexto de un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax, con frecuencia acompañado de fiebre, taquipnea, tos y dolor torácico. La incidencia es mayor en niños de 2 a 5 años. Es probablemente debido a la obstrucción por drepanocitos en el espacio vascular pulmonar. Puede ser idiopática o asociada a una infección, infarto pulmonar o embolismo pulmonar. El tratamiento incluye cuidados médicos de apoyo (oxígeno, broncodilatadores y ventilación mecánica en casos severos) antibióticos, control del dolor e hidratación. Además, se puede indicar una transfusión (simple en casos leves a moderados o recambio en casos severos, por ejemplo, con saturación de oxígeno < 90% a pesar de la oxigenoterapia), basado en resultados positivos de reportes y series de casos. Además, el estudio de STOP (Estudio de Prevención de ACV en Anemia falciforme) también reportó disminución en las tasas de STA en los pacientes transfundidos. Sin embargo, un estudio (Turner) no mostró diferencias en el resultado al comparar la trasfusión simple versus la exanguinotransfusión (20 vs 20 sujetos). El priapismo (erección sostenida dolorosa > 4 h) puede afectar hasta un 35% de los pacientes masculinos con AF. El tratamiento incluye hidratación abundante, control del dolor y la

intervención quirúrgica. Se ha reportado en un número pequeño de reportes y series de casos que el recambio de glóbulos rojos se ha asociado con la resolución del priapismo en 24 a 48 horas. Cabe notar que en 6 niños se reportó una asociación con complicaciones neurológicas nuevas 1 al 11 días después de un recambio manual de glóbulos rojos para el priapismo. Sin embargo todos estos casos tuvieron un aumento significativo de la Hb/Hct post recambio de glóbulos rojos. La falla multiorgánica involucra a menudo el pulmón, hígado y riñón. El manejo incluye evaluación oportuna y cuidados de apoyo; además se puede usar exanguinotransfusión o transfusión simple, como lo sugieren los reportes de casos o series de casos. Otras complicaciones agudas de la AF incluyen secuestro hepático y colestasis intrahepática. Además del manejo de rutina, la hidratación y la consulta quirúrgica, se usa la trasfusión simple o intercambio de glóbulos rojos. También se ha reportado que el secuestro esplénico tuvo un mejor resultado en 11 pacientes (0% mortalidad) que recibieron trasfusión simple o intercambio sanguíneo parcial que los reportes históricos de tasas de mortalidad del 20% (Rao).

Justificación para la aféresis terapéutica

En la anemia grave, la trasfusión simple es el mejor método de trasfusión para mejorar la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre mediante el aumento de masa de glóbulos rojos. En el accidente cerebrovascular isquémico agudo, el STA, crisis hepática aguda o complicaciones agudas que potencialmente amenazan la vida u órganos, se prefiere el recambio de glóbulos rojos ya que la concentración de HbS se reduce rápidamente al reemplazar los glóbulos rojos que contienen HbS con glóbulos rojos normales (HbA) sin causar sobrecarga de volumen o hiperviscosidad. Además, se han documentado efectos beneficiosos sobre la viscosidad de la sangre, elasticidad, el tiempo de relajación y la reducción en los niveles de las moléculas de adhesión como la sVCAM-1 después del recambio de glóbulos rojos.

Notas técnicas

El equipo de aféresis calcula el volumen de reemplazo de los glóbulos rojos para alcanzar la HbS deseada (FCR; fracción deseada de glóbulos rojos restantes del paciente al final del procedimiento) y los niveles de hematocrito. Las guías generales para calcular el volumen de recambio con COBE Spectra son: 1) Hct final $30 \pm 3\%$ ($\leq 33\text{--}36\%$ para evitar la hiperviscosidad) y 2) HbS del 30% (o HbS + HbC de 30%, etc.). Se puede suponer que la FCR es de 25 a 40% en pacientes trasfundidos remotamente o nunca trasfundidos. En los pacientes con transfusiones recientes, la FCR puede calcularse dividiendo el nivel deseado de HbS entre el nivel de HbS pre-aféresis multiplicado por 100. Para mantener la isovolemia, la solución salina preparada no se desvía y se omite el retorno de los glóbulos rojos en el separador al final del procedimiento. En niños, pacientes clínicamente inestables o gravemente anémicos, debe utilizarse sangreoalbumina al 5% para imprimación del separador antes de conectar el paciente

Volumen tratado: volumen necesario para lograr el nivel objetivo de HbS

Frecuencia: un procedimiento para lograr el nivel deseado de HbS.

Líquido de reemplazo: glóbulos rojos leucoreducidos HbS negativos y, de estar disponible, pareados por antígeno para al mínimo C, E y K.

Duración y suspensión/número de procedimientos

Para una situación aguda, típicamente se requiere de un procedimiento para alcanzar el nivel deseado de HbS (generalmente $< 30\%$) y Hct (generalmente 30%).

Referencias [1240–1270]

* Hasta el 18 de diciembre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos anemia falciforme, transfusión de glóbulos rojos, y eritrocitaféresis para los artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ANEMIA FALCIFORME, NO AGUDA

Incidencia: Referirse a hoja informativa de AF, aguda	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Profilaxis de ACV/ prevención de la sobrecarga de hierro	Recambio de gr	Grado 1C	II
	Crisis dolorosa vasoclusiva	Recambio de gr	Grado 2C	III
	Manejo preoperatorio	Recambio de gr	Grado 2A	III
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
Profilaxis de ACV/ prevención de la sobrecarga de hierro	1(130)	0	20 (335)	3 (3)
Crisis dolorosa vasoclusiva	1(130)	1 (21)	3 (18)	1 (1)
Manejo preoperatorio	3(1035)	4 (184)	3 (957)	0

El número de pacientes reportados incluye a los pacientes que recibieron transfusión de gr, recambio manual o por aferésis de glóbulos rojos.

Descripción de la enfermedad

La AF se describe en la hoja informativa de la anemia falciforme aguda. Aunque las infecciones son la causa más común de muerte en niños (alto riesgo debido a una función esplénica defectuosa o ausencia de bazo), la hipertensión pulmonar es la causa más común de muerte en adultos. En general la tasa de mortalidad para AF es de 2,6% (0,5 muertes/100 personas/año) con un pico entre 1 a 3 años de edad. En la actualidad la esperanza media de vida es de 50 años o más. Las complicaciones crónicas de la anemia falciforme pueden ocurrir desde una edad temprana y durar toda la vida. Estas incluyen las de crisis dolorosas crónicas recurrentes, (VOE), complicaciones debido a daño visceral, necrosis avascular de los huesos, colelitiasis, complicación de trasfusiones crónicas tales como sobrecarga de hierro y aloinmunización. Además, estos pacientes también están en riesgo de recurrencia de VOE agudas graves como accidente cerebrovascular y STA.

Manejo/tratamiento actual

Los tratamientos estándares para AF incluyen el ácido fólico para ayudar a aumentar la eritropoyesis, las vacunas contra neumococo, meningococo y Haemophilus influenzae así como la penicilina para la profilaxis de infecciones (esto solo permite mejorar la esperanza de vida y disminuir la mortalidad precoz), analgésicos para episodios dolorosos y antibióticos para las infecciones. La hidroxiurea (HU) y la transfusión crónica son dos de las principales opciones terapéuticas modificadoras de enfermedad para la AF. Como alternativas a la HU o a transfusiones crónicas, el trasplante de HSC de un hermano con tipo de HLA idéntico, familiares parcialmente compatibles o una unidad de sangre de cordón umbilical de donante emparentado o no es una opción para pacientes con un primer accidente cerebrovascular o ACV primario. Aunque el trasplante HSC es el único tratamiento curativo para la AF, sigue estando subutilizado y su indicación y los esquemas del trasplante están siendo definiendo. En el estudio STOP, los niños AF fueron tamizados con ecografía Doppler transcraneal (TCD) para detectar aumento en la velocidad de flujo sanguíneo que se asocia con riesgo de accidente cerebrovascular (40% de riesgo en los siguientes 3 años). Para los pacientes identificados como de alto riesgo, se aleatorizaron a cuidados estándar sin transfusión (control) versus transfusión crónica mensual para la prevención primaria de accidentes cerebrovasculares. Durante 8.3 ±3.3 años de seguimiento, hubo 10 infartos cerebrales y un accidente cerebrovascular hemorrágico en el brazo de control (67 pacientes) y 1 infarto cerebral en el grupo de transfusión (63 pacientes), $P < 0.001$. Además, los pacientes con transfusión crónica también tenían menos STA y crisis dolorosas. El estudio se terminó prematuramente debido a una marcada reducción del riesgo (90%) de accidentes cerebrovasculares primarios y a la práctica de tamizaje de TCD en la AF (HbSS y HbSβ⁰) que de ser positivo con el inicio de la transfusión crónica se ha convertido en el estándar de cuidado para la prevención primaria de accidentes cerebrovasculares en AF (Adams). En estudios posteriores se ha demostrado que el retiro de la trasfusión puede asociarse con un riesgo mayor de accidente cerebrovascular recurrente. Además, se reportó que el uso de un HbS al 50% pre transfusión puede ser tan eficaz como el HbS al 30% pre transfusión (Cohen). La transfusión crónica puede ocasionar una sobrecarga importante de hierro, que se trata con quelación de hierro. Su efectividad está limitada por la adherencia pobre del paciente. Para evitar la sobrecarga de hierro, se puede usar recambio de glóbulos rojos en lugar de la transfusión simple. En una serie de casos con 14 pacientes que recibieron exanguinotransfusión crónica y 7 que recibían transfusión simple crónica, la exanguinotransfusión redujo la sobrecarga de hierro, pero aumentó la exposición de los donantes (Herbert). La hidroxiurea puede aumentar la producción de HbF. Ha sido eficaz para reducir la frecuencia de episodios dolorosos, STA y otros VOE graves, y su uso se asocia con menos transfusiones y hospitalizaciones. Se ha convertido en la opción de primera línea en el manejo crónico para reducir las crisis dolorosas moderadas a severas, aparte de los medicamentos para el dolor y la hidratación óptima. Sin embargo un ECA (Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea, o ACV con cambio de

transfusiones a hidroxiurea, SWITCH) falló en el intento de sustituir las transfusiones crónicas de glóbulos rojos con hidroxiurea y flebotomía en pacientes pediátricos con AF grave.

Las crisis dolorosas veno-oclusivas crónicas (duración > 3 meses) pueden ocurrir en hasta el 55% de los pacientes con anemia falciforme, y el dolor puede ocurrir en hasta un 9% de días. En reportes de casos se ha mostrado una mejoría en las crisis de dolor después de la exanguinotransfusión (manual) mensual en pacientes con VOE frecuentes que requieren hospitalización. Además, en estudio STOP, las tasas de crisis de dolor fueron significativamente menores en los pacientes que recibieron transfusión de gr (9,7 eventos por 100 pacientes-año) versus los controles (27.1), $P=0.014$. La exanguinotransfusión crónica puede estar indicada para reducir los eventos de crisis dolorosas veno-oclusivas.

Se han reportado tasas altas (hasta 19%) de complicaciones relacionadas con células falciformes asociada con cirugías en estos pacientes

Un ECA (estudio TAPS) demostró que la transfusión preoperatoria se asociaba con una disminución en las complicaciones perioperatorias (39% de los 33 pacientes sin transfusión preoperatoria frente al 15% de 34 pacientes con transfusión preoperatoria, valor de $P = 0.023$) en pacientes con anemia falciforme (Howard). Un estudio observacional (717 pacientes) (Koshy) demostró una disminución en las complicaciones postoperatorias en los mismos pacientes relacionada con recibir una transfusión preoperatoria (12,9% vs 4,8%, $P = 0.006$). Sin embargo, varios otros estudios observacionales no demostraron ninguna diferencia. Un ECA grande (Vichinsky) no demostró diferencia entre una transfusión simple (301 sujetos, Hb de 10,6 g/dL, HbS del 59%) vs exanguinotransfusión (303 sujetos, Hb de 11 g/dL, HbS del 31%) en cuanto a la tasa de complicaciones por anemia falciforme (35% versus el 31% general y 10% ACS para ambos). En general, la transfusión preoperatoria de glóbulos rojos debe usarse para llegar a una Hb a 10 g/dL, pero los pacientes con Hb basal alta tal como los pacientes con HbSC o HbHbS β^+ los recambios parciales o completos de glóbulos rojos pueden usarse para evitar la hiperviscosidad, especialmente para procedimientos de riesgo alto como de neurocirugía, anestesia prolongada y los procedimientos de bypass cardíaco. Se ha reportado que el recambio profiláctico de glóbulos rojos durante el embarazo (hidroxiurea está contraindicada) se asocia con un riesgo menor de retraso en el crecimiento intrauterino y se puede realizar de forma segura, aunque se recomienda un monitoreo fetal cuidadoso. Se han documentado efectos beneficiosos sobre la viscosidad sanguínea, la elasticidad y tiempo de relajación y reducción del nivel de la molécula de adhesión como sVCAM-1 tras el recambio de glóbulos rojos. Las transfusiones crónicas para mantener la HbS < 30% (algunos centros usan 50%) están indicadas para prevenir ACV primaria y secundaria y para tratar el dolor crónico debilitante. La exanguinotransfusión manual requiere mucho trabajo, es prolongada y menos eficiente que el recambio automático de glóbulos rojos. Ambos tipos de exanguinotransfusión al usarse como tratamiento inicial o crónico en pacientes con accidente cerebrovascular son más eficaces en prevenir ACV subsecuentes que una transfusión simple. Sin embargo, no hay ECA donde se documente que haya ventajas del recambio de glóbulos rojos sobre la transfusión simple. El recambio de glóbulos rojos a plazo largo tiene la ventaja distintiva de prevenir o reducir notablemente la acumulación del hierro transfusional, pero se asocia con requerimientos de sangre (1,5 a 3 veces) significativamente mayores que la transfusión simple. El aumento de la exposición a la sangre de donantes puede aumentar potencialmente las tasas de transmisión viral y la aloinmunización por glóbulos rojos. Algunas estrategias para reducir el riesgo de aloinmunización incluyen el uso de glóbulos rojos con compatibilidad fenotípica parcial.

Notas técnicas

El equipo de aféresis calcula el volumen de reemplazo de glóbulos rojos para alcanzar la HbS deseada (FCR; fracción deseada de glóbulos rojos restantes del paciente al final del procedimiento) y los niveles de hematocrito. Las guías generales para calcular el volumen de recambio con COBE Spectra son: 1) Hct final $30 \pm 3\%$ (≤ 33 – 36% para evitar la hiperviscosidad) y 2) HbS del 30% (o HbS + HbC de 30%, etc.). Se puede suponer que la FCR es de 25 a 40% en pacientes trasfundidos remotamente o nunca. En los pacientes con transfusiones recientes, la FCR se puede calcular dividiendo el nivel deseado de HbS entre el nivel de HbS pre-aféresis multiplicado por 100. Para mantener la isovolemia, la solución salina preparada no se desvía y se omite el retorno de los glóbulos rojos en el separador al final del procedimiento. En niños, o pacientes clínicamente inestables o gravemente anémicos, sangre o albúmina debe utilizarse para la imprimación del separador. Una modificación al recambio de glóbulos rojos utilizando hemodilución isovolémica, que consiste en remover los glóbulos rojos y reemplazar con NaCl 0.9% seguido de recambio estándar de glóbulos rojos, reduce el volumen de reemplazo de glóbulos rojos y por lo tanto una exposición potencial a los donantes.

Volumen tratado: volumen necesario para lograr nivel objetivo de HbS

Frecuencia: según sea necesario para mantener el nivel de HbS

Líquido de reemplazo: glóbulos rojos leucoreducidos HbS negativos y, de estar disponible, pareados por antígeno para al menos C, E y K.

Duración y suspensión/número de procedimientos

La duración y el número de recambio de glóbulos rojos dependen de las indicaciones clínicas, por ejemplo, una vez pre-operatorio, variable número de veces para el dolor crónico y para toda la vida en la prevención del accidente cerebrovascular.

Referencias [1271–1305]

* Hasta el 19 de diciembre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos anemia falciforme, transfusión de recambio de glóbulos rojos y eritrocitaféresis para los artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

SÍNDROME DE LA PERSONA RÍGIDA

Incidencia: 0,1/100.000	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2C	Categoría III
# de pacientes reportados*: < 100	ECA 0	CT 0	CS 3 (12)
			CR 7 (7)

Descripción de la enfermedad

El síndrome de la persona rígida es un trastorno crónico raro, pero que generalmente no es progresivo, que se caracteriza por rigidez fluctuante de los músculos del tronco y las extremidades, así como aumento de la sensibilidad al ruido, tacto y estrés emocional con espasmos musculares. Se producen contracciones tanto de los músculos agonistas como antagonistas y activación involuntaria continua de unidades motoras en reposo. Las personas con el síndrome de la persona rígida suelen tener una postura anormal encorvada y pudieran presentar incapacidad para la marcha o movimiento. El síndrome de la persona rígida es más común en mujeres que en hombres y a menudo se asocia con enfermedades autoinmunes, tales como la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, y diabetes mellitus tipo I. Los autoanticuerpos reactivos a la isoforma 65 kDa de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65, la enzima responsable de la síntesis de GABA) en el cerebro y en las células de los islotes pancreáticos se encontraron presentes en el suero 90% de los pacientes con síndrome de la persona rígida. Estos anticuerpos bloquean la síntesis de GABA. Los individuos también pueden tener una forma parcial o rápidamente progresiva conocida como encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclono (PERM). Los individuos seronegativos tienen más probabilidades de tener un cáncer coexistente (25% vs. 4%), incluyendo de mama, colon, cáncer de pulmón de células pequeñas y linfoma de Hodgkin. La forma paraneoplásica del síndrome se asocia con autoanticuerpos contra la amfifisina, una proteína sináptica de 128 kDa.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento consiste de una variedad de medicamentos que incluyen inmunoterapia, medicamentos ansiolíticos, miorrelajantes, anticonvulsivantes y analgésicos. El diazepam, una benzodiacepina que disminuye la actividad motora continua inhibiendo las neuronas centrales de la catecolamina y la activación de las neuronas GABAérgicas, se administra para disminuir la rigidez y los espasmos. También se utilizan baclofén (un agonista GABA-B), valproato y clonazepam. El baclofén intratecal administrado mediante bomba de infusión constante ha demostrado ser eficaz. La IgIV en dosis altas (2 g/kg por mes en dos dosis diarias consecutivas de 1 g/kg) es eficaz para aliviar los síntomas de rigidez y espasticidad y para reducir los títulos de anticuerpos anti-GAD65. El rituximab no demostró eficacia.

Justificación para la aféresis terapéutica

La asociación de autoanticuerpos específicos con el síndrome de la persona rígida se ha estudiado en reportes de caso aislados, con resultados positivos y negativos y unas cuantas series de casos pequeñas que describen la respuesta a la plasmaféresis en conjunto con otros tratamientos inmunosupresores. No hay datos de estudios aleatorizados. Posiblemente debido a que se han usado volúmenes de recambio relativamente pequeños (por ejemplo, 2 L), se ha comprometido la efectividad potencial del tratamiento.

Notas técnicas

La TPE puede reducir los anticuerpos de la clase IgG efectivamente cuando se recambian suficientes volúmenes de plasma en un periodo de tiempo corto. Si se va a ser ofrecer TPE a un paciente con el síndrome de la persona rígida, el paciente debe estar consciente de la escasez de datos clínicos para apoyar su uso y también de la disponibilidad de la IgIV como alternativa. Si no hay IgIV disponible, puede ser razonable realizar la TPE. La TPE también puede considerarse si el paciente no responde al tratamiento convencional. La TPE debe utilizarse como un complemento al tratamiento farmacológico estándar.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV
Líquido de reemplazo: albúmina

Frecuencia: cada 1-3 días

Duración y suspensión/número de procedimientos

Una serie de 4 a 5 recambios de plasma de 1 – 1,5 volúmenes de plasma realizados durante 8 a 14 días debe reducir la IgG efectivamente. Pueden emplearse series repetidas de TPE empíricamente siy una mejoría clínica objetiva que es seguida por una recaída de los síntomas.

Referencias [1306–1314]

* Hasta el 01 de julio de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos síndrome de la persona rígida y aféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL SÚBITA

Incidencia: 10–20/100.000	Procedimiento		Recomendación	Categoría
	Aféresis de LDL		Grado 2A	III
	Reoféresis		Grado 2A	III
	TPE		Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: >300				
	ECA	CT	CS	CR
Aféresis de LDL	3 (360)	0	2 (224)	1 (1)
Reoféresis	1 (240)	0	2 (31)	0
TPE	0	0	1 (21)	1 (1)

Descripción de la enfermedad

La hipoacusia neurosensorial súbita (HNSS) es la pérdida auditiva de al menos 30 dB en tres frecuencias secuenciales en la audiometría estándar de tono puro que se producen en menos de tres días. Tiene igual distribución entre género y una distribución etárea amplia con una edad promedio de ocurrencia de 50 – 60 años. La hipoacusia bilateral simultánea ocurre en el 5% de los casos. La pérdida de la audición puede acompañarse de tinnitus (80%), plenitud auricular (80%) y vértigo (30%). La HNSS tiene una tasa de recuperación espontánea del 40–65%. La fisiopatología es incierta con tres mecanismos propuestos: (1) infección viral de la cóclea o del nervio coclear, (2) autoinmunidad hacia antígenos del oído interno y (3) oclusión vascular o disminución del flujo vascular de la arteria laberíntica terminal. El carácter terminal del suministro de sangre a la cóclea resulta en isquemia y lesión coclear cuando aumenta la viscosidad y/o hay una regulación vasomotora anormal. Los factores de riesgo para la HNSS incluyen hipercolesterolemia e hiperfibrinogenemia. La disminución en los niveles de fibrinógeno o colesterol se asocia con la recuperación de la audición. Además, los niveles de colesterol elevado en la sangre llevan a un aumento del colesterol dentro de la perilinfa de la cóclea. Las células ciliadas de las paredes laterales de la cóclea tienen niveles bajos de colesterol. El incremento en el colesterol de la perilinfa aumenta el colesterol de la membrana de la pared lateral haciendo que la membrana se vuelva más rígida y disminuye la función de las células ciliadas.

Manejo/tratamiento actual

El tratamiento se enfoca en reducir la inflamación y mejorar el flujo sanguíneo. Dosis altas de corticosteroides IV seguido de corticosteroides orales que se van disminuyendo gradualmente o inyecciones intraauriculares de esteroide se usan para tratar la posible inflamación. La pentoxifilina se administra para mejorar la flexibilidad del glóbulo rojo y reducir la viscosidad sanguínea. El dextrano, el almidón hidroxietílico o el glicerol IV se administran diariamente durante 10 días para disminuir la viscosidad de la sangre completa.

Justificación para la aféresis terapéutica

El fibrinógeno y colesterol LDL elevados se han identificado como factores de riesgo y su disminución con medicamentos se ha asociado con la recuperación de la audición. La reducción aguda de estas sustancias es posible con aféresis. En tres estudios controlados aleatorizados se evaluó el uso de la aféresis de LDL extracorpórea inducida por heparina (HELP) para el tratamiento de HNSS. Un estudio de 27 pacientes (*Suckfull*) encontró una recuperación mayor de la audición a las 24 h y 6 semanas con HELP, pero esto no fue estadísticamente significativo. Un estudio de 201 pacientes (*Suckfull*) encontró resultados similares, mejoría en la audición que no fue estadísticamente diferente al tratamiento estándar. El estudio final (*Bianchin*) examinó a HELP como el tratamiento adyuvante estándar. El tratamiento estándar más HELP (72 pacientes) se comparó con el tratamiento estándar (60 pacientes) en pacientes con colesterol LDL y/o fibrinógeno elevado. Se observó una recuperación de audición estadísticamente significativa y clínicamente relevante tomando como medida el promedio de los resultados de la audiometría en 4 frecuencias en el grupo de tratamiento estándar más HELP a las 24 horas (75% vs. a 41%) y 10 días (76% vs. 45%). Por último, una serie de casos de 217 pacientes (*Heigl*) que no respondieron al tratamiento estándar examinó a HELP como tratamiento de rescate. Se observó una mejoría en el 61%, con el tiempo entre el inicio de la hipoacusia y tratamiento HELP como determinante de la respuesta. La tasa de respuesta se redujo al 71% cuando el tratamiento se realizó después de dos semanas de la aparición de los síntomas.

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, comparando la reoféresis (93 pacientes), corticosteroides (40 pacientes) y hemodilución (59 pacientes) encontró que los tres eran igualmente eficaces (*Mosges*). El grupo reoféresis tuvo una puntuación más alta de calidad de vida en el cuestionario estandarizado. Esto puede ser debido al curso limitado del tratamiento (1 a 2 tratamientos) en comparación con los 10 días de infusión para el otro esquema. Aquellos con una viscosidad plasmática mayor (> 1,8 mPas) o niveles de proteínas plasmáticas más altas (> 74 g/dL) tuvieron una mayor tasa de recuperación de la audición a las

48 h en comparación con el otro esquema. Una serie de casos de 25 pacientes que no respondieron al tratamiento estándar (*Uygun-Kiehne*) encontró una mejoría del 68% (40% recuperación completa y 28% recuperación parcial de la audición) después de dos procedimientos de reoféresis.

Se usó una columna selectiva de fibrinógeno en una serie prospectiva de 36 pacientes HNSS (*Ullrich*). De los 36, 16 tuvieron una recuperación espontánea de la audición antes del tratamiento. Los pacientes restantes se recuperaron tras realizarse procedimientos diarios hasta que se logró un fibrinógeno entre 80 y 100 mg/dL. Se ha publicado un solo reporte de caso (*Alpa*) y una sola serie de casos (*Luetje*) usando TPE en pacientes con HNSS. En el reporte de caso, la TPE resultó en la recuperación de la audición en el oído no previamente afectado por HNSS. En la serie de casos, 21 pacientes con HNSS debido a una presunta autoinmunidad (prueba de anticuerpos no se realizaron) se trataron con TPE. De los 16 pacientes con > 2 años de seguimiento, 50% demostró mejoría o estabilización de la audición. Los autores reportaron que 4/16 pacientes requirieron tratamiento continuo con esteroides.

Notas técnicas

Los pacientes con elevaciones del colesterol LDL o fibrinógeno responden al tratamiento de aféresis más rápidamente y con mayor mejoría. Niveles específicos para decidir usarla, sin embargo, no se han sugerido. El retraso entre el inicio de los síntomas y el tratamiento se asocia con una recuperación de la audición más pobre.

Volumen tratado: LDL aféresis: 3 L; reoféresis 1 TPV; TPE: 1 TPV	Frecuencia: LDL aféresis: 1-2; reoféresis: 1 – 2; TPE: 3 días
Líquido de reemplazo: LDL aféresis: NA; reoféresis: NA; TPE: albúmina	

Duración y suspensión/número de procedimientos

Para HELP y reoféresis, 1-2 procedimientos se realizaron en días consecutivos, dependiendo de la respuesta según la audiometría estándar. En la serie de casos de TPE, se repitió el tratamiento si la audición del paciente se deterioró después de una mejoría inicial.

Referencias [1315–1332]

* Hasta el 21 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos aféresis e hipoacusia súbita para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Incidencia: 15–50/100.000/año	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
	Grave	TPE	Grado 2C	II
	Nefritis	TPE	Grado 1B	IV
# de pacientes reportados*: >300	ECA	CT	CS	CR
Grave	1 (20)	1 (4)	14 (128)	61 (63)
Nefritis	4 (78)	2 (114)	6 (160)	10 (11)

Descripción de la enfermedad

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno inflamatorio crónico donde los autoanticuerpos circulantes, complejos inmunes y depósitos de complemento llevan a lesiones celulares y tisulares. La enfermedad afecta de preferencia a mujeres en edad fértil (relación F:M 10:1). La etnia puede afectar la gravedad de la enfermedad, y los pacientes afrodescendientes presentan las formas más graves. La mortalidad de 70% a los 10 años es normalmente debido a infecciones e insuficiencia renal. Los síntomas clínicos pueden ser inespecíficos (por ejemplo, fatiga, malestar general, fiebre, anorexia, náusea, pérdida de peso) y/o directamente atribuibles al compromiso de uno o más sistemas de órganos.

La enfermedad puede afectar a cualquier órgano. El compromiso renal en el LES (a saber, la nefritis lúpica) se asocia con una alta mortalidad, pero la magnitud y tasa de progresión es muy variable. La patogenia de LES parecen ser más compleja que un simple depósito de complejos ADN-antiADN. Las observaciones recientes apuntan hacia los nucleosomas y posiblemente el factor del complemento C1q como factores importantes en la patogenia de LES. El nucleosoma sirve como un autoantígeno en LES y se presenta a las células T helper patógenas y a las células B. También se postula que un defecto en la apoptosis puede ser un factor importante en la autoinmunidad. Las pruebas de laboratorio son útiles para establecer el diagnóstico. Las pruebas de detección de anticuerpos antinucleares (ANA) usualmente son positivas mientras que pruebas de anticuerpos más específicas al ADN de doble cadena (anti-dsADN) y anticuerpos Sm se utilizan como pruebas confirmatorias. Los niveles bajos de complemento y los títulos altos de autoanticuerpos sugieren enfermedad activa. Estudios recientes también subrayan el papel potencial de las T regs [CD41CD25 (alto) FoxP31], que se reducen significativamente en los pacientes con LES.

Manejo/tratamiento actual

El LES es una enfermedad crónica incurable, recidivante y remitente. El tratamiento consiste en agentes inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina, prednisona, metotrexato, ciclosporina y micofenolato mofetilo. Hay agentes más nuevos que van dirigidos directamente en contra de las células inmunes anormales e incluyen el rituximab, el epratuzumab (anti-CD22) y el anti-dsADN tolerógeno LJP394. Otros enfoques prometedores incluyen la inhibición de la vía del ligando CD40-CD40 (anticuerpo monoclonal del ligando anti-CD40), inhibición de la vía B7 (anticuerpo CTLA-4), bloqueo de IL-10 y tratamiento con factor de necrosis antitumoral pero no se han realizado estudios controlados con estos agentes. El belimumab, un anticuerpo monoclonal al complemento humano (estimulador e inhibidor de los linfocitos B (BlyS)) fue aprobado recientemente para el tratamiento del LES exceptuando la nefritis lúpica o lupus neuropsiquiátrico (*Boycé*). Además, el trasplante de HSC ahora se considera un tratamiento de rescate para el lupus intratable al inducir una remisión inmune a muy largo plazo (*Marmont*). Un estudio reportó un 76% de supervivencia a los cinco años. Los pacientes con nefritis en fase terminal se trataron con diálisis y trasplante renal. El índice de actividad del lupus (SLEDAI) y la medida de actividad del LES (SLAM) se utilizan para determinar la actividad de la enfermedad. El SLEDAI consta de 19 puntos que representan nueve sistemas de órganos. Cada punto recibe un puntaje según esté presente o ausente. La puntuación SLEDAI por arriba de 5.0 define una enfermedad activa. El SLAM incluye 24 manifestaciones clínicas para nueve sistemas de órgano y ocho variables de laboratorio para evaluar los órganos que de otra manera no se pueden evaluar. Todos los puntos se clasifican de 0 a 2 o de 0 a 3 según su gravedad. La evaluación de la eficacia del tratamiento en LES típicamente incluye una o ambas puntuaciones. La relación entre la impresión clínica y el puntaje SLEDAI ha sido evaluado recientemente con la siguiente propuesta: intensificación (un aumento en SLEDAI > 3), mejoría (una reducción de SLEDAI > 3), enfermedad persistentemente activa (un cambio en SLEDAI $\pm \leq 3$) y remisión (SLEDAI de 0).

Justificación para la aféresis terapéutica

La TPE se usó inicialmente para tratar LES bajo la suposición de que al remover los autoanticuerpos y los complejos inmunes patógenos se controlaría la actividad de la enfermedad. Sin embargo, este razonamiento no se tradujo en una respuesta clínica clara. A principios de los 80 se reportó que más del 50% de los pacientes con diversas manifestaciones de LES mejoraban después de la TPE. Sin embargo, el primer ECA con LES leve, donde los pacientes se sometieron a seis recambios de cuatro litros en 2 semanas en el cual se preveía que hubieran reducciones en los autoanticuerpos y complejos

inmune, no demostró ninguna mejoría clínica (*Wei*). Más recientemente, el uso de ciclosporina y TPE para controlar la enfermedad sintomática en un estudio prospectivo de 28 pacientes con intensificación de la enfermedad resultó en una resolución más rápida de los síntomas y disminución de las dosis de fármacos citotóxicos (*Bambauer*). Se han publicado reportes múltiples de casos bien documentados sobre el efecto beneficioso de la TPE en LES asociado a PTT, DAH, MG, hiperviscosidad y crioglobulinemia. Una revisión de 26 pacientes con LES y compromiso del SNC que fueron tratados con TPE o combinación TPE/ciclofosfamida reveló que el 74% de los pacientes mejoraron, 13% se estabilizaron y 13% progresaron (*Neuwelt*). Estos resultados señalan un beneficio potencial para los pacientes refractarios o críticamente enfermos. También se ha reportado la adición de el TPE en pacientes de LES con HAD al tratamiento inmunosupresor. En un estudio pequeño no controlado (n = 5) de pacientes sometidos a TPE en el contexto de LES grave, se reportó que durante el curso de la TPE (4-6 días) el nivel periférico de células T regs aumentó significativamente. El número elevado de T regs se acompañó de una disminución en la actividad de la enfermedad según SLEDAI. Esta observación podría deberse a la remoción del interferón alfa y anticuerpos linfocitotóxicos. El uso de la TPE en la nefritis lúpica se clasifica como Categoría IV ya que en un estudio controlado de TPE además de prednisona y ciclofosfamida versus prednisona y ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica grave no demostró ningún beneficio (*Lewis*). Estudios más pequeños realizados posteriormente han apoyado estas conclusiones. Un reciente estudio aleatorizado en nefritis lúpica grave (*Loo*) sugiere que el IA y TPE adyuvante fueron igualmente eficaces en la reducción de las puntuaciones SLEDAI. La IA puede realizarse con diferentes columnas de afinidad..

Notas técnicas

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Líquido de reemplazo: albúmina, plasma

Frecuencia: Lupus, cerebritis o LES con HAD:

otro LES: 1 a 3 veces por semana

Duración y suspensión/número de procedimientos

Normalmente un curso de 3 a 6 TPE es suficiente para ver una respuesta en los pacientes con cerebritis lúpica, o HAD. Se han reportado tratamientos prolongados, pero su eficacia y justificación es cuestionable.

Referencias [1333–1351]

* Hasta el 18 de diciembre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos LES, plasmaféresis, recambio del plasma, aféresis y fotoféresis para artículos publicado en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

TROMBOCITOSIS

Incidencia: ET: 1,5/100.000/año; PV: 1,4/100.000/año	Condición Sintomática	Procedimiento Trombocitaféresis	Recomendación Grado 2C	Categoría II
Prevalencia: ET, PV: 23/100.000	Profiláctica o secundaria	Trombocitaféresis	Grado 2C	III
# de pacientes reportados*: 100–300				
	ECA	CT	CS	CR
Sintomática	0	0	7 (180)	24 (29)
Profiláctica o secundaria	0	0	2 (39)	3 (4)

ET = trombocitopenia esencial; PV = policitemia vera

Descripción de la enfermedad

La trombocitosis, definida como un conteo de plaquetas circulantes $\geq 350\text{--}400 \times 10^9/\text{L}$, comúnmente es causada por una reacción a una hemorragia aguda, hemólisis, infección, inflamación, asplenia, cáncer o deficiencia de hierro. Un conteo aumentado de plaquetas normales no predispone a la trombosis o hemorragia debido a que las plaquetas son normales. Por el contrario, las plaquetas en las enfermedades mieloproliferativas (MPD), incluyendo la trombocitemia esencial (ET), policitemia vera (PV), leucemia mielógena crónica, mielofibrosis primaria prefibrótica (PMF) y anemia refractaria con sideroblastos en anillo con trombocitosis marcada, son funcionalmente anormales y la trombocitosis se asocia con eventos trombohemorrágicos. La ET es un MPD clonal caracterizada por sobreproducción predominantemente autónoma de plaquetas. La mutación puntual del gen JAK2 (JAK2V617F) se encuentra en aproximadamente el 40% de los pacientes con ET; una ausencia de la mutación del gen no descarta la ET. Un examen de médula ósea y pruebas de BCR-ABL son necesarias para distinguirla de otras MPN. Los factores asociados con una pobre supervivencia, la transformación leucémica y la progresión fibrótica son una edad > 60 años, anemia, conteo de glóbulos blancos $> 11 \times 10^9/\text{L}$ e historia de trombosis. Los eventos tromboembólicos arteriales o venosos, incluyen la trombosis de la microcirculación, accidentes cerebrovasculares, infarto del miocardio, tromboembolismo venoso y abortos en el primer trimestre del embarazo; estos se producen espontáneamente, o durante una hipercoagulabilidad situacional, tales como cirugía o embarazo. Las tasas acumulativas de tromboembolismo son 1.9–3% por paciente por año en ET. La conteo absoluto de plaquetas y las anomalías de la función cualitativa plaquetaria *in vitro* no son predictores del riesgo trombótico. La ET también puede llevar a sangrado, que generalmente ocurre en sitios mucocutáneos (raras veces GI) y afecta a 2–37% de los pacientes.

Se cree que defectos adquiridos en la agregación plaquetaria son los principales mecanismos responsables del riesgo de hemorragia. Sin embargo, el grado de disfunción plaquetaria (medido por adhesión y agregación en estudios *in vitro*) o el número de plaquetas circulantes (cuando el conteo es $> 1.500 \times 10^9/\text{L}$) no se correlaciona con manifestaciones de sangrado. Los estudios muestran una correlación entre la hemorragia y el conteo de plaquetas fuera del rango normal (por encima o por debajo), así como elevaciones extremas en el conteo de plaquetas de $> 1.500 \times 10^9/\text{L}$ que se asocia con el síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS). Esto se puede medir por la actividad de fijación del colágeno (CBA), la actividad de cofactor de ristocetina y la pérdida de multímeros grandes de FVW. El riesgo de hemorragia también parece incrementarse cuando el conteo de glóbulos blancos está elevado. La esplenectomía realizada para el alivio paliativo del dolor o citopenia en las fases tardías de las MPD, se puede asociar con un "rebote" de trombocitosis extrema (es decir, $> 1000 \times 10^9/\text{L}$) en el 5% de los casos y trombosis postoperatoria (10%) y hemorragias (14%); sin embargo, el conteo de plaquetas no predice las complicaciones trombohemorrágicas.

Manejo/tratamiento actual

La ET (de acuerdo con la definición de la OMS) tiene una supervivencia estimada a los 15 años del 80%. La aspirina a dosis bajas está indicada para la trombopprofilaxis en pacientes de riesgo bajo y también es útil para reducir los síntomas vasomotores como cefaleas, tinitus, alteraciones oculares y eritromelalgia. Las dosis bajas de aspirina también están indicadas en pacientes con trombocitosis extrema si la actividad de cofactor de ristocetina es $\geq 30\%$ (debido a un riesgo de sangrado excesivo si es $< 30\%$). En pacientes de alto riesgo, está indicado el tratamiento para normalizar las plaquetas con hidroxiurea, o interferón- α o busulfán cuando es resistente a la hidroxiurea. Un estudio de pacientes de ET con trombocitosis extrema encontró que la VWF: CBA reducida se normalizaba después de la citorreducción, sugiriendo que la disfunción plaquetaria era al menos atribuible parcialmente a la fijación y separación del VWF por las plaquetas excesivas. El conteo de plaquetas debe normalizarse antes de la cirugía, particularmente en una esplenectomía, para minimizar las complicaciones y evitar un rebote de la trombocitosis. Los agentes alternativos reductores de plaquetas incluyen la anagrelida e interferón- α , el cual es el tratamiento de elección durante el embarazo. Las complicaciones tromboembólicas venosas se tratan de forma aguda con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular seguida de warfarina terapéutica durante 3 a 6 meses. Los eventos arteriales se tratan agudamente con un agente antiplaquetario o, menos comúnmente, con heparina. Los agentes anticoagulantes o antiplaquetarios y el tratamiento de citorreducción disminuyen significativamente el riesgo de enfermedad tromboembólica recurrente. La prevención secundaria también incluye warfarina o un agente

antiplaquetario. Los pacientes con trombocitosis extrema y hemorragia deben ser tratados con farmacoterapia o trombocitaféresis para reducir el conteo de plaquetas.

Justificación para la aféresis terapéutica

La trombocitaféresis se ha utilizado para prevenir el tromboembolismo recurrente o tratar el TE agudo o hemorragias en pacientes seleccionados con una MPN y trombocitosis descontrolada. En reportes de casos se ha descrito una mejora rápida de complicaciones microvasculares isquémicas graves que no responden a los agentes antiplaquetarios. La trombocitaféresis también se ha utilizado para tratar el rebote de la trombocitosis extrema después de una esplenectomía y durante el embarazo para prevenir los abortos recurrentes en pacientes de alto riesgo; aunque no esté indicado ni sea beneficiosa para las mujeres embarazadas de riesgo estándar de PV o ET. Aunque los mecanismos terapéuticos no están bien definidos, se cree que la citorreducción rápida disminuye los factores protrombóticos asociados con las plaquetas disfuncionales. La restauración de un conteo de plaquetas normal corrige la vida media corta en el plasma de los multímeros grandes del FVW con ET; y esto puede ser importante para los pacientes con AVWS y $> 1.500 \times 10^9/L$ plaquetas. Los conteos de plaquetas pre y pos procedimiento se deben seguir de cerca para medir la efectividad de la remoción de plaquetas y guiar tratamientos subsiguientes. La trombocitaféresis electiva también se debe considerar para la citorreducción en pacientes que tienen un riesgo importante de hemorragia severa cuando la hidroxiurea está contraindicada, tales como el embarazo o en situaciones donde el inicio de acción de la citorreducción con hidroxiurea es demasiado lento, tal como se requeriría para una cirugía emergente. Los agentes reductores de plaquetas deben administrarse para prevenir la reaccumulación rápida de las plaquetas circulantes siempre que sea posible. Aunque hay reportes de casos anecdóticos que han descrito un beneficio potencial de la trombocitaféresis en las trombocitosis secundarias, la justificación no se ha definido ni se ha comprobado su eficacia.

Notas técnicas

Cada procedimiento disminuye el conteo de plaquetas de 30 a 60%. Un catéter venoso central puede ser necesario si se van a realizar varios tratamientos o para un tratamiento a largo plazo. El cociente entre la sangre entera: anticoagulante debe ser 1:6–12; debe evitarse la heparina para prevenir la aglutinación ex vivo de plaquetas. Los métodos de trombocitaféresis normalmente difieren de la plaquetaféresis de donantes; por lo tanto, las recomendaciones del fabricante así como los reportes publicados deberán considerarse detenidamente antes de iniciar el procedimiento.

Volumen tratado: 1,5 – 2 TBV

Frecuencia: diaria o como se indique para alcanzar/mantener el objetivo

Líquido de reemplazo: solución salina

Duración y suspensión/número de procedimientos

Con el tromboembolismo agudo o hemorragia, el objetivo es normalizar las plaquetas y el mantenimiento de un conteo normal hasta que el tratamiento citorreductor surta su efecto. El objetivo para la profilaxis de pacientes de riesgo alto que están embarazados, o que se someterán a una cirugía o pos esplenectomía se debe determinar caso por caso (por ejemplo, considerar la historia de trombosis o hemorragia con un conteo de plaquetas específico). Si no hay una historia clínica informativa, un conteo de plaquetas de $600 \times 10^9/L$ o menos puede ser suficiente.

Referencias [929, 1124–1130, 1132, 1352–1371]

* Hasta el 19 de octubre, 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos trombocitosis, trombocitopenia esencial, policitemia vera, plaquetaféresis, trombocitaféresis, aféresis, trastorno mieloproliferativo, neoplasia mieloproliferativa para reportes publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA, ASOCIADA A FÁRMACOS

Incidencia:	Condición	Procedimiento	Recomendación	Categoría
Clopidogrel/Ticlopidina: .001% a 0,0625%; Ciclosporina / Tacrolimus: rara; Gemcitabina: .015% a 1.4%; Mitomicina 2–15%; Quinina: rara	Ticlopidina	TPE	Grado 2B	I
	Clopidogrel	TPE	Grado 1B	III
	Ciclosporina/ Tacrolimus	TPE	Grado 2C	III
	Gemcitabina	TPE	Grado 2C	IV
	Quinina	TPE	Grado 2C	IV

# de pacientes reportados*: >300	ECA	CT	CS	CR
Ticlopidina/Clopidogrel	0	0	4(152)	5(5)
Cyclosporine/Tacrolimus+	0	0	6(90)	7(7)
Gemcitabina	0	0	3(39)	9(11)
Bevacizumab	0	0	1(6)	2(2)
Quinina	0	0	3(32)	8(8)

*Se avalúa de forma agregada ya que con frecuencia se prescriben conjuntamente o en planes de tratamiento alternados

Descripción de la enfermedad

La microangiopatía trombótica (TMA) se refiere a los resultados histopatológicos de microtrombos arteriolenares asociados a edema de la íntima y necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos. Una variedad de fármacos se han asociado con la activación plaquetaria y los microtrombos intravasculares ya sea confirmado por biopsia o correlacionados con los resultados clínicos de anemia hemolítica microangiopática (MAHA) con esquistocitos y trombocitopenia. La presencia de disfunción renal, cambios en el estado mental y fiebre son variables dependiendo del fármaco asociado. La deficiencia grave (< 10%) de ADAMTS13 e inhibidores de su actividad se han documentado en TMA asociada a ticlopidina. No se ha asociado con clopidogrel-TMA, sugiriendo que puede haber distintos mecanismos para la TMA de estos dos fármacos relacionados a las drogas de tienopiridina. La mayoría de los casos de clopidogrel tiene involucramiento renal leve y involucramiento hematológico marcado. Con frecuencia, en el TMA asociado a ciclosporina/tacrolimus los casos reportados no tienen manifestaciones sistémicas. Los pacientes con cáncer pueden desarrollar TMA por (1) quimioterapia [mitomicina, cisplatino, bleomicina, 5-FU, gemcitabina]. La FDA tiene una advertencia de riesgo para mitomicina y gemcitabina y (2) antineoplásicos específicos [inmunotoxinas, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la tirosina quinasa]. La TMA también se ha asociado con neoplasias y trasplante de CMH. En la TMA asociada a la quinina, se han documentado anticuerpos dependientes de quinina dirigidos a las glicoproteínas de las plaquetas, así como a los granulocitos, linfocitos y células endoteliales.

Manejo/tratamiento actual

El manejo inicial de TMA asociada a fármacos involucra característicamente una interrupción inmediata del fármaco implicado o en algunas situaciones, reducción de la dosis cuando la interrupción no es una opción médica. Cuidados de apoyo y otras intervenciones específicas además de la TPE reportados para fármacos específicos incluyen: Gemcitabina-diálisis, antihipertensivos, corticoesteroides; Ciclosporina / Tacrolimus - cambio a diferentes medicamentos inmunosupresores; y quinina-corticosteroides, agentes antiplaquetarios. Bevacizumab - discontinuar fármaco, sustituirlo por esteroides, ciclofosfamida u otros agentes.

Justificación para la aféresis terapéutica

El uso de la TPE para TMA se basa en una extrapolación de su efectividad para la PTT idiopática. Cuando se miden los niveles plasmáticos de ADAMTS13, no se ha demostrado deficiencia grave o inhibidores para muchos productos farmacéuticos asociados con TMA; para la ticlopidina, sin embargo, la actividad se disminuye significativamente en el momento del inicio de la TMA, con inhibidores. No todos los pacientes con TMA asociada a fármacos tienen manifestaciones hematológicas. Los mecanismos alternativos propuestos incluyen autoinmunidad, anticuerpos fármaco-dependientes y toxicidad endotelial. Por lo tanto, una justificación terapéutica para TPE es difícil de definir, un hecho que probablemente se refleja en la heterogeneidad de los resultados clínicos reportados. Además de las diferencias patogénicas con respecto a la PTT idiopática, pueden existir variables que confunden incluyendo la presencia y progresión de condiciones médicas preexistentes tales como neoplasias, insuficiencia renal o hipertensión. Cuando los pacientes se presentan con MAHA y trombocitopenia con otros datos clínicos y de laboratorio consistentes con PTT, la TPE se ha aplicado de manera variable para el manejo de TMA asociada a fármacos. Sin embargo, el mecanismo del beneficio potencial es desconocido y podría incluir remover el fármaco del plasma o sus metabolitos fijados a proteínas. Cuando se

considera la TPE para TMA asociada a fármacos, los beneficios potenciales deben ser evaluados conjuntamente con los riesgos conocidos de la TPE, el recibir productos sanguíneos y el acceso vascular.

Información específica de los fármacos:

Ticlopidina: Fármaco más común asociado con TMA en las bases de datos de seguridad de la FDA. La ticlopidina se usa menos debido a que provoca agranulocitosis. Los pacientes se presentan 2 o más semanas después de la exposición inicial, tienen una mejor supervivencia (84% vs 38%, $P < 0.05$) con TPE; al presentarse < 2 semanas después de iniciar el fármaco, la supervivencia con TPE o sin TPE fue similar (77% vs. 78%). La presencia de actividad gravemente deficiente de ADAMTS13 ($< 10\%$) con autoanticuerpos similares a PTT idiopática, se puede relacionar con la respuesta general de estos pacientes a TPE.

Clopidogrel: Los pacientes se presentan dentro de las 2 semanas de comenzar el tratamiento y no tienen actividad deficiente o inhibidores de ADAMTS13. (*Zakarija*). Se ha reportado que sólo el 50% de los pacientes responden a TPE. Los casos de clopidogrel pueden requerir hasta 30 TPE antes de que se vea mejoría clínica.

Ciclosporina/Tacrolimus: La respuesta a la TPE ha sido impredecible incluso con una duración prolongada de la TPE. En un reporte de casos documentado con el inhibidor de ADAMTS13 y una actividad deprimida (17%), la TPE se asoció con mejoría.

Gemcitabina: Nucleósido análogo aprobado para neoplasias avanzadas. Incidencia de SUH atípico es 1 a 2%. Generalmente los niveles de ADAMTS13 son normales. Una revisión de la literatura reportó que de 26 pacientes no tratados con TPE, 56% se recuperaron del TMA; de 18 pacientes tratados con TPE, 30% se recuperaron. Sin embargo, el grupo que recibió TPE parecía estar más enfermo y tenía mayor probabilidad de recibir diálisis. Se puede considerar usar rituximab si la TPE no resulta rápidamente efectiva.

Bevacizumab: El añadir la proteína monoclonal anti-VEGF a los esquemas de quimioterapia mejoró las tasas de supervivencia para el cáncer de mama, pulmón y colon. Se usa como agente único para el cáncer de células renales e intraocularmente para la neovascularización coroidea. La TMA resulta de una reducción local de VEGF dentro del riñón. No se asoció con ADAMTS13 baja. Un reporte (*Eremina*) describe a seis pacientes con cáncer tratados que desarrollaron TMA. Un paciente recibió cinco TPE y se estabilizó su función renal. Se encontró un caso de TMA debido a ranizumab intravítreo para la degeneración macular (*Pelle*).

Quinina: Puede presentar clínicamente con MAHA y trombocitopenia; Sin embargo, el papel de la TPE es cuestionable puesto que los anticuerpos están dirigidos a otros componentes y no a ADAMTS13. (*Park*) En una serie de casos controlados de TPE donde se comparó TMA por quinina con PTT no asociada a quinina, la mortalidad fue de 21% versus 41%, respectivamente, y el desarrollo de insuficiencia renal crónica fue de 57% versus 16%. En series de casos no controlados, la mortalidad fue de 0% con los pacientes tratados con TPE que no abandonaron el seguimiento.

Notas técnicas

La estrategia específica de líquido de reemplazo con TPE y su frecuencia no se describen en la mayoría de los reportes de casos publicados. El patrón de la respuesta por conteo de plaquetas, parámetros hematológicos y de laboratorio y los signos clínicos puede variar y es incompleto en comparación con los pacientes sometidos a TPE por PTT idiopática. Por lo demás, aplican consideraciones de procedimientos similares a la TPE para PTT.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: todos los días o cada dos días

Líquido de reemplazo: Plasma, plasma crioprecipitado eliminado

Duración y suspensión/número de procedimientos

El uso de TPE para TMA asociada a fármacos generalmente se realiza diariamente hasta la recuperación de los parámetros hematológicos y luego se discontinúa o se reduce gradualmente, de forma similar al tratamiento para PTT idiopática. El objetivo terapéutico puede ser difícil de determinar o lograr debido a las morbilidades que confunden a causa de la enfermedad subyacente u otros factores aún no reconocidos. No se ha definido la duración de la respuesta ni la frecuencia de las recaídas. Debe evitarse la exposición al fármaco asociado.

Referencias [1372–1429]

* De febrero de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos microangiopatía trombótica o HUS o PTT y plasmaféresis o recambio de plasma y el fármaco respectivo: gemcitabina, quinina, ciclosporina, tacrolimus, ticlopidina, clopidogrel, tienopiridina para reportes publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA AL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE

Incidencia: Acumulado en un año 13% (no mieloablativa) versus 15% (dosis alta); Prevalencia: 10 – 25%	Condición Refractaria	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2C	Categoría III
# de pacientes reportados*: >300	ECA 0	CT 0	CS 23 (345)	CR 6 (6)

Descripción de la enfermedad

La microangiopatía trombótica (TMA) se refiere a la aparición histopatológica de microtrombos arteriolares asociados a edema de la íntima y necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos. Una variedad de condiciones y fármacos pueden activar las plaquetas causando su depósito intravascular así como microtrombos lo cual resulta en los rasgos clinicopatológicos característicos de la TMA: MAHA y trombocitopenia. La TMA después del trasplante HSC alogénico (también llamado asociado a trasplante [TA]-TMA) parece estar provocada principalmente por mecanismos de lesión de las células endoteliales, incluyendo dosis altas de quimioterapia de acondicionamiento, irradiación, GVHD, mTOR, fármacos inhibidores de la calcineurina (usados para prevenir y tratar la GVHD) e infecciones. Las células endoteliales dañadas y apoptóticas generan micropartículas, liberan VWF e inducen la adhesión y agregación plaquetaria así como un estado procoagulante. A diferencia de lo que sucede con la PTT idiopática, el nivel de proteasa plasmática del ADAMTS13 no presenta deficiencias graves ni la actividad del inhibidor a ADAMTS13 es detectable. La incidencia de TA-TMA varía en base a los criterios de diagnóstico y los factores de riesgo asociados a trasplantes. La tasa de incidencia en estudios previos varió de 0,5 – 63.6%; sin embargo, las tasas de los estudios más recientes van de 3% – 15%. Una revisión reciente (*Willems*) reportó una incidencia acumulada de 1 año del 13% en un contexto no mieloablativo frente al 15% en el contexto de dosis alta. En estudios retrospectivos más grande se reportó una prevalencia del 7.5% (*Laskin*). Los factores de riesgo asociados con la TA-TMA incluyen los esquemas de acondicionamiento con dosis altas, GVHD agudo, sexo femenino, edad avanzada, infecciones activas, los trasplantes de donantes no emparentados y una combinación de mTOR y fármacos inhibidores de calcineurina. Los riñones son el principal órgano blanco de la TA-TMA. Es común que las pruebas de función renal estén elevadas y la insuficiencia renal es una característica de pronóstico pobre. Los criterios diagnósticos requieren la presencia de MAHA (con LDH elevada o haptoglobina baja) con o sin trombocitopenia inexplicable, disfunción renal y/o neurológica. Debido a que MAHA puede deberse a otras causas y fármacos, los criterios publicados para el diagnóstico de TA-TMA tienen relativamente poca sensibilidad. La TA-TMA puede ocurrir dentro de las primeras semanas después de un trasplante o como una complicación tardía (hasta 8 meses). La TA-TMA tiene un pronóstico pobre. El rango de la tasa de mortalidad va de 44 a 90%, incluyendo a aquellos pacientes que responden a las intervenciones, debido a la insuficiencia renal, isquemia cardíaca o cerebral, hemorragias y complicaciones de GVHD concurrentes y/o infecciones.

Manejo/tratamiento actual

El manejo inicial de TA-TMA involucra la reducción o interrupción de fármacos inhibidores de mTOR y calcineurina (especialmente si se utilizan en combinación) junto con un tratamiento agresivo de la GVHD subyacente e infecciones. No hay estudios clínicos aleatorios que hayan abordado la eficacia de la TPE para TA-TMA. En series de casos se han reportado tasas de respuesta global con TPE (generalmente después del retiro del fármaco) que van desde el 0–72%, pero con respuestas parciales frecuentes, recaídas y hasta un 15% de eventos adversos debidos al procedimiento. Un estudio reciente de 63 pacientes se observaron respuestas a TPE sólo entre los pacientes que también respondieron al tratamiento de la GVHD o infecciones, sugiriendo que la plasmaféresis sola no revierte la fisiopatología de la TMA. Una revisión sistemática de casos publicados hasta el año 2004 por George et. al observó una tasa de mortalidad de 82% entre 176 pacientes con TA-TMA que recibieron TPE comparado con 50% de mortalidad entre los 101 pacientes no tratados con TPE. De forma similar, las tasas de mortalidad acumulada altas se citaron por la Comisión de Toxicidad de la Red de Estudios Clínicos de Sangre y Trasplante de Médula (*Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, BMT CTN*) en una declaración de consenso de 2005 que recomienda la TPE pero no la considera un estándar de cuidado para la TA-TMA. Debido a que algunos pacientes parecen responder a la TPE, una prueba con plasmaféresis podría considerarse como tratamiento de rescate para pacientes seleccionados con TA-TMA persistente y progresiva a pesar de la resolución de las infecciones y GVHD. Otras opciones de tratamiento de salvamento, basadas en reportes anecdóticos, pueden incluir daclizumab, defibrotide y rituximab.

Justificación para la aféresis terapéutica

El uso de TPE para TA-TMA se basa en la extrapolación de su efectividad para la PTT idiopática. Sin embargo, numerosos estudios han confirmado que los niveles de plasmáticos de ADAMTS13 no están reducidos significativamente ni los inhibidores ADAMTS13 son detectables en pacientes con TA-TMA. Por lo tanto, una justificación terapéutica no está definida ni es consistente con una eficacia clínica incierta.

Notas técnicas

La TPE para los pacientes con TA-TMA con frecuencia se complica con trombocitopenia, anemia y las comorbilidades relacionadas con GVHD e infecciones, incluyendo sangrado e hipotensión. Por lo tanto, el patrón de las plaquetas y las respuestas de LDH pueden ser variables e incompletas en comparación con los pacientes sometidos a TPE para PTT idiopática. Por lo demás, consideraciones de procedimiento similares a la TPE para PTT se aplican al manejo de la TPE en TA-TMA.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria, o según lo indicado para el manejo crónico

Líquido de reemplazo: Plasma, plasma crioprecipitado eliminado

Duración y suspensión/número de procedimientos

En los casos de TA-TMA, la TPE generalmente se realiza diariamente hasta lograr una respuesta y luego se discontinúa o se reduce gradualmente, al igual que el tratamiento para la PTT idiopática. El objetivo terapéutico puede ser difícil de determinar debido a que el conteo de plaquetas y los niveles de LDH podrían estar afectados por un injerto incompleto y complicaciones postrasplante. Debido a que otros trastornos y fármacos administrados postrasplante pueden estar causando MAHA, la persistencia aislada de esquistocitos en el frotis de sangre periférica, sin otras manifestaciones clínicas de TMA, puede que no amerita la discontinuación del tratamiento.

Referencias [1430–1448]

* Hasta el 15 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos microangiopatía trombótica, trasplante de células madre, TMA asociada a trasplante, microangiopatía asociada a trasplante en reportes publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

PURPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

Incidencia: 0,37/100.000/año (EEUU)	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 1A	Categoría I
# de pacientes reportados*: >300			
	ECA 7 (301)	CT 2 (133)	CS 26 (980)
			CR 46 (83)

Descripción de la enfermedad

La PTT es una enfermedad trombótica sistémica que afecta principalmente los vasos pequeños. Cuando se le describió inicialmente, la PTT se definió por una péntada de hallazgos clínicos: trombocitopenia, MAHA (glóbulos rojos fragmentados del frotis de sangre y LDH elevada), cambios en el estado mental, insuficiencia renal y fiebre. En la práctica actual, sin embargo, los hallazgos clínicos de trombocitopenia inexplicable y MAHA son suficientes para hacer el diagnóstico de PTT. El tratamiento generalmente se inicia de forma "urgente y empírica", es decir, usualmente dentro de las 4 h de la presentación, después de que otras causas de microangiopatía trombótica sistémica (TMA) tal como CID, hipertensión maligna grave, HUS y TMA postrasplante se han considerado improbables y se hace un diagnóstico clínico provisional de PTT. Recientemente se encontró que la PTT se asocia con una deficiencia grave (< 5%) de actividad enzimática de ADAMTS13 en plasma (una desintegrina y metaloproteinasa con un tipo de trombospondina motivo 1, miembro 13), que es responsable de mantener la distribución normal de multímeros del VWF al excisionar multímeros ultra grandes liberados del endotelio. En siete estudios previos, la deficiencia grave de ADAMTS13 se documentó en un 100% de los pacientes con PTT idiopática. En comparación, una deficiencia grave se identificó en el 37–83% de los pacientes en cinco otros estudios, destacando la fiabilidad variable de este parámetro como un criterio diagnóstico. La presencia de un autoanticuerpo identificado en la mayoría de los pacientes con PTT idiopática adquirida y deficiencia grave de ADAMTS13 sugiere un trastorno autoinmune adquirido. La IgG4 es la subclase más común del IgG anti-ADAMTS13 y parece estar relacionada con la recurrencia de la enfermedad. La PTT congénita se asocia a mutaciones somáticas que resultan en una función de ADAMTS13 gravemente deficiente. La deficiencia de ADAMTS13 parece ser un paso de aproximación importante a la fisiopatología de la PTT congénita e idiopática adquirida; sin embargo, el rol de los exámenes de laboratorio para medir la actividad de la proteasa los niveles del anticuerpo anti-ADAMTS13 en la toma de decisiones médicas para el diagnóstico de PTT aún está en fase evolutiva. Así mismo, los criterios diagnósticos para distinguir la PTT del HUS (caracterizado por TMA, trombocitopenia e insuficiencia renal) aún no son definitivos. **En este momento, la PTT sigue teniendo un diagnóstico exclusivamente clínico.** El curso puede ser largo y con recaídas. Debido a que la PTT es potencialmente mortal si no se trata, debería haber un umbral bajo para tratar una supuesta PTT. El embarazo, enfermedades del tejido conectivo, medicamentos, infecciones, cáncer y trasplantes están asociados con síndromes de PTT, HUS y TMA (ver hojas informativas sobre Síndrome urémico hemolítico atípico; síndrome urémico hemolítico, asociado a infección; TMA asociada a fármacos y TMA asociada a HSCT).

Manejo/tratamiento actual

La TPE ha disminuído la mortalidad total de la PTT idiopática desde absolutamente fatal a < 10%. La TPE debe iniciarse de urgencia una vez que se diagnostica la PTT. Si la TPE no está inmediatamente disponible, se pueden administrar infusiones de plasma hasta que pueda iniciarse la TPE. Se han utilizado tanto plasma como plasma pobre en crioprecipitado (con menos VWF) como fluido de reemplazo para la TPE, observándose resultados similares en los pacientes. Los corticosteroides se utilizan a menudo como adyuvante a 1mg/kg/día; sin embargo, no se ha realizado ningún estudio definitivo para probar su eficacia. En la actualidad el rituximab se usa con frecuencia para tratar la PTT refractaria o recidivante y estudios recientes han descrito la incorporación de rituximab como agente coadyuvante con la TPE inicial. Puesto que el rituximab se fija inmediatamente a los linfocitos portadores de CD20, un intervalo de 18 – 24 h entre la infusión y la TPE se ha utilizado en la práctica. Otros adyuvantes incluyen ciclosporina, azatioprina, vincristina y otros agentes inmunosupresores. La esplenectomía se usó en el pasado. Aunque el conteo de plaquetas puede ser muy bajo, los pacientes con PTT tienen una tendencia trombótica en lugar de hemorrágica. El sangrado, de estar presente, generalmente se limita a la piel y las membranas mucosas. Las plaquetas no se deben transfundir sin una indicación clínica tal como una hemorragia intracraneal. Debido a que la PTT congénita se caracteriza por una deficiencia constitutiva de la actividad del ADAMTS13 sin un inhibidor, se han usado infusiones de plasma simple (10-15 mL/kg) o crioprecipitado (que contiene ADAMTS13) o concentrados derivados de plasma que contienen el VWF (usados para tratar la enfermedad de von Willebrand).

Justificación para la aféresis terapéutica

La TPE con recambio de plasma ha mejorado significativamente los resultados clínicos de los pacientes. Ninguna otra intervención ha tenido un impacto tan significativo en el tratamiento de la PTT idiopática adquirida. Una hipótesis es que la TPE remueve los autoanticuerpos anti-ADAMTS13, mientras restablece la actividad de la proteasa ADAMTS 13. Sin embargo, el curso clínico no siempre se correlaciona con la actividad plasmática de ADAMTS13 ni con los niveles de ADAMTS13 o su inhibidor.

Notas técnicas

La transfusión de glóbulos rojos, cuando es médicamente necesaria, puede administrarse de urgencia junto con la TPE. La respuesta clínica con mejoría del estatus mental precede usualmente la recuperación del conteo de plaquetas y la normalización de la LDH. El número promedio de procedimientos de TPE para establecer la recuperación hematológica es de 7 a 8 días. El patrón de respuesta plaquetaria es variable y el conteo de plaquetas puede fluctuar durante el tratamiento. Las reacciones alérgicas y al citrato son más frecuentes debido a que se requieren grandes volúmenes de plasma. Ya que el plasma tiene citrato como anticoagulante, ACD-A se puede usar en una proporción más alta para minimizar las reacciones al citrato, especialmente en trombocitopenia moderada a grave. Los niveles de fibrinógeno pueden disminuir después de procedimientos seriados de TPE usando como reemplazo plasma pobre en crioprecipitado. En pacientes con reacciones alérgicas graves a las proteínas plasmáticas o con un suministro limitado de plasma con compatibilidad ABO, la porción inicial del reemplazo se puede sustituir por albúmina (50%). La albúmina sola, sin embargo, nunca ha demostrado eficacia.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria

Líquido de reemplazo: Plasma, plasma pobre en crioprecipitado

Duración y suspensión/número de procedimientos:

Generalmente la TPE se realiza todos los días hasta que el conteo de plaquetas esté por encima de $150 \times 10^9/L$ y la LDH esté casi normal durante 2 a 3 días consecutivos. El papel de la reducción gradual de TPE durante un tiempo más largo no ha sido estudiado prospectivamente pero se utiliza con frecuencia. La persistencia de esquistocitos solos en el frotis de sangre periférica, en ausencia de otras características clínicas de PTT, no impide discontinuar el tratamiento.

Referencias [1449–1470]

* Hasta el 11 de enero de 2013 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos PTT, recambio plasmático, plasmaféresis y rituximab para reportes publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

TORMENTA TIROIDEA

Incidencia: Rara	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2C	Categoría III
# de pacientes reportados*: < 100	ECA 0	CT 0	CS 4 (23)
			CR 20 (25)

Descripción de la enfermedad

La tormenta de la tiroides o hipertiroidismo acelerado es una manifestación extrema de la tirotoxicosis. Esta complicación rara pero grave se produce usualmente en la enfermedad de Graves y es menos frecuente en el contexto del bocio multinodular tóxico. Los síntomas generalmente se precipitan por infección, trauma, emergencias quirúrgicas u operaciones electivas y menos comúnmente, en la tiroiditis posradiación, cetoacidosis diabética, toxemia del embarazo, o parto. Se postula que la liberación de citoquinas y las respuestas inmunológicas causadas por estas condiciones desencadenan la crisis hipertiroides. La tormenta tiroidea inducida por amiodarona es más prevalente en las zonas geográficas con deficiencias de yodo. Las crisis generalmente son repentinas en pacientes con hipertiroidismo preexistente, tratados parcialmente o nunca.

Burch y Wartofsky crearon un sistema de puntuación para ayudar a estandarizar el diagnóstico

de la tormenta tiroidea usando los siguientes parámetros: temperatura corporal, involucreamiento del SNC, disfunción GI-hepática, frecuencia cardíaca y presencia o ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva y/o fibrilación auricular. La gravedad de los síntomas se correlaciona con el número de puntos, para un máximo total de 140 puntos. Una puntuación de 25-44 se considera alto riesgo de una tormenta inminente y un puntaje mayor de 45 es diagnóstico de tormenta tiroidea. En general, el cuadro clínico presenta hipermetabolismo severo. La fiebre está casi siempre presente y puede ser > 104 °F con sudoración profusa. La taquicardia marcada y las arritmias pueden acompañarse de edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva. El paciente cursa con temblor y desasosiego; puede sobrevenir el delirio o la psicosis franca. Las náuseas, vómitos y dolor abdominal pueden ocurrir temprano en el curso. A medida que el trastorno progresa, se desarrolla apatía, estupor y coma y pueden desarrollarse hipotensión. Si no se reconoce, la condición puede ser mortal. Sin embargo, la mortalidad es de 10-30% incluso con tratamiento. Este cuadro clínico en un paciente con una historia de tirotoxicosis preexistente o con bocio, exoftalmos o ambos, es suficiente para establecer el diagnóstico y el tratamiento de emergencia no debería esperar la confirmación del laboratorio. Los niveles séricos de hormona tiroidea en la tormenta tiroidea no son necesariamente más altos que durante la tirotoxicosis sin complicaciones graves. Sin embargo, el paciente ya no puede adaptarse al estrés metabólico. Por lo tanto, no existe una concentración sérica de T3 o T4 que discrimine entre una tirotoxicosis grave y la tormenta tiroidea. Es prudente considerar el último y tratar al paciente agresivamente en lugar de esperar hasta que el paciente cumpla todos los criterios objetivos para la tormenta tiroidea.

Manejo/tratamiento actual

Los pacientes con tormenta tiroidea deben ser monitoreados durante las fases iniciales del tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. Su manejo incluye medicamentos para detener la síntesis (propiltiouracilo y metimazol) liberación (yodo) y efectos periféricos de las hormonas tiroideas (betabloqueadores como el propranolol) así como la hipertermia (paracetamol) o hipotensión (hidrocortisona). Si existe un evento precipitante, también debe ser tratado simultáneamente. El orden de tratamiento es muy importante. El propiltiouracilo (fármaco preferido) debe iniciarse antes del yodo para prevenir la estimulación de una producción mayor de hormona tiroidea que podría suceder si el yodo se diera inicialmente. Dependiendo del estado clínico del paciente, los dos agentes se pueden administrar con 30 a 60 minutos de diferencia. Dosis altas de un agente antitiroideo (300 a 400 mg de propiltiouracilo cada 4-6 h) se administran por vía oral, por sonda gástrica, o de ser necesario, por el recto. El propiltiouracilo es preferible al metimazol porque tiene la acción adicional de inhibir la generación periférica de T3 a partir de T4 en los tejidos periféricos y en la propia tiroides. Una parte vital del manejo es el control de las manifestaciones cardiovasculares de la tormenta tiroidea. La taquicardia sinusal, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca congestiva son hallazgos comunes que pueden ocurrir solos o en combinación. Usualmente se requieren dosis relativamente altas (más de 160 mg diarios) de propranolol por el rápido metabolismo del fármaco y posiblemente debido a un mayor número de receptores beta-adrenérgicos cardíacos.

Justificación para la aféresis terapéutica

Existen varios agentes alternativos que están reservados para los pacientes con tormenta tiroidea cuando los tratamientos de primera línea que se han señalado anteriormente fallan o no se pueden utilizar debido a la toxicidad. La TPE está entre ellos, aunque una variedad de fármacos deben intentarse primero. La TPE es una opción cuando se produce deterioro

clínico a pesar del uso de tratamientos de primera y/o segunda línea. Ya que una porción de T3 y T4 se fija firmemente a las proteínas plasmáticas, la TPE debería, en teoría, reducir eficientemente sus niveles circulantes. Aunque la literatura contiene reportes contradictorios, la mayoría de los pacientes tuvo una disminución en las concentraciones de la hormona. En un reporte, la TPE aumentó la eliminación de T4 total aproximadamente 30 veces en comparación con el tratamiento médico estándar. Este efecto era dependiente del nivel sérico de la T4, sugiriendo que la TPE es más efectiva entre más temprano se realiza. En pacientes con tirotoxicosis asociada a amiodarona, la TPE también se ha utilizado para reducir la concentración plasmática del fármaco, que tiene una vida media de meses en pacientes que reciben tratamiento crónico. En esta condición la TPE está particularmente indicada para pacientes que no tienen una enfermedad tiroidea subyacente y desarrollan una tiroiditis destructiva inducida por fármacos. El beneficio terapéutico de la TPE también puede ser un resultado de la remoción de las sustancias potenciales de la tormenta tiroidea tales como autoanticuerpos (enfermedad de Graves), catecolaminas (liberadas por el sistema simpático) y citocinas. En casos raros, la TPE se puede utilizar para que el paciente esté eutiroideo antes de la tiroidectomía.

Notas técnicas

El plasma como líquido de reemplazo tiene la ventaja de aumentar la concentración de tiroglobulina que puede fijarse a la hormona tiroidea libre.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: diaria o cada 2 ó 3 días

Líquido de reemplazo: Plasma, albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

La TPE debe continuarse hasta que se observe mejoría clínica.

Referencias [1471–1487]

* Hasta el 05 de julio de 2012 mediante PubMed y revistas publicadas en inglés mediante la búsqueda de los términos tirotoxicosis, tormenta tiroidea, hipertiroidismo, TPE y plasmaféresis. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

Incidencia: 1–7/1.000.000/año	Condición Refractaria	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 2B	Categoría III
# de pacientes reportados*: < 100	ECA 0	CT 0	CS 11 (83)	CR 2 (2)

Descripción de la enfermedad

El Síndrome de Stevens - Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), también llamado síndrome de Lyell, son reacciones idiosincrásicas graves siendo los medicamentos el desencadenante más común. Se caracterizan por lesiones mucocutáneas que producen necrosis y descamación de la epidermis. Estas entidades no deben confundirse con el eritema multiforme que se caracteriza por distintivas lesiones tipo blanco en la piel y que con frecuencia se asocian a una infección (especialmente de herpes simple). La clasificación del SJS y TEN está determinada principalmente por la severidad y el porcentaje de superficie corporal involucrada. El SJS es la condición menos grave, en la cual la piel se limita a una descamación de < 10% del área de superficie corporal (ASC) mientras que las membranas mucosas están afectadas en >90% de los pacientes. TEN involucra una descamación de > 30% del ASC con casi 100% de participación de las membranas mucosas. En el síndrome de superposición SJS/TEN, los pacientes tienen > 10% del ASC involucrada pero < 30%. La exposición al fármaco causante usualmente precede la aparición de los síntomas 1 a 3 semanas en casos relacionados con medicamentos.

Tras la exposición, los síntomas pueden reaparecer en tan temprano como 48 h. Típicamente hay un pródromo de fiebre y síntomas gripales. En las primeras etapas de la enfermedad, el dolor de la piel puede ser prominente y fuera de proporción con los hallazgos clínicos. La distribución de las lesiones de la piel es simétrica y comienza en la cara y el pecho antes de extenderse a otras áreas. Se forman vesículas y bulas y la piel comienza a descamarse dentro de unos días. El desprendimiento de la piel progresa rápidamente durante unos días y generalmente se estabiliza luego. Se han descrito casos fulminantes de TEN altamente resistente al tratamiento. La anemia y linfopenia son comunes en TEN. La neutropenia se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes de TEN y se correlaciona con un pronóstico pobre. La hepatitis franca puede verse en una minoría de pacientes. El SJS/TEN causa morbilidad significativa y la recuperación plena típicamente requiere 2 ó 3 semanas. La biopsia de la piel muestra infiltrado inflamatorio perivascular mononuclear compuesto principalmente de linfocitos T en las primeras etapas. En presentaciones graves, se observa el desprendimiento epidérmico completo con separación por encima de la membrana basal, e infiltrado inflamatorio mínimo. La mortalidad en SJS es de 1-3%, mientras que la mortalidad puede variar significativamente en TEN y en algunas series de casos se documenta una mortalidad tan alta como el 50%.

Manejo/tratamiento actual

Para SJS/TEN inducido por medicamentos, el medicamento causal se debe retirar inmediatamente. El retraso en retirar el fármaco causal y fármacos con vida media larga se asocian con un peor pronóstico. Un sistema de puntuación pronóstico (SCORTEN) basado en variables clínica y de laboratorio fácilmente medibles se ha validado para su uso en los días uno a tres de hospitalización por TEN. Los cuidados médicos de apoyo son el pilar del tratamiento e incluyen cuidado de las lesiones de la piel, manejo hidroelectrolítico, soporte nutricional, y atención oftalmológica, manejo de la temperatura, la analgesia adecuada y tratamiento de las infecciones. Las pérdidas de líquidos y electrolitos pueden ocurrir debido a las lesiones mucocutáneas extensas. Los pacientes SJS/TEN corren un alto riesgo de infección y la sepsis es una causa importante de muerte en estos pacientes. Es importante tomar cultivos agresivamente así como precauciones estériles para minimizar el riesgo. Más allá de los cuidados de apoyo, no hay tratamientos universalmente aceptados para esta enfermedad. Los glucocorticoides, ciclosporina e IgIV se han utilizado en el tratamiento pero no se han realizado estudios controlados que puedan ayudar a evaluar la eficacia de estos agentes en TEN, y todavía se discute su utilidad en este contexto.

Justificación para la aféresis terapéutica

La patogenia de SJS/TEN no se comprende del todo. Se han propuesto una serie de factores de riesgo que incluyen genéticos (ciertos tipos HLA; acetiladores lentos), infecciones virales y enfermedades inmunológicas. Los mecanismos propuestos implican a la granulinsina (una proteína secretada por las células citotóxicas T y NK), apoptosis de los queratinocitos mediada por el ligando fas/fas, perforina, especies reactivas de oxígeno y TNF-alfa en la mediación de la muerte de los queratinocitos. La remoción de la toxina, tal como un fármaco o el metabolito de un fármaco, u otros mediadores de la citotoxicidad de los queratinocitos (discutido anteriormente) se proponen como fundamento para el tratamiento con TPE. Numerosas series de casos han utilizado TPE en este contexto en casos graves de TEN refractario

junto con el tratamiento estándar. Los protocolos para el uso TPE han variado. Todas excepto una serie de casos han sugerido que TPE ha sido eficaz.

Los resultados que se han monitoreado incluyen la mortalidad, sepsis, necesidad de ventilación mecánica, duración de la estancia hospitalaria y tiempo de reepitelización. Es un reto poder realizar una evaluación rigurosa de la eficacia TPE en TEN dada la naturaleza retrospectiva de estos estudios, la heterogeneidad en la condición del paciente en el momento de la iniciación de la TPE, el número de tratamientos de TPE utilizados, y diferentes medicamentos concurrentes que estaban recibiendo estos pacientes y la variedad en la gravedad de la enfermedad. La TPE no se ha utilizado en pacientes con SJS.

Notas técnicas

Aunque la mayoría de los reportes ha utilizado la TPE para tratar TEN refractario, algunos grupos de Japón también han utilizado DFPP, el cual no está disponible en Estados Unidos.

Volumen tratado: 1 – 1,5 PV

Frecuencia: todos los días o cada dos días

Líquido de reemplazo: Plasma, albumina

Los resultados de seguimiento han incluido la mortalidad, sepsis, necesidad de ventilación mecánica, duración de la estancia hospitalaria y tiempo de reepitelización. Dado el carácter retrospectivo de estos estudios, heterogeneidad en condición de paciente en el momento de la iniciación de la TPE, el número de tratamientos utilizados, diferentes medicamentos concurrentes administrados a estos pacientes y variaciones en la severidad de la enfermedad, una rigurosa evaluación de la eficacia de la TPE es un reto. TPE no se ha utilizado en pacientes con SJS.

Notas técnicas

Mientras que la mayoría de los reportes ha utilizado TPE para tratar TEN refractario, algunos grupos de Japón también han utilizado DFPP, que no está disponible en Estados Unidos.

Duración y suspensión/número de procedimientos

El número de tratamientos de TPE varía considerablemente de 1 a > 5 procedimientos y la discontinuación está determinada por la mejoría clínica (con mayor frecuencia la cicatrización y reepitelización de la piel)

Referencias [1488–1506]

* Hasta el 10 de octubre de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Lyell, plasmaféresis y recambio plasmático para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON ANTICUERPOS CONTRA LOS CANALES DE POTASIO CON ENTRADA DE VOLTAJE

Incidencia: Rara	Procedimiento		Recomendación	Categoría
	TPE		Grado 1C	II
# de pacientes reportados*: < 100	ECA	CT	CS	CR
	0	0	5 (28)	22 (24)

Descripción de la enfermedad

Las enfermedades relacionadas con anticuerpos contra los canales de potasio con entrada de voltaje (VGKC) también conocida como encefalitis límbica, neuromiotonía y síndrome de Morvan. Las VGKC pertenecen a una familia de canales de potasio con entrada de voltaje “*shaker-like*”. Estas proteínas de membrana están constituidas por tetrámeros (generalmente hetero-tetrámeros de diferentes subtipos). Las VGKC se expresan por una amplia gama de células, pero son más importantes en el control de la excitabilidad de las membranas en el sistema nervioso. Existen varios subtipos de VGKC: las que fijan las dendrotoxinas (es decir, Kv1.1, Kv1.2 y Kv1.6) son las que tienen la mayor probabilidad de ser el blanco de autoanticuerpos. Se reportó la presencia de autoanticuerpos VGKC, que inicialmente eran considerados paraneoplásicos, en una amplia variedad de presentaciones neurológicas agudas y subagudas incluyendo deterioro cognitivo, convulsiones, disautonomía, mioclono, disomnia, disfunción de los nervios periféricos, disfunción extrapiramidal, disfunción de los nervios del tallo cerebral y craneales y el síndrome de sobresalto nervioso, así como en algunos pacientes con condiciones neoplásicas (carcinomas, adenomas, timoma y malignidades hematológicas). Este último grupo constituye una minoría de los pacientes con autoanticuerpos VGKC. Existen tres condiciones neurológicas que se han asociado fuertemente con la presencia de autoanticuerpos VGKC e incluyen encefalitis límbica (LE), neuromiotonía adquirida (NMT) y síndrome de Morvan (MVS). La LE se caracteriza por un deterioro de la memoria reciente, alucinaciones, disturbios del comportamiento, convulsiones y alteraciones del sueño. La neuromiotonía se define por activación espontánea de las neuronas periféricas que produce rigidez, dificultad en la relajación muscular y fasciculaciones. En ambas condiciones, los hombres están afectados predominantemente. La presentación inicial tiende a ocurrir en la quinta década para NMT y 6 ta o 7 ma década de la vida en LE. Finalmente, el MVS se presenta con disfunción autonómica además de los síntomas que se observan en LE y NMT. El pronóstico a largo plazo varía de pobre hasta la remisión espontánea (que se ha observado en muy pocos casos).

Manejo/tratamiento actual

Una amplia gama de presentaciones clínicas hacen que el diagnóstico diferencial sea complejo y muchos pacientes sufren de un reconocimiento tardío de estas condiciones (de meses a años). Además, la asociación con una enfermedad neoplásica en algunos de los pacientes complica los exámenes de laboratorio y el diagnóstico final. Desde el descubrimiento de los anticuerpos VGKC, algunas condiciones, anteriormente consideradas sólo para tratamiento empírico, recibieron una explicación razonable de la patogenia en base a la interacción de los autoanticuerpos con receptor VGKC en la membrana celular en el sistema nervioso central y periférico. Teniendo en cuenta el componente autoinmune como la causa principal de LE, NMT y MVS, se han utilizado diferentes inmunoterapias que incluyen esteroides, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetil, IgIV y TPE además de tratamiento sintomático (por ejemplo, medicamentos anticonvulsivantes).

Justificación para la aféresis terapéutica

Hay una justificación clara para el uso de la TPE en esta condición autoinmune. En múltiples reportes de casos se ha demostrado que los anticuerpos de VGKC disminuyen con la TPE, y esto se asocia con mejoría clínica. Wong et al reportaron en un estudio prospectivo de etiqueta abierta un protocolo de inmunoterapia que consistía de metilprednisolona intravenosa (1 g/día durante 3 días), TPE (50 mL/kg; 5 tratamientos durante 7 a 10 días normalmente después de completar la metilprednisolona intravenosa pero ocasionalmente usados simultáneamente), seguido de IgIV (2 g/kg durante 5 días) y tratamiento de mantenimiento con prednisolona oral (1 mg/kg). Al usar este esquema en 9 pacientes (los tres primeros pacientes también recibieron MMF a 2 g/día) se reportó mejoría en todos los pacientes tratados con remisión clínica que iba desde 4 hasta 40 meses y remisión de los cambios en la IRM. La mejoría clínica se acompañó de una disminución significativa de los niveles de VGKC. Vincent et al reportaron dos análisis retrospectivos de 10 pacientes con LE en dos centros. La TPE se administró en 7 pacientes en conjunto con esteroides e inmunoglobulina intravenosa. La tasa de respuesta global para los pacientes que recibieron TPE fue de 86%, con 57% reportando mejoría definitiva y 29% reportando mejoría leve. Se observó que la administración temprana de esteroides se asociaba con una disminución más rápida en los títulos de anticuerpos. Jaben et al reportaron haber identificado retrospectivamente a cinco pacientes con

síntomas neurológicos y anticuerpos VGKC tratados con TPE. Hubo una respuesta clínica duradera en un 60% de estos pacientes. Estos datos sugieren que hay un efecto beneficioso y, posiblemente sinérgico, de la TPE en el contexto de estas condiciones neurológicas.

Notas técnicas

Algunos investigadores (ver arriba) sugieren que el uso de 50 mL/kg de plasmaféresis, sin embargo, no existen datos sólidos que apoyen este volumen. Los pacientes que presentan convulsiones deben protegerse adecuadamente contra autolesiones si la actividad convulsiva ocurre durante la ejecución del procedimiento de aféresis. En algunos de los pacientes, debido a la pérdida de memoria y otros síntomas neuropsiquiátricos, es difícil obtener una buena historia clínica y puede ser útil la participación de miembros de la familia en la evaluación de la respuesta al tratamiento además de evaluación formal. Estos pacientes también pueden exhibir estallidos emocionales y físicos, por lo tanto puede ser necesario que el personal tome precauciones adicionales hasta que el paciente reaccione al medio ambiente y el tratamiento se establezca.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: todos los días

Líquido de reemplazo: albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

Se recomiendan de cinco a siete procedimientos de TPE dentro de un periodo de 7-14 días. Se sugiere la evaluación de los niveles de anticuerpos VGKC después de la serie de tratamientos para evaluar su respuesta. Se ha demostrado que el nivel de anticuerpos se correlaciona con la severidad de los síntomas. La respuesta al tratamiento podría retrasarse, de manera que más de siete tratamientos generalmente no se recomiendan.

Referencias [1507–1536]

* Hasta el 10 de enero de 2013 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos los anticuerpos de los canales de potasio con entrada de voltaje, encefalitis límbica, neuromiotonia adquirida, síndrome de Morvan, plasmaféresis, recambio plasmático o aféresis en artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

ENFERMEDAD DE WILSON

Incidencia: 3/100.000	Condición Fulminante	Procedimiento TPE	Recomendación Grado 1C	Categoría I
# de pacientes reportados*: < 100	ECA 0	CT 0	CS 0	CR 17 (18)

Descripción de la enfermedad

Este es un trastorno genético autosómico recesivo, del gen *ATP7B*, una proteína ATPasa tipo p transportadora de cobre que se expresa principalmente en los hepatocitos. La deficiencia de la proteína ATP7B altera la excreción biliar de cobre, dando lugar a una acumulación de cobre en el hígado, cerebro, córnea y riñón. La incorporación de cobre a la ceruloplasmina también se deteriora. Los pacientes con la enfermedad de Wilson pueden presentar manifestaciones hematológicas, neurológicas o hepáticas debido a la liberación de cobre a la circulación de los hepatocitos que mueren. La enfermedad se presenta más comúnmente entre las edades de 5 a 35 años. La presentación es variable dependiendo de la edad. En lactantes y niños se manifiesta como depósitos silenciosos de cobre en el hígado, en los adolescentes se presenta más como una enfermedad hepática, mientras que los adultos presentan síntomas neurológicos. El espectro de la enfermedad hepática incluye anomalías asintomáticas en las pruebas de función hepática, hepatitis, cirrosis y fallo hepático agudo. Los síntomas neurológicos incluyen parkinsonismo en la mayoría de los casos, distonía, y síntomas cerebelosos y piramidales. Una historia de disturbios del comportamiento está presente en la mitad de los pacientes con enfermedad neurológica. La aparición del anillo de Kayser-Fleischer (depósitos de cobre en el reborde externo de la córnea) y prueba de antiglobulina directa (DAT) negativa para la anemia hemolítica son relativamente comunes. La hemólisis parece deberse principalmente a estrés oxidativo inducido por cobre a las vías enzimáticas de los glóbulos rojos y daños a su membrana. Las tasas de mortalidad son altas cuando hay falla hepática fulminante y se acompaña de crisis hemolíticas. No existen pruebas de laboratorio que sean diagnósticas pero los resultados sugestivos incluyen ceruloplasmina sérica baja, aumento en la excreción de cobre en orina de 24 h, y cobre sérico elevado. El "estándar de oro" para el diagnóstico sigue siendo la biopsia hepática con un incremento de contenido de cobre en el parénquima hepático. Más recientemente, existe una prueba genética molecular disponible.

Manejo/tratamiento actual

La detección temprana lleva a un inicio del tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad y revertir los hallazgos patológicos de estar presentes los mismos, además de tamizaje a los parientes de primer grado de consanguinidad. Se recomiendan dietas bajas en cobre. El acetato de zinc estimula la metalotioneína. Esta proteína en las células de la mucosa intestinal reduce la absorción de cobre dietético así como el cobre en la circulación enterohepática. El zinc ha demostrado eficacia para esta enfermedad y usualmente no es tóxico. Para los pacientes con hepatitis o cirrosis, pero sin evidencia de descompensación hepática ni síntomas neurológicos o psiquiátricos, es el tratamiento de elección. El zinc también es la primera opción para el tratamiento de mantenimiento y en pacientes presintomáticos, pediátricos y embarazadas. Todos los pacientes asintomáticos se deben tratar profilácticamente, puesto que la enfermedad tiene una penetrancia de casi 100%. La excreción urinaria puede aumentarse con tratamiento de quelación con penicilamina o trientina. La penicilamina solía ser el principal agente quelante de cobre; sin embargo, sus pleno efecto puede tardar meses en ocurrir, y en la actualidad desempeña un papel menor debido a su toxicidad. Si se administra penicilamina, siempre se debe acompañar por 25 mg/d de piridoxina. La trientina es un quelante menos tóxico y puede reemplazar la penicilamina cuando está indicado un quelante. Los quelantes pueden utilizarse como agentes temporales para tratar la enorme liberación de cobre al torrente sanguíneo en la falla hepática fulminante con falla renal; sin embargo una remoción sustancial no se logra sino hasta por lo menos 1 a 3 meses. Se han utilizado otros métodos para reducir la carga de cobre en un intento a estabilizar a los pacientes. Estos métodos incluyen hemofiltración, diálisis de albúmina y el sistema molecular de recirculación de adsorbentes (MARS). El trasplante hepático es potencialmente curativo y el principal tratamiento para los pacientes con insuficiencia hepática fulminante. La gravedad se calcula usando la puntuación pronóstica que se basa en una combinación de valores del laboratorio, más comúnmente la bilirrubina sérica, la aspartato transferasa sérica (AST) y estatus de coagulación (PT/INR). El trasplante de hígado revierte la mayoría de las manifestaciones clínicas y bioquímicas patológicas de la enfermedad a pocos meses. Para el tratamiento neurológico inicial, el tetratiomolibdato surgió como el fármaco de elección debido a su rápida acción, preservación de la función neurológica y baja toxicidad. Deben evitarse la penicilamina y el trientino ya que a menudo empeoran la enfermedad neurológica si se usan como tratamiento inicial. El tratamiento anticúprico es de por vida. En el futuro podría usarse el tratamiento genético y el trasplante de hepatocitos que sólo se han probado en modelos animales hasta la fecha.

Justificación para la aféresis terapéutica

La insuficiencia hepática fulminante debido a la enfermedad de Wilson se acompaña característicamente de una anemia hemolítica grave con DAT negativo y falla multiorgánica con un deterioro clínico rápido (crisis de Wilson) y casi siempre es fatal si no se realiza un trasplante de hígado. Sin embargo, los donantes de órganos para el trasplante hepático no siempre están disponibles y los tratamientos provisionales deben orientarse a tratar la liberación de cantidades masivas de cobre a la circulación. En este escenario, la TPE puede ser beneficiosa ya que puede remover gran cantidad de cobre rápidamente. Una disminución del cobre sérico podría disminuir la hemólisis, prevenir la progresión de la insuficiencia renal y ofrece estabilización clínica. Un promedio de 20 mg de cobre se puede remover de la circulación con un tratamiento de TPE. Así pues, en la mayoría de los casos reportados, la TPE se usó como un puente antes del trasplante de hígado. Curiosamente, en un reciente reporte de casos, el uso exitoso de la TPE eliminó la necesidad de trasplante urgente. Adicionalmente, la disponibilidad generalizada de la TPE comparada con MARS u otra tecnología equivalente hace que sea una opción de tratamiento más razonable.

Notas técnicas

El reemplazo del plasma del paciente con plasma fresco congelado ofrece factores de coagulación adicionales y corrige rápidamente la coagulopatía. También es posible combinar plasma y albúmina. El uso de la albúmina sola empeora la coagulopatía.

Volumen tratado: 1 – 1,5 TPV

Frecuencia: todos los días o cada dos días

Líquido de reemplazo: Plasma, albúmina

Duración y suspensión/número de procedimientos

La reducción del cobre sérico en la mayoría los reportes de casos se alcanza rápidamente y se mantiene después de los dos primeros tratamientos. Sin embargo, una TPE diaria puede ser beneficiosa si el paciente tiene insuficiencia hepática aguda con coagulopatía hasta que se lleva a cabo el trasplante hepático. Las pruebas de laboratorio específicas para la enfermedad, por ejemplo, el cobre sérico y la excreción de cobre en orina de 24 h, no son pruebas de rutina y por lo tanto no son útiles para guiar la efectividad y la frecuencia del tratamiento. En la mayoría de los casos se debe usar el buen juicio en base a los parámetros clínicos y las pruebas de rutina, es decir, que mejore la encefalopatía, se controle la hemólisis, disminuyan las anormalidades en las pruebas de función hepática, etc.

Referencias: [1537–1543]

* Hasta el 22 de abril de 2012 usando PubMed y MeSH para hacer una búsqueda de los términos enfermedad de Wilson y TPE, plasmaféresis para artículos publicados en inglés. Se buscaron las referencias de los artículos identificados para estudios y casos adicionales.

INTRODUCTION

1. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the American Society of Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83–177.
2. 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.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ Clin Res Ed* 2008;336:924–926.
4. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schunemann H, Levy MM, Kunz R, Norris S, Bion J. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ Clin Res Ed* 2008;337:a744.
5. Bassler D, Busse JW, Karanicolas PJ, Guyatt GH. Evidence-based medicine targets the individual patient. Part 2: guides and tools for individual decision-making. *ACP J Club* 2008;149:1–2.
6. Bassler D, Busse JW, Karanicolas PJ, Guyatt GH. Evidence based medicine targets the individual patient. Part 1: how clinicians can use study results to determine optimal individual care. *ACP J Club* 2008;148:2.
7. Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Hill S, Jaeschke R, Liberati A, Magrini N, Mason J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW, Jr. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005;5:25.
8. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129:174–181.
9. McLeod BC. An approach to evidence-based therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2002;17:124–132.
10. McLeod B, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, editors. *Apheresis: Principles and Practice*. Bethesda, MD: AABB Press; 2010.

ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS

11. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003;79:11–17.
12. Kaynar L, Altuntas F, Aydogdu I, Turgut B, Kocyigit I, Hacıoglu SK, İsmailogullari S, Turgut N, Erkurt MA, Sari I, Öztekin M, Solmaz M, Eser B, Ersoy AO, Unal A, Cetin M. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci* 2008;38: 109–115.
13. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodrigues M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143–146.

14. Khurana DS, Melvin JJ, Kothare SV, Valencia I, Hardison HH, Yum S, Faerber EN, Legido A. Acute disseminated encephalomyelitis in children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. *Pediatrics* 2005;116:431–436.
15. Lin CH, Jeng JS, Yip PK. Plasmapheresis in acute disseminated encephalomyelitis. *J Clin Apher* 2004;19:154–159.
16. Llufríu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Rfo J, Vallès M, Lozano M, Castellà MD, Calabia J, Horga A, Graus F, Montalban X, Saiz A. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73:949–53.
17. Menge T, Kieseier BC, Nessler S, Hemmer B, Hartung HP, Stuve O. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol* 2007;20:247–254.
18. Murthy JM. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol India* 2002;50:238–243.
19. Ramachandra Nair R, Rafeequ M, Girija AS. Plasmapheresis in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Indian Pediatr* 2005;42:479–482.
20. Schwartz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis. A follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001;56:1313–1318.
21. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Abe R, Nakamura S, Hattori N, Hirano S, Hattori T, Hirasawa H. A case report of plasmapheresis in the treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Ther Apher Dial* 2008;12:401–405.
22. Sonnerville R, Klein IF, Wolff M. Update on investigation and management of postinfectious encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2010;23:300–304.
23. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68(suppl 2): S23–S36.
24. Tselis A. Acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001;3:537–542.

ACUTE INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY (GULLAIN-BARRE SYNDROME)

25. Assessment of plasmapheresis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;47:840–843.
26. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. The Guillain-Barre syndrome Study Group. *Neurology* 1985;35:1096–1104.
27. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Lancet* 1997;349:225–230.
28. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. NIH Consensus Development. *JAMA* 1986;256:1333–1337.
29. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: role of replacement fluids. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1987;22: 753–761.
30. Agrawal S, Peake D, Whitehouse WP. Management of children with Guillain-Barre syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92:161–168.

31. Arakawa H, Yuhara Y, Todokoro M, Kato M, Mochizuki H, Tokuyama K, Kunimoto F, Morikawa A. Immunoabsorption therapy for a child with Guillain-Barre syndrome subsequent to Mycoplasma infection: a case study. *Brain Dev* 2005;27:431–433.
32. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76:294–300.
33. Dada MA, Kaplan AA. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barre syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement. *Ther Apher Dial* 2004;8:409–412.
34. Falk JA, Cordova FC, Popescu A, Tatarian G, Criner GJ. Treatment of Guillain-Barre síndrome induced by cyclosporine in a lung transplant patient. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:140–143.
35. Fisher TB, Stevens JE. Rehabilitation of a marathon runner with Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Phys Ther* 2008;32:203–209.
36. Furiya Y, Hirano M, Kusunoki S, Ueda M, Sugie K, Nishi-waki T, Ueno S. Complete recovery of an aged patient with Guillain-Barre syndrome associated with multiple IgM antiganglioside antibodies. *Muscle Nerve* 2008;38:1630–1633.
37. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002063.
38. Lee MC, Campbell R, Born C. Guillain-Barre syndrome after failed pelvic fracture fixation. *J Trauma* 2009;67:E132–E135.
39. Marn Pernat A, Buturovic-Ponikvar J, Svirgelj V, Ponikvar R. Guillain-Barre syndrome treated by membrane plasma exchange and/or immunoabsorption. *Ther Apher Dial* 2009;13:310–313.
40. McGillicuddy DC, Walker O, Shapiro NI, Edlow JA. Guillain-Barre syndrome in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2006;47:390–393.
41. Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, Malter JS, Waclawik AJ. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010;12:55–61.
42. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;78:1009–1015.
43. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD001798.
44. Szczeklik W, Jankowski M, Wegrzyn W, Krolkowski W, Zwolinska G, Mitka I, Seczynska B, Nizankowski R. Acute respiratory failure in patients with Guillain-Barré syndrome and myasthenic crisis treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:239–242.
45. Tripp A. Acute transverse myelitis and Guillain-Barré overlap syndrome following influenza infection. *CNS Spectr* 2008;13:744–746.
46. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:2294–2304.
47. Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apher* 2000;15:74–128.
48. Winters JL, Brown D, Hazard E, Chainani A, Andrzejewski C, Jr. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *BMC Health Serv Res* 2011;11:101.
49. van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1123–1129.

ACUTE LIVER FAILURE

50. Adham M. Extracorporeal liver support: waiting for the deciding vote. *Asaio J* 2003;49:621–632.
51. Akdogan M, Camci C, Gurakar A, Gilcher R, Alamian S, Wright H, Nour B, Sebastian A. The effect of total plasma exchange on fulminant hepatic failure. *J Clin Apher* 2006;21:96–99.
52. Carithers RL Jr. Liver transplantation. *American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Transpl* 2000;6:122–135.
53. Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1217–1223.
54. De Silvestro G, Marson P, Brandolese R, Pittoni G, Ongaro G. A single institution's experience (1982–1999) with plasmaexchange therapy in patients with fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 2000;23:454–461.
55. Demetriou AA, Brown RS Jr., Busutil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, Am Esch JS II, Lerut J, Nyberg SL, Salizzoni M, Fagan EA, de Hemptinne B, Broelsch CE, Muraca M, Salmeron JM, Rabkin JM, Metselaar HJ, Pratt D, De La Mata M, McChesney LP, Everson GT, Lavin PT, Stevens AC, Pitkin Z, Solomon BA. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660–667; discussion 667–670.
56. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G, Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res* 2008;38:646–657.
57. Horikoshi Y, Itoh H, Kikuchi S, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Mori A, Uemoto S. Successful living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure that manifested immediately after cesarean delivery. *ASAIO J* 2012;58:174–176.
58. Huang YK, Tan DM, Xie YT, Fan XG, Huang Y, Liu ZB, Li SL. Randomized controlled study of plasma exchange combined with molecular adsorbent re-circulating system for the treatment of liver failure complicated with hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 2012;59:1323–1326.
59. Inoue K, Watanabe T, Maruoka N, Kuroki Y, Takahashi H, Yoshida M. Japanese-style intensive medical care improves prognosis for acute liver failure and the perioperative management of liver transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:4109–4112.
60. Mao WL, Chen Y, Chen YM, Li LJ. Changes of serum cytokine levels in patients with acute on chronic liver failure

- treated by plasma exchange. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:551–555.
61. Mao WL, Lou YF, Ye B, Lin S, Chen YM, Chen Y. Changes in peripheral CD4⁺CD25^(high) regulatory T cells in the acute-on-chronic liver failure patients with plasma exchange treatment. *Inflammation* 2012;35:436–444.
 62. McLaughlin BE, Tosone CM, Custer LM, Mullan C. Overview of extracorporeal liver support systems and clinical results. *Ann NY Acad Sci* 1999;875:310–325.
 63. Naruse K. Artificial liver support: future aspects. *J Artif Organs* 2005;8:71–76.
 64. Nevens F, Laleman W. Artificial liver support devices as treatment option for liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:17–26.
 65. Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 1):65–71.
 66. Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K, Kitamura N, Hirano T. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* 2001;29:1386–1392.
 67. Schaefer B, Schaefer F, Engelmann G, Meyburg J, Heckert KH, Zorn M, Schmitt CP. Comparison of Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) dialysis with combined plasma exchange and haemodialysis in children with acute liver failure. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3633–3639.
 68. Singer AL, Olthoff KM, Kim H, Rand E, Zamir G, Shaked A. Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Ann Surg* 2001;234:418–424.
 69. Vanholder R, del Canizo JF, Sauer IM, Stegmayr B. The European artificial organ scene: present status. *Artif Organs* 2005;29:498–506.
 70. Winters JL, Pineda AA, McLeod BC, Grima KM. Therapeutic apheresis in renal and metabolic diseases. *J Clin Apher* 2000; 15:53–73.
- AGE RELATED MACULAR DEGENERATION, DRY**
71. Blaha M, Rencova E, Studnicka J, Blaha V, Maly J, Cyprianou G, Langrova H. Cascade filtration in the therapy of the dry form of age-related macular degeneration. *Ther Apher Dial* 2009;33:453–454.
 72. Brunner R, Widder RA, Walter P, Borberg H, Oette K. Change in hemorrheological and biochemical parameters following membrane differential filtration. *Int J Org* 1995;18:794–798.
 73. Brunner R, Widder RA, Fischer RA, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Heumann K, Borberg H. Clinical efficacy of haemorheological treatment using plasma exchange, selective adsorption, and membrane differential filtration in maculopathy, retinal vein occlusion and uveal effusion syndrome. *Transfus Sci* 1996;17:493–498.
 74. Brunner R, Widder RA, Walter P, Luke C, Godehardt E, Bartz-Schmidt KU, Heimann K, Borberg H. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration A randomized trial. *Retina* 2000;20:483–491.
 75. Fell A, Wahls W, Fassbender C, Klingel R, Engelmann K. Effect of rheopheresis on visual function in patients with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:S181.
 76. Fell AJ, Engelmann K, Richard G, Fassbender C, Wahls W, Klingel R. Rheopherese ein systemischer Therapieansatz für die altersabhängige Makuladegeneration (AMD)? *Ophthalmologie* 2002;99:780–784.
 77. Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Erdtracht B, Berrouschot J. Rheopheresis: Rheologic, functional, and structural aspects. *Ther Apher* 2000;4:348–357.
 78. Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Gohlen B. Clinical studies to implement rheopheresis for age-related macular degeneration guided by evidence-based-medicine. *Transfus Apher Sci* 2003;29:71–84.
 79. Klingel R, Fassbender C, Heibges A, Koch F, Nasemann J, Engelmann K, Carl T, Meinke M, Erdtracht B. RheoNet registry analysis of rheopheresis for microcirculatory disorders with a focus on age-related macular degeneration. *Ther Apher Dial* 2010;14:276–286.
 80. Koss MJ, Kurz P, Tsobanelis T, Lehmacher W, Fassbender C, Klingel R, Koch FHJ. Prospective, randomized, controlled clinical study evaluating the efficacy of rheopheresis for dry age-related macular degeneration. *Graefers Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1297–1306.
 81. Lotery A, Trump D. Progress in defining the molecular biology of age related macular degeneration. *Hum Genet* 2007; 122:219–236.
 82. Luke C, Widder RA, Walter P, Brunner R, Kirchoff B, Borberg H. The effect of membrane differential filtration on the colloid osmotic pressure in patients with age-related macular degeneration: significance to visual function? *Ther Apher Dial* 2003;7:263–268.
 83. Moshfeghi DM, Blumenkranz MS. Role of genetic factors and inflammation in age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:269–275.
 84. Multicenter Investigation of Rheopheresis for AMD (MIRA-1) Study Group and Pulido JS. Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: interim analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:85–108.
 85. Pulido JS, Winters JL, Boyer D. Preliminary analysis of the final multicenter investigation of rheopheresis for age related macular degeneration (AMD) trial (MIRA-1) results. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:221–231.
 86. Pulido J, Sanders D, Winters JL, Klingel R. Clinical outcomes and mechanism of action for rheopheresis treatment of age-related macular degeneration (AMD). *J Clin Apher* 2005; 20:185–194.
 87. Rencova E, Blaha M, Studnicka J, Blazek M, Blaha V, Dusova J, Maly J, Kyprianou G, Vasatko T, Langrova H. Haemorheopheresis could block the progression of the dry form of age-related macular degeneration with soft drusen to the neovascular form. *Acta Ophthalmologica* 2011;89:463–471.
 88. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:583–587.
 89. Soudavar F, Widder RA, Brunner R, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Borberg H, Heimann K. Changes of retinal haemodynamics after elimination of high molecular weight proteins and lipids in patients with age-related macular

degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39: S386.

90. Swartz M, Rabetoy G. Treatment of non-exudative age-related macular degeneration using membrane differential filtration apheresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40: S319.
91. Widder RA, Brunner R, Engels B, Borberg H, Oette K. Changes of hemorheological and biochemical parameters after plasma perfusion using a tryptophan-polyvinyl alcohol adsorber leading to clinical improvement in patients suffering from maculopathy. *Blood Purif* 1998;16:15–21.
92. Widder RA, Farvili E, Reis RGJ, Luke C, Walter P, Kirchhof B, Borberg H, Brunner R. The treatment of age-related macular degeneration (ARMD) with extracorporeal treatment procedures: A follow-up of four years. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2906.
93. Widder RA, Luke C, Walter P. Long-term treatment of age-related macular degeneration with extracorporeal apheresis. *Ophthalmologie* 2000;97:S172.
94. Yeah JH, Cheng CK, Chiu HC. A case report of double-filtration plasmapheresis for the treatment of age-related macular degeneration. *Ther Apher Dial* 2008;12:500–504.

AMYLOIDOSIS, SYSTEMIC

95. Barker B, Altuntas F, Paranjape G, Sarode R. Presurgical plasma exchange is ineffective in correcting amyloid associated factor X deficiency. *J Clin Apher* 2004;19:208–210.
96. Drew MJ. Plasmapheresis in the dysproteinemias. *Ther Apher* 2002;6:45–52.
97. Katayama I, Sawada Y, Yokozeki H, Nishioka K, Akiba T. Successful treatment of systemic amyloidosis by combination chemotherapy and plasmapheresis. Effect on plasma IL6 and serum amyloid protein A. *Int J Dermatol* 1994;33:672–673.
98. Mahmood A, Sodano D, Dash A, Weinstein R. Therapeutic plasma exchange performed in tandem. *J Clin Apher* 2006;21:100–104.
99. Merlini G, Seldin dC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011;29:1924–1933. with hemodialysis for patients with M-protein disorders.
100. Siami G, Siami FS. Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenström's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher* 1999;3:8–19.
101. Vernier I, Pourrat JP, Mignon-Conte MA, Hemery M, Dueymes JM, Conte JJ. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with amyloidosis: efficacy of plasma exchange. *J Clin Apher* 1987;3:226–229.

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

102. Kelemen J, Hedlund W, Orlin JB, Berkman EM, Munsat TL. Plasmapheresis with immunosuppression in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1983;40:752–753.
103. Monstad I, Dale I, Petlund CF, Sjaastad D. Plasma exchange in motoneuron disease. A controlled study. *J Neurol* 1979;221:59–66.
104. Silani V, Scarlato G, Valli G, Marconi M. Plasma exchange ineffective in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1980;37:511–513.

ANCA-ASSOCIATED RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS (GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS; WEGENER'S GRANULOMATOSIS)

105. de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Noel LH, Ferrario F, Waldherr R, Hagen EC, Bruijn JA, Bajema IM. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-Associated vasculitis: a prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2264–2274.
106. de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Noel L-H, Ferrario F, Waldherr R, Bruijn JA, Bajema IM, Hagen EC; for the European Vasculitis Study Group (EUVAS): Chances for renal recovery for dialysis-dependent ANCA associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2189–2197.
107. Di Maria MV, Hollister R, Kaufman J. Case report: severe microscopic polyangiitis successfully treated with extracorporeal membrane oxygenation and immunosuppression in a pediatric patient. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:740–742.
108. Frasca GM, Soverini ML, Falaschini A, Tampieri E, Vangelista A, Stefoni S. Plasma exchange treatment improves prognosis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis: a case-control study in 26 patients from a single center. *Ther Apher Dial* 2003;7: 540–546.
109. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002;39:42–47.
110. Hsieh HS, Chang CF, Yang AH, Kuo HL, Yang WC, Lin CC. Antineutrophil cytoplasmic antibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis associated with rheumatoid arthritis: An unusual case report. *Nephrology (Carlton)* 2003;8:243–247.
111. Iwatani H, Uzu T, Kakihara M, Nakayama Y, Kanasaki K, Yamato M, Hirai Y, Umimoto K, Yamauchi A. A case of Wegener's granulomatosis with pulmonary bleeding successfully treated with double filtration plasmapheresis (DFPP). *Clin Exp Nephrol* 2004;8:369–374.
112. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63:1164–1177.
113. Kaplan AA. Apheresis for renal disease. *Ther Apher* 2001; 5:134–141.
114. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange for the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Ther Apher* 1997;1:255–259.
115. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1149–1153.
116. Little MA, Pusey CD. Rapidly progressive glomerulonephritis: current and evolving treatment strategies. *J Nephrol* 2004;17(Suppl 8):S10–19.
117. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310–317.

118. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180–2188.
119. Kitazawa K, Akizawa T. Lupus nephritis associated with positive MPO-ANCA in a patient with underlying autoimmune hemolytic anemia. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:393–397.
120. Kitaura K, Miyagawa T, Asano K, Oouchi S, Miki T, Fujisawa T, Ishida K. Mixed connective tissue disease associated with MPO-ANCA-positive polyangiitis. *Intern Med* 2006;45:1177–1182.
121. Klemmer PJ, Chalermksukkrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1149.
122. Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310–317.
123. Nguyen T, Martin MK, Indrikovs AJ. Plasmapheresis for diffuse alveolar hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and review of the literature. *J Clin Apher* 2005;20:230–234.
124. Stegmayr BG, Almroth G, Berlin G, Fehrman I, Kurkus J, Norda R, Olander R, Sterner G, Thysell H, Wikstrom B, Wiren JE. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int J Artif Organs* 1999;22:81–87.
125. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;57:566.
126. Yamagata K, Hirayama K, Mase K, Yamaguchi N, Kobayashi M, Takahashi H, Koyama A. Apheresis for MPO-ANCA associated RPGN-indications and efficacy: lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. *J Clin Apher* 2005;20:244–251.
127. Zauner I, Bach D, Braun N, Kramer BK, Funfstuck R, Helmchen U, Schollmeyer P, Bohler J. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:28–35.
- significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:219–227.
131. Kotanko P, Pusey CD, Levy JB. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation. *Transplantation* 1997;63:1045.
132. Laczika K, Knapp S, Derfler K, Soleiman A, Herl WH, Druml W. Immunoadsorption in Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000;36:392–395.
133. Lazor R, Bigay-Game L, Cottin V, Cadranet J, Decaux O, Fellrath JM, Cordier JF. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine* 2007;86:181–193.
134. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033–1042.
135. Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003;64:1535–1550.
136. Simpson IJ, Doak PB, Williams LC, Blacklock HA, Hill RS, Teague CA, Herdson PB, Wilson CB. Plasma exchange in Goodpasture's syndrome. *Am J Nephrol* 1982;2:301–311.
137. Walker RG, Scheinkestel C, Becker GJ, Owen JE, Dowling JP, Kincaid-Smith P. Clinical and morphological aspects of the management of crescentic anti-glomerular basement membrane antibody (anti-GBM) nephritis/Goodpasture's syndrome. *Q J Med* 1985;54:75–89.

APLASTIC ANEMIA, ACQUIRED PURE RED CELL APLASIA

ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE DISEASE (GOODPASTURE'S SYNDROME)

128. Cameron JS. Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 1982;34:237.
129. Hajime N, Michiko A, Atsunori K, Tatsuo K, Yuko N, Naoki O, Katsuhiko S. A case report of efficiency of double filtration plasmapheresis in treatment of Goodpasture's syndrome. *Ther Apher Dial* 2009;13:373–377.
130. Johnson JP, Moore J, Jr., Austin HA, III, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic
138. Berlin G, Liedén G. Long-term remission of pure red cell aplasia after plasma exchange and lymphocytapheresis. *Scand J Haematol* 1986;36:121–122.
139. Choi BG, Yoo WH. Successful treatment of pure red cell aplasia with plasmapheresis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J* 2002;43:274–278.
140. Curlew K, Pillai E, Mudie K, Western R, Hutchins C, Durrant S, Kennedy GA. Outcomes after major or bidirectional ABO-mismatched allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation after pretransplant isoagglutinin reduction with donor-type secretor plasma with or without plasma exchange. *Transfusion* 2012;52:291–297.
141. Freund LG, Hippe E, Strandgaard S, Pelus LM, Erslev AJ. Complete remission in pure red cell aplasia after plasmapheresis. *Scand J Haematol* 1985;35:315–318.
142. Helbig G, Stella-Holowiecka B, Wonjar J, Krawczyk M, Krzemien S, Wojciechowska-Sadus M, Markiewicz M, Wylezol I, Kopera M, Holowiecki J. Pure red cell aplasia following major and bi-directional ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation: recovery of donor-derived erythropoiesis after long-term treatment using different therapeutic strategies. *Ann Hematol* 2007;86:677–683.
143. Hunter C, Jacobs P, Richards J. Complete remission of idiopathic pure red cell aplasia. Case reports. *S Afr Med J* 1981;60:68–69.
144. Kiss JE. Therapeutic plasma exchange in hematologic diseases and dysproteinemias. In: McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, editors. *Apheresis: Principles and Practice*, 3rd ed. Bethesda, MD: AABB press. 2010. pp 331–332.
145. Messner HA, Fauser AA, Curtis JE, Dotten D. Control of antibody-mediated pure red-cell aplasia by plasmapheresis. *N Engl J Med* 1981;304:1334–1338.

146. Ohta S, Yokoyama H, Ise T, Takasawa K, Wada T, Nakao S, Matsuda T, Kobayashi K. Apheresis therapy for prolonged red cell aplasia after major ABO-mismatched bone marrow transplantation. *Intern Med* 1997;36:487–491.
147. Or R, Naparstek E, Mani N, Slavin S. Treatment of pure red-cell aplasia following major ABO-mismatched T-cell-depleted bone marrow transplantation. Two case reports with successful response to plasmapheresis. *Transpl Int* 1991;4:99–102.
148. Ramage JK, Hale A, Gane E, Cohen B, Boyle M, Mufti G, Williams R. Parvovirus B19-Induced red cell aplasia treated with plasmapheresis and immunoglobulin. *Lancet* 1994;343:667–668.
149. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:249–259.
150. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2012;120:1185–1196.
151. Stussi G, Halter J, Bucheli E, Vali PV, Sebach L, Gmür J, Gratwohl A, Schanz U, Passweg JR, Seebach JD. Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation reduction of host anti-donor isoagglutinins. *Haematologica* 2009;94:239–248.
152. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, Kruger A, Eckardt KU, Macdougall IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet* 2004;363:1768–1771.
153. Verholen F, Stadler M, Helg C, Chalandon Y. Resistant pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation with major ABO mismatch treated by escalating dose donor leukocyte infusion. *Eur J Haematol* 2004;73:441–446.
154. Worel N, Greinix HT, Scheinder B, Kutz M, Rabitsch W, Knobl P, Reiter E, Derfler K, Fischer G, Hinterberger W, Hocker P, Kalhs P. Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion* 2000;40:543–550.
155. Young NS, Klein HG, Griffith P, Nienhuis AW. A trial of immunotherapy in aplastic anemia and pure red cell aplasia. *J Clin Apher* 1983;1:95–103.
156. Zhu KE, Li JP, Zhang T, Zhong J, Chen J. Clinical features and risk factors of pure red cell aplasia following major ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology* 2007;12:117–121.
159. Carson KR, Beckwith LG, Mehta J. Successful treatment of IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia with bortezomib. *Blood* 2010;115:915.
160. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258–271.
161. Janvier D, Lam Y, Galicier L, Bierling P. A new cold autoagglutinin specificity: the third external loop of band 3. *Transfusion* 2010;50:47–52.
162. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42:131–136.
163. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116:1831–1838.
164. McLeod BC. Evidence based therapeutic apheresis in autoimmune and other hemolytic anemias. *Current Opin Hematol* 2007;14:647–654.
165. Petz LD. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Curr Opin Hematol* 2001;8:411–416.
166. Powers A, Silberstein LE. Autoimmune hemolytic anemia. In: Hoffman R, Benz EJJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology, Basic Principles and Practice*. Philadelphia, PA: Elsevier. 2009. pp 645–657.
167. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, Ghanima W, Shammam FV, Tjønnfjord GE. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004;103:2925–2928.
168. Rosse WF. Autoimmune hemolytic anemia. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, editors. *Blood: Principles and Practice of Hematology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins. 2002. pp 1859–1885.
169. Roth A, Hattmann A, Rother RP, Dürsen U, Philipp T. Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. *Blood* 2009;113:3885–3886.
170. Ruivard M, Tournilhac O, Montel S, Fouilhoux AC, Quainon F, Lenat A, Travade P, Philippe P. Plasma exchanges do not increase red blood cell transfusion efficiency in severe autoimmune hemolytic anemia: a retrospective case-control study. *J Clin Apher* 2006;21:202–206.
171. Semple JW, Freedman J. Autoimmune pathogenesis and autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42:122–130.
172. von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. *Ther Apher Dial* 2003;7:127–140.
173. Wong W, Merker JD, Nguyen C, Berquist W, Jeng M, Viele M, Glader B, Fontaine MJ. Cold agglutinin syndrome in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2007;11:931–936.

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA: WARM AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA; COLD AGGLUTININ DISEASE

157. Aglieco F, Manickaratnam S, Bona R, Kaplan AA. A case report of refractory warm autoimmune hemolytic anemia treated with plasmapheresis and rituximab. *Ther Apher Dial* 2008;12:185–189.
158. Azuma E, Nishihara H, Hanada M, Nagai M, Hiratake S, Komada Y, Sakurai M. Recurrent cold hemagglutinin disease following allogeneic bone marrow transplantation successfully treated with plasmapheresis, corticosteroid and cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:243–246.

BABESIOSIS

174. Evenson DA, Perry E, Kloster B, Hurley R, Stroncek DF. Therapeutic apheresis for babesiosis. *J Clin Apher* 1998;13:32–36.
175. Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J, Jimenez-Lucho VE. Severe babesiosis in Long Island: Review of 34 cases and their complications. *Clin Infect Dis* 2001;32:1117–1125.
176. Herman JH, Ayache S, Olkowska D. Autoimmunity in transfusion babesiosis: a spectrum of clinical presentations. *J Clin Apher* 2010;25:358–361.
177. Powell V, Grima K. Exchange transfusion for malaria and 1. Babesia infection. *Transfus Med Rev* 2002;16:239–250.

178. Spaete J, Patrozou E, Rich JD, Sweeney JD. Red cell exchange transfusion for babesiosis in Rhode Island. *J Clin Apher* 2009;24:97–105.
179. Stowell CP, Gelfand JA, Shepard JA, Kratz A. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 17–2007. A 25-year-old woman with relapsing fevers and recent onset of dyspnea. *N Engl J Med* 2007;356:2313–2319.
180. Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human babesiosis. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:469–488.
181. Vannier E, Krause PJ. Human babesiosis. *N Engl J Med* 2012;366:2397–2407.
182. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strie F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical, treatment: prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089–1134.

BURN SHOCK RESUSCITATION

183. Dobke M, Hunt JL, Purdue GF, Baxter CR. Effect of plasma exchange therapy on circulating fibronectin in burned patients. *J Burn Care Rehabil* 1985;6:239–242.
184. Donati L, Signorini M, Busnach G, Noe L, Mazza E. Prophylactic plasma exchange in burn treatment. *Int J Tissue React* 1987;9:215–218.
185. Klein MB, Edwards JA, Kramer CB, Nester T, Heimbach DM, Gibran NS. The beneficial effects of plasma exchange after severe burn injury. *J Burn Care Res* 2009;30:243–248.
186. Kravitz M, Warden GD, Sullivan JJ, Saffle JR. A randomized trial of plasma exchange in the treatment of burn shock. *J Burn Care Rehabil* 1989;10:17–26.
187. McManus WF. Is there a role for plasmapheresis/exchange transfusion in the treatment of the septic burn patient? *J Trauma* 1984;24:S137–S145.
188. Neff LP, Allman JM, Holmes JH. The use of therapeutic plasma exchange (TPE) in the setting of refractory burn shock. *Burns* 2010;36:372–378.
189. Ninnemann JL, Stratta RJ, Warden GD, Saffle JR, Weber ME. The effect of plasma exchange on lymphocyte suppression after burn. *Arch Surg* 1984;119:33–38.
190. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care Res* 2008;29:257–266.
191. Schnarrs RH, Cline CW, Goldfarb IW, Hanrahan JB, Jacob HE, Slater H, Gaisford JC. Plasma exchange for failure of early resuscitation in thermal injuries. *J Burn Care Rehabil* 1986;7:230–233.
192. Stratta RJ, Warden GD, Saffle JR, Kravitz M. Plasma-exchange therapy during burn shock. *Curr Surg* 1983;40:429–432.
193. Stratta RJ, Warden GD, Ninnemann JL, Saffle JR. Immunologic parameters in burned patients: effects of therapeutic interventions. *J Trauma* 1986;26:7–17.
194. Warden GD, Mason AD, Pruitt BA. Suppression of leukocyte chemotaxis in vitro by chemotherapeutic agents used in the management of thermal injuries. *Ann Surg* 1975;181:363–369.
195. Warden GD, Ninnemann J, Stratta RJ, Saffle JR. The effect of exchange therapy on postburn lymphocyte suppression. *Surgery* 1984;96:321–329.
196. Warden GD, Stratta RJ, Saffle JR, Kravitz M, Ninnemann JL. Plasma exchange therapy in patients failing to resuscitate from burn shock. *J Trauma* 1983;23:945–951.

CARDIAC TRANSPLANTATION (HUMORAL/CELLULAR REJECTION; ABO-COMPATIBLE)

197. Ballew CC, Bergin JD. Management of patients with preformed reactive antibodies who are awaiting cardiac transplantation. *Am J Crit Care* 2005;14:46–51.
198. Barr ML, Baker CJ, Schenkel FA, McLaughlin SN, Stouch BC, Starnes VA, Rose EA. Prophylactic photopheresis and chronic rejection: effects on graft intimal hyperplasia in cardiac transplantation. *Clin Transplant* 2000;14:162–166.
199. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, Dorent R, Rogers JG, Radovancevic B, Taylor DO, Jeevanandam V, Marboe CC; Photopheresis Transplantation Study Group. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:1744–1751.
200. Chin C, Chen G, Sequeria F, Berry G, Siehr S, Bernstein D, Rosenthal D, Reinhartz O, Tyan D. Clinical usefulness of a novel C1q assay to detect immunoglobulin G antibodies capable of fixing complement in sensitized pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:158–163.
201. Chou HW, Chi NH, Lin MH, Chou NK, Tsao CI, Yu HY, Chen YS, Wang SS. Steroid pulse therapy combined with plasmapheresis for clinically compromised patients after heart transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:900–902.
202. Edelson RL. Transimmunization: the science catches up to the clinical success. *Transfus Apher Sci* 2002;26:177–180.
203. George JF, Gooden CW, Guo L, Kirklin JK. Role for CD4(1)CD25(1) T cells in inhibition of graft rejection by extracorporeal photopheresis. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:616–622.
204. Giunti G, Schürfeld K, Maccherini M, Tanganelli P, Rubegni P, Alfani D, D'Ascenzo G, Diciolla F, Bernazzali S, Fimiani M, Toscano M, Sani G. Photopheresis for recurrent acute rejection in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:128–129.
205. Hodge EE, Klingman LL, Koo AP, Nally J, Hobbs RE, Stewart RW, Cook DJ. Pretransplant removal of anti-HLA antibodies by plasmapheresis and continued suppression on cyclosporine-based therapy after heart-kidney transplant. *Transplant Proc* 1994;26:2750–2751.
206. Holt DB, Lublin DM, Phelan DL, Boslaugh SE, Gandhi SK, Huddleston CB, Saffitz JE, Canter CE. Mortality and morbidity in pre-sensitized pediatric heart transplant recipients with positive donor crossmatch utilizing peri-operative plasmapheresis and cytolytic therapy. *J Heart Lung transplant* 2007;26:876–882.
207. Jacobs JP, Quintessenza JA, Boucek RJ, Morell VO, Botero LM, Badhwar V, van Gelder HM, Asante-Korang A, McCormack J, Daicoff GR. Pediatric cardiac transplantation in children with high panel reactive antibody. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1703–1709.

208. John R, Lietz K, Burke E, Ankersmit J, Mancini D, Suci-Foca N, Edwards N, Rose E, Oz M, Itescu S. Intravenous immunoglobulin reduces anti-HLA alloreactivity and shortens waiting time to cardiac transplantation in highly sensitized left ventricular device recipients. *Circulation* 1999;100(Suppl II):229–235.
209. Kobashigawa J, Mehra M, West L, Kerman R, George J, Rose M, Zeevi A, Reinsmoen N, Patel J, Reed EF on behalf of the Consensus Conference Participants. Report From a Consensus Conference on the Sensitized Patient Awaiting Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:213–225.
210. Kirklin JK, Brown RN, Huang ST, Naftel DC, Hubbard SM, Rayburn BK, McGiffin DC, Bourge RB, Benza RL, Tallaj JA, Pinderski LJ, Pamboukian SV, George JF, Marques M. Rejection with hemodynamic compromise: objective evidence for efficacy of photopheresis. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:283–288.
211. Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, McGiffin DC, Hill JA, Rodeheffer RJ, Jaski BE, Hauptman PJ, Weston M, White-Williams C. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: a ten-year multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:881–890.
212. Lamioni A, Parisi F, Isacchi G, Giorda E, Di Cesare S, Landolfo A, Cenci F, Bottazzo GF, Carsetti R. The immunological effects of extracorporeal photopheresis unraveled: induction of tolerogenic dendritic cells in vitro and regulatory T cells in vivo. *Transplantation* 2005;79:846–850.
213. Larson DF, Elkund DK, Arabia F, Copeland JG. Plasmapheresis during cardiopulmonary bypass: a proposed treatment for presensitized cardiac transplantation patients. *J Extracorporeal Tech* 1999;31:177–183.
214. Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, DiChiara L, Weston M, Furukawa S, Macha M, Singhal A, Wald JW, Nikolaidis LA, McClurken JB, Bove AA. Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Clin Transplant* 2006;20:476–484.
215. Lehrer MS, Rook AH, Tomaszewski JE, DeNofrio D. Successful reversal of severe refractory cardiac allograft rejection by photopheresis. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1233–1236.
216. Lick SD, Vaidya S, Kollar AC, Boor PJ, Vertrees RA. Perioperative alemtuzumab (Campath-1H) and plasmapheresis for high-PRA positive lymphocyte crossmatch heart transplant: a strategy to shorten left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1036–1039.
217. Maccherini M, Diciolla F, Laghi Pasini F, Lisi G, Tanganelli P, D'Ascenzo G, Mondillo S, Carone E, Oricchio L, Baraldi C, Capocchi PL, Lazzarini PE, Toscano T, Barretta A, Giunti G, Schuerfeld K, Fimiani M, Papalia U. Photopheresis immunomodulation after heart transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1591–1594.
218. Meiser BM, Kur F, Reichenspurner H, Wagner F, Boos KS, Vielhauer S, Weiss M, Rohrbach H, Kreuzer E, Uberfuhr P. Reduction of the incidence of rejection by adjunct immunosuppression with photochemotherapy after heart transplantation. *Transplantation* 1994;57:563–568.
219. Morrow WR, Frazier EA, Mahle WT, Harville TO, Pye SE, Knecht KR, Howard EL, Smith RN, Saylor RL, Garcia X, Jaquiss RD, Woodle ES. Rapid reduction in donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies and reversal of anti-body-mediated rejection with bortezomib in pediatric heart transplant patients. *Transplantation* 2012;93:319–324.
220. Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, Lawless CE, Mendez J, Silver MA, Radvany R, Robinson JA. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:701–706.
221. Pollock-BarZiv SM, den Hollander N, Ngan BY, Kantor P, McCrindle B, West LJ, Dipchand AI. Pediatric heart transplantation in human leukocyte antigen-sensitized patients. Evolving management and assessment of intermediate-term outcomes in a high-risk population. *Circulation* 2007;116(suppl I):I-172–I-178.
222. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Kobashigawa JA, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose M, Stewart S, Suci-Foca N, Zeevi A, Fishbein MC. International Society for Heart and Lung Transplantation. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:153–159.
223. Robinson JA, Radvany RM, Mullen MG, Garrity ER. Plasmapheresis followed by intravenous immunoglobulin in presensitized patients awaiting thoracic organ transplantation. *Ther Apher* 1997;1:147–151.
224. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Andersen CB, Angelini A, Berry GJ, Burke MM, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Marboe CC, McManus B, Reed EF, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose AG, Rose M, Suci-Foca N, Zeevi A, Billingham ME. Revision of the 1990 working formulation for the standard of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1710–1720.
225. Wang SS, Chou NK, Ko WJ, Chi NH, Hung SC, Hsu RB, Yu HY, Chen YS, Chu SH, Tsao CI, Shun CT. Effect of plasmapheresis for acute humoral rejection after heart transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:3692–3694.

CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

226. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:508–512.
227. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome in 2004—a review. *Autoimmun Rev* 2005;4:48–54.
228. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530–534.
229. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, Lim K, Munoz-Rodriguez FJ, Levy RA, Boue F, Rossert J, Ingelmo M. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195–207.
230. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, Lim E, Lau TC, Gurjal A, Jedryka-Goral A, Chwalinska-Sadowska H, Dibner RJ, Rojas-Rodriguez J, Garcia-Carrasco M, Grandone JT, Parke AL, Barbosa P, Vasconcelos C, Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine* 2001;80:355–377.

231. Cervera R, CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the 'CAPS Registry'. *Lupus* 2010;19:412–418.
232. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gomez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, Shoenfeld Y, Ingelmo M, Espinos G. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 2009;32:240–245.
233. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Piette JC, Shoenfeld Y, Asherson RA. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1205–1209.
234. El-Haieg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99:236–241.
235. Erkan D, Lockshin MD. New approaches for managing antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009;5:160–170.
236. Espinosa G, Bucciarelli S, Asherson RA, Cervera R. Morbidity and mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: pathophysiology, causes of death, and prognostic factors. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:290–294.
237. Espinosa G, Rodríguez-Pintó I, Gomez-Puerta JA, Pons-Estel G, Cervera R. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies)(2). Relapsing Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Potential Role of Microangiopathic Hemolytic Anemia in Disease Relapses. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:417–423.
238. Flamholz R, Tran T, Grad GI, Mauer AM, Olopade OI, Ellman MH, McKinsey JF, Jeon HR, Baron JM, Baron BW. Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: beta(2)-glycoprotein I antibodies as a marker of response to therapy. *J Clin Apher* 1999;14:171–176.
239. Furmańczyk A, Komuda-Leszek E, Gadowska W, Windyga J, Durlík M. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:427–430.
240. Shah AA, Higgins JP, Chakravarty EF. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia in a patient with SLE: diagnostic difficulties. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:357–362.
241. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief Report: Induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2719–2723.
242. Triplett DA, Asherson RA. Pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). *Am J Hematol* 2000;65:154–159.
243. Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci* 2005;33:11–17.
244. Vora SK, Asherson RA, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med* 2006;21:144–159.
245. Alvarez-Baron E, Bien CG, Schramm J, Elger CE, Becker AJ, Schoch S. Autoantibodies to Munc18, cerebral plasma cells and B-lymphocytes in Rasmussen encephalitis. *Epilepsy Res* 2008;80:93–97.
246. Andrews PI, Dichter MA, Berkovic SF, Newton MR, McNamara JO. Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 1996;46:242–246.
247. Andrews PI, McNamara JO. Rasmussen's encephalitis: an autoimmune disorder? *Curr Opin Neurol* 1996;9:141–145.
248. Andrews PI, McNamara JO, Lewis DV. Clinical and electroencephalographic correlates in Rasmussen's encephalitis. *Epilepsia* 1997;38:189–194.
249. Antozzi C, Granata T, Aurisano N, Zardini G, Confalonieri P, Airaghi G, Mantegazza R, Spreafico R. Long-term selective IgG immuno-adsorption improves Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 1998;51:302–305.
250. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, Lassmann H, Mantegazza R, Villemure JG, Spreafico R, Elger CE. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005;128(Pt 3):454–471.
251. Capovilla G, Vigeveno F, Bernardina BD, Spreafico R, Antozzi C. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2003;61:1807–1810.
252. Dulac O. Rasmussen's syndrome. *Curr Opin Neurol* 1996;9:75–77.
253. Granata T, Fusco L, Gobbi G, Freri E, Ragona F, Broggi G, Mantegazza R, Giordano L, Villani F, Rasmussen T, Olszewski J, Lloydsmith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958;8:435–445.
254. Guimaraes CA, Souza EA, Montenegro MA, Marques JF, Jr., Cendes F, Guerreiro MM. Rasmussen's encephalitis: the relevance of neuropsychological assessment in patient's treatment and follow up. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(2-B):378–381.
255. McLachlan RS, Diosy D, Levin S. Early treatment of a progressive Rasmussen's like syndrome with ganciclovir. *Can J Neurol Sci* 2011;38:296–298.
256. Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, Hughes TE, Heinemann SF, McNamara JO. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994;265:648–651.

CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY

257. Brannagan TH. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2009;39:563–578.
258. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, Swanson C. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986;314:461–465.
259. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, Windebank AJ, Karnes JL, O'Brien PC. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;3:838–845.
260. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Brill V, Shumak K, Vandervoort MK, Feasby TE. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating study. *Brain* 1996;119:1055–1066.

CHRONIC FOCAL ENCEPHALITIS (RASMUSSEN ENCEPHALITIS)

245. Alvarez-Baron E, Bien CG, Schramm J, Elger CE, Becker AJ, Schoch S. Autoantibodies to Munc18, cerebral plasma

261. Koller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:1343–1356.
262. Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Tamura N, Kubota M, Hattori T. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:66–70.
263. Mehndiratta MM, Hughes RA. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD003906.

COAGULATION FACTOR INHIBITORS

264. Amulya A, Nageswara Rao AA, Rodriguez V, Long ME, Winters JL, Nichols WL, Pruthi R. Transient neonatal acquired von willebrand syndrome due to transplacental transfer of maternal monoclonal antibodies. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:655–657.
265. Cheng CM, Meyer-Masseti C, Kayser SR. A review of three stand-alone topical thrombins for surgical hemostasis. *Clin Ther* 2009;31:32–41.
266. Clark JA, Humphries JE, Crean S, Reynolds MW. Topical bovine thrombin: a 21-year review of topical bovine thrombin spontaneous case safety reports submitted to FDA's Adverse Event Reporting System. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Feb;19(2):107–14.
267. Eby C, Blinder M. Hemostatic complications associated with paraproteinemias. *Curr Hematol Rep* 2003;2:388–394.
268. Francesconi M, Korninger C, Thaler E, Niessner H, Hockner P, Lechner K. Plasmapheresis: its value in the management of patients with antibodies to factor VIII. *Haemostasis* 1982;11:79–86.
269. Franchini M, Sassi M, Dell'Anna P, Manzato F, Salvagno GL, Montagnana M, Zaffanello M, Targher G, Lippi G. Extracorporeal immunoadsorption for the treatment of coagulation inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:76–80.
270. Freedman J, Garvey MB. Immunoadsorption of factor VIII inhibitors. *Curr Opin Hematol* 2004;11:327–333.
271. Gjorstrup P, Berntorp E, Larsson L, Nilsson IM. Kinetic aspects of the removal of IgG and inhibitors in hemophiliacs using protein A immunoadsorption. *Vox Sang* 1991;61:244–250.
272. Hequet O, Lienhart A, Jaeger S, Meunier S, Sobas F, Rigal D, Negrier C. Adaptability of protein A-immunoadsorption allows temporary reduction of anti-VIII antibodies and realisation of high-risk haemorrhagic surgery. *Transfus Apher Sci* 2007;36:255–258.
273. Huguet HC, Lasne D, Rothschild C, Siali R, Jozefonvicz J. Extracorporeal adsorption of anti-factor VIII allo-antibodies on randomly functionalized polystyrene resins. *Thromb Haemost* 2004;91:259–266.
274. Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, Quehenberger P, Pabinger I, Derfler K, Horl WH, Knobl P. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoadsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001;112:91–97.
275. Kreuz W, Ettingshausen CE, Auerswald G, Sauer IM, Becker S, Funk M, Heller C, Klarmann D, Klingebiel T. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica* 2003;88(6).
276. Nageswara Rao AA, Rodriguez V, Long ME, Winters JL, Nichols WL, Pruthi RK. Transient Neonatal Acquired von Willebrand Syndrome due to transplacental transfer of maternal monoclonal antibodies. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:655–657.
277. Streiff MB, Ness PM. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of bovine thrombin exposure. *Transfusion* 2002;42:18–26.
278. Sunagawa T, Uezu Y, Kadana K, et al. Successful treatment of a non-haemophilic patient with inhibitor to factor VIII by double-filtration plasmapheresis. *Br J Haematol* 1999;104:465–467.
279. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011;117:6777–6785.
280. Watt RM, Bunitzky K, Faulkner EB, Hart CM, Horan J, Ramstack JM, Viola JL, Yordy JR. Treatment of congenital and acquired hemophilia patients by extracorporeal removal of antibodies to coagulation factors: a review of US clinical studies 1987–1990. Hemophilia Study Group. *Transfus Sci* 1992;13:233–253.
281. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann HH, Oldenburg J. Extracorporeal treatment for the acute and long-term outcome of patients with life-threatening acquired Hemophilia. *Transfus Med Hemother* 2012;39:264–270.
282. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:4043–4049.

CRYOGLOBULINEMIA

283. Auzevie V, Chiali A, Bussel A, Brouet JC, Ferman JP, Dubertret L, Senet P. Leg ulcers associated with cryoglobulinemia: clinical study of 15 patients and response to treatment. *Arch Dermatol* 2003;139:391–393.
284. Berkman EM, Orlin JB. Use of plasmapheresis and partial plasma exchange in the management of patients with cryoglobulinemia. *Transfusion* 1980;20:171–178.
285. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, Campanini M, Naclerio C, Tavoni A, Pieterogrande M, Ferri C, Mascia MT, Masolini P, Zabotti A, Maset M, Roccatello D, Zignego AL, Pioltelli PK, Gabrielli A, Filippini D, Perrella O, Miglairesi S, Galli M, Bombardieri S, Monti G. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:843–853.
286. Dominguez JH, Sha E. Apheresis in cryoglobulinemia complicating hepatitis C and in other renal diseases. *Ther Apher* 2002;6:69–76.
287. Russo GE, Caramiello MS, Vitaliano E, De Marco CM, Pennacchia M, Giusti S, Vannini F, Mannini L, Avanzi G. Haemorrhological changes in mixed cryoglobulinaemia during apheresis treatment. *Transfus Sci* 1996;17:499–503.
288. Siami GA, Siami FS, Ferguson P, Stone WJ, Zborowski M. Cryofiltration apheresis for treatment of cryoglobulinemia associated with hepatitis C. *Asaio J* 1995;41:M315–M318.
289. Stefanutti C, Vivensio A, DiGiamcomo S, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, Ferraro PM, Masala C. Immunoadsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia. *J Clin Apher* 2009;24:241–246.

290. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, de Saint-Martin L, Quemeneur T, Huart A, Bonnet F, Le Guenno G, Kahn JE, Hirschberger O, Rullier P, Diot E, Lazaro E, Bridoux F, Zénone T, Carrat F, Hermine O, Léger JM, Mariette X, Senet P, Plaisier E, Cacoub P. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood* 2012;119:5996–6004.

CUTANEOUS T CELL LYMPHOMA; MYCOSIS FUNGOIDES; SEZARY SYNDROME

291. Arulogun S, Prince HM, Gambell P, Lade S, Ryan G, Eaton E, McCormack C. Extracorporeal photopheresis for the treatment of Sezary syndrome using a novel treatment protocol. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:589–595.
292. Bisaccia E, Vonderheid EC, Geskin L. Safety of a new, single, integrated, closed photopheresis system in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Brit J Dermatol* 2009;161:167–169.
293. Edelson RL. Transimmunization: the science catches up to the clinical success. *Transfus Apher Sci* 2002;26:177–180.
294. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2003;28:81–89.
295. McFarlane V, Friedmann PS, Illidge TM. What's new in the management of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:174–184.
296. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, Russell-Jones R. Evidence-based practice of photopheresis 1987–2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Brit J Dermatol* 2006;154:7–20.
297. Miller JD, Kirkland EB, Domingo DS, Scull H, Jekutis B, Dallas M, Cooper KD, Baron ED. Review of extracorporeal photopheresis in early-stage (IA, IB, and IIA) cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:163–171.
298. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, Wood GS, Willemze R, Demierre MF, Pimpinelli N, Bernengo MG, Ortiz-Romero PL, Bagot M, Estrach T, Guitart J, Knobler R, Sanches JA, Iwatsuki K, Sugaya M, Dummer R, Pittelkow M, Hoppe R, Parker S, Geskin L, Pinter-Brown L, Girardi M, Burg G, Ranki A, Vermeer M, Horwitz S, Heald P, Rosen S, Cerroni L, Dreno B, Vonderheid EC; International Society for Cutaneous Lymphomas; United States Cutaneous Lymphoma Consortium; Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: A consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2598–2607.
299. Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, Wood G, Demierre MF, Pittelkow M, Wilson LD, Pinter-Brown L, Advani R, Parker S, Kim EJ, Junkins-Hopkins JM, Foss F, Cacchio P, Duvic M. Sezary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011;64:352–404.
300. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2009;114:4337–4353.
301. Raphael BA, Shin DB, Suchin KR, Morrissey KA, Vittorio CC, Kim EJ, Gardner JM, Evans KG, Introcaso CE, Samimi SS, Gelfand JM, Rook AH. High clinical response rate of Sezary syndrome to immunomodulatory therapies. *Arch Dermatol* 2011;147:1410–1415.
302. Sanli H, Akay BN, Anadolu R, Ozcan M, Saral S, Akyol A. The efficacy of vorinostat in combination with interferon alpha and extracorporeal photopheresis in late stage mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Drugs Dermatol* 2011;10:403–408.
303. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S; Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2008;158:659–678.
304. Siakantaris MP, Tsigiotis P, Stavroyianni N, Argyropoulos KV, Girkas K, Pappa V, Chondropoulos S, Papadavid E, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Antoniou C, Dervenoulas J. Management of cutaneous T-Cell lymphoma patients with extracorporeal photopheresis. The Hellenic experience. *Transfus Apher Sci* 2012;46:189–193.
305. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, D'Incan M, Ranki A, Pimpinelli N, Ortiz-Romero P, Dummer R, Estrach T, Whittaker S. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/ Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014–1030.
306. Wain EM, Whittaker SJ, Russell-Jones R. A randomized, open, crossover study to compare the efficacy of extracorporeal photopheresis with methotrexate in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphoma. *Brit J Dermatol* 2005;153(Suppl. 1):10 [Abstract].
307. Zic JA. Photopheresis in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas: current status. *Curr Opin Oncol* 2012;24 (Suppl 1):S1–S10.

DERMATOMYOSITS/POLYMOYSITIS

308. Le Guern V, Guillevin L. Therapeutic apheresis for myositises. *Transfus Apher Soc* 2007;36:169–172.
309. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, Fraser DD, Dalakas M, Plotz PH. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992;326:1380–1384.

DILATED CARDIOMYOPATHY, IDIOPATHIC

310. Bulut D, Scheeler M, Niedballa LM, Miebach T, Mugge A. Effects of immunoadsorption on endothelial function, circulating endothelial progenitors, and circulating microparticles in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2011;100:603–610.
311. Bulut D, Scheeler M, Wichmann T, Borgel J, Miebach T, Mugge A. Effect of protein A immunoadsorption on T cell activation in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2010;99:633–638.

312. Burgstaler EA, Cooper LT, Winters JL. Treatment of chronic dilated cardiomyopathy with immunoadsorption using the Staphylococcal A-agarose column: a comparison of immunoglobulin reduction using two different techniques. *J Clin Apher* 2007;22:224–232.
313. Chen J, Larsson L, Haugen E, Fedorkova O, Angwald E, Waaggstein F, Fu M. Effects of autoantibodies removed by immunoadsorption from patients with dilated cardiomyopathy on neonatal rat cardiomyocytes. *Eur J Heart Fail* 2006;8:460–467.
314. Christ T, Dobrev D, Wallukat G, Schuler S, Ravens U. Acute hemodynamic effects during immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy positive for β_1 -adrenoreceptor autoantibodies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001;23:141–144.
315. Cooper LT, Belohlavek M, Korinek J, Yoshifuku S, Sengupta PP, Burgstaler EA, Winters JL. A pilot study to assess the safety of protein A immunoadsorption for chronic dilated cardiomyopathy. *J Clin Apher* 2007;22:210–214.
316. Dandel M, Wallukat G, Englert A, Lehmkühl HB, Hetzer R. Efficacy of immunoadsorption as bridge-to-transplant therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and evidence of β_1 -adrenoreceptor autoantibodies. *J Heart Lung Transplant* 2010;20(suppl 2S):S1630–S164.
317. Dandel M, Wallukat G, Englert A, Lehmkühl HB, Knosall C, Hetzer R. Long-term benefits of immunoadsorption in β_1 -adrenoreceptor autoantibody-positive transplant candidates with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1374–1388.
318. Doesch AO, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L, Hardy S, Goeser S, Kaya Z, Katus HA, Dengler TJ. Effects of protein A immunoadsorption in patients with advanced dilated cardiomyopathy. *J Clin Apher* 2009;24:141–149.
319. Doesch AO, Mueller S, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L, Goeser S, Kaya Z, Zugck C, Dengler T, Katus HA. Effects of protein A immunoadsorption in patients with chronic dilated cardiomyopathy. *J Clin Apher* 2010;25:315–322.
320. Dorffel WV, Felix SB, Wallukat G, Brehme S, Bestvater K, Hofmann T, Kleber FX, Baumann G, Reinke P. Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;95:1994–1997.
321. Dorffel WV, Wallukat G, Baumann G, Felix SB. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Ther Apher* 2000;4:235–238.
322. Dorffel WV, Wallukat G, Dorffel Y, Felix SB, Baumann G. Immunoadsorption in idiopathic dilated cardiomyopathy, a 3-year follow-up. *Int J Cardiol* 2004;97:529–534.
323. Felix SB, Staudt A. Non-specific immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy: Mechanisms and clinical effects. *Int J Cardiol* 2006;112:30–33.
324. Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Docke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1590–1598.
325. Felix SB, Staudt A, Landsberger M, Grosse Y, Stangl V, Spielhagen T, Wallukat G, Wernecke KD, Baumann G, Stangl K. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:646–652.
326. Gesinde MO, Tan LB, Gooi HC. Plasma exchange treatment to reduce anti- β_1 -adrenergic receptor antibody in a patient with dilated cardiomyopathy. *J Clin Apher* 2007;22:241–242.
327. Herda LR, Trimpert C, Naike U, Landsberger M, hummel A, Beug D, Kiebeck A, Dorr M, Empen K, Knebel F, Ewert R, Angelow A, Hoffmann W, Felix SB, Staudt A. Effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin G substitution on cardiopulmonary exercise in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2010;159:809–816.
328. Hessel FP, Wegner C, Muller J, Glaveris C, Wasem J. Economic evaluation and survival analysis of immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Health Econ* 2004;5:58–63.
329. Jahns R, Boivin V, Schwarzbach V, Ertl G, Lohse MJ. Pathological autoantibodies in cardiomyopathy. *Autoimmunity* 2008;41:454–461.
330. Kallwellis-Opara A, Staudt A, Trimpert C, Moutsias M, Kuhl U, Pauschinger M, Schultheiss HP, Grube M, Bohm M, Baumann G, Volker U, Kroemer HK, Felix SB. Immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution decreases myocardial gene expression of desmin in dilated cardiomyopathy. *J Mol Med* 2007;85:1429–1435.
331. Lappe JM, Pelfrey CM, Tang WHW. Recent insights into the role of autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiac Fail* 2008;14:521–530.
332. Mobini R, Staudt A, Felix SB, Baumann G, Wallukat G, Deinum J, Svensson H, Hjalmarsen A, Fu M. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against β_1 -adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun* 2003;20:345–350.
333. Muller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, Eberhard N, Kunze R, Hetzer R. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:385–391.
334. Nagatomo Y, Baba A, Ito H, Naito K, Yoshizawa A, Kurita Y, Nakamura I, Monkawa T, Matsubara T, Wakabayashi Y, Ogawa S, Akaishi M, Yoshikawa T. Specific immunoadsorption therapy using tryptophan column in patients with refractory heart failure due to dilated cardiomyopathy. *J Clin Apher* 2011;26:1–8.
335. Nagatomo Y, Baba A, Kurita Y, Nakamura I, Monkawa T, Matsubara T, Wakabayashi Y, Ogawa S, Akaishi M, Yoshikawa T. Short-term experience of immunoadsorption therapy for refractory heart failure due to dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2008;14(suppl):S148.
336. Schimke I, Muller J, Dandel M, Gremmels HD, Bayer W, Wallukat B, Wallukat G, Hetzer R. Reduced oxidative stress in parallel to improved cardiac performance one year after selective removal of anti- β_1 -adrenoreceptor autoantibodies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Data of a preliminary study. *J Clin Apher* 2005;20:137–142.
337. Schimke I, Muller J, Priem F, Kruse I, Schon B, Stein J, Kunze R, Wallukat G, Hetzer R. Decreased oxidative stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy one year after immunoglobulin adsorption. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:178–183.

338. Staudt A, Bohm M, Knebel F, Grosse Y, Bischoff C, Hummel A, Dahm JB, Borges A, Jochmann N, Wernecke KD, Wallukat G, Baumann G, Felix SB. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2002;106:2448–2453.
339. Staudt A, Dorr M, Staudt Y, Bohm M, Probst M, Empen K, Plotz S, Maschke HE, Hummel A, Baumann G, Felix SB. Role of immunoglobulin G3 subclass in dilated cardiomyopathy: results from protein A immunoadsorption. *Am Heart J* 2005;150:729–736.
340. Staudt A, Herda LR, Trimpert C, Lubenow L, Landsberger M, Dorr M, Hummel A, Eckerle LG, Beug D, Muller C, Hoffmann W, Weitmann K, Klingel K, Kandolf R, Kromer HK, Greinacher A, Felix SB. Fcγ-receptor IIa polymorphism and the role of immunoadsorption in cardiac dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:452–458.
341. Staudt A, Hummel A, Ruppert J, Dorr M, Trimpert C, Birkenmeier K, Krieg T, Staudt Y, Felix SB. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy: 6-month results from a randomized study. *Am Heart J* 2006;152:712.e1–712.e6.
342. Staudt A, Schaper F, Stangl V, Plagemann A, Bohm M, Merkel K, Wallukat G, Wernecke KD, Stangl K, Baumann G, Felix SB. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. *Circulation* 2001;103:2681–2686.
343. Staudt A, Staudt Y, Dorr M, Bohm M, Knebel F, Hummel A, Wunderle L, Tiburcy M, Wernecke KD, Baumann G, Felix SB. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:829–836.
344. Staudt A, Staudt Y, Hummel A, Empen K, Dorr M, Trimpert C, Birkenmeier K, Kuhl U, Noutsias M, Russ D, Felix SB. Effects of immunoadsorption on nt-BNP and nt-ANP plasma levels of patients suffering from dilated cardiomyopathy. *Ther Apher Dial* 2006;10:42–48.
345. Staudt Y, Trimpert C, Birkenmeier K, Krieg T, Bemmann T, Beug D, Felix SB, Staudt A. Effects of antibodies obtained from patients with dilated cardiomyopathy on the function of isolated rat hearts. *Eur J Clin Invest* 2006;36:85–90.
346. Sugiyama H, Hoshiai M, Sugita K, Matsuda K. Plasma exchange for removal of antibetal-adrenergic receptor antibody in a small child with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2009;30:374–376.
347. Torre-Amione G, Orrego CM, Khalil N, Kotther-Assad C, Leveque C, Celis R, Youker KA, Estep JD. Therapeutic plasma exchange a potential strategy for patients with advanced heart failure. *J Clin Apher* 2010;25:323–330.
348. Trimpert C, Herda LR, Eckerle LG, Pohle S, Muller C, Landsberger M, Felix SB, Staudt A. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy: long-term reduction of cardiodepressant antibodies. *Eur J Clin Invest* 2010;40:685–691.
- and herbal therapy with the spice turmeric. *J Clin Apher* 2010;25:354–357.
350. Aengevaeren WRM, Kroon AA, Stalenhoef AFH, Uijen GJH, Van der Werf T. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. *JACC* 1996;28:1696–1704.
351. Agishi T, Kitano Y, Suzuki T, Miura A, Murakami J, Minagawa H, Ban K. Improvement of peripheral circulation by low density lipoprotein adsorption. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1989;35:349–351.
352. Agishi T, Naganuma S, Nakasato S, Kitajima K, Ota K, Ban K, Nomura M. Treatment of arteriosclerotic obstruction by LDL adsorption. *Angiology* 1993;44:222–227.
353. Bambauer R, Schiel R, Latza R. Low-density lipoprotein apheresis: an overview. *Ther Apher Dial* 2003;7:382–390.
354. Bambauer R. Low-density lipoprotein apheresis: clinical results with different methods. *Artif Organs* 2002;26:133–139.
355. Barter PJ. Coronary plaque regression: role of low density lipoprotein-apheresis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:228–230.
356. Beigel R, Beigel Y. Homozygous familial hypercholesterolemia: long term clinical course and plasma exchange therapy for two individual patients and review of the literature. *J Clin Apher* 2009;24:219–224.
357. Beigel Y, Bar J, Cohen M, Hod M. Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long-term plasma exchange. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:603–608.
358. Bhatnagar D. Diagnosis and screening for familial hypercholesterolaemia: finding the patients, finding the genes. *Ann Clin Biochem* 2006;43:441–456.
359. Blazek M, Blaha M, Pecka M, Blaha V, Masin V, Maly J. Primary hemostasis in patients treated with LDL-apheresis for severe familial hypercholesterolemia: a prospective pilot trial using PFA-100 analysis to rationalize therapeutic LDL-apheresis procedure. *Hematology* 2007;12:571–576.
360. Bohl S, Kassner U, Eckardt R, Utz W, Mueller-Nordhorn J, Busjahn A, Thomas HP, Abdel-Aty H, Klingel R, Marcovina S, Dietz R, Steinhagen-Thiessen E, Schulz-Menger J, Vogt A. Single lipoprotein apheresis session improves cardiac microvascular function in patients with elevated lipoprotein(a): detection by stress/rest perfusion magnetic resonance imaging. *Ther Apher Dial* 2009;13:129–137.
361. Bosch T, Wendler T. State of the art of low-density lipoprotein apheresis in the year 2003. *Ther Apher Dial* 2004;8:76–79.
362. Bosch T. New aspects of low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2003;7:282.
363. Bosch T, Keller C. Clinical effects of direct adsorption of lipoprotein apheresis: Beyond cholesterol reduction. *Ther Apher Dial* 2003;7:341–344.
364. Bosch T. Direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI apheresis: technique and effects. *Ther Apher* 2001;5:239–243.
365. Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ. Lipid apheresis by hemoperfusion: In vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1993;17:640–652.
366. Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, et al. LDL hemoperfusion a new procedure for LDL apheresis: First

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

349. Adamski J, Jamensky L, Ross J, Siegel DL, Sachais BS. Anaphylactoid-like reactions in a patient with hyperLp(a)lipidemia undergoing LDL apheresis with dextran sulfate adsorption

- clinical application of an LDL adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1997;21:977–981.
367. Burgstaler E, Pineda A. Plasma exchange versus an affinity column for cholesterol reduction. *J Clin Apher* 1992;7:69–74.
 368. Dahlen GH. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994;104:111–126.
 369. Dairou F, Rottembourg J, Truffert J, Assogba U, Bruckert E, de Gennes JL, Jacobs C. Plasma exchange treatment for severe familial hypercholesterolemia: A comparison of two different techniques. *Infus Ther* 1998;23:152–159.
 370. Dräger LJ, Julius U, Kraenzle K, Schaper J, Toepfer M, Zygan K, Otto V, Steinhagen-Thiessen E. DALI—the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein(a)apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest* 1998;28:994–1002.
 371. Gordon B, Kelsey S, Dau P, Gotto A, Graham K, Illingworth D, Isaacsohn J, Jones P, Leitman S, Saal S, Stein E, Stern T, Troendle A, Zwiener R. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Am J Cardiol* 1998;81:407–411.
 372. Gordon B. Incorporation of low-density lipoprotein apheresis into the treatment program of patients with severe hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:308–313.
 373. Gordon B, Saal S. Current status of low density lipoprotein-apheresis for the therapy of severe hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:381–384.
 374. Gordon B, Saal S. Low-density lipoprotein apheresis using the liposorber dextran sulfate cellulose system for patients with hypercholesterolemia refractory to medical therapy. *J Clin Apher* 1996;11:128–131.
 375. Gordon B, Stein E, Jones P, Illingworth D. Indications for low density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol* 1994;74:1109–1112.
 376. Gordon B, Saal S. Advances in LDL-apheresis for the treatment of severe hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:69–73.
 377. Gordon B. LDL apheresis in the treatment of severe hyperlipidemia. *Primary Cardiol* 1993;19(5):53–56.
 378. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* (1977);63:707–714.
 379. Hershcovici T, Schechner V, Orlin J, Harell D, Beigel Y. Effect of different LDL-apheresis methods on parameters involved in atherosclerosis. *J Clin Apher* (2004);19:90–97.
 380. Hoffmann U, Derfler K, Haas M, Stadler A, Brady T, Kostner K. Effects of combined low-density lipoprotein apheresis and aggressive statin therapy on coronary calcified plaque as measured by computed tomography. *Am J Cardiol* (2003);91:461–464.
 381. Igarashi K, Tsuji M, Nishimura M, Horimoto M. Improvement of endothelium-dependent coronary vasodilation after a *Clin Apher* (2004);19:11–16.
 382. Jaeger B, Tsobanelis T, Bengel F, Schwaiger M, Seidel D. Long-term prevention of premature coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* (2002);141:125–128.
 383. Jaeger B, Kreuzer E, Knez A, Leber A, Überfuhr P, Börner M, Milz P, Reichart B, Seidel D. Case reports on emergency treatment of cardiovascular syndromes through heparin-mediated low-density lipoprotein/fibrinogen precipitation: a new approach to augment cerebral and myocardial salvage. *Ther Apher* (2002);6:394–398.
 384. Jaeger, B. The HELP system for the treatment of atherothrombotic disorders: a review. *Ther Apher Dial* (2003);7(4):391–396.
 385. Jovin IS, Taborski U, Müller-Berghaus G. Comparing low-density lipoprotein apheresis procedures: difficulties and remedies. *J Clin Apher* (1996);11:168–170.
 386. Julius U, Parhofer K, Heibges A, Kurz S, Klingel R, Geiss HC. Dextran-sulfate-adsorption of atherosclerotic lipoproteins from whole blood or separated plasma for lipid-apheresis-comparison of performance characteristics with DALI and lipidfiltration. *J Clin Apher* (2007);22:215–223.
 387. Kamanabroo D, Ulrich K, Grobe H, Assmann G. Plasma exchange in Type II hypercholesterolemia. *Prog Clin Biol Res* (1988);255:347–356.
 388. Kamimura M, Matsuo M, Miyahara T, Kimura K, Matsumoto K, Nakaya T, Abe T, Akizawa T. Improvements in artery occlusion by low-density lipoprotein apheresis in a patient with peripheral arterial disease. *Ther Apher* (2002);6:467–470.
 389. Kawashima A. Low-density lipoprotein apheresis in the treatment of peripheral arterial disease. *Ther Apher Dial* (2003);7:413–418.
 390. Keller C. Indication of low-density lipoprotein apheresis in severe hypercholesterolemia and its atherosclerotic vascular complications: dextran sulfate cellulose low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* (2003);7:345–349.
 391. Kizaki Y, Ueki Y, Yoshida K, Yano M, Matsumoto K, Miyake S, Tominaga Y, Eguchi K, Yano K. Does the production of nitric oxide contribute to the early improvement after a single low-density lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial obstructive disease? *Blood Coagul Fibrinolysis* (1999);10:341–349.
 392. Klingel R, Fassbender T, Fassbender C, Gohlen B. From membrane differential filtration to lipidfiltration: Technological progress in low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* (2003);7:350–358.
 393. Klingel R, Mausfeld P, Fassbender C, Goehlen B. Lipidfiltration—safe and effective methodology to perform lipid-apheresis. *Transfus Apher Sci* (2004);30:245–254.
 394. 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* (1994);72:660–668.
 395. Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Maesato K, Ohtake T. LDL-apheresis up-regulated VEGF and IFG-I in patients with ischemic limb. *J Clin Apher* (2003);18:115–119.
 396. Koga N, Watanabe K, Kurashige Y, Sato T, Hiroki T. Long-term effects of LDL apheresis on carotid arterial atherosclerosis in familial hypercholesterolaemic patients. *J Intern Med* (1999);246:35–43.
 397. Koizumi J, Koizumi I, Uno Y, et al. Reduction of lipoprotein (a) by LDL-apheresis using a dextran sulfate cellulose column in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* (1993);100:65–74.
 398. Koziolok MJ, Henning U, Zapf A, Bramlage C, Grupp C, Armstrong VW, Strutz F, Muller GA. Retrospective

- analysis of long-term lipid apheresis in a single center. *Ther Apher Dial* (2010);14:143–152.
399. Krebs A, Krebs K, Keller F. Retrospective comparison of 5 different methods for long-term LDL-apheresis in 20 patients between (1986) and (2001). *Int J Artif Organs* (2004);27:137–148.
 400. Krieter D, Steinke J, Kerkhoff M, Fink E, Lemke HD, Zingler C, Muller G, Schuff-Werner P. Contact activation in low-density lipoprotein apheresis systems. *Artif Organs* (2005);29:47–52.
 401. Kroon AA, Aengevaeren WRM, van de Werf T, et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS) Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* (1996);93:1826–1835.
 402. Kroon AA, van Asten WN, Stalenhoef AF. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* (1996);125:945–954.
 403. Lane D, McConathy W, Laughlin L, Comp P, von Albertini B, Bricker L, Kozlovskis P, Lees R, Dorrier C. Selective removal of plasma low density lipoprotein with the HELP system: biweekly versus weekly therapy. *Atherosclerosis* (1995);11:203–211.
 404. Lane D, Alaupovic P, Knight-Gibson C, Dudley V, Laughlin L. Changes in plasma lipid and apolipoprotein levels between heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP) treatments. *Am J Cardiol* (1994);75:1124–1129.
 405. Lane D, McConathy W, Laughlin L, Comp P, von Albertini B, Gibson S, Bricker L, 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* (1993);71:816–822.
 406. Leren T, Fagerhol M, Leren P. Sixteen years of plasma exchange in a homozygote familial hypercholesterolemia. *J Intern Med* (1993);233:195–200.
 407. Mabuchi H, Koizumi J, Shimzu M, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* (1998);82:1489–1495.
 408. Mabuchi H, Michishita I, Takeda M, et al. A new low-density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis* (1987);68:19–25.
 409. Masin V, Blaha M, Stransky P, Blaha V, Cermanova M, Maly R, Zajic J. Optimization of therapeutic procedure during LDL-apheresis verification of the computerized model in clinical practice. *Transfus Apher Sci* (2007);36:39–45.
 410. Matsuda Y, Malchesky PS, Nose Y. Assessment of currently available low-density lipoprotein apheresis systems. *Artif Organs* (1994);18:93–99.
 411. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* (2002);40:220–227.
 412. Mellwig KP. Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation. *Ther Apher Dial* (2003);7:365–369.
 413. Mellwig K, van Buuren F, Schmidt H, Wielepp P, Burchert W, Horstkotte D. Improved coronary vasodilatory capacity by HELP apheresis: comparing initial and chronic treatment. *Ther Apher Dial* (2006);10:510–517.
 414. Mii S, Mori A, Sakata H, Nakayama M, Tsuruta H. LDL apheresis for arteriosclerosis obliterans with occluded bypass graft: change in prostacyclin and effect on ischemic symptoms. *Angiology* (1998);49:175–180.
 415. Moriarty P, Luyendyk J, Gibson C, Backes J. Effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma levels of apolipoprotein E4. *Am J Cardiol* (2010);105:1585–1587.
 416. Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, Ishiwata S, Nagasaki F, Nishide T, Okimoto T, Kutsumi Y, Kuwabara Y, Takatsu F, Nishikawa H, Daida H, Yamaguchi H. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan low-density lipoprotein apheresis coronary atherosclerosis prospective study (L-CAPS). *Atherosclerosis* (1999);144:409–417.
 417. Olbricht C. Extracorporeal removal of lipids by dextran sulfate cellulose adsorption. *Artif Organs* (1996);20:332–335.
 418. Onofrillo D, Accorsi P. What's going on in LDL apheresis. *Transfus Apher Sci* (2007);37:213–221.
 419. Opole I, Belmont J, Kumar A, Moriarty P. Effect of low-density lipoprotein apheresis on inflammatory and noninflammatory high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* (2007);100:1416–1418.
 420. Otto C, Geiss H, Empen K, Parhofer K. Long-term reduction of C-reactive protein concentration by regular LDL apheresis. *Atherosclerosis* (2004);174:151–156.
 421. Otto C, Kern P, Bambauer R, et al. Efficacy and safety of a new whole-blood low-density lipoprotein apheresis system (Liposorber D) in severe hypercholesterolemia. *Artif Organs* (2003);27:1116–1122.
 422. Otto C, Berster J, Otto B, Parhofer K. Effects of two whole blood systems (DALI and Liposorber D) for LDL apheresis on lipids and cardiovascular risk markers in severe hypercholesterolemia. *J Clin Apher* (2007);22:301–305.
 423. Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schlienger JL, Brignon P, Roussel B. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial* (2008);12:195–201.
 424. Parhofer KG, Geiss HC, Schwandt P. Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods. *Ther Apher* (2000);4:382–385.
 425. Park JW, Merz M, Braun P. Effect of HELP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* (1998);139:401–409.
 426. Park JW, Vermeltfoort M, Braun P, et al. Regression of transplant coronary artery disease during chronic HELP therapy: a case study. *Atherosclerosis* (1995);115:1–8.
 427. Postiglione A, Gnasso A, Mastranzo P, Montefusco S, Motti C, Gallotta G, Cortese C, Scarpato N. From plasma-exchanged to LDL-apheresis: new developments in the treatment of familial hypercholesterolemia. *Contrib Infus Ther* (1988);23:74–80.

428. Riesen WF. Experience with low-density lipoprotein apheresis by polyclonal and monoclonal anti-apolipoprotein B antibodies and by dextran sulfate cellulose. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* (1990);57:208–219.
429. Ritter M, Parhofer K. Extracorporeal low-density lipoprotein elimination by immunoadsorption. *Ther Apher Dial* (2003);7:370–372.
430. Sachais B, Katz J, Ross J, Rader D. Long-term effects of LDL apheresis in patients with severe hypercholesterolemia. *J Clin Apher* (2005);20:252–255.
431. Saku K, Takeda Y, Jimi S, Okabe M, Shirai K, Nii T, Naito S, Arakawa K. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in a patient with heterozygous familial hypercholesterolemia: follow-up study using coronary angiography. *J Cardiol* (1998);31:239–245.
432. Sato Y, Agishi T. Low-density lipoprotein adsorption for arteriosclerotic patients. *Artif Organs* (1996);20:324–327.
433. Schwandt P. Lipid apheresis: the only therapeutic option for a very small group of cardiovascular patients with high low-density lipoprotein cholesterol or lipoprotein(a) blood concentrations. *Ther Apher Dial* (2003);7:283–284.
434. Seidel D. HELP apheresis therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia: 10 years of clinical experience. *Artif Organs* (1996);20:303–310.
435. Siami GA, Siami FS. Membrane plasmapheresis in the United States: a review over the last 20 years. *Ther Apher* (2001);5:315–320.
436. Sinzinger H, Chehne F, Ferlitsch A, Oguogho A. Angiotensin receptor antagonists during dextran sulfate LDL-apheresis are safe. *Thromb Res* (2000);100:43–46.
437. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* (2007);4:214–225.
438. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Ferraro PM, Abbolito S. Treatment of symptomatic hyperlipidemia with LDL-apheresis vs. usual care. *Transfus Apher Sci* (2010);42:21–26.
439. Stefanutti C, Vivenzio A, di Giacomo S, Mazzarella B, Bosco G, Berni A. Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with low-density lipoprotein apheresis. *Transfusion* (2009);49:1461–1470.
440. Stegmayr B, Lalau JD, Johnson O. In face of the increasing efficacy of lipid-lowering therapy, is there still a place for LDL-apheresis? *Transfus Apher Sci* (2004);30:213–220.
441. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* (1981);2:1005–1007.
442. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* (1997);95:76–82.
443. Tanhehco Y, Rux A, Sachais B. Low-density lipoprotein apheresis reduces platelet factor 4 on the surface of platelets: a possible protective mechanism against heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Transfusion* (2011);51:1022–1029.
444. Tasaki H, Yamashita K, Saito Y, et al. Low-density lipoprotein apheresis therapy with a direct hemoperfusion column: a Japanese multicenter clinical trial. *Ther Apher Dial* (2006);10:32–41.
445. Tasaki H. Low-density lipoprotein apheresis in the prevention of recurrent coronary heart disease: a review. *Ther Apher Dial* (2003);7:408–412.
446. Tatami R, Inoue N, Itoh H, et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *Atherosclerosis* (1992);95:1–13.
447. Thompson J, Thompson P. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* (2006);189:31–38.
448. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, Paulweber B, Sijbrands E, Stalenhoef A, Parhofer K. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol* (2010);21:492–498.
449. Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis* (2003);167:1–13.
450. Thompson GR. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* (2008);198:247–255.
451. Thompson GR, Myant NB, Kilpatrick D, et al. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia. *Br Heart J* (1980);43:680–688.
452. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated by plasma exchange. *Br Med J* (1985);291:1671–1673.
453. Thompson GR, Okabayashi K. Plasma exchange and LDL apheresis. *Prog Clin Biol Res* (1988);255:311–316.
454. Thompson GR, Barbir M, Okabayashi K, Trayner I, Larkin S. Plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* (1989);9:152–157.
455. Thompson GR, HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* (2008);198:247–255.
456. Thompson GR, Maher VMG, Matthews S, et al. Familial hypercholesterolaemia regression study: a randomized trial of low density lipoprotein apheresis. *Lancet* (1995);345:811–816.
457. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, Mandry P, Marais AD, Matthews S, Neuwirth C, Pottle A, le Roux C, Scullard D, Tyler C, Watkins S. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* (2010);208:317–321.
458. Ueda M. Familial hypercholesterolemia. *Mol Genet Metab* (2005);86:423–426.
459. Van Aalst-Cohen E, Trip M, Vissers M, Rodenburg J, Kastelein J. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of (inherited) hypercholesterolemia. *Drug Discov Today* (2004);1:165–170.
460. Von Baeyer H, Scharlt M, Bimmermann A. Outcome of patients on long term low-density lipoprotein apheresis with membrane differential filtration: a case study in three patients 14 years on treatment. *Ther Apher* (2000);4:386–394.
461. Wender T, Schilling R, Lennertz A, Sodemann K, Kleophas W, Messner H, Riechers G, Wagner J, Keller C, Bosch T. Efficacy and safety of DALI LDL-apheresis at high blood flow rates: a prospective multicenter study. *J Clin Apher* (2003);18:157–166.
462. Yokoyama S. Treatment of hypercholesterolemia by chemical adsorption of lipoproteins. *J Clin Apher* (1988);4:66–71.
463. Yokoyama S. Brief history of low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* (2003);7:378–381.

464. Yamamoto A, Kojima S, Shiba-Harada M, et al. Assessment of the biocompatibility and long-term effect of LDL-apheresis by dextran sulfate-cellulose column. *Artif Organs* (1992);16:177–181.
465. Ziajka P. Role of low-density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol* (2005);96(4A):67E–69E.
466. Zwiener RJ, Uauy R, Petruska M, Huet B. Low-density lipo-protein apheresis as long-term treatment for children with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* (1995); 126:728–735.

FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS

467. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in primary and recurrent focal segmental glomerular sclerosis: a review. *Ther Apher* 2001;5:155–160.
468. Braun N, Schmutzler F, Lange C, Perna A, Remuzzi G, Risler T, Willis NS. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003233.
469. Cameron JS. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (Suppl 6):vi45–51.
470. Canaud G, Zuber J, Sberro R, Royale V, Anglicheau D, Snanoudj R, Gaha K, Thervet E, Lefrère F, Cavazzana-Calvo M, Noël LH, Méjean A, Legendre Ch, Martinez F. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant* 2009;9:1081–1086.
471. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulo-sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2398–2411.
472. Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M, Artero M, Ghio L, Zamorani E, Zennaro C, Basile G, Montini g, Rivabella L, Cardillo M, Scalapogna M, Ginevri F. Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1048–1055.
473. Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med* 2008;66:3–12.
474. Garcia CD, Bittencourt VB, Tumelero A, Antonello JS, Malheiros D, Garcia VD. Plasmapheresis for recurrent posttransplant focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 2006;38:1904–1905.
475. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2907–2912.
476. Grenda R, Jarmuzek W, Piatosa B, Rubik J. Long-term effect of rituximab in maintaining remission of recurrent and plasma-pheresis-dependent nephrotic syndrome post-renal transplantation case report. *Pediatr Transplant* 2011; 15:E121–E125.
477. Gungor O, Sen S, Kircelli F, Yilmaz M, Sarsik B, Ozkahya M, Hoscoskun C, Ok E, Toz H. Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: five-year experience. *Transplant Proc* 2011;43:853–857.
478. Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P, Tsai E, Malekzadeh M. Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2011;15:495–501.
479. Kanai T, Shiraishi H, Ito T, Odaka J, Saito T, Aoyagi J, Ueda Y, Momoi MY. Plasma exchange and tacrolimus therapy for focal segmental glomerulosclerosis collapsing variant and the cytokine dynamics: a case report. *Ther Apher Dial* 2010;14:603–611.
480. Keith DS. Therapeutic apheresis rescue mission: recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts. *Semin Dial* 2012;25:190–192.
481. Leroy S, Guignon V, Bruckner D, Emal-Aglae V, Deschenes G, Bensman A, Ulinski T. Successful anti-TNFalpha treatment in a child with posttransplant recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2009; 9:858–861.
482. Mahesh S, Del Rio M, Feuerstein D, Greenstein S, Schechner R, Tellis V, Kaskel F. Demographics and response to therapeutic plasma exchange in pediatric renal transplantation for focal glomerulosclerosis: a single center experience. *Pediatr Transplant* 2008;12:682–688.
483. McCarthy T, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephritic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2115–2121.
484. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2437–2444.
485. Meyrier A. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1539–1549.
486. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P. Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2010;23:208–216.
487. Newstead CG. Recurrent disease in renal transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (Suppl 6):vi68–74.
488. Pardon A, Audard V, Caillard S, Moulin B, Desvaux D, Bentaarit B, Remy P, Sahali D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimbert P. Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1053–1059.
489. Sakai K, Takasu J, Nihei H, Yonekura T, Aoki Y, Kawamura T, Mizuiri S, Aikawa A. Protocol biopsies for focal segmental glomerulosclerosis treated with plasma exchange and rituximab in a renal transplant patient. *Clin Transplant* 2010;24 (Suppl 22):60–65.
490. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, Lovell H, Warady B, Gunwar S, Chonko AM, Artero M, Vincenti F. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996;334:878–883.
491. Sener A, Bella AJ, Nguan C, Luke PP, House AA. Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. *Clin Transplant* 2009;23:96–100.
492. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. "The FSGS factor:" enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:552–561.
493. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, Jennette JC. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69:920–926.
494. Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, Laggouranis A. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for

recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs* 2011;35:420–425.

495. Valdivia P, Gonzalez Roncero F, Gentil MA, Jimenez F, Algarra G, Pereira P, Rivera M, Suner M, Cabello V, Toro J, Mateos J. Plasmapheresis for the prophylaxis and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplant. *Transplant Proc* 2005;37:1473–1474.

GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

496. Akhtari M, Giver CR, Ali Z, Flowers CR, Gleason CL, Hillyer CD, Kaufman J, Khoury HJ, Langston AA, Lechowicz MJ, Lonial S, Renfroee HM, Roback JD, Tighiouart M, Vaughn L, Waller EK. Receiver operating characteristic curve analysis of circulating blood dendritic cell precursors and T cells predicts response to extracorporeal photopheresis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Transfusion* 2010;50:2424–2431.
497. Apisarnthanarax N, Donato M, Korbling M, Couriel D, Gajewski J, Giralt S, Khouri I, Hosing C, Champlin R, Duvic M, Anderlini P. Extracorporeal photopheresis therapy in the management of steroid-refractory or steroid-dependent cutaneous chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: feasibility and results. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:459–465.
498. Berger M, Pessolano R, Albiani R, Asafei S, Barat V, Carraro F, Biasin E, Madon E, Fagioli F. Extracorporeal photopheresis for steroid resistant graft versus host disease in pediatric patients: a pilot single institution report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:678–687.
499. Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J, Adler KR, Rowley SD, Goldberg SL. Treating refractory chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photochemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:291–294.
500. Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J, Adler KR, Scarborough R, Goldberg SL, Rowley SD. Treatment of extensive chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photochemotherapy. *J Clin Apher* 2006;21:181–187.
501. Calore E, Calo A, Tridello G, Cesaro S, Pillon M, Varotto S, Gazzola MV, Destro R, Marson P, Trentin L, Carli M, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy may improve outcome in children with acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:421–425.
502. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, Smith V, Khouri I, Giralt S, de Lima M, Hsu Y, Ghosh S, Neumann J, Andersson B, Qazilbash M, Hymes S, Kim S, Champlin R, Donato M. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* 2006;107:3074–3080.
503. Coyle TS, Nam TK, Camouse MM, Stevens SR, Baron ED. Steroid-sparing effect of extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-vs-host disease. *Arch Dermatol* 2004;140:763–764.
504. Dignan FL, Greenblatt D, Cox M, Cavenagh J, Oakervee H, Apperley JF, Fielding AK, Pagliuca A, Mufti G, Raj K, Marks DI, Amrolia P, Peniket A, Medd P, Potter MN, Shaw BE, Scarisbrick JJ. Efficacy of bi-monthly extracorporeal photopheresis in refractory chronic mucocutaneous GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:824–830.
505. Duzovali O, Chan KW. Intensive extracorporeal photochemotherapy in pediatric patients with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:218–221.
506. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, Bacigalupo A, Kolb HJ, Bouzas L, Michallet M, Prince HM, Knobler R, Parenti D, Gallo J, Greinix HT. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008;112:2667–2674.
507. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, Sprague K, Grodman H, Klein A, Chan G, Stiffler K, Miller KB. Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:1187–1193.
508. Garban F, Drillat P, Makowski C, Jacob MC, Richard MJ, Favrot M, Sotto JJ, Bensa JC, Cahn JY. Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica* 2005;90:1096–1101.
509. Gasova Z, Spisek R, Dolezalova L, Marinov I, Vitek A. Extracorporeal photochemotherapy (ECP) in treatment of patients with c-GVHD and CTCL. *Transfus Apher Sci* 2007;36:149–158.
510. Gonzalez-Vicent M, Ramirez M, Perez A, Lassaletta A, Sevilla J, Diaz MA. Extracorporeal photochemotherapy for steroid-refractory graft-versus-host disease in low-weight pediatric patients. Immunomodulatory effects and clinical outcome. *Haematologica* 2008;93:1278–1280.
511. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, Schneider B, Schneeberger A, Hoecker P, Mitterbauer M, Rabitsch W, Schulenburg A, Kalhs P. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006;91:405–408.
512. Greinix HT, van Besien K, Elmaagacli AH, Hillen U, Grigg A, Knobler R, Parenti D, Reddy V, Theunissen K, Michallet M, Flowers ME; UVADEX Chronic GVHD Study Group. Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis—results of a crossover randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1775–1782.
513. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H, Halter J, Pavletic SZ, Holler E, Wolff D. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1283–1295.
514. Ilhan O, Arat M, Arslan O, Ayyildiz E, Sanli H, Beksac M, Ozcan M, Gurman G, Akan H. Extracorporeal photoimmuno-therapy for the treatment of steroid refractory progressive chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci* 2004;30:185–187.
515. Jagasia MH, Savani BN, Stricklin G, Engelhardt B, Kassim A, Dixon S, Chen H, Chinratanalab W, Goodman S, Greer JP, Schuening F. Classic and overlap chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is associated with superior outcome after extracorporeal photopheresis (ECP). *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1288–1295.

516. Kanold J, Paillard C, Halle P, D'Incan M, Bordigoni P, Demeocq F. Extracorporeal photochemotherapy for graft versus host disease in pediatric patients. *Transfus Apher Sci* 2003;28:71–80.
517. Kanold J, Merlin E, Halle P, Paillard C, Marabelle A, Rapatel C, Evrard B, Berger C, Stephan JL, Galambrun C, Piguat C, D'Incan M, Bordigoni P, Demeocq F. Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion* 2007;47:2276–2289.
518. Lucid CE, Savani BN, Engelhardt BG, Shah P, Clifton C, Greenhut SL, Vaughan LA, Kassim A, Schuening F, Jagasia M. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:426–429.
519. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, Litzow MR, Nieto Y, Savani BN, Schriber JR, Shaughnessy PJ, Wall DA, Carpenter PA. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1150–1163.
520. Messina C, Locatelli F, Lanino E, Uderzo C, Zacchello G, Cesaro S, Pillon M, Perotti C, Del Fante C, Faraci M, Rivabella L, Calore E, De Stefano P, Zecca M, Giorgiani G, Brugiolo A, Balduzzi A, Dini G, Zanesco L, Dall'Amico R. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003;122:118–127.
521. Motolese E, Rubegni P, Poggiali S, Motolese PA, Marotta G, Russo L, D'Ascenzo G, Carcagni MR, Fruschelli M, Motolese I, Fimiani M. Ocular manifestations of chronic graft-versus-host disease in patients treated with extracorporeal photochemotherapy. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:961–969.
522. Nedelcu E, Ziman A, Fernando LP, Cook K, Bumerts P, Schiller G. Exclusive use of acid citrate dextrose for anticoagulation during extracorporeal photopheresis in patients with contraindications to heparin: an effective protocol. *J Clin Apher* 2008;23:66–77.
523. Perfetti P, Carlier P, Strada P, Gualandi F, Occhini D, Van Lint MT, Ibatici A, Lamparelli T, Bruno B, Raiola AM, Dominietto A, Di Grazia C, Bregante S, Zia S, Ferrari GM, Stura P, Pogliani E, Bacigalupo A. Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:609–617.
524. Perotti C, Del Fante C, Tinelli C, Viarengo G, Scudeller L, Zecca M, Locatelli F, Salvaneschi L. Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion* 2010;50:1359–69.
525. Perseghin P, Galimberti S, Balduzzi A, Bonanomi S, Baldini V, Rovelli A, Dassi M, Rambaldi A, Castagna L, Corti P, Pogliani EM, Uderzo C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of chronic graft-versus-host disease: trend for a possible cell dose-related effect? *Ther Apher Dial* 2007;11:85–93.
526. Rubegni P, Cuccia A, Sbano P, Cevenini G, Carcagni MR, D'Ascenzo G, De Aloe G, Guidi S, Guglielmelli P, Marotta G, Lauria F, Bosi A, Fimiani M. Role of extracorporeal photochemotherapy in patients with refractory chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2005;130:271–275.
527. Seaton ED, Szyldo RM, Kanfer E, Apperley JF, Russell-Jones R. Influence of extracorporeal photopheresis on clinical and laboratory parameters in chronic graft-versus-host disease and analysis of predictors of response. *Blood* 2003;102:1217–1223.
528. Tsigiotis P, Kapsimalli V, Baltadakis I, Kaloyannidis P, Karakasis D, Papalexandri A, Psarra E, Nosi E, Konsta E, Vikentiou M, Papageorgiou S, Sakellari I, Pappa V, Harhalakis N, Anagnostopoulos A, Dervenoulas J. Extracorporeal photopheresis in the treatment of chronic graft-versus-host disease. The Hellenic experience: a study by the Hellenic association of hematology. *Transfus Apher Sci* 2012;46:181–188.
529. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, Ayuk F, Kiani A, Schwerdtfeger R, Vogelsang GB, Kobbe G, Gramatzki M, Lawitschka A, Mohty M, Pavletic SZ, Greinix H, Holler E. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1–17.

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION, ABO INCOMPATIBLE

530. Bolan CD, Childs RW, Procter JL, Barrett AJ, Leitman SF. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *Br J Haematol* 2001;112:787–795.
531. Bolan CD, Leitman SF, Griffith LM, Wesley RA, Procter JL, Stroncek DF, Barrett AJ, Childs RW. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001;98:1687–1694.
532. Daniel-Johnson J, Schwartz J. How do I approach ABO-incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation? *Transfusion* 2011;51:1143–1149.
533. Gajewski JL, Petz LD, Calhoun L, O'Rourke S, Landaw EM, Lyddane NR, Hunt LA, Schiller GJ, Ho WG, Champlin RE. Hemolysis of transfused group O red blood cells in minor ABO-incompatible unrelated-donor bone marrow transplants in patients receiving cyclosporine without posttransplant methotrexate. *Blood* 1992;79:3076–3085.
534. Lee JH, Lee KH, Kim S, Lee JS, Kim SH, Kwon SW, Kim WK. Anti-A isoagglutinin as a risk factor for the development of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:179–184.
535. Mielcarek M, Leisenring W, Torok-Storb B, Storb R. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood* 2000;96:1150–1156.
536. Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1167–1185.
537. Stussi G, Halter J, Bucheli E, Valli PV, Seebach L, Gmür J, Gratwohl A, Schanz U, Passweg JR, Seebach JD. Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell

transplantation by pretransplant reduction of host anti-donor isoagglutinins. *Haematologica* 2009 94:239–248.

538. Worel N, Greinix HT, Supper V, Leitner G, Mitterbauer M, Rabitsch W, Fischer G, Rosenmayr A, Höcker P, Kalhs P. Prophylactic red blood cell exchange for prevention of severe immune hemolysis in minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced-intensity conditioning. *Transfusion* 2007;47:1494–1502.
539. Wu A, Buhler LH, Cooper DK. ABO-incompatible organ and bone marrow transplantation: current status. *Transpl Int* 2003;16:291–299.

HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME, ATYPICAL

540. Dorresteijn EM, van de Kar NC, Cransberg K. Eculizumab as rescue therapy for atypical hemolytic uremic syndrome with normal platelet count. *Pediatr Nephrol* 2012;22:1193–1195.
541. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60–66.
542. Nester C, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A, Thomas C, Smith R, Brophy P. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1488–1494.
543. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676–1687.
544. Saland J, Ruggenti P, Remuzzi G. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:940–949.
545. Sanchez AP, Ward DM. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Sem Dial* 2012;25:119–131.
546. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:643–657.

HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME, INFECTION ASSOCIATED

547. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uremic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet* 2011;378:1089–1093.
548. Forzley BR, Sontrop JM, Macnab JJ, Chen S, Clark WF. Treating TTP/HUS with plasma exchange: a single centre's 25-year experience. *Brit J Haematol* 2008;143:100–106.
549. Garg AX, Suri RS, Barrowman N. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003;290:1360–1370.
550. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, Ernst F, Selleng K, Weissenborn K, Schmidt BMW, Schiffer M, Felix SB, Lerch MM, Kielstein JT, Mayerle J. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O104: H4-associated haemolytic uremic syndrome: a prospective trial. *Lancet* 2011;378:1166–1173.
551. Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmüller F, Haller H,

Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schöcklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbacher T; EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uremic syndrome: case-control study. *BMJ* 2012; 345:e4565.

552. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, Brun M, Ranchin B, Bandin F, Cloarec S, Bourdat-Michel G, Pietrement C, Champoin G, Ulinski T, Deschenes G. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1218–1228.
553. Petras ML, Dunbar NM, Fuiliano JJ, Braga MS, Chobanian MC, Szczepiorkowski ZM. Therapeutic plasma exchange in *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome: a case report. *J Clin Apher* 2012;27:212–214.
554. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RAK. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:658–669.

HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA

555. Acar B, Arikan FI, Alioglu B, Oner N, Dallar Y. Successful treatment of gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein purpura with plasmapheresis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2103.
556. Augusto JF, Sayegh J, Delapierre L, Croue A, Tollis F, Cousin M, Subra JF. Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura in adults: a case series. *Am J Kidney Dis* 2012;59:663–669.
557. Chalopin JM, Rife G, Tanter Y, Cabanne JF, Justrabo E. Treatment of IgA nephropathies with plasma exchanges alone. *Kidney Int* 1980;18:135.
558. Chen CL, Chiou YH, Wu CY, Lai PH, Chung HM. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: a case report with sequential magnetic resonance imaging changes treated with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol* 2000;15: 276–278.
559. Chen TC, Chung FR, Lee CH, Huang SC, Chen JB, Hsu KT. Successful treatment of crescentic glomerulonephritis associated with adult-onset Henoch-Schönlein purpura by double-filtration plasmapheresis. *Clin Nephrol* 2004;61:13–216.
560. Donghi D, Schanz U, Sahrbacher U, Recher M, Trueb RM, Mullhaupt B, French LE, Hafner J. Life-threatening or organ-impairing Henoch-Schönlein purpura: plasmapheresis saves lives and limit organ damage. *Dermatology* 2009;219:167–170.
561. Eun SH, Kim SJ, Cho DS, Chung GH, Lee DY, Hwang PH. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: MRI and MRA findings, treated with plasmapheresis alone. *Pediatr Int* 2003;45:484–487.

562. Gaskell H, Searle M, Dathan JR. Henoch-Schönlein purpura with severe ileal involvement responding to plasmapheresis. *Int J Artif Organs* 1985;8:163-164.
563. Gianviti A, Trompeter RS, Barratt TM, Lythgoe TM, Dillon MJ. Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. *Arh Dis Child* 1996;75:186-190.
564. Hattori M, Ito K, Konomoto T, Kawaguchi H, Yoshioka T, Khono M. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Am J Kidney Dis* 1999;33:427-433.
565. Kauffmann RH, Houwert DA. Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schönlein glomerulonephritis and the effect on circulating IgA immune complexes. *Clin Nephrol* 1981;16:155-160.
566. Kawasaki Y, Suzuki J, Murai M, Takahashi A, Isome M, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:920-923.
567. Lee J, Clayton F, Shihab F, Goldfarb-Rumyantsev A. Successful treatment of recurrent Henoch-Schönlein purpura in a renal allograft with plasmapheresis. *Am J Transplant* 2008;8:228-231.
568. Levinsky RJ, Barratt TM. IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 1979;2:1100-1103.
569. McKenzie PE, Taylor AE, Woodroffe AJ, Seymour AE, Chan YL, Clarkson AR. Plasmapheresis in glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1979;12:97-108.
570. Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G, Zucchelli P. Plasma exchange in rapidly progressive glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest* 1983;13:A44.
571. Pussell BA, Lockwood CM, Scott DM, Pinching AJ, Peters DK. Value of immune-complex assays in diagnosis and management. *Lancet* 1978;2:359-364.
572. Rech J, Fuchs F, Kallert S, Hueber AJ, Requadt C, Manger B, Kalden JR, Amann K, Strauss R, Schulze-Koops H. Plasmapheresis therapy in an elderly patient with rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura with disseminated organ involvement. *Clin Rheumatol* 2007;26:112-114.
573. Roberts PF, Waller TA, Brinker TM, Riffe IZ, Sayre JW, Bratton RL. Henoch-Schönlein purpura: a review article. *South Med J* 2007;100:821-824.
574. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schönlein purpura and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1167-1171.
575. Wen YK, Yang Y, Chang CC. Cerebral vasculitis and intracerebral hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura treated with plasmapheresis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:223-225.
576. Wortmann SB, Fiselier TJ, Van De Kar NCAJ, Aarts RA, Warris A, Draaisma JMT. Refractory severe intestinal vasculitis due to Henoch-Schönlein Purpura: successful treatment with plasmapheresis. *Acta Paediatr* 2006;95:622-633.
577. Abdel-Razeq HN, Bajouda AA, Khalil MM, Ashmeg AK. Treating heparin-induced thrombocytopenia. The unconventional way! *Saudi Med J* 2004;25:1258-1260.
578. Antonijevic NM, Savic NB, Perunicic J, Kovac M, Mikovic D, Stanojevic M, Calija B, Milosevic RA, Obradovic SD, Vasiljevic Z. Salvage late plasmapheresis in a patient with pulmonary embolism caused by heparin-induced thrombocytopenia primarily resistant to danaparoid sodium and lepirudin. *J Clin Apher* 2006;21:252-255.
579. Blakeman B. Management of heparin-induced thrombocytopenia: a cardiovascular surgeon's perspective. *Semin Hematol* 1999;36(1 Suppl):37-41.
580. Bouvier JL, Lefevre P, Villain P, Elias A, Durand JM, Juhan I, Serradimigni A. Treatment of serious heparin-induced thrombocytopenia by plasma exchange: report on 4 cases. *Thromb Res* 1988;51:335-336.
581. Brady J, Riccio JA, Yumen OH, Makary AZ, Greenwood SM. Plasmapheresis. A therapeutic option in the management of heparin-associated thrombocytopenia with thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1991;96:394-397.
582. Chan MY, Becker RC. Identification and treatment of arterial thrombophilia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10:3-11.
583. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, Probert KJ, Kuter DJ, Ortel TL, Konkle BA, Cines DB. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost* 2010;8:2642-2650.
584. Despotis GJ, Avidan MS. Plasma exchange for heparin-induced thrombocytopenia: is there enough evidence? *Anesth Analg* 2010;110:7-10.
585. Jaben EA, Torloni AS, Pruthi RK, Winters JL. Use of plasma exchange in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a report of two cases and a review of the literature. *J Clin Apher* 2011;26:219-224.
586. Kajitani M, Aguinaga M, Johnson CE, Scott MA, Antakli T. Use of plasma exchange and heparin during cardiopulmonary bypass for a patient with heparin induced thrombocytopenia: a case report. *J Card Surg* 2001;16:313-318.
587. Koster A, Buz S, Krabatsch T, Yeter R, Hetzer R. Bivalirudin anticoagulation during cardiac surgery: a single-center experience in 141 patients. *Perfusion* 2009;24:7-11.
588. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL, II, Aronson S, Hetzer R, Avery E, Spiess B, Lincoff AM. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007;83:572-577.
589. Koster A, Meyer O, Hetzer R, Kuppe H. Some new perspectives in heparin-induced thrombocytopenia type II. *J Extra Corpor Technol* 2001;33:193-196.
590. Kramer R, Oberg-Higgins P, Russo L, Braxton JH. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis syndrome managed with plasmapheresis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8:439-441.
591. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M, American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e495S.
592. Manzano L, Yebra M, Vargas JA, Barbolla L, Alvarez-Mon M. Plasmapheresis in heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Stroke* 1990;21:1236.
593. Marques MB. Thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia: two unique causes of life-

HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA

577. Abdel-Razeq HN, Bajouda AA, Khalil MM, Ashmeg AK. Treating heparin-induced thrombocytopenia. The unconventional way! *Saudi Med J* 2004;25:1258-1260.
578. Antonijevic NM, Savic NB, Perunicic J, Kovac M, Mikovic D, Stanojevic M, Calija B, Milosevic RA, Obradovic SD, Vasiljevic Z. Salvage late plasmapheresis in a patient with pulmonary embolism caused by heparin-induced thrombocytopenia primarily resistant to danaparoid sodium and lepirudin. *J Clin Apher* 2006;21:252-255.
579. Blakeman B. Management of heparin-induced thrombocytopenia: a cardiovascular surgeon's perspective. *Semin Hematol* 1999;36(1 Suppl):37-41.
580. Bouvier JL, Lefevre P, Villain P, Elias A, Durand JM, Juhan I, Serradimigni A. Treatment of serious heparin-induced thrombocytopenia by plasma exchange: report on 4 cases. *Thromb Res* 1988;51:335-336.
581. Brady J, Riccio JA, Yumen OH, Makary AZ, Greenwood SM. Plasmapheresis. A therapeutic option in the management of heparin-associated thrombocytopenia with thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1991;96:394-397.
582. Chan MY, Becker RC. Identification and treatment of arterial thrombophilia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10:3-11.
583. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, Probert KJ, Kuter DJ, Ortel TL, Konkle BA, Cines DB. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost* 2010;8:2642-2650.
584. Despotis GJ, Avidan MS. Plasma exchange for heparin-induced thrombocytopenia: is there enough evidence? *Anesth Analg* 2010;110:7-10.
585. Jaben EA, Torloni AS, Pruthi RK, Winters JL. Use of plasma exchange in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a report of two cases and a review of the literature. *J Clin Apher* 2011;26:219-224.
586. Kajitani M, Aguinaga M, Johnson CE, Scott MA, Antakli T. Use of plasma exchange and heparin during cardiopulmonary bypass for a patient with heparin induced thrombocytopenia: a case report. *J Card Surg* 2001;16:313-318.
587. Koster A, Buz S, Krabatsch T, Yeter R, Hetzer R. Bivalirudin anticoagulation during cardiac surgery: a single-center experience in 141 patients. *Perfusion* 2009;24:7-11.
588. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL, II, Aronson S, Hetzer R, Avery E, Spiess B, Lincoff AM. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007;83:572-577.
589. Koster A, Meyer O, Hetzer R, Kuppe H. Some new perspectives in heparin-induced thrombocytopenia type II. *J Extra Corpor Technol* 2001;33:193-196.
590. Kramer R, Oberg-Higgins P, Russo L, Braxton JH. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis syndrome managed with plasmapheresis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8:439-441.
591. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M, American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e495S.
592. Manzano L, Yebra M, Vargas JA, Barbolla L, Alvarez-Mon M. Plasmapheresis in heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Stroke* 1990;21:1236.
593. Marques MB. Thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia: two unique causes of life-

- threatening thrombocytopenia. *Clin Lab Med* 2009;29:321–338.
594. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106:2710.
595. McMeniman WJ, Chard RB, Norrie J, Posen J. Cardiac surgery and heparin induced thrombocytopenia (HIT): a case report and short review. *Heart Lung Circ* 2012;21:295–299.
596. Messmore H, Jeske W, Wehrmacher W, Walenga J. Benefit-risk assessment of treatments for heparin-induced thrombocytopenia. *Drug Saf* 2003;26:625–641.
597. Nagle EL, Tsu LV, Dager WE. Bivalirudin for anticoagulation during hypothermic cardiopulmonary bypass and recombinant factor VIIa for iatrogenic coagulopathy. *Ann Pharmacother* 2011;45:e47.
598. Nand S, Robinson JA. Plasmapheresis in the management of heparin-associated thrombocytopenia with thrombosis. *Am J Hematol* 1988;28:204–206.
599. Oh JJ, Akers WS, Lewis D, Ramaiah C, Flynn JD. Recombinant factor VIIa for refractory bleeding after cardiac surgery secondary to anticoagulation with the direct thrombin inhibitor lepirudin. *Pharmacotherapy* 2006;26:569–577.
600. Pötzsch B, Klöovekorn WP, Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2000;343:515.
601. Poullin P, Pietri PA, Lefèvre P. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: successful treatment with plasma exchange. *Br J Haematol* 1998;102:630–631.
602. Priziola JL, Smythe MA, Dager WE. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2010;38(6 Suppl):S145–S154.
603. Robinson JA, Lewis BE. Plasmapheresis in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1999;36(Suppl 1):29–32.
604. Selleng S, Haneya A, Hirt S, Selleng K, Schmid C, Greinacher A. Management of anticoagulation in patients with subacute heparin-induced thrombocytopenia scheduled for heart transplantation. *Blood* 2008;112:4024.
605. Stratmann G, deSilva AM, Tseng EE, Hambleton J, Balea M, Romo AJ, Mann MJ, Achorn NL, Moskalik WF, Hoopes CW. Reversal of direct thrombin inhibition after cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2004;98:1635–1639.
606. Thorp D, Canty A, Whiting J, Dart G, Lloyd JV, Duncan E, Gallus A. Plasma exchange and heparin-induced thrombocytopenia. *Prog Clin Biol Res* 1990;337:521–522.
607. Vender JS, Matthew EB, Silverman IM, Konowitz H, Dau PC. Heparin-associated thrombocytopenia: alternative managements. *Anesth Analg* 1986;65:520–522.
608. Voeller RK, Melby SJ, Grizzell BE, Moazami N. Novel use of plasmapheresis in a patient with heparin-induced thrombocytopenia requiring urgent insertion of a left ventricular assist device under cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:e56–e58.
609. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol* 2012;159:528–540.
610. Welsby IJ, Um J, Milano CA, Ortel TL, Arepally G. Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2010;110:30–35.

HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS

611. Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood* 2010;116:317–325.
612. Brissot P, Guyader D, Loreal O, Laine F, Guillygomarc'h A, Moirand R, Deugnier Y. Clinical aspects of hemochromatosis. *Transfus Sci* 2000;23:193–200.
613. Brissot P, de Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:36–41.
614. Cogswell ME, McDonnell SM, Khoury MJ, Franks AL, Burke W, Brittenham G. Iron overload, public health, and genetics: evaluating the evidence for hemochromatosis screening. *Ann Intern Med* 1998;129:971–979.
615. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R, Jr., Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Prass CE, Quintana L, Starnes SM, Schatzman RC, Brunke KJ, Drayna DT, Risch NJ, Bacon BR, Wolff RK. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399–408.
616. Fernandez-Mosteirin N, Salvador-Osuna C, Garcia-Erce JA, Orna E, Perez-Lungmus G, Giralto M. Comparison between phlebotomy and erythrocytapheresis of iron overload in patients with HFE gene mutations. *Med Clin (Barc)* 2006;127:409–412.
617. Kohan A, Niborski R, Daruich J, Rey J, Bastos F, Amerise G, Herrera R, Garcia M, Olivera W, Santarelli MT, Avalos JS, Findor J. Erythrocytapheresis with recombinant human erythropoietin in hereditary hemochromatosis therapy: a new alternative. *Vox Sang* 2000;79:40–45.
618. Mariani R, Pelucchi S, Perseghin P, Corengia C, Piperno A. Erythrocytapheresis plus erythropoietin: an alternative therapy for selected patients with hemochromatosis and severe organ damage. *Haematologica* 2005;90:717–718.
619. Muncunill J, Vaquer P, Galmes A, Obrador A, Parera M, Bargay J, Besalduch J. In hereditary hemochromatosis, red cell apheresis removes excess iron twice as fast as manual whole blood phlebotomy. *J Clin Apher* 2002;17:88–92.
620. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383–2397.
621. Pointon JJ, Wallace D, Merryweather-Clarke AT, Robson KJ. Uncommon mutations and polymorphisms in the hemochromatosis gene. *Genet Test* 2000;4:151–161.
622. Rombout-Sestrienkova E, van Noord PA, van Deursen CT, Sybesma BJ, Nillesen-Meertens AE, Koek GH. Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of hereditary hemochromatosis—A pilot study. *Transfus Apher Sci* 2007;36:261–267.
623. Rombout-Sestrienkova E, van Noord PA, Reuser E, Heeremans J, van Deursen CT, Janssen M, Koek GH. Therapeutic Erythrocytapheresis (TE) versus Phlebotomy (P) in the treatment of Hereditary Hemochromatosis (HH) patients: Preliminary results from an ongoing randomized clinical

trial (NCT 00202436). *Transfus Apher Sci* 2009;40:135–136.

624. Rombout-Sestrienkova E, Nieman FH, Essers BA, van Noord PA, Janssen MC, van Deursen CT, Bos LP, Rombout F, van den Braak R, de Leeuw PW, Koek GH. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial. *Transfusion* 2012;52:470–477.
625. van Bokhoven MA, van Deursen CT, Swinkels DW. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *BMJ* 2011;342:c7251.

HYPERLEUKOCYTOSIS

626. Azoulay E, Canet E, Raffoux E, Lengline E, Lemiale V, Vincent F, de Labarthe A, Seguin A, Boissel N, Dombret H, Schlemmer B. Dexamethasone in patients with acute lung injury from acute monocytic leukemia. *Eur Respir J* 2012;39:648–653.
627. Balint B, Ostojic G, Pavlovic M, Hrvacevic R, Tukic L, Radovic M. Cytapheresis in the treatment of cell-affected blood disorders and abnormalities. *Transfus Apher Sci* 2006;35:25–31.
628. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, Bialleck H, Seifried E, Hoelzer D, Ottmann OG. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion* 2007;47:1843–1850.
629. Bunin NJ, Pui CH. Differing complications of hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic or acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1985;3: 1590–1595.
630. Bunin NJ, Kunkel K, Callihan TR. Cyto-reductive procedures in the early management in cases of leukemia and hyperleukocytosis in children. *Med Pediatr Oncol* 1987; 15:232–235.
631. Castagnetti M, Sainati L, Giona F, Varotto S, Carli M, Rigamonti W. Conservative management of priapism secondary to leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:420–423.
632. Chang MC, Chen TY, Tang JL, Lan YJ, Chao TY, Chiu CF, Ho HT. Leukapheresis and cranial irradiation in patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia: no impact on early mortality and intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2007;82:976–980.
633. Cohen Y, Amir G, Da'as N, Gillis S, Rund D, Polliack A. Acute myocardial infarction as the presenting symptom of acute myeloblastic leukemia with extreme hyperleukocytosis. *Am J Hematol* 2002;71:47–49.
634. De Santis GC, de Oliveira LC, Romano LG, Almeida Prado Bde P, Simoes BP, Rego EM, Covas DT, Falcao RP. Therapeutic leukapheresis in patients with leukostasis secondary to acute myelogenous leukemia. *J Clin Apher* 2011;26:181–185.
635. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, Kunkel K, Rivera GK. Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood* 1992; 79:871–875.
636. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev* 2012;26:117–122.
637. Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, Korbling MJ, O'Brien S, Anderlini P, Donato M, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Estey E. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma* 2001;42:67–73.
638. Haase R, Merkel N, Diwan O, Elsner K, Kramm CM. Leukapheresis and exchange transfusion in children with acute leukemia and hyperleukocytosis. A single center experience. *Klin Padiatr* 2009;221:374–378.
639. Inaba H, Fan Y, Pounds S, Geiger TL, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Pui CH, Razzouk BI. Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer* 2008;113:522–529.
640. Kasner MT, Laury A, Kasner SE, Carroll M, Luger SM. Increased cerebral blood flow after leukapheresis for acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2007;82:1110–1112.
641. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:10–15.
642. Marbello L, Ricci F, Nosari AM, Turrini M, Nador G, Nichelatti M, Tedeschi A, Vismara E, Morra E. Outcome of hyperleukocytic adult acute myeloid leukaemia: a single-center retrospective study and review of literature. *Leuk Res* 2008;32:1221–1227.
643. Maurer HS, Steinherz PG, Gaynon PS, Finklestein JZ, Sather HN, Reaman GH, Bleyer WA, Hammond GD. The effect of initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:1425–1432.
644. Novotny JR, Muller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal S, Kribben A, Duhrsen U. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. *Eur J Haematol* 2005;74:501–510.
645. Piccirillo N, Laurenti L, Chiusolo P, Sora F, Bianchi M, De Matteis S, Pagano L, Zini G, D'Onofrio G, Leone G, Sica S. Reliability of leukostasis grading score to identify patients with high-risk hyperleukocytosis. *Am J Hematol* 2009;84:381–382.
646. Piro E, Carillio G, Levato L, Kropp M, Molica S. Reversal of leukostasis-related pulmonary distress syndrome after leukapheresis and low-dose chemotherapy in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:725–726.
647. Ponniah A, Brown CT, Taylor P. Priapism secondary to leukemia: effective management with prompt leukapheresis. *Int J Urol* 2004;11:809–810.
648. Porcu P, Danielson CF, Orazi A, Heerema NA, Gabig TG, McCarthy LJ. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukaemias: lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate. *Br J Haematol* 1997;98: 433–436.
649. Schmidt JE, Tamburro RF, Sillos EM, Hill DA, Ribeiro RC, Razzouk BI. Pathophysiology-directed therapy for acute hypoxemic respiratory failure in acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:569–571.
650. Shafique S, Bona R, Kaplan AA. A case report of therapeutic leukapheresis in an adult with chronic myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis and leukostasis. *Ther Apher Dial* 2007;11:146–149.

651. Stemmler J, Wittmann GW, Hacker U, Heinemann V. Leukapheresis in chronic myelomonocytic leukemia with leukostasis syndrome: elevated serum lactate levels as an early sign of microcirculation failure. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1427–1430.
652. Stucki A, Rivier AS, Gikic M, Monai N, Schapira M, Spertini O. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 2001;97:2121–2129.
653. Tan D, Hwang W, Goh YT. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukaemias—the experience of a tertiary institution in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34:229–234.
654. Thiebaut A, Thomas X, Belhabri A, Anglaret B, Archimbaud E. Impact of pre-induction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Ann Hematol* 2000;79:501–506.
655. Ventura GJ, Hester JP, Smith TL, Keating MJ. Acute myeloblastic leukemia with hyperleukocytosis: risk factors for early mortality in induction. *Am J Hematol* 1988;27:34–37.

HYPERTRIGLYCERIDEMIC PANCREATITIS

656. Bolan C, Oral EA, Gorden P, Taylor S, Leitman SF. Intensive, long-term plasma exchange therapy for severe hypertriglyceridemia in acquired generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:380–384.
657. Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med* 1992;37:249–273.
658. Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004;10:2272–2274.
659. Ewald N, Kloer H-U. Severe Hypertriglyceridemia: An indication for apheresis? *Atheroscler Suppl* 2009;10:49–52.
660. Pilot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. *Pancreas* 1996;13:96–99.
661. Schaap-Fogler M, Schurr D, Schaap T, Leitersdorf E, Rund D. Long-term plasma exchange for severe refractory hypertriglyceridemia: a decade of experience demonstrates safety and efficacy. *J Clin Apher* 2009;24:254–258.
662. Sivakumaran P, Tabak SW, Gregory K, Pepkowitz SH, Klapper EB. Management of familial hypertriglyceridemia during pregnancy with plasma exchange. *J Clin Apher* 2009;24:42–46.
663. Swoboda K, Derfler K, Koppensteiner R, Langer M, Pamberger P, Brehm R, Ehringer H, Druml W, Widhalm K. Extracorporeal lipid elimination for treatment of gestational hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterology* 1993;104: 1527–1531.
664. Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apher* 2003;18:181–185.
665. Yeh JH, Lee MF, Chiu HC. Plasmapheresis for severe lipemia: comparison of serum-lipid clearance rates for the plasma-exchange and double-filtration variants. *J Clin Apher* 2003;18:32–36.

HYPERVISCOSITY IN MONOCLONAL GAMMOPATHIES

666. Adams WS, Blahd WH, Bassett SH. A method of human plasmapheresis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;80:377–379.
667. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, Bergsagel PL, Buadi FK, Colgan JP, Dingli D, Dispenzieri A, Greipp PR, Habermann TM, Hayman SR, Inwards DJ, Johnston PB, Kumar SK, Lacy MQ, Lust JA, Markovic SN, Micallef IN, Nowakowski GS, Porrata LF, Roy V, Russell SJ, Short KE, Stewart AK, Thompson CA, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Rajkumar SV, Gertz MA. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc* 2010;85:824–833.
668. Avnstorp C, Nielsen H, Drachmann O, Hippe E. Plasmapheresis in hyperviscosity syndrome. *Acta Med Scand* 1985;217:133–137.
669. Bloch KJ, Maki DG. Hyperviscosity syndromes associated with immunoglobulin abnormalities. *Semin Hematol* 1973;10: 113–124.
670. Buskard NA, Galton DA, Goldman JM, Kohner EM, Grindle CF, Newman DL, Twinn KW, Lowenthal RM. Plasma exchange in the long-term management of Waldenström's macroglobulinemia. *Can Med Assoc J* 1977;117:135–137.
671. Fahey JL, Barth WF, Solomon A. Serum Hyperviscosity Syndrome. *JAMA* 1965;192:464–467.
672. Hoffkes HG, Heemann UW, Teschendorf C, Uppenkamp M, Philipp T. Hyperviscosity syndrome: efficacy and comparison of plasma exchange by plasma separation and cascade filtration in patients with immunocytoma of Waldenström's type. *Clin Nephrol* 1995;43:335–338.
673. Kwaan HC, Bongu A. The hyperviscosity syndromes. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:199–208.
674. MacKenzie MR, Fudenberg HH. Macroglobulinemia: an analysis for forty patients. *Blood* 1972;39:874–889.
675. Menke MN, Fekete GT, McMeel JW, Treon SP. Effect of plasmapheresis on hyperviscosity-related retinopathy and retinal hemodynamics in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49: 1157–1160.
676. McGrath MA, Penny R. Paraproteinemia: blood hyperviscosity and clinical manifestations. *J Clin Invest* 1976;58:1155–1162.
677. Mod A, Fust G, Harsanyi V, Natonek K, Poros A, Szabo J, Hollan SR. Plasmapheresis in patients with leukaemia, multiple myeloma and immune complex diseases. *Haematologia (Budap)* 1981;14:49–56.
678. Powles R, Smith C, Kohn J, Hamilton Fairley G. Method of removing abnormal protein rapidly from patients with malignant paraproteinaemias. *Br Med J* 1971;3:664–667.
679. Reinhart WH, Lutolf O, Nydegger UR, Mahler F, Straub PW. Plasmapheresis for hyperviscosity syndrome in macroglobulinemia Waldenström and multiple myeloma: influence on blood rheology and the microcirculation. *J Lab Clin Med* 1992;119:69–76.
680. Reynolds WA. Late report of the first case of plasmapheresis for Waldenström's Macroglobulinemia. *JAMA* 1981;245:606–607.
681. Russell JA, Toy JL, Powles RL. Plasma exchange in malignant paraproteinemia. *Exp Hematol* 1977;5:105S–116S.

682. Skoog WA, Adams WS, Coburn JW. Metabolic balance study of plasmapheresis in a case of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 1962;19:425-438.
683. Solomon A, Fahey JL. Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. *Ann Intern Med* 1963;58:789-800.
684. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012;119:2205-2208.
685. Valbonesi M, Montani F, Guzzini F, Angelini G, Florio G. Efficacy of discontinuous flow centrifugation compared with cascade filtration in Waldenstrom's macroglobulinemia: a pilot study. *Int J Artif Organs* 1985;8:165-168.
686. Vecsei PV, Kircher K, Egger S, Bettelheim HC. Color Doppler ultrasound investigation of the therapeutic effect of plasmapheresis on a lymphoplasmacytoid lymphoma (immunocytoma): a case of central retinal artery occlusion. *Ann Hematol* 1996;73:29-32.

IMMUNE COMPLEX RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS

687. Burran WP, Avasthi P, Smith J, Simon TL. Efficacy of plasma exchange in severe idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. A report of 10 cases. *Transfusion* 1986;26:382-387.
688. Harada T, Ozono Y, Miyazaki M, Sasaki O, Miyazaki K, Abe K, Nagashima J, Tukazaki S, Shiohita T, Ichinose H, Shimamine R, Nishikawa Y, Nishikido M, Yamaguchi K, Kohno S, Taguchi T. Plasmapheresis in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Ther Apher* 1997;1:366-369.
689. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63:1164-1177.
690. Jindal K. management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999;55 (suppl 70):S33-S40.
691. Levy JB, Pusey CD. Still a role for plasma exchange in rapidly progressive glomerulonephritis? *J Nephrol* 1997;10:7-13.
692. Little MA, Pusey CD. Rapidly progressive glomerulonephritis: Current and evolving treatment strategies. *J Nephrol* 2004;17 (Suppl 8):S10-S19.
693. Muller GA, Seipel L, Risler T. Treatment of non anti-GBM-antibody mediated, rapidly progressive glomerulonephritis by plasmapheresis and immunosuppression. *Klin Wochenschr* 1986;64:231-238.
694. Rondeau E, Levy M, Dosquet P, Ruedin P, Mougenot B, Kanfer A, Sraer JD. Plasma exchange and immunosuppression for rapidly progressive glomerulonephritis: Prognosis and complications. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:196-200.
695. Sakellariou G, Paschalidou E, Tsobanelis T, Papadimitriou M. Plasma exchange (PE) treatment of rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN). *Life Support Syst* 1985;3 (suppl 1):365-371.
696. Stegmayr BG, Almroth G, Berlin G, Fehrman I, Kurkus J, Norda R, Olander R, Sterner G, Thysell H, Wikstrom B, Wiren JE. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int J Artif Organs* 1999;22:81-87.
697. Stratta P, Messina M, Valluir P, Coppo R, Peyretti F, Vercellone A. Plasma exchange in immune complex glomerulonephritis: clinical and immunological correlations. *Int J Artif Organs* 1983;6(suppl 1):27-28.
698. Thysell H, Bygren P, Bengtsson U, Lindholm T, Norlin M, Brun C, Larsen S, Jogensen F. Improved outcome in rapidly progressive glomerulonephritis by plasma exchange treatment. In *J Artif Organs* 1983;6:11-14.
699. Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(3):CD003232.
700. Warren SE, Mitas JA, Golbus SM, Swerdlin AR, Cohen IM, Cronin RE. Recovery from rapidly progressive glomerulonephritis. Improvement after plasmapheresis and immunosuppression. *Arch Intern Med* 1981;141:175-180.
701. Zauner I, Bach D, Braun N, Kramer BK, Funfstuck R, Helmchen U, Schollmeyer P, Bohler J. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:28-35.
702. Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood* 1989;74:2309-2317.
703. Bertram JH, Snyder HW Jr, Gill PS, Shulman I, Henry DH, Jenkins D, Kiproff DD. Protein A immune-adsorption therapy in HIV-related immune thrombocytopenia: a preliminary report. *Artif Organs* 1988;12:484-490.
704. Blanchette VS, Hogan VA, McCombie NE, Drouin J, Bormanis JD, Taylor R, Rock GA. Intensive plasma exchange therapy in ten patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 1984;24:388-394.
705. Buskard N, Rock G, Nair R. The Canadian experience using plasma exchange for immune thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Transfus Sci* 1998;19:295-300.
706. Cahill MR, Macey MG, Cavenagh JD, Newland AC. Protein A immunoadsorption in chronic refractory ITP reverses increased platelet activation but fails to achieve sustained clinical benefit. *Br J Haematol* 1998;100:358-364.
707. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106:2244-2251.
708. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630-1638.
709. Flick JT, Grush O, Morgan S, Walls C, Lazarchick J. The role of apheresis in the support of life-threatening ITP relapse. *Am J Med Sci* 1987;294:444-447.
710. Handelsman H. Protein A columns for the treatment of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and other indications. *Health Technol Assess Rep* 1990:1-8.
711. Guthrie TH, Oral A. Immune thrombocytopenia purpura: a pilot study of staphylococcal protein A immunomodulation in refractory patients. *Semin Hematol* 1989;26(2 Suppl 1):3-9.
712. Hoots WK, Huntington D, Devine D, Schmidt C, Bracey A. Aggressive combination therapy in the successful management of life-threatening intracranial hemorrhage in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:225-230.
713. Leitner GC, Stiegler G, Horvath M, Hoecker P, Sagaster P, Panzer S. Idiopathic autoimmune thrombocytopenia: evidence for redistribution of platelet antibodies into the

- circulation after immunoadsorption treatment. *Am J Hematol* 2003;73:44–47.
714. Marder VJ, Nusbacher J, Anderson FW. One-year follow-up of plasma exchange therapy in 14 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 1981;21:291–298.
715. Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:136–144.
716. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190–4207.
717. Pettersson T, Riska H, Nordström D, Honkanen E. Plasmapheresis for idiopathic thrombocytopenic purpura unresponsive to intravenous immunoglobulin. *Eur J Haematol* 1987;39:92–93.
718. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–186.
719. Silverman GJ, Goodyear CS, Siegel DL. On the mechanism of staphylococcal protein A immunomodulation. *Transfusion* 2005;45:274–280.
720. Snyder HW, Bertram JH, Henry DH, Kiprov DD, Benny WB, Mittelman A, Messerschmidt GL, Cochran SK, Perkins W, Balint JP, Jr., et al. Use of protein A immunoadsorption as a treatment for thrombocytopenia in HIV-infected homosexual men: a retrospective evaluation of 37 cases. *AIDS* 1991;5:1257–1260.
721. Snyder HW, Cochran SK, Balint JP, Bertram JH, Mittelman A, Guthrie TH, Jones FR. Experience with protein A immunoadsorption in treatment-resistant adult immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992;79:2237–2245.
722. Weir AB, III, Poon MC, McGowan EI. Plasma exchange in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1980;140:1101–1103.
- IMMUNOGLOBIN A NEPHROPATHY**
723. Afessa B, Cowart RG, Koenig SM. Alveolar hemorrhage in IgA nephropathy treated with plasmapheresis. *South Med J* 1997;90:237–239.
724. Chalopin JM, Riffle G. Plasma exchange in severe IgA nephropathies: a prospective randomized trial. *Ann Med Interne* 1984;135:33.
725. Chalopin JM, Tanter Y, Riffle G. Plasma exchange and IgA nephropathies. *Eur J Clin Invest* 1983;13:A45.
726. Chambers ME, McDonald BR, Hall FW, Rabetoy GM. Plasmapheresis for crescentic IgA nephropathy: a report of two cases and review of the literature. *J Clin Apher* 1999;14:185–187.
727. Coppo R, Basolo B, Roccatello D, Giachino O, Lajolo D, Martina G, Rollino C, Amore A, Costa M, Piccoli G. Immunological monitoring of plasma exchange in primary IgA nephropathy. *Artif Organs* 1985;9:351–360.
728. Coppo R, Basolo B, Giachino O, Roccatello D, Lajolo D, Mazzucco M, Amore A, Piccoli G. Plasmapheresis in a patient with rapidly progressive idiopathic IgA nephropathy: removal of IgA-containing circulating complexes and clinical recovery. *Nephron* 1985;40:488–490.
729. Coppo R, Basolo B, Roccatello D, Piccoli G. Plasma exchange in primary IgA nephropathy and Henoch-Schönlein syndrome nephritis. *Plasma Ther Transfus Technol* 1985; 6:705–723.
730. Floege J. The pathogenesis of IgA nephropathy: what is new and how does it change therapeutic approaches? *Am J Kidney Dis* 2011;58:992–1004.
731. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Mochizuki H, Murakami H, Shimizu T, Yamashiro Y, Kaneko K. Plasma exchange combined with immunosuppressive treatment in a child with rapidly progressive IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2007;22:899–902.
732. Hene RJ, Valentijn RM, Kater L. Plasmapheresis in nephropathy of Henoch-Schönlein purpura and primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 1982;22:409–411.
733. Lai KN, Lai FMM, Leung ACT, Ho CP, Vallance-Owen J. Plasma exchange with rapidly progressive IgA nephropathy: a report of two cases and review of literature. *Am J Kidney Dis* 1987;10:66–70.
734. Nicholls K, Becker G, Walker R, Wright C, Kincaid-Smith P. Plasma exchange in progressive IgA nephropathy. *J Clin Apher* 1990;5:128–132.
735. Nicholls K, Waler RG, Dowling JP, Kincaid-Smith P. Malignant IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1985;5:42–46.
736. Roccatello D, Ferro M, Coppo R, Giraudo G, Quattrocchio G, Piccoli G. Report on intensive treatment of extracapillary glomerulonephritis with focus on crescentic IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2054–2059.
737. Simon P, Ramee MP, Ang KS. Disappearance of the mesangial IgA in IgA nephropathies after plasma-exchanges (PE). *Eur J Clin Invest* 1983;13:A45.
- INCLUSION BODY MYOSITIS**
738. Dau PC. Leukocytapheresis in inclusion body myositis. *J Clin Apher* 1987;3:167–170.
739. Dau PC. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients. *Arch Neurol* 1981; 38:544–552.
740. Steven A. Greenberg SA. Inclusion body myositis. *Opin Rheumatol* 2011;23:574–578.
- INFLAMMATORY BOWEL DISEASE**
741. Abreu M, von Tirpitz C, Hardi R, Kaatz M, Van Assche G, Rutgeerts P, Bisaccia E, Goerdts S, Hanauer S, Knobler R, Mannon P, Mayer L, Ochsenkuhn T, Sandborn WJ, Parenti D, Lee K, Reinisch W; Crohn's Disease Photopheresis Study Group. Extracorporeal photopheresis for the treatment of refractory Crohn's disease: results of an open-label pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:829–836.
742. Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, Scatena F, Capria A. Granulocytapheresis versus methylprednisolone in patients with acute ulcerative colitis: 12-month follow-up. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1678–1682.
743. Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, Scatena F, Capria A. Treatment of patients with acute ulcerative colitis: conventional corticosteroid therapy (MP) versus granulo-

- cytapheresis (GMA): a pilot study. *Dig Liver Dis* 2007; 39:430–434.
744. Dignass AU, Eriksson A, Kilander A, Pukitis A, Rhodes JM, Vavricka S. Clinical trial: five or ten cycles of granulocyte-monocyte apheresis show equivalent efficacy and safety in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1286–1295.
 745. Emmrich J, Petermann S, Nowak D, Beutner I, Brock P, Klingel R, Mausfeld-Lafdhya P, Liebe S, Ramlow W. Leukocytapheresis (LCAP) in the management of chronic active ulcerative colitis—results of a randomized pilot trial. *Dig Dis Sci* 2007;52:2044–2053.
 746. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Kageoka M, Ikeya K, Yamada M, Kikuyama M, Iwaoka Y, Hirayama K, Nagata S, Sato Y, Hosoda Y. Intensive granulocyte and monocyte adsorption versus intravenous prednisolone in patients with severe ulcerative colitis: an unblinded randomized multi-centre controlled study. *Dig Liver Dis* 2008; 40:433–440.
 747. Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, Tozawa K, Tanaka T, Maruyama Y, Matsushita I, Iwaoka Y, Kikuch K, Saniabadi AR. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* 2004;70:36–44.
 748. Hibi T, Sameshima Y, Sekiguchi Y, Hisatome Y, Maruyama F, Moriwaki K, Shima C, Saniabadi AR, Matsumoto T. Treating ulcerative colitis by Adacolumn therapeutic leucocytapheresis: clinical efficacy and safety based on surveillance of 656 patients in 53 centres in Japan. *Dig Liver Dis* 2009;41:570–577.
 749. Kumagai M, Yamato Y, Maeda K, Nakashima E, Ushijima K, Kimura A. Extracorporeal leukocyte removal therapy for patients with ulcerative colitis. *Pediatr Int* 2007;49:431–436.
 750. Maiden L, Takeuchi K, Baur R, Bjarnason I, O'Donohue J, Forgacs I, Chung-Faye G, Sanderson J. Selective white cell apheresis reduces relapse rates in patients with IBD at significant risk of clinical relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1413–1418.
 751. Matsumoto T, Andoh A, Okawa K, Ito H, Torii A, Yoshikawa S, Nakaoka R, Okuyama Y, Oshitani N, Nishishita M, Watanabe K, Fukunaga K, Ohnishi K, Kusaka T, Yokoyama Y, Sasaki M, Tsujikawa T, Aoki T, Takeda Y, Umehara Y, Nakamura S, Fujiyama Y. Multivariate analysis for factors predicting rapid response of leukocytapheresis in patients with steroid-resistant ulcerative colitis: a multicenter prospective open-label study. *Ther Apher Dial* 2008;12:484–490.
 752. Zhu M, Xu X, Nie F, Tong J, Xiao S, Ran Z. The efficacy and safety of selective leukocytapheresis in the treatment of ulcerative colitis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:999–1007.
 753. Muratov V, Paulsson JM, Elvin K, Löfberg R, Lundahl J. Kinetics of the soluble IL-1 receptor type I during treatment with an LCAP filter in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Apher* 2012;27:61–63.
 754. Nagase K, Fukunaga K, Kashiwamura S, Kono T, Kamikozuru K, Yokoyama Y, Hida N, Ohda Y, Takeda N, Yoshida K, Iimuro M, Kikuyama R, Kato K, Miwa H, Matsumoto T. Immunoregulatory effects of adsorptive granulocyte and monocyte apheresis in patients with drug refractory Crohn's disease. *Ther Apher Dial* 2011;15:367–373.
 755. Passalacqua S, Ferraro PM, Bresci G, D'Ovidio V, Astegiano M, Principi M, Testa R, D'Incà R, Valpiani D, Armuzzi A, Sablich R, Cavallaro F, Costa F, Di Leo V, Colombo E, Santini A, Aratari A, Lecis P, Saladino V, Riegler G, Marco M, Calella F, Ricci C, Guidi ML, Repaci G, Silla M. The Italian Registry of Therapeutic Apheresis: granulocyte-monocyte apheresis in the treatment of inflammatory bowel disease. A multicentric study. *J Clin Apher* 2011;26:332–337.
 756. Pineda AA. Developments in the apheresis procedure for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 (Suppl 1):S10–S14.
 757. Reinisch W, Knobler R, Rutgeerts PJ, Ochsenkühn T, Anderson F, von Tirpitz C, Kaatz M, Janneke van der Woude C, Parenti D, Mannon PJ. Extracorporeal photopheresis (ECP) in patients with steroid-dependent Crohn's disease: an open-label, multicenter, prospective trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:293–300.
 758. Ricart E, Esteve M, Andreu M, Casellas F, Monfort D, Sans M, Oudeovenko N, Lafuente R, Panes J. Evaluation of 5 versus 10 granulocyteapheresis sessions in steroid-dependent ulcerative colitis: a pilot, prospective, multicenter, randomized study. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2193–2197.
 759. Sakata Y, Iwakiri R, Amemori S, Yamaguchi K, Fujise T, Otani H, Shimoda R, Tsunada S, Sakata H, Ikeda Y, Ando T, Nakafusa Y, Fujimoto K. Comparison of the efficacy of granulocyte and monocyte/macrophage adsorptive apheresis and leukocytapheresis in active ulcerative colitis patients: a prospective randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:629–633.
 760. Sakuraba A, Sato T, Naganuma M, Morohoshi Y, Matsuoka K, Inoue N, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. A pilot open-label prospective randomized study between weekly and intensive treatment of granulocyte and monocytes adsorption apheresis for active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2008;43:51–56.
 761. Sakuraba A, Motoya S, Watanabe K, Matsui T, Suzuki Y, Oshima T, Kunisaki R, Matsumoto T, Hanai H, Fukunaga K, Yoshimura N, Chiba T, Funakoshi S, Aoyama N, Andoh A, Nakase H, Mizuta Y, Suzuki R, Akamatsu T, Iizuka M, Ashida T, Hibi T. An open-label prospective randomized multicenter study shows rapid remission of ulcerative colitis by intensive granulocyte and monocytes adsorptive apheresis as compared to weekly routine treatment. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2990–2995.
 762. Sakimura K, Omori T, Iwashita E, Yoshida T, Tsuzuki Y, Fujimori K, Konishi F, Yoshida Y, Anzai H, Suzuki H, Sugawara S, Takeda Y, Hiraishi K, Saniabadi AR, Ide T, Miura S, Ota S. Clinical response is associated with elevated plasma interleukin-1 receptor antagonist during selective granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:1525–1531.
 763. Sanchez-Garcia J, Serrano-López J, García-Sánchez V, Alvarez-Rivas MA, Jimenez-Moreno R, Pérez-Seoane C, Herrera-Arroyo C, Serrano J, de Dios JF, Torres-Gomez A. Tumor necrosis factor- α -secreting CD16 $^{+}$ antigen presenting cells are effectively removed by granulocytapheresis in ulcerative colitis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1869–1875.

764. Sandborn WJ. Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 (Suppl 1):S15–S21.
765. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Lofberg R, Hibi T, Wang T, Gustofson LM, Wong CJ, Vandervoort MK, Hanauer S. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;135:400–409.
766. Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, Umemura K, Nakashima M, Adachi T, Shima C, Bjarnason I, Lofberg R. Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. *Ther Apher Dial* 2003;7:48–59.
767. Sawada K, Muto T, Shimoyama T, Satomi M, Sawada T, Nagawa H, Hiwatashi N, Asakura H, Hibi T. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003;9:307–321.
768. Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, Sawada T, Matsueda K, Munakata A, Asakura H, Tanaka T, Kasukawa R, Kimura K, Suzuki Y, Nagamachi Y, Muto T, Nagawa H, Iizuka B, Baba S, Nasu M, Kataoka T, Kashiwagi N, Saniabadi AR. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apher* 2001; 16:1–9.
769. Thanaraj S, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review: granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(11-12):1297–1306.
770. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Yasuda Y, Yamada Y, Takahashi D, Mukumoto M, Nishimura N, Yasue K, Matsumoto K. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:783–792.
771. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Safety and clinical efficacy of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis therapy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:520–525.
772. Yoshimura N, Tadami T, Kawaguchi T, Sako M, Yoshimoto H, Yamaka T, Takazoe M. Processed blood volume impacts clinical efficacy in patients with ulcerative colitis undergoing adsorptive depletion of myeloid lineage leukocytes. *J Gastroenterol* 2012;47:49–55.
777. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD003279.
778. Kranz H, Caddy DJ, Williams AM, Gay W. Myasthenic syndrome: effect of choline, plasmapheresis and tests for circulating factor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43: 483–488.
779. Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956;187:612–613.
780. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, Miljanich GP, Lambert EH. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332:1467–1474.
781. McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:1567–1571.
782. Newsom-Davis J. A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:817–822.
783. Newsom-Davis J, Murray NM. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1984;34:480–485.
784. Newsom-Davis J, Murray N, Wray D, Lang B, Prior C, Gwilt M, Vincent A. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrophysiological evidence for a humoral factor. *Muscle Nerve* 1982;5:S17–S20.
785. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:823–826.
786. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011;10:1098–1107.
787. Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, de Kam ML, Schoemaker RC, van Hasselt JG, Titulaer MJ, Tjaden UR, den Hartigh J, van Gerven JM. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:44–48.

LIPOPROTEIN (A) HYPERLIPOPROTEINEMIA

LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME

773. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, Vincent A, Lang B. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47:678–683.
774. Dau PC, Denys EH. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. *Ann Neurol* 1982;11:570–575.
775. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update. *J Clin Apher* 2012;27:138–145.
776. Jost WH, Mielke U, Schimrigk K. Therapeutic approaches to Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the intra-individual comparison. *Wien Klin Wochenschr* 1991;103: 629–632.

788. Bambauer R, Schiel R, Keller HE, Lataza R. LDL-apheresis in two patients with extremely elevated lipoprotein(a) levels. *Int J Artif Organs* 1995;18:286–290.
789. Bambauer R, Schiel R, Klinkmann J, Latza R. Low-density lipoprotein-apheresis in two patients with extremely elevated lipoprotein(a) levels. *J Clin Apheresis* 1996;11:78–80.
790. Bambauer R, Schiel R, Latzo R, Klinkmann J. LDL-apheresis in treatment of two patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and extremely elevated lipoprotein(a) levels. *Transfus Sci* 1995;16:375–381.
791. Hovland A, Marcovina S, Hardersen R, Enebakk T, Mollnes TE, Lappegard KT. Three different LDL apheresis columns efficiently and equally reduce lipoprotein(a) concentrations in patients with familial hypercholesterolemia and small apolipoprotein(a) particles. *Transfus Apher Sci* 2012;46:73–76.

792. Ibrahim M, Ussen B, Pottle A, Barbir M. Low-density lipoprotein apheresis is effective in reducing lipoprotein(a) levels and in improving symptoms in a patient with refractory angina secondary to accelerated coronary artery disease. *J Clin Lipidol* 2012;6:192–194.
793. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigel F, Vogt A, Roeseler E, Parhofer K, Ramlow W, Koch M, Utermann G, Labarrere CA, Seidel D. Longitudinal cohort study of the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein (a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:229–239.
794. Kassner U, Vogt A, Rosada A, Barz F, Giannakidou-Jordan E, Berthold HK, Steinhagen-Thiessen E. Designing a study to evaluate the effect of apheresis in patients with elevated lipoprotein(a). *Atheroscler Suppl* 2009;10:85–88.
795. Keller C. Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp (a): a review of Lp (a) as a risk factor and its management. *Ther Apher Dial* 2007;11:2–8.
796. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
797. Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI, Adamova IY, Lyakishev AA, Kukharchuk VV. Extracorporeal immunoadsorption for the specific removal of lipoprotein (a) (Lp(a) apheresis): preliminary clinical data. *Chem Phys Lipids* 1994;67/68:323–330.
798. Stefanutti C, vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Ferraro PM, Abbolito S. Treatment of symptomatic hyperLp(a)lipidemia with LDL-apheresis vs. usual care. *Transfus Apher Sci* 2010;42:21–26.
799. Straube R, Kingreen H. Lipoprotein(a) immunoadsorption in the treatment of familial lipoprotein(a) hyperlipoproteinemia in a patient with coronary heart disease. *Ther Apher* 1998;2:243–245.
800. Tselmin S, Muller JG, Fischer S, Bornstein SR. Cardiovascular events in patients with increased lipoprotein(a)—retrospective data analysis in an outpatient department of lipid disorders. *Atheroscler Suppl* 2009;10:79–84.
801. Ullrich H, Lackner K, Schmitz G. Lipoprotein(a)-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. *Transfus Sci* 1998;17:511–517.
- incompatible mismatched (AB(1) to O(1)) liver allograft with the use of daclizumab and mycophenolate mofetil. *Liver Transplant* 2000;6:497–500.
807. Farges O, Kalil AN, Samuel D, Saliba F, Arulnaden JL, Debat P, Bismuth A, Castaing D, Bismuth H. The use of ABO-incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients. *Transplantation* 1995;59:1124–1133.
808. Gelas T, McKiernan PJ, Kelly DA, Mayer DA, Mirza DF, Sharif K. ABO-incompatible pediatric liver transplantation in very small recipients: Birmingham's experience. *Pediatr Transplant* 2011;15:706–711.
809. Haga H, Egawa H, Fujimoto Y, Ueda M, Miyagawa-Hayashino A, Sakurai T, Okuno T, Koyanagi I, Takada Y, Manabe T. Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation. *Liver Transplant* 2006;12:457–464.
810. Available at: <http://optn.transplant.hrsa.gov>: Accessed February 12, 2013.
811. Kawagishi N, Satomi S. ABO-incompatible living donor liver transplantation: new insights into clinical relevance. *Transplantation* 2008;85:1523–1525.
812. Kim BW, Park YK, Kim YB, Wang HJ, Kim MW. Effects and problems of adult ABO-incompatible living donor liver transplantation using protocol of plasma exchange, intra-arterial infusion therapy, and anti-CD20 monoclonal antibody without splenectomy: case reports of initial experiences and results in Korea. *Transplant Proc* 2008;40:3772–3777.
813. Kluger MD, Guarrera JV, Olsen SK, Brown RS Jr, Emond JC, Cherqui D. Safety of blood group A2-to-O liver transplantation: an analysis of the united network of organ sharing database. *Transplantation* 2012;94:526–531.
814. Maitta RW, Choate J, Emre SH, Luczycki SM, Wu Y. Emergency ABO-incompatible liver transplant secondary to fulminant hepatic failure: Outcome, role of TPE and review of the literature. *J Clin Apher* 2012;27:320–329.
815. Mor E, Skerrett D, Manzarbeitia C, Sheiner PA, Schwartz ME, Emre S, Thung SN, Miller CM. Successful use of an enhanced immunosuppressive protocol with plasmapheresis for ABO-incompatible mismatched grafts in liver transplant recipients. *Transplantation* 1995;59:986–990.
816. Morioka D, Sekido H, Kubota K, Sugita M, Tanaka K, Togo S, Yamanaka S, Sasaki T, Inayama Y, Shimada H. Antibody-mediated rejection after adult ABO-incompatible liver transplantation remedied by gamma-globulin bolus infusion combined with plasmapheresis. *Transplantation* 2004;78:1225–1228.
817. Nakamura Y, Hama K, Iwamoto H, Yokoyama T, Kihara Y, Konno O, Jojima Y, Shimazu M. Long-term recurrence-free survival after liver transplantation from an ABO-incompatible living donor for treatment of hepatocellular carcinoma exceeding Milano criteria in a patient with hepatitis B virus cirrhosis: a case report. *Transplant Proc* 2012;44:565–569.
818. Raut V, Mori A, Kaido T, Ogura Y, Taku I, Nagai K, Sasaki N, Endo K, Hata T, Yagi S, Egawa H, Uemoto S. Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab. *Transplantation* 2012;93:99–105.
819. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med* 2001;11:325–342.

LIVER TRANSPLANTATION, ABO INCOMPATIBLE

802. Audet M, Panaro F, Piardi T, Huang P, Cag M, Cinqualbre J, Wolf P. Passenger lymphocyte syndrome and liver transplantation. *Clin Dev Immunol* 2008;2008:715769.
803. Boberg KM, Foss A, Midtvedt K, Schrupf E. ABO-incompatible deceased donor liver transplantation with the use of antigen-specific immunoadsorption and anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Transplant* 2006;20:265–268.
804. Carithers RL, Jr. Liver transplantation. *American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Transplant* 2000;6:122–135.
805. Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Fukushima M, Shimazu M. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology* 2008;47:143–152.
806. Fang WC, Saltzman J, Rososhansky S, Szabo G, Heard SO, Banner B, Chari R, Katz E. Acceptance of an ABO-

820. Skogsberg U, Breimer ME, Friman S, Mjörnstedt L, Mölne J, Olausson M, Rydberg L, Svalander CT, Bäckman L. Adult ABO-incompatible liver transplantation, using A and B donors. *Xenotransplantation* 2006;13:154–159.
821. Tanabe M, Kawachi S, Obara H, Shinoda M, Hibi T, Kitagawa Y, Wakabayashi G, Shimazu M, Kitajima M. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. *Eur J Clin Invest* 2010;40:943–949.
822. Troisi R, Noens L, Montalti R, Ricciardi S, Philippé J, Praet M, Conoscitore P, Centra M, de Hemptinne B. ABO-mismatch adult living donor liver transplantation using antigen-specific immunoadsorption and quadruple immunosuppression without splenectomy. *Liver Transplant* 2006;12:1412–1417.
823. Wu A, Buhler LH, Cooper DK. ABO-incompatible organ and bone marrow transplantation: current status. *Transplant Int* 2003;16:291–299.
824. Yagci G, Cetiner S, Yigitler C, Sonmez A, Mas MR, Cosar A, Dalgic A, Kalayoglu M. Successful ABO-incompatible liver transplantation with pre- and postoperative plasmapheresis, triple immunosuppression, and splenectomy for fulminant hepatic failure. *Exp Clin Transplant* 2005;3:390–393.

LUNG ALLOGRAFT REJECTION

825. Astor TL, Weill D, Cool C, Teitelbaum I, Schwarz MI, Zamora MR. Pulmonary capillaritis in lung transplant recipients: treatment and effect on allograft function. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2091–2097.
826. Astor TL, Weill D. Extracorporeal photopheresis in lung transplantation. *J Cutan Med Surg* 2003;7(4 Suppl):20–24.
827. Badesch DB, Zamora M, Fullerton D, Weill D, Tuder R, Grover F, Schwarz MI. Pulmonary capillaritis: a possible histologic form of acute pulmonary allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:415–422.
828. Benden C, Speich R, Hofbauer GF, Irani S, Eich-Wanger C, Russi EW, Weder W, Boehler A. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience. *Transplantation* 2008;86:1625–1627.
829. Berry G, Burke M, Andersen C, Angelini A, Bruneval P, Calbrese F, Fishbein MC, Goddard M, Leone O, Maleszewski J, Marboe C, Miller D, Neil D, Padera R, Rassi D, Revello M, Rice A, Stewart S, Yousem SA. Pathology of pulmonary antibody mediated rejection: 2012 update from the Pathology Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:14–21.
830. Bittner HB, Dunitz J, Hertz M, Bolman MR, Park SJ. Hyperacute rejection in single lung transplantation—case report of successful management by means of plasmapheresis and antithymocyte globulin treatment. *Transplantation* 2001;71:649–651.
831. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Taylor DO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1031–1049.
832. Glanville AR. Antibody-mediated rejection in lung transplantation: myth or reality? *J Heart Lung Transplant* 2010;29:395–400.
833. Hachem RR. Lung allograft rejection: diagnosis and management. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:477–482.
834. Jaksch P, Scheed A, Keplinger M, Ernst MB, Dani T, Just U, Nahavandi H, Klepetko W, Knobler R. A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:950–957.
835. Khuu HM, Desmond R, Huang ST, Marques MB. Characteristics of photopheresis treatments for the management of rejection in heart and lung transplant recipients. *J Clin Apher* 2002;17:27–32.
836. Korom S, Boehler A, Weder W. Immunosuppressive therapy in lung transplantation: state of the art. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:1045–1055.
837. Lamioni A, Parisi F, Isacchi G, Giorda E, Di Cesare S, Landolfo A, Cenci F, Bottazzo GF, Carsetti R. The immunological effects of extracorporeal photopheresis unraveled: induction of tolerogenic dendritic cells in vitro and regulatory T cells in vivo. *Transplantation* 2005;79:846–850.
838. Magro CM, Deng A, Pope-Harman A, Waldman WJ, Bernard Collins A, Adams PW, Kelsey M, Ross P. Humorally mediated posttransplantation septal capillary injury syndrome as a common form of pulmonary allograft rejection: a hypothesis. *Transplantation* 2002;74:1273–1280.
839. Marques MB, Schwartz J. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation. *J Clin Apher* 2011;26:146–151.
840. Marques MB, Tuncer HH. Photopheresis in solid organ transplant rejection. *J Clin Apher* 2006;21:72–77.
841. McGiffin DC, Brown RN, Kirklín JK, Hart KH, Young KR, Zorn GL, Leon KJ, Wille KM. Does Photopheresis Have a Role in the Battle against BOS? *J Heart Lung Transplant* 2005;24(2 Suppl 1):S56.
842. Meloni F, Cascina A, Miserere S, Perotti C, Vitulo P, Fietta AM. Peripheral CD4(1)CD25(1) TREG cell counts and the response to extracorporeal photopheresis in lung transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39:213–217.
843. Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:424–431.
844. Morrell MR, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:96–100.
845. O'Hagan AR, Stillwell PC, Arroliga A, Koo A. Photopheresis in the treatment of refractory bronchiolitis obliterans complicating lung transplantation. *Chest* 1999;115:1459–1462.
846. Organ procurement and transplantation network (OPTN)/Scientific registry of transplant recipients (SRTR) 2010 Annual Report. Available at: http://www.srtr.org/annual_reports/2010/1204_rec-tx-proc-ty_lu.htm.
847. Salerno CT, Park SJ, Kreykes NS, Kulick DM, Savik K, Hertz MI, Bolman RM, III. Adjuvant treatment of refractory lung transplant rejection with extracorporeal photopheresis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1063–1069.
848. Stuckey LJ, Kamoun M, Chan KM. Lung transplantation across donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies: utility of bortezomib therapy in early graft dysfunction. *Ann Pharmacother* 2012;46:e2.
849. Villanueva J, Borade SM, Robinson JA, Husain AN, Garrity ER, Jr. Extracorporeal photopheresis for the treatment of lung allograft rejection. *Ann Transplant* 2000;5:44–47.

MALARIA**RBC exchange**

850. Achavanuntakul B, Eiam-Ong S, Tantawichien T, Nualboonma P, Kasantikul V. Exchange transfusion in severe falciparum malaria: a simple method modified from hemodialysis circuit. *J Med Assoc Thai* 2001;84:314–322.
851. Auer-Hackenberg L, Staudinger T, Bojic A, Locker G, Leitner GC, Graninger W, Winkler S, Ramharter M, Worel N. Automated red blood cell exchange as an adjunctive treatment for severe *Plasmodium falciparum* malaria at the Vienna General Hospital in Austria: a retrospective cohort study. *Malar J* 2012;11(1):158.
852. Boctor FN. Red blood cell exchange transfusion as an adjunct treatment for severe pediatric falciparum malaria, using automated or manual procedures. *Pediatrics* 2005;116:e592–e595.
853. Chung HS, Peck KR, Kim DW. Two case reports of successful therapeutic erythrocytapheresis as an adjunctive therapy in severe falciparum Malaria. *Ther Apher Dial*. 2010;14:230–233.
854. Deshpande A, Kalgutkar S, Udani S. Red cell exchange using cell separator (therapeutic erythrocytapheresis) in two children with acute severe malaria. *J Assoc Physicians India* 2003;51:925–926.
855. Files JC, Case CJ, Morrison FS. Automated erythrocyte exchange in fulminant falciparum malaria. *Ann Intern Med* 1984;100:396.
856. Fraser IP, Cserti CM, Dzik WH. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 32–2006. A 3-year-old girl with fever after a visit to Africa. *N Engl J Med* 2006;355:1715–1722.
857. Habeeb H, Ripper JR, Cohen A, Hinfey PB. A case of imported severe *Plasmodium falciparum* Malaria in the emergency department and the current role of exchange transfusion treatment. *J Emerg Med* 2013;44:e211–e215.
858. Harris P, Price S, Senthuran S, Cochupanachimootil J, Norton R. Automated erythrocytapheresis for severe falciparum Malaria. *Intern Med J* 2011;41:60–63.
859. Macallan DC, Pocock M, Robinson GT, Parker-Williams J, Bevan DH. Red cell exchange, erythrocytapheresis, in the treatment of malaria with high parasitaemia in returning travellers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:353–356.
860. Mainwaring CJ, Leach MJ, Nayak N, Green ST, Jones DA, Winfield DA. Automated exchange transfusion for life-threatening *Plasmodium falciparum* malaria—lessons relating to prophylaxis and treatment. *J Infect* 1999;39:231–233.
861. Molla S, de La Rubia J, Arriaga F, Fernandez MJ, Carpio N, Marty ML. Role of exchange transfusion in patients with severe Falciparum malaria: report of six cases. *Haematologica* 2001;86:208–209.
862. Nieuwenhuis JA, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ, Tulleken JE, van der Werf TS. Automated erythrocytapheresis in severe falciparum malaria: a critical appraisal. *Acta Trop* 2006;98:201–206.
863. Shelat SG, Lott JP, Braga MS. Considerations on the use of adjunct red blood cell exchange transfusion in the treatment of severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Transfusion* 2010;50:875–880.
864. Siegenthaler N, Giraud R, Bendjelid K. Erythrocytapheresis and sublingual micro-vascular flow in severe malaria. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010;46:299–304.
865. Sighinolfi L, Libanore M, Bicocchi R, Reverberi R, Bedetti A, Ghinelli F. Treatment of cerebral malaria by erythrocyte exchange. *Recenti Prog Med* 1990;81:804–805.
866. Tejura B, Sass DA, Fischer RA, Daskal I, Eiger G. Transfusion-associated falciparum malaria successfully treated with red blood cell exchange transfusion. *Am J Med Sci* 2000;320:337–341.
867. Watanaboonyongcharoen P, Park YA, Poisson JL, Brecher ME. Rapid increases in parasitemia following red cell exchange for malaria. *J Clin Apher* 2011;26:315–319.
868. Weir EG, King KE, Ness PM, Eshleman SH. Automated RBC exchange transfusion treatment for cerebral malaria. *Transfusion* 2000;40:702–707.
869. Zhang Y, Telleria L, Vinetz JM, Yawn D, Rossmann S, Indrikovs AJ. Erythrocytapheresis for *Plasmodium falciparum* infection complicated by cerebral malaria and hyperparasitemia. *J Clin Apher* 2001;16:15–18.

Manual exchange transfusion

870. Alfandari S, Dixmier G, Guery B, Leroy O, Georges H, Beaucaire G. Exchange transfusion for severe malaria. *Infection* 2001;29:96–97.
871. Burchard GD, Kroger J, Knobloch J, Hartmann WJ, Eichenlaub D, Molling O, Fleischer K, Van den Ende J, Demey H, Weber R, Pichler H, Francioli P, Luthy R, Nothdurft HD, Weincke T, Schmutzhard E, Kretschmer H, Dietz K. Exchange blood transfusion in severe falciparum malaria: retrospective evaluation of 61 patients treated with, compared to 63 patients treated without, exchange transfusion. *Trop Med Int Health* 1997;2:733–740.
872. Chuncharunee S, Jootar S, Leelasiri A, Archararit N, Prayoonwiwat W, Mongkonsritragoon W, Polvicha P, Srichaikul T. Levels of serum tumor necrosis factor alpha in relation to clinical involvement and treatment among Thai adults with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Med Assoc Thai* 1997;80 (Suppl 1):S72–S75.
873. Gulprasutdilog S, Chongkolwatana V, Buranakitjaroen P, Jaroonsvesama N. Exchange transfusion in severe falciparum malaria. *J Med Assoc Thai* 1999;82:1–8.
874. Hoontrakoon S, Suputtamongkol Y. Exchange transfusion as an adjunct to the treatment of severe falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 1998;3:156–161.
875. Kumar S, Kothari S, Karnad DR. Predicting the reduction of parasitaemia following exchange transfusion in severe *Plasmodium falciparum* malaria: comparison of two mathematical formulae. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97:489–492.
876. Kumar S, Karnad DR, Vaingankar J, Thatte UM, Krishnan A, Rege NN. Serum tumour necrosis factor alpha levels in severe malaria: effect of partial exchange transfusion. *Intensive Care Med* 2003;29:1857–1858.
877. Laloo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching NJ, Hill DR, Warrell DA, Bannister BA. UK malaria treatment guidelines. *J Infect* 2007;54:111–121.
878. Looareesuwan S, Phillips RE, Karbwang J, White NJ, Flegg PJ, Warrell DA. *Plasmodium falciparum* hyperparasitaemia: use of exchange transfusion in seven patients and a review of the literature. *Q J Med* 1990;75:471–481.
879. McCaslin RI, Piki A, Rodriguez WJ. Pediatric *Plasmodium falciparum* malaria: a ten-year experience from Washington, DC. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:709–715.

880. Miller KD, Greenberg AE, Campbell CC. Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. *N Engl J Med* 1989;321:65–70.
881. Pinanong M. Exchange transfusion therapy in severe complicated malaria. *J Med Assoc Thai* 1997;80:332–337.
882. Powell VI, Grima K. Exchange transfusion for malaria and Babesia infection. *Transfus Med Rev* 2002;16:239–250.
883. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002;34:1192–1198.
884. Salord F, Allaouchiche B, Gaussorgues P, Boibieux A, Sirodot M, Gerard-Boncompain M, Biron F, Peyramond D, Robert D. Severe falciparum malaria (21 cases). *Intensive Care Med* 1991;17:449–454.
885. Srichaikul T, Leelasiri A, Polvicha P, Mongkonsritragoon W, Prayoonwiwat W, Leelarsupasri S, Puetpol S. Exchange transfusion therapy in severe complicated malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24 (Suppl 1):100–105.
886. Van den Ende J, Moorkens G, Van Gompel A, Demey H, Lins R, Maldague P, Pelfrene E, Van den Enden E, Taelman H, Van der Stuyft P, et al. Twelve patients with severe malaria treated with partial exchange transfusion. Comparison between mathematically predicted and observed effect on parasitaemia. *Trop Geogr Med* 1994;46:340–345.
887. van Genderen PJ, Hesselink DA, Bezemer JM, Wismans PJ, Overbosch D. Efficacy and safety of exchange transfusion as an adjunct therapy for severe *Plasmodium falciparum* malaria in nonimmune travelers: a 10-year single-center experience with a standardized treatment protocol. *Transfusion* 2010;50:787–794.
888. Available at: http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/index.html; Accessed on March 15, 2013.
889. Available at: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>; Accessed on March 15, 2013.
- study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983;308:173–180.
895. Keegan M, Konig F, McClelland R, Bruck W, Morales Y, Bitsch A, Panitch H, Lassmann H, Weinshenker B, Rodriguez M, Parisi J, Lucchinetti CF. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005;366:579–82.
896. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee JC, Tucky B, Lynn F, Jurgensen S, Woodworth J, Goelz S, Duda PW, Panzara MA, Ransohoff RM, Fox RJ. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009;72:401–409.
897. Khatri BO, McQuillen MP, Harrington GJ, Schmoll D, Hoffmann RG. Chronic progressive multiple sclerosis: double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology* 1985;35:312–319.
898. Khatri BO, McQuillen MP, Hofmann RG, Harrington GJ, Schmoll D. Plasma exchange in chronic progressive multiple sclerosis: a long-term study. *Neurology* 1991;41:409–414.
899. Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramio-Torrenta L, Rio J, Valles M, Lozano M, Castella MD, Calabia J, Horga A, Graus F, Montalban X, Saiz A. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73:949–953.
900. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005;23:77–105.
901. Magaña SM, Keegan BM, Weinshenker BG, Erickson BJ, Pittock SJ, Lennon VA, Rodriguez M, Thomsen K, Weigand S, Mandrekar J, Linbo L, Lucchinetti CF. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol* 2011;68:870–878.
902. Meca-Lallana JE, Rodríguez-Hilario H, Martínez-Vidal S, Saura-Lujan I, Carreton-Ballester A, Escibano-Soriano JB, Mattin-Fernandez J, Genoves-Alexandre A, Mateo-Bosch E, Fernandez-Barreiro A. Plasmapheresis: its use in multiple sclerosis and other demyelinating processes of the central nervous system. An observation study. *Revista de Neurol* 2003;37:917–926.
903. Moldenhauer A, Haas J, Wascher C, Derfuss T, Hoffmann KT, Kiesewetter H, Salama A. Immunoabsorption patients with multiple sclerosis: an open-label pilot study. *Eur J Clin Invest* 2005;35:523–530.
904. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938–952.
905. Ontaneda D, Hyland M, Cohen JA. Multiple sclerosis: New insights in pathogenesis and novel therapeutics. *Annu Rev Med* 2012;63:389–404.
906. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis—treatment of 10 patients. *Neurology* 2004;63:1081–1083.
907. Schroder A, Lee DH, Hellwig K, Lukas C, Linker RA, Gold R. Successful management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010;67:1391–1394.
908. Tindall RS, Walker JE, Ehle AL, Near L, Rollins J, Becker D. Plasmapheresis in multiple sclerosis: prospective trial of pheresis and immunosuppression versus immunosuppression alone. *Neurology* 1982;32:739–743.
909. Trebst C, Bronzlik P, Kielstein J, Schmidt B, Stangel M. Immunoabsorption therapy for steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2012;33:1–6.

MULTIPLE SCLEROSIS

890. Bennetto L, Totham A, Healy P, Massey E, Scolding N. Plasma exchange in episodes of severe inflammatory demyelination of the central nervous system—a report of six cases. *J Neurol* 2004;251:1515–1521.
891. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1991;337:441–446.
892. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010;9:438–446.
893. Elliott C, Lindner M, Arthur A, Brennan K, Jarius S, Hussey J, Chan A, Stroet A, Olsson T, Willison H, Barnett SC, Meinl E, Linington C. Functional identification of pathogenic autoantibody responses in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2012;135:1819–1833.
894. Hauser SL, Dawson DM, Lechrich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, Mills JA, Weiner HL. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm

910. Vamvakas EC, Pineda AA, Weinshenker BG. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *J Clin Apher* 1995;10:163–170.
911. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, Fosburg MT, Feldstein M, Orav EJ. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1143–1149.
912. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878–886.

MYASTHENIA GRAVIS

913. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017–2023.
914. El-Bawab H, Hajjar W, Rafay M, Bamousa A, Kahalil A, AlKattan K. Plasmapheresis before thymectomy in myasthenia gravis: routine versus selective protocols. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:392–397.
915. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997;41:789–796.
916. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002275.
917. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD002277.
918. Gajdos P, Simon N, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, Goulon M. Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study. *Presse Med* 1983;12:939–942.
919. Heining K, Hartung HP, Toyka KV, Gaczowski A, Borberg H. Therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis: semiselective adsorption of anti AChR autoantibodies with tryptophane linked polyvinylalcohol gels. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:898–900.
920. Kohler W, Bucka C, Klinger R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenia crisis. *J Clin Apher* 2011;26:347–355.
921. Mandawat A, Kaminski H, Cutter G, Kadirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2010;68:797–805.
922. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immuno-globulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001;25:967–973.
923. Sarkar BK, Sengupta P, Sarkar UN. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis: a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:1007–1010.
924. Trikha I, Singh S, Goyal V, Shukla G, Bhasin R, Behari M. Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis: a randomized trial. *J Neurol* 2007;254:989–995.
925. Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule. *Acta Neurol Scand* 1999;99:147–151.
926. Yeh JH, Chiu HC. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2000;247:510–513.

MYELOMA CAST NEPHROPATHY

927. Ahmad M. Myeloma cast nephropathy presenting as acute onset bilateral reversible hearing loss. *Int Urol Nephrol* 2007;39:963–965.
928. Cserti C, Haspel R, Stowell C, Dzik W. Light-chain removal by plasmapheresis in myeloma-associated renal failure. *Transfusion* 2007;47:511–514.
929. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, Heidenheim AP, Garg AX, Churchill DN. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777–784.
930. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Comenzo R, Djulbegovic B, Fantl D, Gahrton G, Harousseau JL, Hungria V, Joshua D, Ludwig H, Mehta J, Morales AR, Morgan G, Nouel A, Oken M, Powles R, Roodman D, San Miguel J, Shimizu K, Singhal S, Sirohi B, Sonneveld P, Tricot G, Van Ness B. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003;4:379–398.
931. El-Achkar TM, Sharfuddin AA, Dominguez J. Approach to acute renal failure with multiple myeloma: role of plasmapheresis. *Ther Apher Dial* 2005;9:417–422.
932. Feest TG, Burge PS, Cohen SL. Successful treatment of myeloma kidney by diuresis and plasmapheresis. *Br Med J* 1976;1:503–504.
933. Goel SK, Granger D, Bellovich K, Marin M, Qu H, El-Ghoroury M. Myeloma cast nephropathy: a rare cause of primary renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2011;43:2784–2788.
934. Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. *J Clin Apher* 2000;15:28–52.
935. Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, Boren S, Johnson D, Misra M. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: a systematic review. *Hemodial Int* 2010;14:355–363.
936. Hay SN, Jones HG, Brecher ME. Plasma exchange for rapidly progressive myeloma kidney. *Abstract. J Clin Apher* 2002; 17:142.
937. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, Dispenzieri A, Winters JL, Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, Leung N. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1129–1136.
938. 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* 1990;150:863–869.
939. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000;65: 175–181.

940. Locatelli F, Pozzi C, Pedrini L, Marai P, Di Filippo S, Ponti R, Costanzo R. Steroid pulses and plasmapheresis in the treatment of acute renal failure in multiple myeloma. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1980;17:690–694.
941. Misiani R, Remuzzi G, Bertani T, Licini R, Levoni P, Crippa A, Mecca G. Plasmapheresis in the treatment of acute renal failure in multiple myeloma. *Am J Med* 1979;66:684–688.
942. Misiani R, Tiraboschi G, Mingardi G, Mecca G. Management of myeloma kidney: an anti-light-chain approach. *Am J Kidney Dis* 1987;10:28–33.
943. Moist L, Nesrallah G, Kortas C, Espirtu E, Ostbye T, Clark WF. Plasma exchange in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. A retrospective case series. *Am J Nephrol* 1999;19:45–50.
944. Pasquali S, Cagnoli L, Rovinetti C, Rigotti A, Zucchelli P. Plasma exchange therapy in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. *Int J Artif Organs* 1985;8(Suppl 2):27–30.
945. Paul M, Walker F, Bear RA. Plasmapheresis therapy in a patient with multiple myeloma. *Can Med Assoc J* 1982;127:956.
946. Pillon L, Sweeting RS, Arora A, Notkin A, Ballard HS, Wieczorek RL, Leung N. Approach to acute renal failure in biopsy proven myeloma cast nephropathy: is there still a role for plasmapheresis? *Kidney Int* 2008;74:956–961.
947. Raje NS, Steele DJ, Lawrimore TM, Johri AM, Sohani AR. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case 29-22011: a 66-year-old woman with cardiac and renal failure. *N Engl J Med*. 2011;22:1129–1138.
948. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988;33:1175–1180.
949. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Rovinetti C. Plasma exchange therapy in acute renal failure due to light chain myeloma. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984;30:36–39.
956. Hubbard V, Davenport A, Jarmulowicz M, Rustin M. Scleromyxoedema-like changes in four renal dialysis patients. *Br J Dermatol* 2003;148:563–568.
957. Lauchli S, Zortea-Cafilisch C, Nestle FO, Burg G, Kempf W. Nephrogenic fibrosing dermatopathy treated with extracorporeal photopheresis. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2004;208:278–280.
958. Mackay-Wiggan JM, Cohen DJ, Hardy MA, Knobler EH, Grossman ME. Nephrogenic fibrosing dermatopathy (scleromyxoedema-like illness of renal disease). *J Am Acad Dermatol* 2003;48:55–60.
959. Maloo M, Abt P, Kashyap R, Younan D, Zand M, Orloff M, Jain A, Pentland A, Scott G, Bozorgzadeh A. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006;6:2212–2217.
960. Mathur K, Morris S, Deighan C, Green R, Douglas KW. Extracorporeal photopheresis improves nephrogenic fibrosing dermatopathy/nephrogenic systemic fibrosis: three case reports and review of literature. *J Clin Apher* 2008;23:144–150.
961. Pesek GD, Tyler L, Theus J, Nakagawa M, Pellowski D, Cotler-Fox M. Extracorporeal photopheresis (ECP), a promising treatment for nephrogenic fibrosing dermatopathy (NFD). *J Clin Apher* 2006;21:13.
962. Richmond H, Zwerner J, Kim Y, Fiorentino D. Nephrogenic systemic fibrosis: relationship to gadolinium and response to photopheresis. *Arch Dermatol* 2007;143:1025–1030.
963. Schieren G, Wirtz N, Altmeyer P, Rump LC, Weiner SM, Kreuter A. Nephrogenic systemic fibrosis—a rapidly progressive disabling disease with limited therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:868–874.
964. Tsagalis G, Psimenou E, Laggouranis A. Combination treatment with plasmapheresis and sirolimus does not seem to benefit nephrogenic systemic fibrosis. *Int J Artif Organs* 2008;31:913–914.
965. Zou Z, Zhang HL, Roditi GH, Leiner T, Kucharczyk W, Prince MR. Nephrogenic systemic fibrosis: review of 370 biopsy-confirmed cases. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2011;4:1206–1216.
966. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/Drug_Safety/Post_market_DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm124344.htm; Accessed on September 3, 2012.

NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS

950. Bardin T, Richette P. Nephrogenic systemic fibrosis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:54–58.
951. Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, Hu KQ, Ojogho ON, Nehlsen-Cannarella S, Concepcion W. Nephrogenic fibrosing dermatopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol* 2003;25:204–209.
952. Gilliet M, Cozzio A, Burg G, Nestle FO. Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermatopathy with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 2005;152:531–536.
953. Girardi M, Kay J, Elston DM, LeBoit PE, Abu-Alfa A, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1095–1106.
954. Gremmels JM, Kirk GA. Two patients with abnormal skeletal muscle uptake of Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate following liver transplant: nephrogenic fibrosing dermatopathy and graft vs host disease. *Clin Nucl Med* 2004;29:694–697.
955. Hofmann JC, Reynolds SL, Kiproff DD. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: response to plasma exchange. *J Clin Apher* 2005;20:12–13.

NEUROMYELITIS OPTICA

967. Argyriou AA, Makris N. Neuromyelitis optica: a distinct demyelinating disease of the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 2008;118:209–217.
968. Awad A, Olaf Stüve O. Idiopathic transverse myelitis and neuromyelitis optica: clinical profiles, pathophysiology and therapeutic choices. *Curr Neuropharmacol* 2011;9:417–428.
969. Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 2011;2012:1155–1164.
970. Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2009;15:487–492.
971. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks

- of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143–146.
972. Khatri BO, Kramer J, Dukic M, Palencia M, Verre W. Maintenance plasma exchange therapy for steroid-refractory neuromyelitis optica. *J Clin Apher* 2012;27:183–192.
973. Lana-Peixoto MA. Devic's neuromyelitis optica: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:120–138.
974. Llufríu S, Castillo J, Blanco Y, Ramio-Torrenta L, Rio J, Valles M, Lozano M, Castella MD, Calabria J, Horga A, Graus F, Montalban X, Saiz A. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73:949–953.
975. Merle H, Olindo S, Jeannin S, Valentino R, Mehdaoui H, Cabot F, Donnio A, Hage R, Richer R, Smadja D, Cabre P. Treatment of Optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 2012;130:858–862.
976. Miyamoto K and Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 2009;13:505–508.
977. Munemoto M, Otaki Y, Kasama S, Nanami M, Tokuyama M, Yahiro M, Hasuike Y, Kuragano T, Yoshikawa H, Nonoguchi H, Nakanishi T. Therapeutic efficacy of double filtration plasmapheresis in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2011;18:478–480.
978. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004;63:1081–1083.
979. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinschenker BG; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology* 2011;77:2128–2134.
980. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan PW, Lam C, Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Anti-Aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2012;71:314–322.
981. Wang KC, Wang SJ, Lee CL, Chen SY, Tsai CP. The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* 2011;18:43–46.
982. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128–132.
983. Wingerchuk DM, Weinschenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:55–66.
984. Yoshida H, Ando A, Sho K, Akioka M, Kawai E, Arai E, Nishimura T, Shinde A, Masaki H, Takahashi K, Takagi M, Tanaka K. Anti-Aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis treated with double-filtration plasmapheresis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:381–385.
986. Ho WK, Verner E, Dauer R, Duggan J. ADAMTS-13 activity, microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopenia following snake bite envenomation. *Pathology* 2010;42:200–202.
987. Ibrahim RB, Liu C, Cronin SM, Murphy BC, Cha R, Swerdlow P, Edwards DJ. Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review. *Pharmacotherapy* 2007;27:1529–1549.
988. Keyler DE. Envenomation by the lowland viper (*Proatheris superciliaris*): severe case profile documentation. *Toxicon* 2008;52:836–841.
989. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee JC, Tucky B, Lynn F, Jurgensen S, Woodworth J, Goelz S, Duda PW, Panzara MA, Ransohoff RM, Fox RJ. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009;72:402–409.
990. Kornalik F, Vorlova Z. Non-specific therapy of a hemorrhagic diathesis after a bite by a young *Bothrops asper* (barba amarilla): a case report. *Toxicon* 1990;28:1497–1501.
991. Linda H, von Heijne A, Major EO, Ryschkewitsch C, Berg J, Olsson T, Martin C. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N Engl J Med* 2009;361:1081–1087.
992. McCarthy H, Inward C, Marriage S, Astley P, Tizard EJ. Red cell exchange transfusion as a rescue therapy for tacrolimus toxicity in a paediatric renal transplant. *Pediatr Nephrol* 2011;26:2245–2248.
993. Moujahid A, Laoutid J, Hajbi H, Baite A, Safi L. Plasma exchange therapy in a severe snake bite victim. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:258–260.
994. Nenov VD, Marinov P, Sabeva J, Nenov DS. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (Suppl 5):v56–v58.
995. Pantanowitz L, Andrzejewski C. Plasma exchange therapy for victims of envenomation: is this reasonable? *J Clin Apher* 2006;21:215–218.
996. Rasulov AR, Berdymuradov DB. [Intensive therapy in bites of poisonous snakes]. *Anesteziol Reanimatol* 1994;(3):59–60.
997. Rubik J, Grenda R, Prokurat S, Jobs K, Smirska E, Latoszynska J, Litwin M, Materna B, Rychlik G. Clinical aspects of plasmapheresis therapy in children: single center experience. *Pol Merkuriusz Lek* 2003;14:304–310.
998. Sari I, Turkcuier I, Erurker T, Serinken M, Seyit M, Keskin A. Therapeutic plasma exchange in amitriptyline intoxication: case report and review of the literature. *Transfus Apher Sci* 2011;45:183–185.
999. Stuve O, Marra CM, Cravens PD, Singh MP, Hu W, Lovett-Racke A, Monson NL, Phillips JT, Cohen Tervaert JW, Nash RA, Hartung HP, Kieseier BC, Racke MM, Frohman EM, Hemmer B. Potential risk of progressive multifocal leukoencephalopathy with natalizumab therapy: possible interventions. *Arch Neurol* 2007;64:169–176.
1000. Szczepiorowski ZM. TPE in renal, rheumatic, and miscellaneous disorders. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, editors. *Apheresis: Principles and Practice*. 2nd ed. Bethesda: AABB Press. 2003. pp 375–405.
1001. Yildirim C, Bayraktaroglu Z, Gunay N, Bozkurt S, Kose A, Yilmaz M. The use of therapeutic plasmapheresis in the treatment of poisoned and snake bite victims: an academic emergency department's experiences. *J Clin Apher* 2006;21:219–223.

OVERDOSE, ENVENOMATION, AND POISONING

985. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76: 294–300.

1002. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2294–2304.
1003. Valavi E, Ansari MJ, Hoseini S. ADAMTS-13 deficiency following *Hemiscorpius lepturus* scorpion sting. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2011;22:792–795.
1004. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, Clifford DB, Behrens PF, Chan A, Gold R. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009;361:1075–1080.
1005. Winters JL, Pineda AA, McLeod BC, Grima KM. Therapeutic apheresis in renal and metabolic diseases. *J Clin Apher* 2000;15:53–73.

PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROMES

1006. Agrawal S, Vincent A, Jacobson L, Milford D, Gupta R, Wassmer E. Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor limbic encephalitis in a 22-month-old child with plasmapheresis and pharmacological immunomodulation. *Arch Di Child* 2010;95:312.
1007. Anderson NE, Posner JB. Antineuronal autoantibodies in neurologic paraneoplastic syndromes. *Ann NY Acad Sci* 1988;540:440–441.
1008. Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988;38:1391–1398.
1009. Armstrong MB, Robertson PL, Castle VP. Delayed, recurrent opsoclonus-myoclonus syndrome responding to plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 2005;33:365–367.
1010. Batchelor TT, Platten M, Hochberg FH. Immunoadsorption therapy for paraneoplastic syndromes. *J Neurooncol* 1998;40:131–136.
1011. Bloch MH, Hwang WC, Baehring JM, Chambers SK. Paraneoplastic limbic encephalitis: ovarian cancer presenting as an amnesic syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;104(5 Part 2):1174–1177.
1012. Cher LM, Hochberg FH, Teruya J, Nitschke M, Valenzuela RF, Schmahmann JD, Herbert M, Rosas HD, Stowell C. Therapy for paraneoplastic neurologic syndromes in six patients with protein A column immunoadsorption. *Cancer* 1995;75:1678–1683.
1013. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543–1554.
1014. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992;71:59–72.
1015. Dalmau J, Posner JB. Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo; anti-Hu; anti-Ri): the case for a nomenclature based on antibody and antigen specificity. *Neurology* 1994;44:2241–2246.
1016. Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 1997;24:318–328.
1017. David YB, Warner E, Levitan M, Sutton DM, Malkin MG, Dalmau JO. Autoimmune paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma patients treated with plasmapheresis and immunoglobulin. A case report. *Cancer* 1996;78:2153–2156.
1018. Dropcho EJ. Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders: mechanisms, diagnosis, and therapeutic options. *Ann Neurol* 1995;37 (Suppl 1):S102–S113.
1019. Furneaux HF, Reich L, Posner JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990;40:1085–1091.
1020. Graus F, Abos J, Roquer J, Mazzara R, Pereira A. Effect of plasmapheresis on serum and CSF autoantibody levels in CNS paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990;40:1621–1623.
1021. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol* 2012;25:795–801.
1022. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2007;20:732–737.
1023. Graus F, Vega F, Delattre JY, Bonaventura I, Rene R, Arbaiza D, Tolosa E. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 1992;42(3 Pt 1):536–540.
1024. Greenlee JE, Lipton HL. Anticerebellar antibodies in serum and cerebrospinal fluid of a patient with oat cell carcinoma of the lung and paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 1986;19:82–85.
1025. Hammack J, Kotanides H, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. II. Clinical and immunologic findings in 21 patients with Hodgkin's disease. *Neurology* 1992;42:1938–1943.
1026. Hayat GR, Kulkantrakorn K, Campbell WW, Giuliani MJ. Neuromyotonia: autoimmune pathogenesis and response to immune modulating therapy. *J Neurol Sci* 2000;181:38–43.
1027. Hinton RC. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:909–925.
1028. Kaestner F, Mostert C, Behnken A, Boeckermann I, Ternes F, Diedrich M, Zavorotnyy M, Arolt V, Weckesser M, Rothermundt M. Therapeutic strategies for catatonia in paraneoplastic encephalitis. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:236–240.
1029. Landtblom AM, Lindvall B, Ledin T, Berlin G. A case report of plasmapheresis treatment in a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration and high anti-Yo antibody titers. *Ther Apher Dial* 2008;12:82–85.
1030. Lennon VA. The case for a descriptive generic nomenclature: clarification of immunostaining criteria for PCA-1, ANNA-1, and ANNA-2 autoantibodies. *Neurology* 1994;44:2412–2415.
1031. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain* 1993;116 (Pt 2):453–469.
1032. R SS, Mani PJ. Opsoclonus myoclonus syndrome: response to plasmapheresis. *Indian Pediatr* 2004;41:499–502.
1033. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Delattre JY, Ramon JM, Dalmau J, Posner JB. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000;55:713–715.
1034. Rickman OB, Parisi JE, Yu Z, Lennon VA, Vernino S. Fulminant autoimmune cortical encephalitis associated with thymoma treated with plasma exchange. *Mayo Clinic proceedings* 2000;75:1321–1326.
1035. Schimmel M, Bien CG, Vincent A, Schenk W, Penzien J. Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor

- encephalitis presenting with catatonia. *Arch Dis Child* 2009;94:314–316.
1036. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, Vecht C, Sillevs Smitt P. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003;126(Pt 6):1409–1418.
1037. Sillevs Smitt P, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, van Putten W, Hooijkaas H, Vecht C. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *J Neurol* 2002; 249:745–753.
1038. Taniguchi Y, Tanji C, Kawai T, Saito H, Marubayashi S, Yorioka N. A case report of plasmapheresis in paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-Tr antibody. *Ther Apher Dial* 2006;10:90–93.
1039. Uchuya M, Graus F, Vega F, Rene R, Delattre JY. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:388–392.
1040. van den Berg JS, van Engelen BG, Boerman RH, de Baets MH. Acquired neuromyotonia: superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin. *J Neurol* 1999;246:623–625.
1041. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, Honnorat J, Sillevs Smitt PA, Verschuuren JJ, Voltz R. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682–690.
1042. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, O'Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro Oncol* 2004;6:55–62.
1043. Weissman DE, Gottschall JL. Complete remission of paraneoplastic sensorimotor neuropathy: a case associated with small-cell lung cancer responsive to chemotherapy, plasma exchange, and radiotherapy. *J Clin Apher* 1989;5:3–6.
1044. Yiu VW, Kovithavongs T, McGonigle LF, Ferreira P. Plasmapheresis as an effective treatment for opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;24:72–74.
- Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA* 1992;268:2069–2073.
1049. Arnold PD, Richter MA. Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? *Cmaj* 2001;165:1353–1358.
1050. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 2006;5:589–602.
1051. Elia J, Dell ML, Friedman DF, Zimmerman RA, Balamuth N, Ahmed AA, Pati S. PANDAS with catatonia: a case report. Therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:1145–1150.
1052. Gabbay V, Coffey BJ, Babb JS, Meyer L, Wachtel C, Anam S, Rabinovitz B. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. *Pediatrics* 2008;122:273–278.
1053. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002277.
1054. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 2005;20:424–429.
1055. Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL, Richter D, Swedo SE. Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:913–915.
1056. Heubi C, Shott SR. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections – an uncommon, but important indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:837–840.
1057. Khalifa N, von Knorring AL. Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:315–319.
1058. Lopez Y, Siebeling P, Johnson L, Tenorio G. Therapeutic plasma exchange (TPE) in a patient with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Clin Apher* 2007; 22:82.
1059. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:356–361.
1060. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354:1153–1158.
1061. Sadhasivam S, Litman RS. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections – anesthetic implications and literature review. *Paediatr Anaesth* 2006;16:573–577.
1062. Sasson Y, Zohar J, Chopra M, Lustig M, Iancu I, Hendler T. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a world view. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (Suppl 12):7–10.
1063. Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005;57:788–792.

PARAPROTEINEMIC DEMYELINATING NEUROPATHIES

1045. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunopathy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002827.
1046. Rajabally UA. Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *Eur J Neurol* 2011;18:1291–1298.
1047. Ramchandren S, Lewis RA. An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:102–110.

PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCAL INFECTIONS; SYDENHAM'S CHOREA

1048. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular

1064. Snider LA, Sachdev V, MaCkaronis JE, St Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in the PANDAS subgroup. *Pediatrics* 2004;114:e748–e751.
1065. Snider LA, Seligman LD, Ketchen BR, Levitt SJ, Bates LR, Garvey MA, Swedo SE. Tics and problem behaviors in schoolchildren: prevalence, characterization, and associations. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):331–336.
1066. Snider LA, Swedo SE. PANDAS: current status and directions for research. *Mol Psychiatry* 2004;9:900–907.
1067. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatr Therapeut* 2012;2:2.
1068. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155:264–271.
1069. Teixeira AL, Jr., Maia DP, Cardoso F. Treatment of acute Sydenham's chorea with methyl-prednisolone pulse-therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:327–330.
1070. van Toorn R, Weyers HH, Schoeman JF. Distinguishing PANDAS from Sydenham's chorea: case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8:211–216.
1071. Yaddanapudi K, Hornig M, Serge R, De Miranda J, Baghban A, Villar G, Lipkin WI. Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Mol Psychiatry* 2010;15:712–726.

PEMPHIGUS VULGARIS

1072. Auerbach R, Bystryn JC. Plasmapheresis and immunosuppressive therapy. Effect on levels of intercellular antibodies in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1979;115:728–730.
1073. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, Doutre MS, Guillot B, Lambert D, Lauret P, Lorette G, Prigent F, Triller R, et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988;124:1659–1663.
1074. Meurer M, Braun-Falco O. Plasma exchange in the treatment of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1979;100:231–232.
1075. Roujeau JC, Andre C, Joneau Fabre M, Lauret P, Flechet ML, Kalis B, Revuz J, Touraine R. Plasma exchange in pemphigus. Uncontrolled study of ten patients. *Arch Dermatol* 1983;119:215–221.
1076. Ruocco V, Astarita C, Pisani M. Plasmapheresis as an alternative or adjunctive therapy in problem cases of pemphigus. *Dermatologica* 1984;168:219–223.
1077. Stanley JR. Pathophysiology and therapy of pemphigus in the 21st century. *J Dermatol* 2001;28:645–646.
1078. Turner MS, Sutton D, Sauder DN. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1058–1064.
1079. Gollnick HP, Owsianowski M, Taube KM, Orfanos CE. Unresponsive severe generalized pemphigus vulgaris successfully controlled by extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:122–124.
1080. Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999;198:140–144.
1081. Patricio P, Ferreira C, Gomes MM, Filipe P. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:203–210.
1082. Martin LK, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev (Online)* 2009;CD006263.
1083. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. *Clin Dermatol* 2012;30:84–94.
1084. Schmidt E, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. *Arch Dermatol Res* 2010;302:241–253.
1085. Sanli H, Akay BN, Ayyildiz E, Anadolu R, Ilhan O. Remission of severe autoimmune bullous disorders induced by long-term extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci* 2010;43:353–359.

PERIPHERAL VASCULAR DISEASES

1086. Ebihara I, Sato T, Hirayama K, Seki M, Enami T, Kawahara H, Niwayama J, Miyahara T, Shibata M, Maeda N, Kurosawa T, Yamagata K, Sanaka T. Blood flow analysis of the head and lower limbs by the laser Doppler blood flowmeter during LDL apheresis. *Ther Apher Dial* 2007;11:325–330.
1087. Kawashima A. Low-density lipoprotein apheresis in the treatment of peripheral arterial disease. *Ther Apher Dial* 2003;7:413–418.
1088. Kizaki Y, Ueki Y, Yoshida K, Yano M, Matsumoto K, Miyake S, Tominaga Y, Eguchi K, Yano K. Does the production of nitric oxide contribute to the early improvement after a single low-density lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial obstructive disease? *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:341–349.
1089. Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Maesato K, Ohtake T. LDL-apheresis up-regulates VEGF and IGF-I in patients with ischemic limb. *J Clin Apher* 2003;18:115–119.
1090. Kobayashi S, Moriya H, Maesato K, Okamoto K, Ohtake T. LDL-apheresis improves peripheral arterial occlusive disease with an implication for anti-inflammatory effects. *J Clin Apher* 2005;20:239–243.
1091. Kojima S, Ogi M, Sugi T, Matsumoto Y, Yoshitomi Y, Kuramochi M. Changes in plasma levels of nitric oxide derivative during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 1997;1:356–361.
1092. Kojima S, Harada SM, Yamamoto A. Plasma constituents other than low-density lipoprotein adsorbed by dextran-sulfate column. *Ther Apher* 1997;1:309–313.
1093. Kojima S, Ogi M, Yoshitomi Y, et al. Changes in bradykinin and prostaglandins plasma levels during dextran-sulfate low-density-lipoprotein apheresis. *Int J Artif Organs* 1997;20:178–183.
1094. Kroon AA, van Asten WN, Stalenhoef AF. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Int Med* 1996;125:945–954.
1095. Morimoto S, Yano Y, Maki K, Sawada K, Iwasaka T. Efficacy of low-density lipoprotein apheresis in patients

- with peripheral arterial occlusive disease undergoing hemodialysis treatment. *Am J Nephrol* 2007;27:643–648.
1096. Setacci C, de Donato G, Teraa M, Moll FL, Ricco JB, Becker F, Robert-Ebadi H, Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Diehm N, Schmidli J, Dick F, Davies AH, Lepantalo M, Apelqvist J. Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42 (Suppl 2):S43–S59.
1097. Tsuchida H, Shigematsu H, Ishimaru S, Iwai T, Akaba N, Umezu S. Effect of low-density lipoprotein apheresis on patients with peripheral arterial disease. *Peripheral Arterial Disease LDL Apheresis Multicenter Study (P-LAS)*. *Int Angiol* 2006;25:287–292.
1098. Tsurumi-Ikeya Y, Tamura K, Azuma K, Mitsunashi H, Wakui H, Nakazawa I, Sugano T, Mochida Y, Ebina T, Hirawa N, Toya Y, Uchino K, Umemura S. Sustained inhibition of oxidized low-density lipoprotein is involved in the long-term therapeutic effects of apheresis in dialysis patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1058–1065.
1099. Weiss, N. A critical review on the use of lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease and the diabetic foot syndrome. *Semin Dial* 2012;25:220–227.

PHYTANIC ACID STORAGE DISEASE (REFSUM'S DISEASE)

1100. Dick JPR, Meeran K, Gibberd FB, Rose FC. Hypokalemia in acute Refsum's disease. *J R Soc Med* 1993;86:171–172.
1101. Dickson N, Mortimer JG, Faed JM, Pollard AC, Styles M, Peart DA. A child with Refsum's disease: successful treatment with diet and plasma exchange. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:92–97.
1102. Gibberd FB, Billimoria JD, Page NG, Retsas S. Heredopathia atactica polyneuritiformis (refsum's disease) treated by diet and plasma-exchange. *Lancet* 1979;1:575–578.
1103. Gibberd FB, Billimoria JD, Goldman JM, Clemens ME, Evans R, Whitelaw MN, Retsas S, Sherratt RM. Heredopathia atactica polyneuritiformis: Refsum's disease. *Acta Neurol Scand* 1985;72:1–17.
1104. Gibberd FB. Plasma exchange for Refsum's disease. *Transfus Sci* 1993;14:23–26.
1105. Gutsche HU, Siegmund JB, Hoppmann I. Lipapheresis: an immunoglobulin-sparing treatment for Refsum's disease. *Acta Neurol Scand* 1996;94:190–193.
1106. Harari D, Gibberd FB, Dick JP, Sidey MC. Plasma exchange in the treatment of Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:614–617.
1107. Hungerbuhler JP, Meier C, Rousselle L, Quadri P, Bogousslavsky J. Refsum's disease: management by diet and plasmapheresis. *Eur Neurol* 1985;24:153–159.
1108. Leppert D, Schanz U, Burger J, Gmur J, Blau N, Waespe W. Long-term plasma exchange in a case of Refsum's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;241:82–84.
1109. Lou JS, Snyder R, Griggs RC. Refsum's disease: long term treatment preserves sensory nerve action potentials and motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:671–672.
1110. Lundberg A, Lilja LG, Lundberg PO, Try K. Heredopathia atactica polyneuritiformis (Refsum's disease). Experiences of dietary treatment and plasmapheresis. *Eur Neurol* 1972;8:309–324.
1111. Moser HW, Braine H, Pyeritz RE, Ullman D, Murray C, Asbury AK. Therapeutic trial of plasmapheresis in Refsum disease and in Fabry disease. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1980;16:491–497.
1112. Pabico RC, Gruebel BJ, McKenna BA, Griggs RC, Hollander J, Nusbacher J, Panner BJ. Renal involvement in Refsum's disease. *Am J Med* 1981;70:1136–1143.
1113. Penovich PE, Hollander J, Nusbacher JA, Griggs RC, MacPherson J. Note on plasma exchange therapy in Refsum's disease. In Kark RAP, Rosenberg RN, Schut LJ, editors. *Advances in Neurology*, Vol 21. New York: Raven Press. 1978. pp 151–153.
1114. Siegmund JB, Meier H, Hoppmann I, Gutsche HU. Cascade filtration in Refsum's disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:117–119.
1115. Smeitink JAM, Beemer FA, Espeel M, Donckerwolcke RAMG, Jakobs C, Wanders RJA, Schutgens RBH, Roels F, Duran M, Dorland L, Berger R, Poll-The BT. Bone dysplasia associated with phytanic acid accumulation and deficient plasmalogen synthesis: a peroxisomal entity amenable to plasmapheresis. *J Inher Metab Dis* 1992; 15:377–380.
1116. Straube R, Gackler D, Thiele A, Muselmann L, Kingreen H, Klingel R. Membrane differential filtration is safe and effective for the long-term treatment of Refsum syndrome—an update of treatment modalities and pathophysiological cognition. *Transfus Apher Sci* 2003;29:85–91.
1117. van den Brink DM, Wanders RJ. Phytanic acid: production from phytol, its breakdown and role in human disease. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:1752–1765.
1118. Weinstein R. Phytanic acid storage disease (Refsum's disease): clinical characteristics, pathophysiology and the role of therapeutic apheresis in its management. *J Clin Apheresis* 1999;14:181–184.
1119. Wills AJ, Manning NJ, Reilly MM. Refsum's disease. *Q J Med* 2001;94:403–406.
1120. Zolotov D, Wagner S, Kalb K, Bunia J, Heibges A, Klingel R. Long-term strategies for treatment of Refsum's disease using therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2012; 27:99–105.

POLYCYTHEMIA VERA AND ERYTHROCYTOSIS

1121. Blaha M, Skorepova M, Masin V, Spasova I, Parakova Z, Maly J, Zak P, Belada D, Turkova A. The role of erythrocytapheresis in secondary erythrocytosis therapy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002;26:273–275.
1122. Bai J, Zhang L, Hu X, Xue Y, Long F, Zhang B, Yan S. Investigation of the influence of body weight index to the result of therapeutic erythrocytapheresis in patients with polycythemia vera. *Transfus Apher Sci* 2012;47:295–299.
1123. Choe WH, Park BG, Lee KH, Lee JH, Lee JH, Kwon SW. Automated double red-cell phlebotomy for the treatment of erythrocytosis. *J Clin Apher* 2012;27:255–259.
1124. Elliott MA, Tefferi A. Pathogenesis and management of bleeding in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Curr Hematol Rep* 2004;3:344–351.

1125. Kaboth U, Rumpf KW, Lipp T, Bigge J, Nauck M, Beyer JH, Seyde W, Kaboth W. Treatment of polycythemia vera by isovolemic large-volume erythrocytapheresis. *Klin Wochenschr* 1990;68:18–25.
1126. Kaboth U, Rumpf KW, Liersch T, et al. Advantages of isovolemic large-volume erythrocytapheresis as a rapidly effective and long-lasting treatment modality for red blood cell depletion in patients with polycythemia vera. *Ther Apher* 1997;1:131–134.
1127. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, Oscier D, Polkey MI, Reilly JT, Rosenthal E, Ryan K, Pearson TC, Wilkins B. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005;130:174–195.
1128. Pollari G, Antonini V, Izzo A, Moreschini G, Serraino M, Tonelli V, D'Angiolino A, Migliaccio M. The role of erythrocytapheresis in secondary erythrocytosis therapy. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999;21:353–355.
1129. Rusak T, Ciborowski M, Uchimiak-Owieczko A, Piszcz J, Radziwon P, Tomasiak M. Evaluation of hemostatic balance in blood from patients with polycythemia vera by means of thromboelastography: the effect of isovolemic erythrocytapheresis. *Platelets* 2012;23:455–462.
1130. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med* 2004;350:1211–1219.
1131. Sonmez M, Saglam F, Karahan SC, Erkut N, Mentese A, Sonmez B, Ucar F, Topbas M, Ovali E. Treatment related changes in antifibrinolytic activity in patients with polycythemia vera. *Hematology* 2010;15:391–396.
1132. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:284–293.
1133. Todorovic M, Balint B, Suvajdzic N, Jevtic M, Pavlovic M, Petrovic M, Krstic M, Popovic V, Ivanovic B, Elezovic I, Milenkovic R, Colovic M. Triple-way therapeutic approach for paraganglioma-dependent erythrocytosis: drugs and surgery plus "multi-manner" apheresis. *Med Oncol* 2008;25:148–153.
1134. Valbonesi M, Bruni R. Clinical application of therapeutic erythrocytapheresis (TEA). *Transfus Sci* 2000;22:183–194.
1135. Vecchio S, Leonardo P, Musuraca V, D'Ettoris AR, Gericmicca W. A comparison of the results obtained with traditional phlebotomy and with therapeutic erythrocytapheresis in patients with erythrocytosis. *Blood Transfus* 2007;5:20–23.
1136. Zarkovic M, Kwaan HC. Correction of hyperviscosity by apheresis. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:535–542.
1137. Zoller WG, Kellner H, Spengel FA. Erythrocytapheresis. A method for rapid extracorporeal elimination of erythrocytes. Results in 65 patients. *Klin Wochenschr* 1988;66:404–409.
- in cerebrospinal fluid. Response to double-filtration plasmapheresis and corticosteroids. *Acta Haematol* 1995;93:90–94.
1140. Dispenziera A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:804–814.
1141. Dispenziera A, Gertz MA. Treatment of POEMS syndrome. *Curr Treatment Opt Oncol* 2004;5:249–257.
1142. Dispenziera A, Lacy MQ, Hayman SR, Kumar SK, Buadi F, Dingli D, Litzow MR, Gastineau DA, Inwards DJ, Elliott MA, Micallef IN, Ansell SM, Hogan WJ, Porrata LF, Johnston PA, Afessa B, Bryce A, Kyle RA, Gertz MA. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol*. 2008;80:397–406.
1143. Dispenziera A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Greipp PR, Witzig TE, Basu R, Suarez GA, Fonseca R, Lust JA, Gertz MA. POEMS Syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496–2506.
1144. Silberstein LE, Duggan D, Berkman EM. Therapeutic trial of plasma exchange in osteosclerotic myeloma associated with the POEMS syndrome. *J Clin Apher* 1985;2:253–257.
1145. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French study group on POEMS syndrome. *Am J Med* 1994;97:543–553.

POST TRANSFUSION PURPURA

1146. Arnold DM, Smith JW, Warkentin TE. In: Simon TL, Snyder EL, Solheim BG, Stowell CP, Strauss RG, Petrides M, editors. *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*, 4th ed. Bethesda: AABB and West Sussex: Wiley-Blackwell. Pp 344–375.
1147. Berney SI, Metcalfe P, Wathen NC, Waters AH. Post-transfusion purpura responding to high dose intravenous IgG: further observations on pathogenesis. *Br J Haematol* 1985;61:627–632.
1148. Bussel J, Cines D. Immune Thrombocytopenic Purpura, Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia, and Posttransfusion Purpura. In: Hoffman R, Benz EJJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE, Anastasi J, editors. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill, Livingstone. 2008:2083–2097.
1149. Loren AW, Abrams CS. Efficacy of HPA-1a (PIA1)-negative platelets in a patient with post-transfusion purpura. *Am J Hematol* 2004;76:258–262.
1150. McFarland JG. Detection and identification of platelet antibodies in clinical disorders. *Transfus Apher Sci* 2003;28:297–305.
1151. Salama A. Alloimmune thrombocytopenias. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25 (Suppl 1):S39–S41.

POLYNEUROPATHY, ORGANOMEGALY, ENDOCRINOPATHY, M PROTEIN AND SKIN CHANGES (POEMS)

1138. Ako S, Keneko Y, Higuchi M, et al. Crow-Fukase syndrome- immunoadsorption plasmapheresis effectively lowers elevated interleukin-6 concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:419–422.
1139. Atsumi T, Kato K, Kurosawa S, et al. A case of Crow-Fukase syndrome with elevated soluble interleukin-6 receptor

PSORIASIS TPE

1152. Clemmensen OJ, Andresen R, Andersen E. Plasmapheresis in the treatment of psoriasis. A controlled clinical study. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:190–192.
1153. Lieden G, Skogh M. Plasma exchange and leukapheresis in psoriasis-no effect? *Arch Dermatol Res* 1986;278:437–440.

1154. Jørstad S, Bergh K, Iversen OJ, Johnsson M, Lysvand H, Fjaertoft H, Widerøe TE, Rødsjø JA, Naess T, Bolsø M, Kvaernes S. Effects of cascade apheresis in patients with psoriasis and psoriatic arthropathy. *Blood Purif* 1998;16:37–42.
1155. Dau PC. Resolution of psoriasis during plasmapheresis therapy. *Arch Dermatol* 1979;115:1171.

Adsorptive Cytapheresis

1156. Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, Eto H, Etoh T, Okuma K, Takahashi K, Kanbara T, Seishima M, Morita A, Imai Y, Kanekura T. Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:609–617.
1157. Suzuki A, Haruna K, Mizuno Y, Kuwae Y, Ono Y, Okumura K, Negi O, Kon Y, Takeuchi K, Takamori K, Ikeda S, Suga Y. Successful treatment of three cases of generalized pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial* 2012;16:445–448.
1158. Fujisawa T, Murase K, Kanoh H, Takemura M, Ohnishi H, Seishima M. Adsorptive depletion of CD14(+) CD16(+) proinflammatory monocyte phenotype in patients with generalized pustular psoriasis: clinical efficacy and effects on cytokines. *Ther Apher Dial* 2012;16:436–444.
1159. Kanekura T, Hiraishi K, Kawahara K, Maruyama I, Kanzaki T. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases caused by activated neutrophils and psoriatic arthritis: evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils. *Ther Apher Dial* 2006;10:247–256.
1160. Kanekura T, Kawabata H, Maruyama I, Kanzaki T. Treatment of psoriatic arthritis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:242–246.
1161. Kanekura T, Yoshii N, Yonezawa T, Kawabata H, Saruwatari H, Kanzaki T. Treatment of pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:329–332.

Lymphocytophoresis

1162. Liembruno GM, Centoni PE, Molfettini P, Ceretelli S, Ceccarini M, Bachini L, Pomponi A, Bagnoni G, Vitolo M, Eberle O, Biondi A, Sodini ML. Lymphocytophoresis in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Clin Apher* 2006;21:158–164.
1163. Gliński W, Barszcz D, Jabłońska S, Zarebska Z, Tigalonowa M, Janczura E. Leukopheresis for treatment of psoriasis: is therapeutical benefit related to reduced activities of neutral proteinases of polymorphonuclear leukocytes? *Arch Dermatol Res* 1985;278:6–12.

ECP

1164. Molochkov VA, Kil'diushevskii AV, Molochkov AV, Karzanov OV, Iakubovskaia ES, Fedul'kina VA. Clinical and immunological aspects of extracorporeal photochemotherapy for psoriasis and psoriatic arthritis. *Ter Arkh* 2012;84:69–74.

1165. Vahlquist C, Larsson M, Ernerudh J, Berlin G, Skogh T, Vahlquist A. Treatment of psoriatic arthritis the extracorporeal photochemotherapy and conventional psoralen-ultraviolet A irradiation. *Arthritis Rheum* 1996;39:1519–1523.
1166. Vonderheid EC, Kang CA, Kadin M, Bigler RD, Griffin TD, Rogers TJ. Extracorporeal photopheresis in psoriasis vulgaris: clinical and immunologic observations. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(4 Pt 1):703–712.
1167. Wilfert H, Hönigsman H, Steiner G, Smolen J, Wolff K. Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1990;122:225–232.

RED CELL ALLOIMMUNIZATION IN PREGNANCY

1168. Angela E, Robinson E, Tovey LA. Intensive plasma exchange in the management of severe Rh disease. *Br J Haematol* 1980;45:621–631.
1169. Fraser ID, Bothamley JE, Bennett MO, Airth GR. Intensive antenatal plasmapheresis in severe rhesus isoimmunisation. *Lancet* 1976;1:6–8.
1170. Graham-Pole J, Barr W, Willoughby ML. Continuous-flow plasmapheresis in management of severe rhesus disease. *Br Med J* 1977;1:1185–1188.
1171. Gottvall T, Filbey D. Alloimmunization in pregnancy during the years 1992–2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:843–848.
1172. Kirsten GF, Steyn DW, Muller L, Geerts L, Riphagen S, de Beer R, Kriel J, Smith J, Odendaal HJ. The outcome of babies of mothers with severe rhesus incompatibility treated at Tygerberg Hospital, 1980–1993. *S Afr Med J* 1995;85(10 Suppl):1091–1096.
1173. Ruma MS, Moise KJ, Kim E, et al. Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:138.e1–138.e6.
1174. Voto LS, Mathet ER, Zapaterio JL, Orti J, Lede RL, Margulies M. High-dose gammaglobulin (IVIG) followed by intrauterine transfusions (IUTs): a new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. *J Perinat Med* 1997;25:85–88.

RENAL TRANSPLANTATION, ABO COMPATIBLE

1175. Bartel G, Schwaiger E, Bohmrig GA. Prevention and treatment of alloantibody-mediated transplant rejection. *Transplant Int* 2011;24:1142–1155.
1176. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, Gautreau C, Charron D, Glotz D, Suberbielle-Boissel C. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1398–1406.
1177. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, Hill GS, Glotz D, Suberbielle-Boissel C. Comparison of combination plasmapheresis/IVIG /Anti-CD20 versus high-dose IVIG in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009;9:1099–1107.
1178. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, Warren DS, Simpkins CE, Dagher NN, Singer AL, Zachary AA, Segev DL. Desensitization in

- HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011;365:318–326.
1179. Padmanabhan A, Ratner LE, Jhang JS, Duong JK, Markowitz GS, Vasilescu ER, Crew RJ, Schwartz J. Comparative outcome analysis of ABO-incompatible and positive crossmatch renal transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 2009;87:1889–1896.
1180. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoe S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific antibody. *Am J Transplant* 2006;6:346–351.
1181. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai C-H, Peng A, Villicana R, Jordan SC. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:242–251.

RENAL TRANSPLANTATION, ABO INCOMPATIBLE

1182. AuBuchon JP, de Wildt-Eggen J, Dumont LJ; Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative; Transfusion Medicine Resource Committee of the College of American Pathologists. Reducing the variation in performance of antibody titrations. *Archives Pathol Lab Med* 2008;132:1194–1201.
1183. Bryan CF, Nelson PW, Shield CF, Warady BA, Winklhofer FT, Murillo D, Wakefield MR. Long-term survival of kidneys transplanted from live A2 donors to O and B recipients. *Am J Transplant* 2007;7:1181.
1184. Crespo M, Pascual M, Tolckoff-Rubin N, Mauiyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, Farrell ML, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB, Saidman SL. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001;71:652–658.
1185. Donauer J, Wilpert J, Geyer M, Schwertfeger E, Kirste G, Drognitz O, Walz G, Pisarski P. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a single center experience. *Xenotransplantation* 2006;13:108–110.
1186. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murakami T, Iwadoh K, Sannomiya A, Koyama I, Kubota K, Tojimbara T, Nakajima I, Teraoka S. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation* 2011;91:853–857.
1187. Garonzik Wang JM, Montgomery RA, Kucirka LM, Berger JC, Warren DS, Segev DL. Incompatible live-donor kidney transplantation in the United States: results of a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2041–2046.
1188. Gaston RS. Addressing minority issues in renal transplantation: Is more equitable access an achievable goal? *Am J Transplant* 2002;2:1–3.
1189. Available at: <http://optn.transplant.hrsa.gov>; Accessed on February 12th, 2013.
1190. Locke JE, Magro CM, Singer AL, Segev DL, Haas M, Hillel AT, King KE, Kraus E, Lees LM, Melancon JK, Stewart ZA, Warren DS, Zachary AA, Montgomery RA. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009;9:231–235.
1191. Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant* 2010;10:449–457.
1192. Nelson PW, Bryan CF. When Will Real Benefits for Minority Patients Be Realized With A2->B Transplants? *Transplantation* 2010;89:1310–1311.
1193. Padmanabhan A, Ratner LE, Jhang JS, Duong JK, Markowitz GS, Vasilescu ER, Crew RJ, Schwartz J. Comparative outcome analysis of ABO-incompatible and positive crossmatch renal transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 2009;87:1889–1896.
1194. Sivakumaran P, Vo AA, Villicana R, Peng A, Jordan SC, Pepkowitz SH, Klapper EB. Therapeutic plasma exchange for desensitization prior to transplantation in ABO-incompatible renal allografts. *J Clin Apher* 2009;24:155–160.
1195. Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Cai W, Haas M, Ness PM, King KE. ABO antibody titer and risk of antibody-mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:1247–1253.
1196. Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Tisch DJ, Ness PM, King KE. Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion* 2009;49:1248–1254.
1197. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005;5:145–148.
1198. Winters JL, Gloor JM, Pineda AA, Stegall MD, Moore SB. Plasma exchange conditioning for ABO-incompatible renal transplantation. *J Clin Apher* 2004;19:79–85.
1199. Wu A, Buhler LH, Cooper DK. ABO-incompatible organ and bone marrow transplantation: current status. *Transplant Int* 2003;16: 291–299.

SCHIZOPHRENIA

1200. Schulz SC, van Kammen DP, Waters R, Klein HG, Balow JE, Bunney WE, Jr. Double-blind evaluation of plasmapheresis in schizophrenic patients: a pilot study. *Artif Organs* 1983;7:317–321.
1201. Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: a review. *Am Fam Physician* 2007;75:1821–1829.

SCLERODERMA (PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS)

1202. Cozzi F, Marson P, Rosada M, De Silvestro G, Bullo A, Punzi L, Todesco S. Long-term therapy with plasma exchange in systemic sclerosis: effects on laboratory markers reflecting disease activity. *Transfus Apher Sci* 2001;25:25–31.
1203. Dau PC, Kahaleh MB, Sagebiel RW. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1981;24:1128–1136.
1204. Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, Yong SL, Out TA, Hoekzema R, de Rie MA, Schellekens PT, ten Berge IJ, de Borgie CA, Bos JD. Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *J Am Acad Dermatol* 1999;41:915–922.

1205. Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H, Strobl FJ, Keystone E, Mehlmauer M, Rook AH, Braverman I. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:793–799.
1206. McCune MA, Winkelmann RK, Osmundson PJ, Pineda AA. Plasma exchange: a controlled study of the effect in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J Clin Apher* 1983;1:206–214.
1207. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, Russell-Jones R. Evidence-based practice of photopheresis 1987–2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2006;154:7–20.
1208. Ong VH, Denton CP. Innovative therapies for systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:264–272.
1209. Papp G, Horvath IF, Barath S, Gyimesi E, Vegh J, Szodoray P, Zeher M. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis. *Clin Immunol* 2012;142:150–159.
1210. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA, Rietschel RL, Wintroub B, Kahaleh MB, Varga J, et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992;128:337–346.
1211. Szekanecz Z, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Soltész P, Veres K, Szántó S, Szabó Z, Végvári A, Szamosi S, Lakos G, Sipka S, Szegedi G, Varga J, Szöcs G. Combined plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin treatment in systemic sclerosis for 12 months: follow-up of immunopathological and clinical effects. *Clin Rheumatol* 2009;28:347–350.

SEPSIS WITH MULTIORGAN FAILURE

1212. Balk RA. Optimum treatment of severe sepsis and septic shock: evidence in support of the recommendations. *Dis Mon* 2004;50:168–213.
1213. Bjorvatn B, Bjertnaes L, Fadnes HO, Flaegstad T, Gutteberg TJ, Kristiansen BE, Pape J, et al. Meningococcal septicaemia treated with combined plasmapheresis and leucapheresis or with blood exchange. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:439–441.
1214. Brandtzaeg P, Sirnes K, Folsland B, Godal HC, Kierulf P, Bruun JN, Dobloug J. Plasmapheresis in the treatment of severe meningococcal or pneumococcal septicaemia with DIC and fibrinolysis. Preliminary data on eight patients. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1985;178:53–55.
1215. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1434–1439.
1216. Churchwell KB, McManus ML, Kent P, Gorlin J, Galacki D, Humphreys D, Kevy SV. Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apher* 1995;10:171–177.
1217. Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, Karapinar B, Kendirli T, Koroglu TF, Dursun O, Erkek N, Gedik H, Citak A, Kesici S, Karabocuoglu M, Carcillo JA; Turkish Secondary HLH/ MAS Critical Care Study Group. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary HLH/sepsis/MODS/MAS: what is the treatment? *Crit Care* 2012;16:R52.
1218. Drapkin MS, Wisch JS, Gelfand JA, Cannon JG, Dinarello CA. Plasmapheresis for fulminant meningococemia. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:399–400.
1219. Eguchi Y. Plasma dia-filtration for severe sepsis. *Contrib Nephrol* 2010;166:142–149.
1220. Hamishehkar H, Beigmohammadi MT, Abdollahi M, Mousavi S, Ziaie S, Sharifian RA, Davoudi S, Mojtahedzadeh M. Proinflammatory cytokine profile of critically ill septic patients following therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2013;48:75–78.
1221. Hanasawa K. Extracorporeal treatment for septic patients: new adsorption technologies and their clinical application. *Ther Apher* 2002;6:290–295.
1222. Kumar A, Kanagasundaram NS, Collins TA, Davison AM. Plasma exchange and haemodiafiltration in fulminant meningococcal sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:484–487.
1223. McMaster P, Shann F. The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:2–7.
1224. Staubach KH, Boehme M, Zimmermann M, Otto V. A new endotoxin adsorption device in Gram-negative sepsis: use of immobilized albumin with the MATISSE adsorber. *Transfus Apher Sci* 2003;29:93–98.
1225. Stegmayr BG. Apheresis as therapy for patients with severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome. *Ther Apher* 2001;5:123–127.
1226. Stegmayr B, Abdel-Rahman EM, Balogun RA. Septic shock with multiorgan failure: from conventional apheresis to adsorption therapies. *Semin Dial* 2012;25:171–175.
1227. Schmidt J, Mann S, Mohr VD, Lampert R, Firla U, Zirngibl H. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26:532–537.
1228. Mok Q, Butt W. The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicaemia. *Intensive Care Med* 1996;22:259–263.
1229. Munteanu C, Bloodworth LL, Korn TH. Antithrombin concentrate with plasma exchange in purpura fulminans. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:84–87.
1230. Nguyen TC, Han YY, Kiss JE, Hall MW, Hassett AC, Jaffe R, Orr RA, Janosky J, Carcillo JA. Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Critical care Med* 2008;36:2878–2887.
1231. Patel P, Bangalore VG, Cantwell WS, Troxclair S, Scott KL, Conrad S. Fulminant meningococcal sepsis: localized outbreak of three patients treated with therapeutic plasma exchange by membrane filtration. *Blood Purif* 2010;30:108–110.
1232. Qu L, Kiss JE, Dargo G, Carcillo JA. Outcomes of previously healthy pediatric patients with fulminant sepsis-induced multi-system organ failure receiving therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2011;26:208–213.
1233. Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM, Presneill JJ. Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome. *Plasmafiltration in Sepsis Study Group. Critical Care Med* 1999;27:2096–2104.

1234. Scharfman WB, Tillotson JR, Taft EG, Wright E. Plasma-pheresis for meningococemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1979;300:1277–1278.
1235. Schott U, Bjorsell-Ostling E. Sonoclot coagulation analysis and plasma exchange in a case of meningococcal septicaemia. *Can J Anaesth* 1995;42:64–68.
1236. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, Norda R, Rydval A, Vikersfors T. Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Critical Care Med* 2003;31:1730–1736.
1237. Westendorp RG, Brand A, Haanen J, van Hinsbergh VW, Thompson J, van Furth R, Meinders EA. Leukapheresis in meningococcal septic shock. *Am J Med* 1992;92:577–578.
1238. van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, Sauerwein RW, Span LF, van der Meer JW. Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 1992;15:424–430.
1239. Yildirim I, Ceyhan M, Bayrakci B, Uysal M, Kuskonmaz B, Ozaltin F. A case report of thrombocytopenia-associated multiple organ failure secondary to *Salmonella enterica* serotype Typhi infection in a pediatric patient: successful treatment with plasma exchange. *Ther Apher Dial* 2010;14:226–229.
1240. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5–11.
1241. Ahn H, Li CS, Wang W. Sickle cell hepatopathy: clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatric Blood Cancer* 2005;45:184–190.
1242. Brousse V, Elie C, Benkerrou M, Odièvre MH, Lesprit E, Bernaudin F, Grimaud M, Guitton C, Quinet B, Dangiolo S, de Montalembert M. Sickle cell intrahepatic cholestasis: approach to a difficult problem. *Br J Haematol* 2012;156:643–648.
1243. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ* 2003;327:1151–1155.
1244. Danielson CF. The role of red blood cell exchange transfusion in the treatment and prevention of complications of sickle cell disease. *Ther Apher* 2002;6:24–31.
1245. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol* 2006;81:858–863.
1246. Eckman JR. Techniques for blood administration in sickle cell patients. *Semin Hematol* 2001;38 (1 Suppl 1):23–29.
1247. Gilli SC, De Paula EV, Biscaro FP, Marques JF, Costa FF, Saad ST. Third-trimester erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:8–11.
1248. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, Fallon R, Chu JY, Wang W, Casella JF, Resar L, Berman B, Adamkiewicz T, Hsu LL, Smith-Whitley K, Mahoney D, Woods G, Watanabe M, DeBaun MR. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2006;149:710–712.
1249. Kalf A, Dowsing C, Grigg A. The impact of a regular erythrocytapheresis programme on the acute and chronic complications of sickle cell disease in adults. *Br J Haematol* 2011;154:656–659.
1250. Keidan AJ, et al. Painful sickle cell crises precipitated by stopping prophylactic exchange transfusions. *J Clin Pathol* 1987;40:505–507.
1251. Kim HC, Dugan NP, Silber JH, Martin MB, Schwartz E, Ohene-Frempong K, Cohen AR. Erythrocytapheresis therapy to reduce iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. *Blood* 1994;83:1136–1142.
1252. Kim HC. Therapeutic pediatric apheresis. *J Clin Apher* 2000;15:129–157.
1253. Matevosyan K, Anderson C, Sarode R. Isovolemic hemodilution-red cell exchange for prevention of cerebrovascular accident in sickle cell anemia: the standard operating procedure. *J Clin Apher* 2012;27:88–92.
1254. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38(1 Suppl 1):5–13.
1255. Rao S, Gooden S. Splenic sequestration in sickle cell disease: role of transfusion therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985;7:298–301.
1256. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moehr J, Wang W, Levy PS. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1990;76:1431–1437.
1257. Salamah MM, Mallouh AA, Hamdan JA. Acute splenic sequestration crises in Saudi children with sickle cell disease. *Ann Trop Paediatr* 1989;9:115–117.
1258. Sarode R, Matevosyan K, Rogers ZR, Burner JD, Rutherford C. Advantages of isovolemic hemodilution-red cell exchange therapy to prevent recurrent stroke in sickle cell anemia patients. *J Clin Apher* 2011;26:200–207.
1259. Shao SH, Orringer EP. Sickle cell intrahepatic cholestasis: approach to a difficult problem. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2048–2050.
1260. Smith-Whitley K, Thompson AA. Indications and complications of transfusions in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:358–364.
1261. Stéphane JL, Merpit-Gonon E, Richard O, Raynaud-Ravni C, Freycon F. Fulminant liver failure in a 12-year-old girl with sickle cell anaemia: favourable outcome after exchange transfusions. *Eur J Pediatr* 1995;154:469–471.
1262. Strouse JJ, Heeney MM. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease: efficacy, barriers, toxicity, and management in children. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:365–371.
1263. Suliman H, Wali Y, Al Saadoon M, Zechariah M, William RR, Gujjar A, Pathare A. Hydroxyurea or chronic exchange transfusions in patients with sickle cell disease: role of transcranial Doppler ultrasound in stroke prophylaxis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:42–44.
1264. Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2006:48–53.
1265. Thurston GB, Henderson NM, Jeng M. Effects of erythrocytapheresis transfusion on the viscoelasticity of sickle cell blood. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30:83–97.

SICKLE CELL DISEASE, ACUTE

1266. Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, Billett HH. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia adults. *Transfusion* 2009;49:863–868.
1267. Velasquez MP, Mariscalco MM, Goldstein SL, Airewele GE. Erythrocytapheresis in children with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Pediatric Blood Cancer* 2009;53:1060–1063.
1268. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue R, Daeschner C, Mancini EA. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1855–1865.
1269. Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, Mortier NA, Alvarez O, Hilliard L, Iyer RV, Miller ST, Rogers ZR, Scott JP, Waclawiw M, Helms RW. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1011–1017.
1270. Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood* 2012;120:528–537.

SICKLE CELL DISEASE, NON-ACUTE

1271. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5–11.
1272. Ahn H, Li CS, Wang W. Sickle cell hepatopathy: clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatric Blood Cancer* 2005;45:184–190.
1273. Al-Samak ZM, Al-Falaki MM, Pasha AA. Assessment of perioperative transfusion therapy and complications in sickle cell disease patients undergoing surgery. *Middle East J Anesthesiol* 2008;19:983.
1274. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ* 2003;327:1151–1155.
1275. Cohen AR, Martin MB, Silber JH, Kim HC, Ohene-Frempong K, Schwartz E. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1992;7:1657–1661.
1276. Danielson CF. The role of red blood cell exchange transfusion in the treatment and prevention of complications of sickle cell disease. *Ther Apher* 2002;6:24–31.
1277. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol* 2006;81:858–863.
1278. Eckman JR. Techniques for blood administration in sickle cell patients. *Semin Hematol* 2001;38(1 Suppl 1):23–29.
1279. Kim HC. Therapeutic pediatric apheresis. *J Clin Apher* 2000;15:129–157.
1280. Gilli SC, De Paula EV, Biscaro FP, Marques JF, Costa FF, Saad ST. Third-trimester erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:8–11.
1281. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, Earles AN, Robertson SM, Black D, Abboud MR, Koshy M, Idowu O, Vichinsky EP. Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion Study. Preoperative

- Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *Blood* 1997;89:1533–1542.
1282. Halvorson DJ, McKie V, McKie K, Ashmore PE, Porubsky ES. Sickle cell disease and tonsillectomy. Preoperative management and postoperative complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:689–692.
1283. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, Choo L, Hodge R, Johnson T, Purohit S, Rees DC, Tillyer L, Walker I, Fijnvandraat K, Kirby-Allen M, Spackman E, Davies SC, Williamson LM. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet* 2013;381:930–938.
1284. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, Fallon R, Chu JY, Wang W, Casella JF, Resar L, Berman B, Adamkiewicz T, Hsu LL, Smith-Whitley K, Mahoney D, Woods G, Watanabe M, DeBaun MR. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2006;149:710–712.
1285. Kalf A, Dowsing C, Grigg A. The impact of a regular erythrocytapheresis programme on the acute and chronic complications of sickle cell disease in adults. *Br J Haematol* 2011;154:656–659.
1286. Keidan AJ, Marwah SS, Vaughan GR, Franklin IM, Stuart J. Painful sickle cell crises precipitated by stopping prophylactic exchange transfusions. *J Clin Path* 1987;40:505–507.
1287. Kim HC, Dugan NP, Silber JH, Martin MB, Schwartz E, Ohene-Frempong K, Cohen AR. Erythrocytapheresis therapy to reduce iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. *Blood* 1994;83:1136–1142.
1288. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, Sleeper LA, Vichinsky E, Brown AK, Khakoo Y, Kinney TR. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood* 1995;86:3676–3684.
1289. Matevosyan K, Anderson C, Sarode R. Isovolemic hemodilution-red cell exchange for prevention of cerebrovascular accident in sickle cell anemia: the standard operating procedure. *J Clin Apher* 2012;27:88–92.
1290. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr* 2001;139:785–789.
1291. Navaid M, Melvin T. A palliative care approach in treating patients with sickle cell disease using exchange transfusion. *Am J Hosp Palliat Care* 27:215–218.
1292. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38(1 Suppl 1):5–13.
1293. Plah OS, Thorinton BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease, rates and risk factors. *NEJM* 1991;325:11–16.
1294. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moohr J, Wang W, Levy PS. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1990;76:1431–1437.

1295. Sarode R, Matevosyan K, Rogers ZR, Burner JD, Rutherford C. Advantages of isovolemic hemodilution-red cell exchange therapy to prevent recurrent stroke in sickle cell anemia patients. *J Clin Apher* 2011;26:200–207.
1296. Singer ST, Quirolo K, Nishi K, Hackney-Stephens E, Evans C, Vichinsky EP. Erythrocytapheresis for chronically transfused children with sickle cell disease: an effective method for maintaining a low hemoglobin S level and reducing iron overload. *J Clin Apher* 1999;14:122–125.
1297. Suliman H, Wali Y, Al Saadon M, Zechariah M, William RR, Gujjar A, Pathare A. Hydroxyurea or chronic exchange transfusions in patients with sickle cell disease: role of transcranial Doppler ultrasound in stroke prophylaxis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:42–44.
1298. Velasquez MP, Mariscalco MM, Goldstein SL, Airewele GE. Erythrocytapheresis in children with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1060–1063.
1299. Vichinsky EP, Neumayr LD, Haberkern C, Earles AN, Eckman J, Koshy M, Black DM. The perioperative complication rate of orthopedic surgery in sickle cell disease: report of the National Sickle Cell Surgery Study Group. *Am J Hematol* 1999;62:129–138.
1300. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue R, Daeschner C, Mancini EA. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1855–1865.
1301. Wang WC, Morales KH, Sches CD, et al. Effect of long-term transfusion on growth in children with sickle cell anemia, result of STOP trial. *J Pediatr* 2005;147:244–247.
1302. Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, Mortier NA, Alvarez O, Hilliard L, Iyer RV, Miller ST, Rogers ZR, Scott JP, Waclawiw M, Helms RW. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH): a phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1011–1017.
1303. Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood* 2012;120:528–537.
1304. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, Pegelow C, Abboud M, Ohene-Frempong K, Iyer RV. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *NEJM* 1995;333:206–213.
1305. Yousafzai SM, Ugurlucan M, Al Radhwan OA, Al Otaibi AL, Canver CC. Open heart surgery in patients with sickle cell hemoglobinopathy. *Circulation* 2010;121:14–19.
1307. Brashear HR, Phillips LH, II. Autoantibodies to GABAergic neurons and response to plasmapheresis in stiff-man syndrome. *Neurology* 1991;41:1588–1592.
1308. McEvoy KM. Stiff-man syndrome. *Mayo Clin Proc* 1991;66:300–304.
1309. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lufti B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1870–1876.
1310. Toro C, Jacobowitz DM, Hallett M. Stiff-man syndrome. *Semin Neurol* 1994;14:54–58.
1311. Katoh N, Matsuda M, Ishii W, Morita H, Ikeda S. *Intern Med* 2010;49:237–241.
1312. McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, Matsumoto JY, Lennon VA, Ahlskog JE, Pittock SJ. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments and outcomes. *Arch Neurol* 2012;69:230–238.
1313. Rakocevic G, Floeter MK. Autoimmune stiff person syndrome and related myelopathies: understanding of electrophysiological and immunological processes. *Muscle Nerve* 2012;45:623–634.
1314. Wessig C, Klein R, Schneider MF, Toyka KV, Naumann M, Sommer C. Neuropathology and binding studies in anti-amphophysin-associated stiff-person syndrome. *Neurology* 2003;61:195–198.

SUDDEN SENSORINEURAL HEARING LOSS

1315. Alpa M, Bucolo S, Beatrice F, Giachino O, Roccatello D. Apheresis as a rescue therapy in a severe case of sudden hearing loss. *Int J Artif Organs* 2011;34:589–592.
1316. Balletshofer BM, Stock J, Rittig K, Lehn-Stefan A, Braun N, Burkart F, Plontke S, Klingel R, Haring HU. Acute effect of rheopheresis on peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from sudden hearing loss. *Ther Apher Dial* 2005;9:385–390.
1317. Bianchin G, Russi G, Romano N, Fioravanti P. Treatment with HELP-apheresis in patients suffering from sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, controlled trial. *Laryngoscope* 2010;120:800–807.
1318. Finger RP, Gostian AO. Apheresis for idiopathic sudden hearing loss: reviewing the evidence. *J Clin Apher* 2006;21:241–245.
1319. Greco A, Fusconi M, Gallo A, Marinelli C, Macri GF, De Vincentiis M. Sudden sensorineural hearing loss: an autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2011;10:756–761.
1320. Heigl F, Hettich R, Suckfuell M, Luebbers CW, Osterkorn D, Osterkorn K, Canis M. Fibrinogen/LDL apheresis as successful second-line treatment of sudden hearing loss: a retrospective study of 217 patients. *Atherosclerosis* 2009;10:95–101.
1321. Klingel R, Heibges A, Uygun-Kiehne S, Fassbender C, Mosges R. Rheopheresis for sudden sensorineural hearing loss. *Atherosclerosis* 2009;10:102–106.
1322. Luetje CM, Berliner KI. Plasmapheresis in autoimmune inner ear disease: long-term follow-up. *Am J Otol* 1997;18:572–576.
1323. Mosges R, Koberlein J, Erdtracht B, Klingel R. Quality of life in patients with idiopathic sudden hearing loss: comparison of different therapies using the Medical Outcome Short Form (36) Health Survey questionnaire. *Otol Neurol* 2008;29:769–775.
1324. Mosges R, Koberlein J, Heibges A, Erdtracht B, Klingel R, Lehmacher W. Rheopheresis for idiopathic sudden hearing

STIFF-PERSON SYNDROME

1306. Barker RA, Revesz T, Thom M, Marsden CD, Brown P. Review of 23 patients affected by the stiff-man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:633–640.

- loss: results from a large prospective, multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:943–953.
1325. Ramunni A, Quaranta N, Saliani MT, Fallacara A, Ria R, Ranieri G. Does a reduction of adhesion molecules by LDL-apheresis have a role in the treatment of sudden hearing loss? *Ther Apher Dial* 2006;10:282–286.
1326. Suckfull M. Heparin-induced extracorporeal low density lipoprotein precipitation apheresis: a new therapeutic concept in the treatment of sudden hearing loss. *Ther Apher* 2001;5:377–383.
1327. Suckfull M. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2002;360:1811–1817.
1328. Suckfull M, Wimmer C, Jager B, Schorn K, Thiery J. Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) to improve the recovery of hearing loss in patients with sudden idiopathic hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:59–61.
1329. Suckfull M, Wimmer C, Reichel O, Mees K, Schorn K. Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss. *Otol Neurotol* 2002;23:309–311.
1330. Suckfull M, Thiery J, Schorn K, Kastenbauer E, Seidel D. Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: a prospective, randomized study. *Acta Otolaryngol* 1999;119:763–766.
1331. Ullrich H, Kleinjung T, Steffens T, Jacob P, Schmitz G, Strutz J. Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogen aphaeresis. *J Clin Apher* 2004;19:71–78.
1332. Uygun-Kiehne S, Straube R, Helbges A, Klingel R, Davids H. Rheopherese bei rezidivierendem Horsturz: therapieoption für Patienten nach erfolgloser Infusions-therapie. *HNO* 2010;58:445–451.
1333. Anolik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:859–878.
1334. Bambauer R, Schwarze U, Schiel R. Cyclosporin A and therapeutic plasma exchange in the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Artif Organs* 2000;24:852–856.
1335. Boyce EG, Fusco BE. Belimumab: review of use in systemic lupus erythematosus. *Clin Ther* 2012;34:1006–1022.
1336. Canas C, Tobon GJ, Granados M, Fernandez L. Diffuse alveolar hemorrhage in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2007;26:1947–1949.
1337. Danieli MG, Palmieri C, Salvi A, Refe MC, Strusi AS, Danieli G. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher* 2002;17:72–77.
1338. Loo CY, Said M, Mohd R, Abdul Gafor AH, Saidin R, Halim NA, Chua MK, Kong NC. Immunoabsorption and plasmapheresis are equally efficacious as adjunctive therapies for severe lupus nephritis. *Transfus Apher Sci* 2010;43:335–340.
1339. Marmont du Haut Champ AM. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:380391.
1340. Wei N, Klippel JH, Huston DP, Hall RP, Lawley TJ, Balow JE, Steinberg AD, Decker JL. Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;1:17–22.
1341. Gaubitz M, Schneider KM. Immunoabsorption in systemic lupus erythematosus: different techniques and their current role in medical therapy. *Ther Apher Dial* 2003;7:183–188.
1342. Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, Schotte H, Perniok A, Domschke W, Schneider M. Prospective randomized trial of two different immunoabsorbers in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1998;11:495–501.
1343. Hanly JG, Hong C, Zayed E, Jones JV, Jones E. Immunomodulating effects of synchronised plasmapheresis and intravenous bolus cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:457–463.
1344. Soerensen H, Schneidewind-Mueller JM, Lange D, Kashiwagi N, Franz M, Yokoyama T, Ramlow W. Pilot clinical study of Adacolumn cytophoresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2006;26:409–415.
1345. Lewis EJ. Plasmapheresis therapy is ineffective in SLE. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. *J Clin Apher* 1992;7:153.
1346. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *The Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. *N Engl J Med* 1992;326:1373–1379.
1347. Neuwelt CM. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther Apher Dial* 2003;7: 173–182.
1348. Richter HI, Krutmann J, Goerz G. Extracorporeal photopheresis in therapy-refractory disseminated discoid lupus erythematosus. *Hautarzt* 1998;49:487–491.
1349. Schroeder JO, Euler HH. Treatment combining plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 1989; 260:203–213.
1350. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, Fichman M, Metzger AL, Schroeder JO, Euler HH. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher* 1998;13:163–166.
1351. Zhang L, Bertucci AM, Ramsey-Goldman R, Burt RK, Datta SK. Regulatory T cell (treg) subsets return in patients with refractory lupus following stem cell transplantation, and tgf-b-producing cd81 treg cells are associated with immunological remission of lupus. *J Immunol* 2009;183: 6346–6358.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

THROMBOCYTOSIS

1355. Beard ME, Blacklock HA, Varcoe AR. Control of thrombocytosis by plateletpheresis using a cell separator. *N Z Med J* 1980;91:136–138.
1356. Budde U, Schaefer G, Mueller N, et al. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1984;64:981–985.
1357. Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:425–431.
1358. Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, Buck G, Wheatley K, Kiladjian JJ, Forsyth C, Harrison CN, Green AR. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood* 2012;120:1409–1411.
1359. Das SS, Bose S, Chatterjee S, Parida AK, Pradhan SK. Thrombocytapheresis: managing essential thrombocythemia in a surgical patient. *Ann Thorac Surg* 2011;92:e5–e6.
1360. Edlich RF, Long WB, 3rd, Cochran AA, Kelley AR, Woode DR, Greene JA, Takahashi GW. Management of femoral fracture in a patient with essential thrombocythemia treated with plateletpheresis and intramedullary rod fixation, followed by hydroxyurea: a case report. *Am J Emerg Med* 2008;26:636 e1–e3.
1361. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005;128:275–290.
1362. Greist A. The role of blood component removal in essential and reactive thrombocytosis. *Ther Apher* 2002;6:36–44.
1363. Koh LP, Devendra K, Tien SL. Four pregnancies in two patients with essential thrombocythaemia—a case report. *Ann Acad Med Singapore* 2002;31:353–356.
1364. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer* 2006;107:361–370.
1365. Nurkalem Z, Uslu N, Gorgulu S, Eren M. Left main coronary thrombosis with essential thrombocythemia. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:165–167.
1366. Orlin JB, Berkman EM. Improvement of platelet function following plateletpheresis in patients with myeloproliferative diseases. *Transfusion* 1980;20:540–545.
1367. Taft EG, Babcock RB, Scharfman WB, Tartaglia AP. Plateletpheresis in the management of thrombocytosis. *Blood* 1977;50:927–933.
1368. van Genderen PJ, Prins FJ, Lucas IS, van de Moesdijk D, van Vliet HH, van Strik R, Michiels JJ. Decreased half-life time of plasma von Willebrand factor collagen binding activity in essential thrombocythaemia: normalization after cytoreduction of the increased platelet count. *Br J Haematol* 1997;99:832–836.
1369. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001;66:152–159.
1370. Yamaguchi K, Hisano M, Sakata M, Minatogawa Y, Suzuki T, Ozawa N, Kitagawa M, Murashima A. Periodic plateletpheresis during pregnancy in a high-risk patient with essential thrombocythemia. *J Clin Apher* 2006;21:256–259.
1371. Yavasoglu I, Kadikoylu G, Bolaman Z. Recovery of splenic infarction with anti-platelet treatments and platelet-apheresis in polycythemia vera. *Transfus Apher Sci* 2006;34:199–202.

THROMBOTIC MICROANGIOPATHY, DRUG-ASSOCIATED

1372. Andersohn F, Hagemann FG, Garbe E. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome associated with clopidogrel: report of two new cases. *Heart* 2004;90:e57.
1373. Au WY, Lie AK, Lam CC, Fan ST, Liu CL, Young K, Lo CM. Tacrolimus (FK 506) induced thrombotic thrombocytopenic purpura after ABO mismatched second liver transplantation: salvage with plasmapheresis and prostacyclin. *Haematologica* 2000;85:659–662.
1374. Baliga RS, Wingo CS. Quinine induced HUS-TTP: an unusual presentation. *Am J Med Sci* 2003;326:378–380.
1375. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, McCarthy LJ, Sarode R, Hatfield AJ, Feldman D, Davidson CJ, Tsai, H-J. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773–1777.
1376. Bennett CL, Kim B, Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Buffie CG, McKoy JM, Tevar AD, Cursio JF, Yarnold PR, Kwaan HC, De Masi D, Sarode R, Raife TJ, Kiss JE, Raisch DW, Davidson C, Sadler JE, Ortel TL, Zheng XL, Kato S, Matsumoto M, Uemura M, Fujimura Y. Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1138–1143.
1377. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res* 2011;17:5858–5866.
1378. Boctor FN. Tacrolimus (FK506) associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in lung transplant salvage with a plasmapheresis and cyclosporin. *Egypt J Immunol* 2006;13:95–99.
1379. Brodowicz T, Breiteneder S, Wiltshcke C, Zielinski CC. Gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome: a case report. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1895–1896.
1380. Burke GW, Ciancio G, Cirocco R, Markou M, Roth D, Esquenazi V, Tzakis A, Miller J. Tacrolimus-related microangiopathy in kidney and simultaneous pancreas-kidney recipients: evidence of endothelin and cytokine involvement. *Transplant Proc* 1998;30:661–662.
1381. Chen WS, Young AH, Wang HP, Huang DF. Hemolytic uremic syndrome with ischemic glomerulonephropathy and obliterative vasculopathy in a systemic sclerosis patient treated with cyclosporine-A. *Rheumatol Int* 2009;29:821–824.
1382. Crum NF, Gable P. Quinine-induced hemolytic-uremic syndrome. *South Med J* 2000;93:726–727.
1383. Dumontet C, Morschhauser F, Solal-Celigny P, Bouafia F, Bourgeois E, Thieblemont C, Leleu X, Hequet O, Salles G, Coiffier B. Gemcitabine as a single agent in the treatment of relapsed or refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001;113:772–778.
1384. Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, Ruland S, Hung E, Harris Y, Kittner S, Leurgans S. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2947–2957.

1385. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson G, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129–1136.
1386. Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B, Arning M, Brookfield W, Vigil J. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 1999;85:2023–2032.
1387. George JN, Gilcher RO, Smith JW, Chandler L, Duval D, Ellis C. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *J Clin Apher* 1998;13:120–125.
1388. Gore EM, Jones BS, Marques MB. Is therapeutic plasma exchange indicated for patients with gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome? *J Clin Apher* 2009;24:209–214.
1389. Holman MJ, Gonwa TA, Cooper B, Husberg BS, Goldstein RM, Gibbs JF, Klintmalm GB. FK506-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transplantation* 1993;55:205–206.
1390. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, Clark JW, Marks PW, Rennke HG, Zhu AX, Magee CC. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 2004;100:2664–2670.
1391. Kalra N, Kad R, Osama S. Gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome in ovarian carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2007;12:385–387.
1392. Kreuter J, Winters JL. Drug-associated thrombotic microangiopathies. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:839–844.
1393. Flombaum CD, Mouradian JA, Casper ES, Erlandson RA, Benedetti F. Thrombotic microangiopathy as a complication of long-term therapy with gemcitabine. *Am J Kidney Dis* 1999;33:555–562.
1394. Glynne P, Salama A, Chaudhry A, Swirsky D, Lightstone L. Quinine-induced immune thrombocytopenic purpura followed by hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999;33:133–137.
1395. Gottschall JL, Neahring B, McFarland JG, Wu GG, Weitekamp LA, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome: clinical and serological findings in nine patients and review of literature. *Am J Hematol* 1994;47:283–289.
1396. Gupta S, Ttan N, Topolsky D, Sesok-Pizzini D, Crilley P, Balasubramanian M, Kahn SB, Brodsky I, Ward K, Styler M. Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by cyclosporin a after allogeneic bone marrow transplantation treated by red blood cell exchange transfusion: a case report. *Am J Hematol* 2005;80:246–247.
1397. Hagley MT, Hosney IA, Hulisz DT, Davis HH. Hemolytic-uremic syndrome associated with ingestion of quinine. *Am J Nephrol* 1992;12:192–195.
1398. Kim W, La BJ, Lee S, Yu HC, Cho BH, Kang MJ, Park SK. A case of early onset cyclosporine-induced hemolytic uremic syndrome resulting in renal graft loss. *Clin Nephrol* 2003;59:148–150.
1399. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Inter Med* 2001;135:1047–1051.
1400. Lewin SN, Mutch DG, Whitcomb BP, Liapis H, Herzog TJ. Three cases of hemolytic uremic syndrome in ovarian cancer patients treated with combination gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin. *Gynecol Oncol* 2005;97:228–233.
1401. Lhotta K, Kuhr T, Rumpelt HJ, Woll E, Thaler J, Konig P. Thrombotic microangiopathy with renal failure in two patients undergoing gemcitabine chemotherapy. *Am J Nephrol* 1999;19:590–593.
1402. Lim AK, Ho L, Levidiotis V. Quinine-induced renal failure as a result of rhabdomyolysis, haemolytic uraemic syndrome and disseminated intravascular coagulation. *Int Med J* 2006;36:465–467.
1403. Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Cur Opin Hematol* 2001;8:286–293.
1404. Muller S, Schutt P, Bojko P, Nowrousian MR, Hense J, Seeber S, Moritz T. Hemolytic uremic syndrome following prolonged gemcitabine therapy: report of four cases from a single institution. *Ann Hematol* 2005;84:110–114.
1405. Mach-Pascual S, Samii K, Beris P. Microangiopathic hemolytic anemia complicating FK506 (tacrolimus) therapy. *Am J Hematol* 1996;52:310–312.
1406. Manor SM, Guillory GS, Jain SP. Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting. *Pharmacotherapy* 2004;24:664–667.
1407. McDonald SP, Shanahan EM, Thomas AC, Roxby DJ, Beroukas D, Barbara JA. Quinine-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1997;47:397–400.
1408. Morton AP. Quinine-induced disseminated intravascular coagulation and haemolytic-uraemic syndrome. *Med J Aust* 2002;176:351.
1409. Nakazawa Y, Hashikura Y, Urata K, Ikegami T, Terada M, Yagi H, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyagawa S. Von Willebrand factor-cleaving protease activity in thrombotic microangiopathy after living donor liver transplantation: a case report. *Liver Transplant* 2003;9:1328–1333.
1410. Naseer N, Aijaz A, Saleem MA, Nelson J, Peterson SJ, Frishman WH. Ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Heart Dis* 2001;3:221–223.
1411. Park YA, Hay SN, King KE, Matevosyan K, Poisson J, Powers A, Sarode R, Shaz B, Brecher ME. Is it quinine TTP/HUS or quinine TMA? ADAMTS 13 levels and implications for therapy. *J Clin Apher* 2009;24:115–119.
1412. Patel TN, Kreindel M, Lincoff AM. Use of ticlopidine and cilostazol after intracoronary drug-eluting stent placement in a patient with previous clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *J Invasive Cardiol* 2006;18:E211–E213.
1413. Pelle G, Shweke N, Van Huyen J-P, Tricot L, Hessaline S, Fremeaux-Bacchi V, Hiesse C, Delahousse M. Systemic and kidney toxicity of intraocular administration of vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2011;57:756–759.
1414. Rivera E, Valero V, Arun B, Royce M, Adinin R, Hoelzer K, Walters R, Wade JL, 3rd, Pusztai L, Hortobagyi GN. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3249–3254.

1415. Roberts P, Follette D, Allen R, Katznelson S, Albertson T. Cyclosporine A-associated thrombotic thrombocytopenic purpura following lung transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:1512–1513.
1416. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001;60:831–846.
1417. Sabto JK, Pierce RM, West RH, Gurr FW. Hemodialysis, peritoneal dialysis, plasmapheresis and forced diuresis for the treatment of quinine overdose. *Clin Nephrol* 1981;16:264–268.
1418. Saif MW, McGee PJ. Hemolytic-uremic syndrome associated with gemcitabine: a case report and review of literature. *JOP* 2005;6:369–374.
1419. Sarkodee-Adoo C, Sotirescu D, Sensenbrenner L, Rapoport AP, Cottler-Fox M, Tricot G, Ruehle K, Meisenberg B. Thrombotic microangiopathy in blood and marrow transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine A. *Transfusion* 2003;43:78–84.
1420. Serke S, Riess H, Oettle H, Huhn D. Elevated reticulocyte count—a clue to the diagnosis of haemolytic-uraemic syndrome (HUS) associated with gemcitabine therapy for metastatic duodenal papillary carcinoma: a case report. *Br J Cancer* 1999;79:1519–1521.
1421. Trimarchi HM, Truong LD, Brennan S, Gonzalez JM, Suki WN. FK506-associated thrombotic microangiopathy: report of two cases and review of the literature. *Transplantation* 1999;67:539–544.
1422. Turken O, Ozturk A, Orhan B, Kandemir G, Yaylaci M. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. *Acta Haematol* 2003;109:40–42.
1423. Walter RB, Joerger M, Pestalozzi BC. Gemcitabine-associated hemolytic-uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002;40:E16.
1424. Yang CW, Chen YC, Dunn P, Chang MY, Fang JT, Huang CC. Ticlopidine-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: two case reports treated with plasma exchange plus steroids. *Ren Fail* 2001;23:851–856.
1425. Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, Yarnold PR, Raisch DW, Winters JL, Raife TJ, Cursio JF, Luu TH, Richey EA, Fisher MJ, Ortel TL, Tallman MS, Zheng XL, Matsumoto M, Fujimura Y, Bennett CL. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989–2008). *Kidney Intern* 2009;75(Suppl 112), S20–S24.
1426. Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Auerbach A, Raisch DW, Kim B, Kwaan HC, McKoy JM, Schmitt BP, Davidson CJ, Yarnold PR, Gorelick PB, Bennett CL. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. *Stroke* 2004;35:533–537.
1427. Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, Yarnold PR, Raisch DW, Winters JL, Raife TJ, Cursio JF, Luu TH, Richey EA, Fisher MJ, Ortel TL, Tallman MS, Zheng XL, Matsumoto M, Fujimura Y, Bennett CL. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989–2008). *Kidney Int Suppl* 2009;S20–S24.
1428. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'Donovan R, Tesi RJ, Batuman V. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int* 1999;55:2457–2466.
1429. Zupancic M, Shah PC, Shah-Khan F. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Oncol* 2007;8:634–641.

THROMBOTIC MICROANGIOPATHY, HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT ASSOCIATED

1430. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant* 2007;40:709–719.
1431. Cho BS, Yahng SA, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Kim DW, Lee JW, Min WS, Park CW. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010;90:918–926.
1432. Cho BS, Min CK, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Cho SG, Kim Y, Kim DW, Lee JW, Min WS, Kim CC. Clinical impact of thrombotic microangiopathy on the outcome of patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:813–820.
1433. Choi CM, Schmaier AH, Snell MR, Lazarus HM. Thrombotic microangiopathy in hematopoietic stem-cell transplantation. *Drugs* 2009;69:183–198.
1434. Christidou F, Athanasiadou A, Kalogiannidis P, Natse T, Bamichas G, Salum R, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Fassas A, Sombolos K. Therapeutic plasma exchange in patients with grade 2–3 hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a ten-year experience. *Ther Apher Dial* 2003;7:259–262.
1435. Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:709–715.
1436. Elliott MA, Nichols WL, Jr., Plumhoff EA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ, Micallef IN, Tefferi A, Litzow M. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clinic Proc* 2003;78:421–430.
1437. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004;44:294–304.
1438. George JN, Vesely SK, Terrell DR. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome (TTP-HUS) Registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. *Semin Hematol* 2004;41:60–67.
1439. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, Ferrara J, Soiffer R, Giral S. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:571–575.

1440. Kennedy GA, Kearey N, Bleakley S, Butler J, Mudie K, Durrant S. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: effect of concomitant GVHD on efficacy of therapeutic plasma exchange. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:699–704.
1441. Kennedy GA, Bleakley S, Butler J, Mudie K, Kearey N, Durrant S. Posttransplant thrombotic microangiopathy: sensitivity of proposed new diagnostic criteria. *Transfusion* 2009;49:1884–1889.
1442. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011;118:1452–1462.
1443. Oran B, Donato M, Aleman A, Hosing C, Korbling M, Detry MA, Wei C, Anderlini P, Popat U, Shpall E, Giralt S, Champlin RE. Transplant-associated microangiopathy in patients receiving tacrolimus following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and response to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:469–477.
1444. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, Holler E, Iacobelli M, Kentouche K, Lammle B, Moake JL, Richardson P, Socie G, Zeigler Z, Niederwieser D, Barbui T. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007;92:95–100.
1445. Siami K, Kojouri K, Swisher KK, Selby GB, George JN, Laszik ZG. Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy study. *Transplantation* 2008;85:22–28.
1446. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, Morreale G, Lanino E, Annaloro C, Volpe AD, Alessandrino P, Longoni D, Locatelli F, Sangalli H, Rovelli A. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2006;82:638–644.
1447. Willems E, Baron F, Seidel L, Frere P, Fillet G, Beguin Y. Comparison of thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose or nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:689–693.
1448. Worel N, Greinix HT, Leitner G, Mitterbauer M, Rabitsch W, Rosenmayr A, Hocker P, Kalhs P. ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning: close association with transplant-associated microangiopathy. *Transfus Apher Sci* 2007;36:297–304.
1449. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323–335.
1450. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010;89:591–596.
1451. 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;13:133–141.
1452. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398–403.
1453. 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.
1454. Cataland SR, Yang S, Wu HM. The use of ADAMTS13 activity, platelet count, and serum creatinine to differentiate acquired thrombotic thrombocytopenic purpura from other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;157: 501–503.
1455. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010;5:e10208.
1456. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005;106:1932–1937.
1457. 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: 1703–1710.
1458. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012; 40:104–111.
1459. Lester WA, Williams MD, Allford SL, Enayat MS, Machin SJ. Successful treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura using the intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y. *Br J Haematol* 2002;119: 176–179.
1460. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Grupp R, Sarode R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw JD, Jr., Ginsburg D, Tsai HM. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488–494.
1461. Park YA, Waldrum MR, Marques MB. Platelet count and prothrombin time help distinguish thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome from disseminated intravascular coagulation in adults. *Am J Clin Pathol* 2010;133:460–465.
1462. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393–397.
1463. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007;136:451–461.
1464. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and

- management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323–35.
1465. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011;118:1746–1753.
1466. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585–1594.
1467. Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:347–359.
1468. Westwood JP, Webster H, Guckin SM, McDonald V, Machin SJ, Scully M. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *J Thromb Haemost* 2013;11:481–490.
1469. Yomtovian R, Niklinski W, Silver B, Sarode R, Tsai HM. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol* 2004;124:787–795.
1470. Zeigler ZR, Shaddock RK, Gryn JF, Rintels PB, George JN, Besa EC, Bodensteiner D, Silver B, Kramer RE. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Clin Apher* 2001;16:19–22.
1479. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:663–686, vii.
1480. Pasimeni G, Caroli F, Spriano G, Antonini M, Baldelli R, Appetecchia M. Refractory thyrotoxicosis induced by iodinated contrast agents treated with therapeutic plasma exchange. A case report. *J Clin Apher* 2008;23:92–95.
1481. Piga M, Serra A, Boi F, Tanda ML, Martino E, Mariotti S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. *Minerva Endocrinol* 2008;33:213–228.
1482. Pimentel L, Hansen KN. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *J Emerg Med* 2005;28:201–209.
1483. Sasaki K, Yoshida A, Nakata Y, Mizote I, Sakata Y, Komuro I. A case of thyroid storm with multiple organ failure effectively treated with plasma exchange. *Intern Med* 2011;50:2801–2805.
1484. Segers O, Spapen H, Steenssens L, Cytryn R, Jonckheer MH, Vanhaelst L. Treatment of severe iodine-induced hyperthyroidism with plasmapheresis. *Acta Clin Belg* 1988;43:335–343.
1485. Tajiri J, Katsuya H, Kiyokawa T, Urata K, Okamoto K, Shimada T. Successful treatment of thyrotoxic crisis with plasma exchange. *Crit Care Med* 1984;12:536–537.
1486. Uzzan B, Pussard E, Leon A, Bekhechi D, Krivitzky A, Modigliani E, Perret G, Vassy R, Berdeaux A, Giudicelli JF. The drug concentrations in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:371–372.
1487. Yuceyar N, Karadeniz M, Erdogan M, Copur A, Akgun A, Kumral E, Ozgen G. Thyrotoxic autoimmune encephalopathy in a female patient: only partial response to typical immunosuppressant treatment and remission after thyroidectomy. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:458–462.

THYROID STORM

1471. Adali E, Yildizhan R, Kulusari A, Kurdoglu M, Turan N. The use of plasmapheresis for rapid hormonal control in severe hyperthyroidism caused by a partial molar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279:569–571.
1472. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:263–277.
1473. Diamond TH, Rajagopal R, Ganda K, Manoharan A, Luk A. Plasmapheresis as a potential treatment option for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Intern Med J* 2004;34:369–370; author reply 370–361.
1474. Erbil Y, Tihan D, Azezli A, Salmaslioglu A, Ozluk Y, Buyukoren A, Ozarmagan S. Severe hyperthyroidism requiring therapeutic plasmapheresis in a patient with hydatidiform mole. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:402–404.
1475. Ezer A, Caliskan K, Parlakgumus A, Belli S, Kozanoglu I, Yildirim S. Preoperative therapeutic plasma exchange in patients with thyrotoxicosis. *J Clin Apher* 2009;24:111–114.
1476. Guvenc B, Unsal C, Gurkan E, Dincer S. Plasmapheresis in the treatment of hyperthyroidism associated with agranulocytosis: a case report. *J Clin Apher* 2004;19:148–150.
1477. Ioos V, Das V, Maury E, Baudel JL, Guechet J, Guidet B, Offenstadt G. A thyrotoxicosis outbreak due to dietary pills in Paris. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:1375–1379.
1478. Muller C, Perrin P, Faller B, Richter S, Chantrel F. Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther Apher Dial* 2011;15:522–531.

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

1488. Bamichas G, Natse T, Christidou F, Stangou M, Karagianni A, Koukourikos S, Chaidemenos G, Chrysomallis F, Sombolos K. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 2002;6:225–228.
1489. Chrysomallis F, Sombolos K, Mourellou O, Ioannides D, Papakonstantinou M. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997;36:218–221.
1490. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990;126:43–47.
1491. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:995–1003.
1492. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323–327.
1493. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:458–461.
1494. Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. In: Freedberg, IM, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*

- in General Medicine (6e). New York: McGraw-Hill Inc. 2003. p544.
1495. Kovšťál M, Bláha M, Lánská M, Kovšťálová M, Bláha V, Švtepánová E, Malý J. Beneficial effect of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a series of four cases. *J Clin Apher* 2012;27:215–220.
 1496. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns* 2010;36:152–163.
 1497. Lissia M, Figus A, Rubino C. Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report. *Br J Plast Surg* 2005;58:504–510.
 1498. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjöberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med* 1999;25:1307–1310.
 1499. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol* 2011;38:236–245.
 1500. Nomura T, Abe R, Fujimoto K, Endo T, Shimizu H, Koike T. Plasma exchange; a promising treatment for toxic epidermal necrolysis with AIDS. *AIDS* 2004;18:2446–2448.
 1501. Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf W, Czarnetzki BM. Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1985;121:1548–1549.
 1502. Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol* 1997;24:726–729.
 1503. Papadopoulou D, Chrisomalis F, Skenteris N, Tsakaris D, Papadimitriou M. Plasma exchange (PE) treatment in drug-induced toxic epidermal necrolysis (TEN). *Int J Artif Organs* 1991;14:634–638.
 1504. Szczeklik W, Nowak I, Seczynska B, Segá A, Krolkowski W, Musial J. Beneficial therapeutic effect of plasmapheresis after unsuccessful treatment with corticosteroids in two patients with severe toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher Dial* 2010;14:354–357.
 1505. Yamada H, Takamori K. Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. *Ther Apher Dial* 2008;12:355–359.
 1506. Yamada H, Takamori K, Yaguchi H, Ogawa H. A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 1998;2:153–156.
 1510. Cottrell DA, Blackmore KJ, Fawcett PRW, Birchall D, Vincent A, Barnard S, Walls TJ. Sub-acute presentation of Morvan's syndrome after thymectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1504–1509.
 1511. Bady B, Chauplannaz G, Vial C. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia. *Lancet* 1991;338:1330.
 1512. Buckley C, Oger J, Clover L, Tuzun E, Carpenter K, Jackson M, Vincent A. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50:73–78.
 1513. Harrower T, Foltynie T, Kartsounis L, De Silva RN, Hodges JR. A case of voltage-gated potassium channel antibody-related limbic encephalitis. *Neurology* 2006;2:339–343.
 1514. Hayat GR, Kulkantrakorn K, Campbell WW, Giuliani MJ. Neuromyotonia: autoimmune pathogenesis and response to immune modulating therapy. *J Neurol Sci* 2000;181:38–43.
 1515. Heidenreich F, Vincent A. Antibodies to ion-channel proteins in thymoma with myasthenia, neuromyotonia, and peripheral neuropathy. *Neurology* 1998;50:1483–1485.
 1516. Jaben EA, Winters JL. Plasma exchange as a therapeutic option in patients with neurologic symptoms due to antibodies to voltage-gated potassium channels: a report of five cases and review of the literature. *J Clin Apher* 2012;27:267–273.
 1517. Jacob S, Irani SR, Rajabally YA, Grubneac A, Walters RJ, Yazaki M, Clover L, Vincent A. Hypothermia in VGKC antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:202–204.
 1518. Josephs KA, Silber MH, Fealey RD, Nippoldt TB, Auger RG, Vernino S. Neurophysiologic studies in Morvan syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:440–445.
 1519. Kleopa KA, Elman LB, Lang B, Vincent A, Scherer SS. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-typeK1 channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006;129:1570–1584.
 1520. Lee EK, Maselli RA, Ellis WG, Agius MA. Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestations of thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:857–862.
 1521. Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, Cortelli P, Baruzzi A, Carey T, Gambetti P, Lugaresi E, Montagna P. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001;124:2417–2426.
 1522. Madrid A, Gil-Peralta A, Gil-Neciga E, Gonzalez JR, Jarrin S. Morvan's fibrillary chorea: remission after plasmapheresis. *J Neurol* 1996;243:350–353.
 1523. Merchut MP. Management of voltage-gated potassium channel antibody disorders. *Neurol Clin* 2010;28:941–959.
 1524. Martinelli P, Patuelli A, Minardi C, Cau A, Riveria AM, Pozza FD. Neuromyotonia, peripheral neuropathy and myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1996;19:505–510.
 1525. Maselli RA, Agius M, Lee EK, Bakshi N, Mandler RN, Ellis W. Morvan's fibrillary chorea. Electrodiagnostic and in vitro microelectrode findings. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:497–500.
 1526. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaac's syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain* 1993;116:453–469.

VOLTAGE GATED POTASSIUM CHANNEL ANTIBODY RELATED DISEASES

1507. Ahmad A, Doran M. A treatable form of amnesia and rapid cognitive decline. *Q J Med* 2009;102:145–146.
1508. Ahmad A, Ramakrishna S, Meara J, Doran M. Autoimmune limbic encephalitis: a reversible form of rapidly progressive amnesia and seizures. *J R Coll Physicians Edinb* 2010;40:123–125.
1509. Agius MA, ZHU Shan, Lee EK, Aarli JA, Kirvan C, Fairclough RH, Maselli R. Antibodies to AChR, synapse-organizing proteins, titin, and other muscle proteins in Morvan's fibrillary chorea. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:522–524.

1527. Quek AML, Britton JW, McKeon A, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012;69:582–593.
1528. Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, Byrne N, Lang P, Vincent A. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaac's syndrome). *Lancet* 1991;338:75–77.
1529. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008;70:1883–1890.
1530. Rueff L, Graber JJ, Bernbaum M, Kuzniecky RI. Voltage-gated potassium channel antibody-mediated syndromes: a spectrum of clinical manifestations. *Rev Neurol Dis* 2008;5:65–72.
1531. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, Leys K, Zheng W, van den Berg RJ, Plomp JJ, Van Kempen GTH, Chauplannaz G, Wintzen AR, van Dijk JG, Newsom-Davis J. Acquired neuromyotonia: Evidence for autoantibodies directed against K1 channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* 1995;38:714–722.
1532. Wintzen AR, Van Dijk JG, Brand A. Neuromyotonia with early response to plasmapheresis associated with proximal action myoclonus with late response to plasmapheresis. *Muscle Nerve* 1994;17:S221.
1533. Wong SH, Saunders MD, Larner AJ, Das K, Hart IK. An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody positive limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1167–1169.
1534. van den Berg JSP, van Engelen BGM, Boerman RH, de Baets MH. Acquired neuromyotonia: superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin. *J Neurol* 1999;246:623–625.
1535. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701–712.
1536. Vernino S, Kryzer TJ, Lennon AV. Autoimmune autonomic neuropathy and neuromuscular hyperexcitability disorders. In: Rose NR, Hamilton RG, Detrick B, editors. *Manual of Clinical and Laboratory Immunology*, 6th ed. Washington DC: ASM Press. 2002. Chapter 114, pp 1013–1017.
- WILSON DISEASE**
1537. Akyildiz BN, Yildirim S, Kondolot M, Arslan D. Is plasma exchange effective in prevention of hepatic transplantation in fulminant Wilson disease with hepatic failure? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:778–780.
1538. Asfaha S, Almansori M, Qarni U, gutfreund KS. Plasmapheresis for hemolytic crisis and impending acute liver failure in Wilson disease. *J Clin Apher* 2007;22:295–298.
1539. Hursitoglu M, Kara O, Cikrikcioglu MA, Celepkulu T, Aydin S, Tutek T. Clinical improvement of a patient with severe Wilson's disease after a single session of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2009;24:25–27.
1540. Jhang JS, Schilsky ML, Lefkowitz JH, Schwartz J. Therapeutic plasmapheresis as a bridge to liver transplantation in fulminant Wilson disease. *J Clin Apher* 2007;22:10–14.
1541. Kiss JE, Berman D, Van Thiel D. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease. *Transfusion* 1998;38:327–331.
1542. Nagata Y, Uto H, Hasuike S, Ido A, Hayashi K, Eto T, Hamakawa T, Tanaka K, Tsubouchi H. Bridging use of plasma exchange and continuous hemodiafiltration before living donor liver transplantation in fulminant Wilson's disease. *Intern Med* 2003;42:967–970.
1543. Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis* 2011;31:245–259.