

Filtración de plasma a través de membranas

J. A. Rodríguez, J. Bartolomé, J. Fort, S. Codina, L. Capdevila, J. Camps, E. Ferrer, A. Olmos *

Resumen

Presentamos un informe de nuestra experiencia en la práctica de la plasmaféresis en nuestro Servicio de Nefrología durante el año 1981. La filtración a través de membranas utilizando PLASMAFLO 01 fue el procedimiento empleado en 16 pacientes diferentes durante 73 sesiones.

Nuestro estudio, aparte de exponer el procedimiento técnico y los resultados clínicos, confirma que la separación del plasma es eficiente en determinadas entidades cuyo pronóstico con un tratamiento ordinario es malo; asimismo, la ventaja del procedimiento de filtración respecto al de centrifugación, que permite una mayor extensión en su aplicación, hace que se muestre potencialmente más económico.

Filtration of plasma through membranes

We present an account of our experience in the practice of plasmapheresis during the year 1981 in our Nephrology Service. Filtration through membranes using PLASMAFLO 01 was our procedure with 16 different patients during 73 sessions.

Our study, apart from reporting the technical procedure and the clinical results, confirms that the separation of plasma is efficient in certain entities whose prognosis with ordinary treatment is bad; in the same way the advantage of the filtration procedures against those of the centrifuge by permitting a greater extension in its application shows itself potentially more economical.

Introducción

La retirada de sustancias patogenéticas causantes de afectación orgánica ha sido una de las investigaciones más sobresalientes a lo largo del presente siglo. Si bien en 1914 aparecen los primeros resultados sobre plasmaféresis (1, 2),

* Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón, Barcelona.

Este estudio se presentó en la reunión correspondiente al mes de enero de 1982 de la SOCIEDAD CATALANA DE NEFROLOGÍA.

Es indispensable resaltar la participación de todo el personal de enfermería de la sección de hemodiálisis y en particular de la supervisora, D.^a María Jesús García, ya que, sin su profesionalidad y entrega, no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

la incorporación del recambio plasmático como modalidad terapéutica se inicia en 1950 en los síndromes de hiperviscosidad (3), confirmando su validez en 1976 en el tratamiento de diferentes enfermedades inmunológicas (4, 5).

La incorporación de los separadores de células mediante centrifugación supuso un considerable avance frente a las técnicas manuales (6, 7), si bien la sofisticación de la maquinaria y su alto coste limitó la extensibilidad del procedimiento.

El desarrollo de la diálisis y de la hemofiltración durante los últimos años ha potenciado la investigación de diferentes membranas como método de separación molecular, habiéndose comprobado la eficiencia de diversos tipos en la filtración de plasma (8, 9), así como la similitud de resultados clínicos frente a las centrifugas (10). La plasmafiltración se basa en el paso de sangre a través de una membrana altamente porosa que retiene los elementos celulares y permite el paso de macromoléculas. Al ser una técnica relativamente simple, ofrece la posibilidad de realizar el tratamiento a la cabecera del enfermo superando las limitaciones de la centrifuga, especialmente cuando la indicación es urgente (11).

El presente trabajo tiene como objetivo exponer la experiencia de nuestro Servicio en el campo de la separación de plasma a través de membranas; técnica que fuimos los primeros en emplearla en el país (12), comentando con detalle la forma del procedimiento y analizando los resultados clínicos.

Descripción técnica

Nuestro estudio se ha realizado utilizando el PLASMAFLO 01 (Asahi Medical Co. Ltd., Tokyo, Japan). Se trata de un filtro compuesto de 3.000

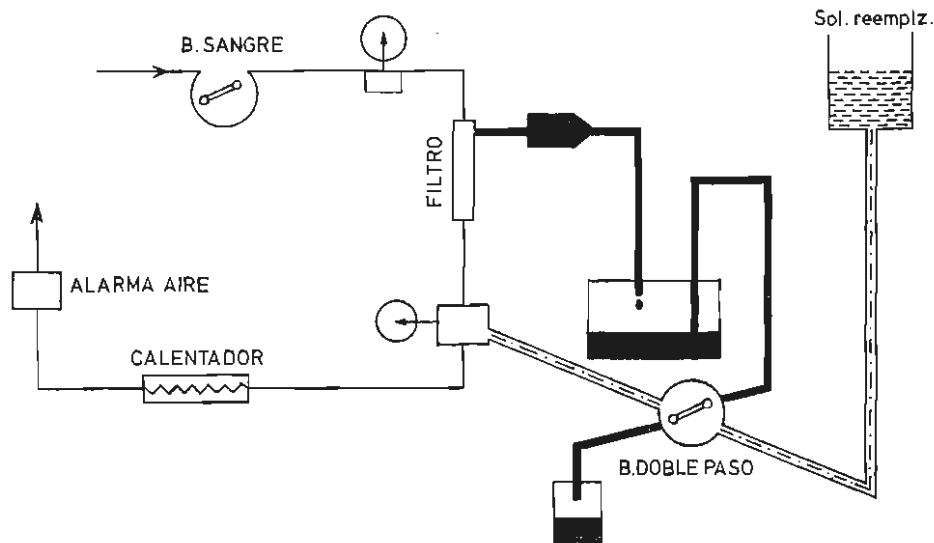


Fig. 1.

fibras capilares rígidas, cuya membrana es de di-acetato de celulosa. El grosor de la pared es de 160 micras y su poro máximo es de 0,2 micras, lo que permite el paso de moléculas de hasta 3 millones de daltons (13). La superficie efectiva es de 0,65 m. y el volumen de llenado es de 50 ml.

El montaje requiere la articulación de dos circuitos (fig. 1):

1) *El circuito de filtración de plasma.* Similar al de un sistema de diálisis, requiere una bomba de sangre, el separador de plasma, dos manómetros para monitorizar la presión transmembrana (PTM), un calentador y un detector de aire.

2) *El circuito de infusión de la solución reemplazante.* Este se acopla a la línea venosa de retorno. Al no disponer de un hemoprocesador, nosotros hemos empleado la técnica que utiliza el grupo del Hospital Clínico de San Carlos para realizar hemofiltración (14). Consiste en el empleo de una bomba de sangre que permita el paso de dos líneas. Por una de ellas, el plasma filtrado se trasvasa desde el reservorio inicial a un contenedor definitivo y, por la otra, se infunde la solución reemplazante al circuito de retorno del paciente. El mantenimiento de un nivel constante en el reservorio inicial nos asegurará que la velocidad de infusión es similar a la de filtración de plasma, lo que permite en todo momento controlar adecuadamente el balance.

Antes del inicio de la sesión, se ha de proceder al cebado del compartimiento sanguíneo con 3.000 ml de solución salina, manteniendo el de filtrado abierto pinzándolo una vez purgado. A continuación, se pasan 1.000 ml de fisiológico

con 2.500 U de heparina, con la finalidad de eliminar los polímeros que en ocasiones tiene la superficie interna de la membrana (15) y se deja reposar durante 30 minutos para que se hidrate adecuadamente la fibra.

Pacientes y métodos

Durante los últimos 12 meses, hemos realizado 73 sesiones de plasmafiltración a 16 pacientes con entidades diferentes. En 15 enfermos, el acceso vascular utilizado ha sido el convencional para hemodiálisis (arterio-venoso o veno-venoso) y en una ocasión hemos procedido mediante unipuntura acoplado al circuito sanguíneo una cámara de descompresión. La descoagulación se efectuó mediante heparinización, controlada cada 30 minutos por el tiempo parcial de tromboplastina activada en sangre completa manteniendo unos valores dobles al basal según la sensibilidad de cada paciente (16). En 12 enfermos, la solución reemplazante utilizada fue seroalbúmina diluida en Ringer a una concen-

TABLA I

73 recambios practicados a 16 pacientes durante el año 1981

Entidad	Pacientes	Sesiones	Mejoría	Sin cambios
Rechazo	4	13	2	2
MAT	3	11	1	2
GMNEC	2	26	2	—
IRA mieloma	2	10	1	1
Criog. II	1	3	1	—
Leptospira	1	3	1	—
Guillain-Barré	1	2	1	—
Hipoglicemia	1	1	1	—
Lupus	1	4	—	1

tración similar a la presión oncótica del receptor, habitualmente 3,3 %; y en 4 enfermos se utilizó plasma fresco, bien por indicación del proceso (MAT) o por alteración de la coagulación (leptospirosis). El volumen extraído fue de 1 a 1,5 veces de masa plasmática estimada, teniendo en cuenta las correcciones según el hematocrito.

A todos los pacientes con enfermedades de carácter inmunológico, se asoció tratamiento con prednisona (1 mg/kg) y ciclofosfamida (2 mg/kg). A los 7 pacientes portadores de cántula externa se asoció antiagregantes plaquetares (dipiridamol y ocasionalmente ácido acetilsalicílico). Durante las primeras 17 sesiones, se efectuaron sistemáticamente controles de proteínas totales, albúmina, inmunoglobulinas, factores de coagulación, complemento, recuentos celulares, electrolitos y equilibrio ácido-base, antes y después de cada sesión. En los casos en que se pudo objetivar un parámetro guía, éste fue monitorizado regularmente a lo largo del tratamiento.

Resultados

La separación de plasma a través de membranas es un procedimiento rápido y eficiente para la extracción de macromoléculas. La duración de la sesión para un promedio de recambio de 3.395 ± 730 ml de plasma fue de $76,5 \pm 24$ minutos. Al final de las sesiones, hemos apreciado reducción importante en la tasa de inmunoglobulinas y fibrinógeno, lo que nos parece especialmente significativo en el caso de este último y de la IgM, ya que el coeficiente de re-

TABLA II

Coefficientes de extracción de macromoléculas

Proteína	Peso molecular	% extracción
IgG	150.000	$x = 53 \pm 5,1$
IgA	160.000	$x = 52 \pm 4,2$
Fibrin.	350.000	$x = 67 \pm 13$
IgM	950.000	$x = 50 \pm 2,1$

n = 18

parto intra/extravascular es del 80 % y 76 %, respectivamente (17).

Una prueba más de la eficacia técnica es que el sieving coefficient (SC) —parámetro que expresa la concentración de un soluto en el plasma filtrado con relación a la concentración del mismo en la sangre a la salida del filtro—, veri-

ficado a los 30 minutos del inicio de la sesión, muestra valores significativos (tabla III).

TABLA III

Sieving coefficient: SC

SC = Cf/Cb
IgG: $0,65 \pm 0,11$
IgA: $0,59 \pm 0,13$
IgM: $0,55 \pm 0,09$

n = 15. Cf: Concentración en el filtrado. Cb: Concentración media en sangre.

La obtención de filtrado depende esencialmente de los parámetros de trabajo, es decir de la velocidad del flujo sanguíneo (Qb) y de la PTM; siendo directamente proporcional al Qb. No tan lineal es la relación filtración/PTM, pues si bien se pueden apreciar aumentos de un 15 % a partir de 70 mm de Hg se establece una meseta.

Hemos apreciado depleción de los factores II, V, VII, IX y X, así como de AT III, de una forma proporcional a la magnitud del recambio cuando se utilizó seroalbúmina. Sin embargo, todos los factores, salvo el fibrinógeno y la AT III, recobraron sus valores normales a las 24 horas. No hemos registrado complicaciones hemorrágicas ni trombóticas, conservando todos los pacientes sus accesos vasculares durante el período de tratamiento.

La membrana ha mostrado un alto grado de biocompatibilidad, ya que no se han apreciado alteraciones regulares en los recuentos de células sanguíneas. Los descensos promedio en la cifra de plaquetas y leucocitos fueron entre 1,5 y 2,8 %, no apreciando diferencias en la cifra de hematíes.

Se ha constatado un descenso significativo en la tasa de proteínas totales ($0,93 \pm 0,31$ g %) sin alteraciones valorables en la cifra de albúmina. No hemos constatado modificaciones electrolíticas ni del equilibrio ácido-base.

Nuestra experiencia queda resumida en la tabla I. Los resultados son similares a los publicados por otros grupos, siendo alentadores en las enfermedades por mecanismos inmunológicos frente a los tratamientos convencionales, en especial si se interviene precozmente. En la microangiopatía trombótica (MAT), el recambio plasmático masivo con reposición de plasma fresco puede producir mejorías espectaculares. Hemos apreciado mejoría directamente imputable a la forma de tratamiento en el 62,5 % de los pacientes, lo que nos parece atractivo teniendo en cuenta el mal pronóstico habitual en estas entidades.

La plasmafiltración es una técnica simple y relativamente segura, en especial para los equipos familiarizados en el manejo de los circuitos extracorpóreos, precisando no obstante estrecha supervisión del personal médico y de enfermería. En nuestro caso, las complicaciones han sido sólo de carácter técnico, nunca clínicas, apreciando coagulación del circuito en 1 ocasión, hipotensiones transitorias por desequilibrio de balance en 7 y sensación de frío en 5, provocadas por problemas del calentador en el circuito de retorno.

Discusión y comentario

La plasmáfesis es una forma de tratamiento que se aplica en la actualidad en un amplio espectro de enfermedades, habiéndose comprobado su beneficio frente a los tratamientos convencionales (18). Limitada inicialmente en su práctica, ya que sólo se podía realizar en Servicios de Hematología altamente cualificados, la comercialización de membranas altamente porosas ha permitido la extensibilidad del procedimiento, habiéndose comprobado resultados clínicos similares con ambas técnicas (19, 20).

La plasmafiltración permite realizar de una forma rápida recambios masivos a través de la confección de un circuito similar al empleado en hemofiltración. Sin embargo, hay que resaltar que para obtener un rendimiento adecuado es preciso vigilar cuidadosamente los parámetros de trabajo, ya que la filtración de plasma por membranas difiere en sus principios físicos de los de la diálisis.

La obtención de plasma es directamente proporcional al Qb, pero cuando éste alcanza valores superiores a 250 ml/min, las turbulencias que se originan en la superficie de la membrana pueden producir destrucción celular (21). Por otro lado, aumentos en la PTM hasta 70 mm Hg producen incrementos en la obtención de filtrado, pero se ha comprobado que al sobrepasar dicha cifra se inicia la formación de membranas secundarias con deposición de elementos formes, especialmente plaquetas (22), lo que disminuye el ritmo de filtración, con la consiguiente pérdida de eficacia. Si la PTM sigue ascendiendo, al no existir en el compartimiento de filtrado una fuerza que la contrarreste se producirá la incrustación de los hematies en los poros, lo que puede producir hemólisis de diversos grados (23).

Bajo estos principios, se logra una óptima biocompatibilidad de la membrana, lo que representa otra ventaja frente a las centrífugas. Estas producen de forma casi obligada una pérdida de plaquetas de hasta el 30 % (24), lo que

se ha de tener en cuenta al aplicar un régimen intensivo, ya que la depleción de los factores de coagulación asociada a plaquetopenia aumenta notablemente el riesgo de hemorragia (25).

La racionalidad de la plasmáfesis en la interpretación de los resultados clínicos es tema de amplio debate, aunque se puede asegurar que actúa produciendo la liberación de elementos de alto peso molecular. En las enfermedades mediadas por mecanismos inmunológicos, los resultados favorables obtenidos se han correlacionado directamente con la retirada de anticuerpos, antígenos, inmunocomplejos circulantes (ICC), factores mediadores de la inflamación como el fibrinógeno y el complemento (26) y desbloqueo del sistema reticuloendotelial (27).

Este podría ser el mecanismo de actuación en los casos de rechazo renal de tipo vascular. Como se sabe, se trata de una entidad mediada por mecanismos humorales (28) y en la que la plasmáfesis parece ofrecer resultados esperanzadores (29, 30).

En los 4 casos tratados por nosotros, la indicación de plasmáfesis fue condicionada a la ausencia de respuesta inmediata a tres dosis consecutivas de 1 g de prednisona en el curso de la segunda crisis de rechazo, según la pauta del grupo de Glasgow (31). Nuestra experiencia es similar a la de otros autores (32), ya que dos de nuestros pacientes respondieron favorablemente al recambio plasmático intensivo, con recuperación del 70 % y del 50 % de la función renal, respectivamente, habiéndose comprobado su estabilidad a los 5 y 3 meses de la aplicación del tratamiento.

El pronóstico de la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP), si se asocia a un porcentaje superior al 60 % de semilunas, se ha demostrado francamente desalentador, ya que el 80 % de los pacientes no han respondido a corto o medio plazo frente a los diversos esquemas de tratamiento (33). La asociación de plasmáfesis ha variado de forma espectacular dicho pronóstico, según se aprecia en los resultados publicados por los equipos de Hammersmith y de Melbourne (34, 35). Nuestra experiencia, aunque escasa, ya que sólo hemos podido tratar 2 pacientes, nos parece significativa. En el primer caso, se trataba de un varón con síndrome nefrítico agudo y severa afectación renal (creat. p.: 6,3 mg %). Se comprobó la presencia de ICC y la ausencia de Ac. anti MBG. La biopsia renal mostró proliferación endo- y extracapilar, con 90 % de semilunas en fase celular. Tras 5 sesiones de recambio plasmático, se apreció recuperación de la función renal con descenso de la creatinina p. a 2,8 mg %. En el último control realizado tras 9 meses de seguimiento, el pacien-

te muestra estabilidad de la función renal con ausencia de ICC.

El segundo caso es similar, si bien el tratamiento fue más prolongado. Se trataba de una GMNRP aguda, con 80 % de semilunas circunferenciales y oligoanuria. La creatinina p. era de 8,2 mg %. Fueron necesarias 22 sesiones de recambio plasmático para conseguir una estabilización permanente de la creatinina en 2,9 mg %.

La microangiopatía trombótica (MAT) engloba diferentes entidades caracterizadas por la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, asociándose diversos grados de afectación renal y/o neurológica. Se han descrito dos síndromes fundamentales: la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU) (36). El recambio plasmático por plasma fresco ha proporcionado rápidas mejorías en ambos casos (37, 38). Sin embargo, no se ha esclarecido el mecanismo de acción, ya que se ha atribuido tanto a la retirada de factores humorales (39) como a la reposición, tras la administración de plasma, de mediadores requeridos para la liberación de PGI 2 por parte del endotelio vascular, que, como se sabe, es el antiagregante plaquetar más potente (40).

Nuestra experiencia se refiere a 3 pacientes con MAT a los que se aplicó recambio con reposición de plasma fresco, obteniendo resultados favorables en uno de los casos. Se trata de una PTT que ingresó en el Hospital por presentar un cuadro neurológico confusional, púrpura petequeal en tórax y afectación discreta de la función renal. Se comprobó la presencia de anemia hemolítica microangiopática y severa plaquetopenia (13.000 elementos). Después de la primera plasmaféresis, se apreció recuperación del nivel de conciencia y tras la quinta pudimos constatar la normalización de todas las alteraciones con control de la hemólisis, normalización de la función renal y en la cifra de plaquetas (220.000). Tras el cese de las plasmaféresis no se apreciaron recidivas, si bien, como se aconseja (41), se prosiguió con tratamiento antiagregante.

Los 2 pacientes restantes de la serie fueron una PTT que falleció a las 14 horas de finalizada la primera sesión, pero de la cual creemos que no se pueden establecer conclusiones, puesto que presentaba signos de descerebración al iniciar el tratamiento; y un SHU en el que tras 5 sesiones se controló la hemólisis, aunque no pudimos evitar el deterioro de la función renal. El estudio posterior de la biopsia renal verificada antes del inicio de las plasmaféresis mostró engrosamiento intimal con obliteración completa de la práctica totalidad de las arterias de mediano calibre, dato de mal pronóstico en la evolución de la nefropatía (42).

La aparición de insuficiencia renal es una complicación frecuente del mieloma, constituyendo un signo de mal pronóstico (43). En su instauración, pueden intervenir diversos mecanismos, tales como: hipercalcemia, hiperviscosidad, amiloidosis e infiltración intersticial de células plasmáticas (44). Sin embargo, en la mayoría de los casos la IR se debe al exceso de cadenas ligeras que precipitan en los túbulos (45) o provocan alteración estructural y funcional de las células tubulares (46). La proteína de Bence Jones tiene un peso aproximado de 20.000 daltons, lo que ha inducido la aplicación de los métodos de depuración extrarrenal para producir su retirada. Un estudio comparativo ha demostrado que con un solo recambio plasmático de 5 litros se extraen 10 veces más de cadenas ligeras que con una sesión de diálisis peritoneal de 50 litros (47).

De los 2 pacientes con IRA del mieloma, secundaria al exceso de cadenas ligeras tratados con plasmaféresis, uno no respondió (estaba en programa de HD desde hacía 3 semanas) y en el otro se objetivó una recuperación renal del 70 % tras 4 sesiones, manteniéndose estable a los 3 meses con tratamiento inmunosupresor (prednisona y melphalan).

Bajo el concepto de crioglobulinemia se definen diferentes enfermedades caracterizadas por la presencia de proteínas, en cantidad anormalmente elevadas, que precipitan a temperatura inferior a 37 grados en relación directamente proporcional a su concentración (48). En la mayoría de los casos, se trata de mezclas de inmunoglobulinas, habitualmente IgM e IgG, que han demostrado comportarse como ICC (49), depositándose en las arterias de pequeño calibre, produciendo diversas formas de vasculitis (50). La plasmaféresis produce una rápida depleción de crioglobulinas, lo que a su vez condiciona que disminuya la temperatura requerida para su precipitación (51).

Nuestra experiencia se refiere a 1 paciente con crioglobulinemia mixta esencial, IgM kappa monoclonal, que se controlaba con tratamiento inmunosupresor. Su ingreso hospitalario se debió a la aparición de púrpura generalizada y pérdida de agudeza visual secundaria a hiperviscosidad. Se objetivó síndrome nefrótico biológico de aparición reciente y precipitación de crioglobulinas a temperatura ambiente. Tras 3 sesiones de intercambio con extracción de 11,8 litros de plasma pudimos apreciar la desaparición de la púrpura, así como del síndrome nefrótico. El paciente recobró su capacidad visual y se comprobó la ausencia de precipitados proteicos a 4° C.

La enfermedad de Weil es inducida por agentes infecciosos que provocan insuficiencia hepá-

tica, con afectación de las células de Kupffer de forma primordial, asociándose diversos grados de nefropatía, en la que participa sin duda la hiperbilirrubinemia (51).

El recambio plasmático con reposición de plasma fresco, aparte de comportarse como soporte hepático, se ofrece como la forma más eficaz para la retirada de toxinas y en especial de bilirrubina (52).

El paciente tratado por nosotros estaba en coma grado III, IR con creatinina p. de 4 mg %, plaquetopenia (50.000) e hiperbilirrubinemia severa (total: 61,3 mg; indirecta: 22,5 mg). Tras 3 sesiones de recambio plasmático masivo, se apreció recuperación progresiva del nivel de conciencia con normalización de la cifra de plaquetas y de la función renal. La bilirrubina descendió espectacularmente a valores de 18 mg para la total y 6,1 mg de indirecta, no apreciándose elevaciones posteriores.

En los casos de intoxicación medicamentosa, si las drogas circulan unidas a las proteínas, el recambio plasmático permite su rápida eliminación, habiendo demostrado un notorio avance frente a la diálisis y la hemoperfusión (53, 54). Hemos tratado 1 paciente con hipoglucemia provocada por la administración de 10 mg de glibenclamida 8 horas antes de su ingreso, que, como se sabe, es un antidiabético oral de vida media prolongada. A pesar de la administración de glucosa hipertónica, se observaron cuatro episodios neurológicos críticos, que se controlaron parcialmente con la perfusión de dosis masivas de azúcar. Si bien no conocíamos ninguna referencia bibliográfica, el hecho de que las sulfonilureas circulan unidas a la albúmina (55) nos indujo a practicar una extracción de 5 litros de plasma, lo que proporcionó el control completo de la situación. El paciente recobró la conciencia 30 minutos antes de finalizar la sesión y, si bien se persistió con la administración preventiva de glucosa al 5 %, pudimos retirar la perfusión a las 8 horas de finalizar la plasmaféresis, sin presentar posteriores episodios hipoglucémicos.

El síndrome de Guillain-Barré define una forma de polirradiculoneuropatía de presentación súbita, siendo desconocida su etiología (56). Algunos autores han sugerido que un anticuerpo, tipo IgM, puede mediar en la patogenia de la enfermedad, obteniendo resultados favorables mediante su extracción (57).

Nuestra experiencia concuerda con la de otros grupos (58, 59), ya que a nuestro paciente se le pudo retirar la respiración asistida tras la extracción total de 6,8 litros de plasma, a lo largo de dos sesiones consecutivas.

Conclusión

Según nuestra experiencia, y por lo que se puede deducir de la literatura, la plasmaféresis parece ser una innovación terapéutica convincente capaz de variar el curso de determinadas enfermedades de mal pronóstico (60), si bien se precisan estudios prospectivos que definan su grado real de eficacia que ya han sido iniciados por algunos grupos (61).

Las diferentes técnicas empleadas han demostrado su seguridad. Sin embargo, es evidente que la plasmafiltración ha permitido su extensión, mostrándose en la actualidad como potencialmente más económica (62). Los intentos de abaratar el coste reutilizando los filtros han resultado infructuosos, ya que se ha comprobado notable pérdida en la filtración de macromoléculas tras la primera sesión (63). De todas formas, hemos de pensar que nos encontramos en los inicios de una nueva perspectiva de tratamiento y que los procedimientos actuales se han de calificar como primitivos. El futuro inmediato se adivina a través de la filtración progresiva (64) o mediante el desarrollo de la inmunoabsorción específica (65, 66), lo que posibilitará una aproximación más racional al producir exclusivamente la retirada del agente nocivo.

Bibliografía

1. Abel, J. J.; Rowntree, L. G.; Turner, B. B.: On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 3, 275, 1914.
2. Abel, J. J.; Rowntree, L. G.; Turner, B. B.: Plasma removal with return of corpuscles. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 5, 625, 1914.
3. Adams, W.; Bland, W.; Basset, S.: A method of human plasmapheresis. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 80, 372, 1972.
4. Lockwood, C. M.; Rees, A. J.; Pearson, T. A.; Evans, D. J.; Peters, D. K.: Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture syndrome. *Lancet*, 1, 711, 1967.
5. Pinching, A. J.; Peters, D. K.; Newson-Davis, J.: Remission of miastenia gravis following plasma exchange. *Lancet*, 2, 1373, 1976.
6. Buckner, C. D.; Clift, R.; Thomas, E. D.: Plasma exchange with IBM blood cell separator. *Rev. Frac. Clin. Biol.*, 14, 803, 1969.
7. Powles, R. L.; Smith, C.; Kohn, J.; Hamilton, G.: Method of removing abnormal protein rapidly from patients with malignant paraproteinemias. *Br. Med. J.*, 3, 664, 1971.
8. Solomon, B. A.; Castino, F.; Lyashg M. J.; Colton, C. K.; Friedman, I.: Continuous flow membrane filtration of plasma from whole blood. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 24, 21, 1978.
9. Nosé, Y.; Malchesky, P. S.; Zawicki, I.: Plasma filtration detoxification on hepatic patients. En *Therapeutic plasma exchange*. Editores: Gurland, H. J.; Heinze, V.; Lee, H. A. Berlin-Heidelberg-New York. Springer-Verlag, pág. 125, 1980.
10. Sieberth, H. G.; Glöckner, W. M.; Hirsh H.; Bor-

- berg, H.; Majen, P.: Plasmaseparation by membranes in man. *Artif. Organs*, 3, 44, 1979.
11. Anonymous: Plasmapheresis. *Br. Med. J.*, 2, 1011, 1978.
 12. Rodríguez, J. A.; Bartolomé, J.; Delagré, A.; Olmos, A.; Picra, L.: Filtración de plasma a través de membranas. III Congreso de la SEDYT. La Toja. 10-13 de mayo de 1981.
 13. Asaha, H.; Recola, S.; Bergstrand, A.; Wasserman, H.; Bergström, J.: Clinical trial of plasma exchange with a membrane filter in treatment of crescentic glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.*, 14, 66, 1980.
 14. Torrente, J.; Navarro, P.; D'Ocon, M. T.: *Rev. Soc. Esp. Dial. y Transp.*, 1, 85, 1979.
 15. Farret, P. C.; Schladhelm, K.; Roberts, C. G.: Membrane plasma separation. En *Plasma Exchange*, editado por Sieberth, H. G. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, pág. 37, 1980.
 16. Moreno, C.; Rodríguez, J. A.; Capdevita, L.; Camps, J.; Carreras, L.; Codina, S.; Bartolomé, J.; Picra, L.: Monitorización de la heparina durante hemodiálisis. II Congreso de la SEDYT. Madrid, 8-10 de mayo de 1980.
 17. Chopek, M.; McCullough, J.: Protein and biochemical changes during plasma exchange. En *Therapeutic Hemapheresis. A technical workshop*. AA, BB. Editado por Berkman, E. M.; Umlas, J. Pág. 13, 1980.
 18. Lockwood, C. M.: Plasma exchange: An overview. *Plasma Ther.*, 1, 1, 1979.
 19. Sieberth, H. G.; Gloeckner, W.; Borberg, H.; Föllmeister, L.: Plasma separation in Goodpasture syndrome and multiple myeloma. *Proc. EDTA*, Vol. 16, 528, 1979.
 20. Schmitt, E.; Falkenhagen, D.; Preussner, S.; Tesenow, W.; Hölz, M.; Klinkman, H.: Plasma separation and plasmapheresis—a comparative study. En *Plasma exchange*. Ed. Sieberth, H. G. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York. Pág. 99, 1980.
 21. Solomon, H. A.: Membrane separations. Technological principles and issues. *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs*, Vol. XXVII, 345, 1981.
 22. Ouchi, K.; Pratkiewicz, W.; Malchusky, P. S.; Carey, W. D.; Herman, R. E.; Nosc, Y.: An efficient, specific and blood compatible sorbent system for hepatic assist. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, Vol. XXIV, 246, 1978.
 23. Smith, J. W.; Asanuma, S.; Suwas, S.; Harasaki, H.; Zawicki, I.; Malchusky, P. S.; Nosc, Y.: Biocompatibility studies of hollow fiber plasma filtration for hepatic assist. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, Vol. XXV, 476, 1979.
 24. Keller, A. S.; Chiraside, A.; Urbanak, S. J.: Coagulation abnormalities produced by plasma exchange on the cell separator with especial reference to fibrinogen and platelet levels. *Brit. J. Haemat.*, 42, 593, 1979.
 25. Golabert, A.; Puig, L.; Maragall, S.; Monteagudo, J.; Castillo, R.: Coagulative alterations during massive plasmapheresis. En *Plasma exchange*. Ed. Sieberth, H. G. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, Pág. 71, 1980.
 26. Glassman, A. B.: Immune responses: the rationale for plasmapheresis. *Plasma Ther.*, 1, 13, 1979.
 27. Lockwood, C. M.; Worlidge, S.; Nichols, S. A.; Cotton, C.; Peters, D. K.: Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis by plasma exchange. *N. Engl. J. Med.*, 300, 524, 1979.
 28. Porter, K. A.: The effects of antibodies on human renal allograft. *Transplant. Proc.*, 8, 189, 1976.
 29. Cardella, C. I.; Sutton, D.; Udall, P. R.; de Veber, G. A.: Intensive plasma exchange and renal transplant rejection. *Lancet*, 1, 264, 1977.
 30. Cardella, C. I.; Sutton, D.; Falk, J. A.; Kaatz, A.; Udall, P. R.; de Veber, G. A.: Effect of intensive plasma exchange on renal transplant rejection and serum cytotoxic antibody. *Transplant. Proc.*, 10, 617, 1978.
 31. Allan, T. L.; Briggs, J. D.; Connin, R. L.; Hogg, R. B.; Junor, B. J.; Sawers, A. H.: Plasma exchange in renal transplant rejection. En *Plasma Exchange*. Ed. Sieberth, H. G. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York. Pág. 247, 1980.
 32. Rife, G.; Chalopin, J. M.; Turc, J. M.; Cujner, F.; Vialtel, P.; Dechelette, E.; Chenaïs, F.; Cordonnier, D.: Plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejection. *Transplant. Proc.*, 11, 20, 1979.
 33. Glassock, R. J.; Cohen, A. H.; Bennett, C. M.; Martínez Maldonado, M.: Primary glomerular diseases. En *Brenner, R. M.; Rector, F. C.: The Kidney*, 2th. edition. Saunders Co., Philadelphia, vol. II, página 1385, 1981.
 34. Lockwood, C. M.; Rees, A. J.; Puseell, B.; Peters, D. K.: Experience of the use of plasma exchange in the management of potentially fulminating glomerulonephritis and SLE. *Exp. Haemat.*, 5, suppl. 1, 117, 1977.
 35. Kincaid-Smith, P.; d'Apice, A. J. P.: Plasmapheresis in rapidly glomerulonephritis. *Am. J. Med.*, 65, 564, 1978.
 36. Taff, E. G.: Apheresis in platelet disorders. *Plasma Ther.*, 2, 181, 1981.
 37. Byrnes, J. J.; Kuzana, M.: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N. Engl. J. Med.*, 297, 1386, 1979.
 38. Vialtel, P.; Chenaïs, F.; Dechelette, E.; Eisener, M.; Bayle, F.; Cordonnier, D.: Adult haemolytic uremic syndrome treated with plasma exchange. *Plasma Ther.*, 1, 51, 1980.
 39. Neame, P. B.: Immunologic and other factors in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin. Thromb. Hemostas.*, 6, 416, 1980.
 40. Renuzzi, G.; Rossi, E. C.; Misiani, R.; Marchesi, D.; Mecca, G.; de Gaetano, G.; Donati, M. B.: Prostacyclin and thrombotic microangiopathy. *Semin. Thromb. Hemostas.*, 6, 391, 1980.
 41. Bukowski, R. M.; Hewlet, J. S.; Reimer, R. R.; Groppe, C. V.; Weick, J. K.; Livingston, R. B.: Therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura: an overview. *Semin. Thromb. Hemostas.*, 7, 1, 1981.
 42. Morel-Maroger, L.; Kanfer, A.; Salez, K.; Sraer, J. D.; Richet, G.: Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia. *Kidney Int.*, 15, 548, 1979.
 43. Alexanian, R.; Bakloerzak, S.; Bonet, J. D.: Prognostic factors in multiple myeloma. *Cancer*, 36, 1192, 1975.
 44. Mistani, R.; Renuzzi, G.; Bortani, T.; Licini, R.; Levoni, P.; Crippa, A.; Mecca, G.: Plasmapheresis in the treatment of acute renal failure in multiple myeloma. *Am. J. Med.*, 66, 684, 1979.
 45. Bryan, C. W.; McIntyre, K. R.: Effect of sustained diuresis on the renal lesions of mice with Bence-Jones protein producing tumors. *J. Lab. Clin. Med.*, 83, 409, 1974.
 46. Preus, H. G.; Weiss, P. R.; Iammarno, R. M.: Effects on rat kidney slice junction in vitro of proteins from the urines of patients with myeloma and nephrosis. *Clin. Sci. Molec. Med.*, 46, 283, 1974.
 47. Rusoff, J. A.; Fitzarris, B. M.; Corringham, R.; Darcy, D. A.; Fowles, R. R.: Plasma exchange v perito-

- neal dialysis for removing Bence Jones protein. *Brit. Med. J.*, 2, 1397, 1978.
48. Lerner, A. B.; Barnum, C. P.; Watson, C. J.: Studies of cryoglobulins. *Am. J. Med. Sci.*, 214, 410, 1947.
 49. Meltzer, M.; Franklin, E. C.; Elias, K.; McCluskey, R. T.; Cooper, N.: Cryoglobulinemia. Study of 29 patients. *Am. J. Med.*, 40, 828, 1966.
 50. Lockwood, C. M.: Lymphoma, cryoglobulinemia and renal disease. *Kidney Int.*, 16, 522, 1979.
 51. Sanford, J. A.: Leptospirosis. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Ninth Edition. Eds. Isselbacher, K. J.; Adams, R. D.; Braunwald, R. D.; Petersdorf, R. G.; Wilson, J. D. Mc Graw-Hill Kogakusha Ltd., pág. 728, 1980.
 52. Bazzat, G.; Coli, U.; Landini, S.; Lucatello, S.: Plasma exchange and peritoneal dialysis: Combined treatment in the management of severe leptospirosis. En *Plasma Exchange*. Ed. Sieberth, H. G. Schattauer Verlag. Stuttgart-New York. Pág. 347, 1980.
 53. Lembek, F.: Elimination of toxins Substances with marked plasmaprotein binding properties. *Wien Klin. Wochenschr.*, 89, 257, 1976.
 54. Mercuriali, F.; Sirchia, G.: Plasma exchange for mushroom poisoning. *Proc. HRI*, vol. 4, 1976.
 55. Foster, D. W.: Diabetes Mellitus. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Ninth Edition. Isselbacher, R. G.; Adams, R. D.; Braunwald, E.; Petersdorf, R. G.; Wilson, J. D. McGraw-Hill Kogakusha Ltd. Pág. 1741, 1980.
 56. Guillain, G.; Barré, J. A.; Sthrol, A.: Sur un syndrome de radiculoneurite avec hiperalbuminase du liquide céphalo-rachidien sans reduction cellulaire. *Bull. Med. Hôp. Paris*, 40, 1462, 1916.
 57. Brettle, L. P.; Gross, M.; Legg, N.; Lockwood, C. M.; Pallis, C.: Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. *Lancet*, 2, 1100, 1978.
 58. Schooneman, F.; Janot, C.; Streiff, F.; Gerard, A.; Dureux, J. B.; Canton, P.: Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: Ten cases. *Plasma Ther.*, 2, 117, 1981.
 59. Rumpl, E.; Mayr, U.; Gerstembrand, F.; Hackl, J. M.; Aichner, F.: Treatment of Guillain-Barré syndrome by plasma exchange. *J. Neurol.*, 225, 207, 1981.
 60. Topics in therapeutic plasma exchange: A classification of published work. En *Therapeutic Plasma Exchange*. Ed. Gurland, H. J.; Heinze, V.; Lee, H. A. Springer-Verlag. Berlin-New York. Pág. 203, 1981.
 61. Verrier Jones, J.: Editorial. *Plasma Ther.*, 2, 123, 1981.
 62. Nosé, Y.; Malchesky, P. S.: Therapeutic membrane plasmapheresis. First Symposium on therapeutic plasmapheresis. Tokio, June 20, 1981.
 63. Schmitt, E.; Falkenhagen, D.; Preusner, S.; Tesse-now, W.; Holtz, M.; Kilnkman, H.: Plasma separation and plasmapheresis -a comparative study. En *Plasma Exchange*. Ed. Sieberth H. G. F. K. Schattauer Verlag. Stuttgart-New York. Pág. 99, 1980.
 64. Sieberth, H. G.: The elimination of defined substances from the blood end from the separated plasma. En *Plasma Exchange*. Ed. Sieberth, H. G. Schattauer Verlag. Stuttgart-New York. Pág. 29, 1980.
 65. Pineda, A.: Therapeutic plasmapheresis. En *Therapeutic Hemapheresis*. Eds. Berkman, E. M.; Umlas, J. AA. BB. Pág. 139, 1980.
 66. Terman, D. S.; Buffaloe, G.; Mattioli, C.: Extracorporeal immunoabsortion. *Lancet*, 2, 824, 1979.