

## EDITORIALES

### Plasmaferesis en enfermedades renales

V. GUTIERREZ MILLET.

Servicio de Nefrología  
Ciudad Sanitaria «1.º de Octubre». Madrid.

La idea original de separar algunos elementos de la sangre en ciertas enfermedades se remonta a la antigua Grecia en donde se utilizaba el término «afe-re-sis» como utópico tratamiento de enfermedades reumáticas <sup>1</sup>. Los médicos de la Edad Media creían que la sangre de algunos enfermos contenía «humores malignos» que debían ser purgados. En 1914 Abel y colab., trabajando en la obtención de sueros antitóxicos en caballos y para evitar que los animales murieran desangrados por las sangrias, centrifugaron la sangre de los animales, extrajeron el plasma y reinfundieron los elementos formes, reemplazando el plasma extraído con solución de Locke <sup>2</sup>. Así nació la moderna plasmaferesis (PF), que fue utilizada por primera vez con fines terapéuticos en 1963 para tratar el síndrome de hiperviscosidad de la macroglobulinemia de Waldenstrom <sup>3</sup>. En 1976 aparecen dos trabajos en la revista *Lancet*, que demuestran que las PF asociadas a inmunodepresores, constituyen un nuevo y efectivo abordaje terapéutico en pacientes con lúpus eritematoso diseminado <sup>4</sup> y síndrome de Goodpasture <sup>5</sup>. A partir de entonces surgen múltiples publicaciones sobre la utilización de esta técnica en diversas enfermedades autoinmunes y como muestra de ello, en un reciente Simposium Internacional celebrado en Colonia en 1980, se presentaron 76 comunicaciones sobre su uso en 32 enfermedades diferentes <sup>6</sup>, siendo la mayoría de ellas observaciones aisladas y a veces anecdóticas, sin estudios controlados prospectivos. En el campo de nuestra especialidad, las PF se han empleado en el tratamiento de diversas nefropatías, exponiéndose en la Tabla I las referencias bibliográficas que nos han parecido más interesantes. Debido a la limitación de espacio propia de este Editorial, solo trataremos algunos aspectos esenciales, remitiendo al lector a la bibliografía que se adjunta, intencionadamente extensa, para la consulta de aspectos concretos.

#### **Bases inmunopatogénicas que justifican el uso de las plasmaferesis en algunas enfermedades renales.**

Como puede observarse en la Tabla I, las PF, habitualmente asociadas a esteroides e inmunodepresores,

se han usado en nefropatías glomerulares autoinmunes primarias o asociadas a enfermedades sistémicas, en vasculitis, púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico-urémico, nefropatía del mieloma y en rechazos vasculares del trasplante renal.

Es generalmente aceptado, que la mayoría de las glomerulonefritis (GN) humanas, primarias y secundarias, son desencadenadas por mecanismos inmunológicos. Una mínima parte de ellas por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) y la mayoría por el depósito de inmunocomplejos (IC) nefrotóxicos circulantes o la formación «in situ» de los mismos, en el ovillo glomerular y/o vasos renales <sup>74, 75</sup>. Como ejemplo representativo de ambos mecanismos, podemos citar las GN del síndrome de Goodpasture y del lúpus eritematoso. Estos mecanismos inmunopatogénicos primarios producen las lesiones vasculares y glomerulares a través de la activación local de los factores mediadores de la inflamación: activación del Complemento con atracción de polimorfonucleares neutrófilos, activación de la coagulación con depósito de fibrina, agregación plaquetaria y activación de bradiquininas y otras sustancias vasoactivas. El objetivo esencial de las PF es extraer artificialmente de la circulación los inmunorreagentes nefrotóxicos (anticuerpos anti-MBG o IC) lo cual se logra independientemente del fluido que se repone en sustitución del plasma y por otra parte depleccionar parcialmente al paciente de los mediadores inflamatorios, cuando la reposición de plasma se hace con soluciones protéicas purificadas constituidas principalmente por albúmina. Existe evidencia de que la producción de anticuerpos anti-MBG o IC en algunas GN rápidamente progresivas como las del síndrome de Goodpasture o el lúpus, tiene una duración limitada y oscilante con períodos de remisión espontáneos <sup>5, 16</sup> y por ello el objetivo de las PF sería prevenir el daño renal irreversible durante los períodos de actividad, siendo dudoso que esta técnica tenga efectos beneficiosos a largo plazo sobre las alteraciones inmunes. Las PF se han utilizado en pacientes con síndrome de Goodpasture <sup>5, 7-24</sup> y lúpus eritematoso <sup>4, 7, 17, 18, 26-42</sup> durante las fases de gran actividad clínica de la enfermedad, no controlable con terapéutica esteroidea e inmunode-

presora convencional y con rápido deterioro de la función renal o afectación de órganos extrarenales que supongan un riesgo para la vida del paciente.

El control de la síntesis de anticuerpos es un tema complejo <sup>76</sup> pero sabemos que la producción de un anticuerpo específico ejerce un efecto supresor o inhibitorio sobre la respuesta inmune de los linfocitos B hacia dicho antígeno. Por ello, tras la deplección de anticuerpos lograda con PF se produce a veces un efecto de «rebote» al suprimir estas <sup>27</sup> ya que el antígeno, si persiste, se hace más inmunogénico al reducirse la cantidad de anticuerpos unido a él. En base a ello los pacientes tratados con PF deben recibir terapéutica inmunodepresora asociada <sup>27</sup> que frene simultáneamente la síntesis de anticuerpos. Este efecto de rebote con empeoramiento clínico se ha descrito en enfermos con síndrome de Goodpasture <sup>5, 7, 16, 17</sup> y nefropatía lúpica <sup>29</sup> al interrumpirse las PF sin una terapéutica inmunodepresora efectiva asociada. El efecto beneficioso de las PF en algunas nefropatías por IC como el lúpus, no parece solo depender de la extracción artificial de los IC de la circulación, pues la velocidad con que estos desaparecen al iniciarse las PF es superior a la que cabría esperar por su simple extracción mecánica, lo que sugiere que las PF podrían tener un efecto adicional «desbloqueando» los receptores del sistema mononuclear fagocítico (SMF) que podría así aclarar más rápidamente los IC circulantes. El SMF (integrado en el sistema reticuloendotelial) juega un papel esencial en la eliminación de IC <sup>77</sup> a través de los receptores específicos que tiene para la fracción Fc de las inmunoglobulinas <sup>78</sup> y para el C3 <sup>30</sup>. Cuando estos receptores sufren una sobrecarga por exceso de IC y se saturan, aumenta el depósito de IC por el SHF del bazo («hipoesplenismo inmunológico») que se asocia a un mayor nivel de IC en el riñón <sup>79</sup>. Se ha demostrado en pacientes con lúpus o vasculitis, una disminución del aclaramiento de IC circulantes y de actividad clínica <sup>18, 80</sup>. Este «hipoesplenismo» se corrige a las 48 horas de iniciarse las PF <sup>18</sup> y en ello puede radicar uno de sus efectos beneficiosos <sup>17</sup>. Los IC tienen un efecto regulador sobre el sistema inmune <sup>81</sup> y es bien conocido que los pacientes con lúpus activo presentan alteraciones en la interregulación de los linfocitos T y B que esencialmente se traduce en una hiperactividad de los linfocitos B, en parte debida a un déficit funcional de los T-supresores. Los trabajos de Clough <sup>81</sup> sugieren que ciertos IC inhiben la función T-supresora y por tanto al extraer IC mediante PF, se aumentaría la actividad T-supresora y disminuiría la hiperproducción de anticuerpos por los linfocitos B.

Cuando las PF se hacen reponiendo plasma fresco, otro posible mecanismo podría actuar favorablemente. Algunas enfermedades por IC se deben a una inmunodeficiencia cuyo resultado es la produc-

ción de anticuerpos de «baja afinidad» hacia el antígeno causal y hay evidencia de que los anticuerpos de «baja afinidad» son defectuosamente eliminados por el sistema reticuloendotelial (SMF), padeciendo los individuos productores de estos anticuerpos una predisposición a desarrollar enfermedades por IC <sup>82</sup>. La posible transferencia pasiva, al reponer plasma fresco, de anticuerpos de «alta afinidad», podría mejorar la inmunoeeliminación de los IC. Cabe también señalar que la extracción de gran cantidad de inmunoglobulinas (después de una sesión de PF de 4 litros los niveles de IgG descienden un 65 %) <sup>17</sup>, podría modificar el balance cuantitativo antígeno/anticuerpo en los IC y por tanto su tamaño, del que depende en parte su nefrotoxicidad.

Cuando el plasma extraído se repone con soluciones isooncóticas compuestas por proteínas purificadas, principalmente albúmina, se produce una deplección de mediadores inflamatorios. La importancia de ellos es bien conocida en patología renal y así, en nefritis experimentales por sueros nefrotóxicos la desfibrinación previa de los animales con ancroide previene la formación de semilunas y la descomplementización con factor veneno de cobra, las lesiones dependientes de polimorfonucleares <sup>16</sup>. En patología humana se acepta que los depósitos de fibrina en los glomerulos, estimulan la proliferación epitelial. Las PF intensivas reducen sensiblemente los niveles de algunos mediadores y así PF de 2 a 4 litros producen un descenso del fibrinógeno entre un 20 y 25 % <sup>17, 83</sup> y del C3, C4 y factor B entre un 20 % y 40 % <sup>16, 17</sup>. Ello podría reducir los fenómenos inflamatorios en el ovillo y la proliferación epitelial.

Las PF han sido utilizadas en las crisis de rechazo agudo vascular del trasplante renal en que participa la mediación humoral, cuando no son controlables con terapéutica convencional <sup>32, 36, 64-70</sup>, con el fin de extraer anticuerpos citotóxicos dirigidos contra los antígenos de histocompatibilidad del injerto y también en el FRA del Mieloma, asociadas a la quimioterapia, con objeto de extraer de la circulación paraproteínas monoclonales, especialmente las cadenas ligeras que son muy nefrotóxicas <sup>32, 36, 62, 63</sup>.

#### Aspectos técnicos de la plasmáferesis

Inicialmente efectuadas con técnicas manuales, la introducción de separadores celulares de flujo continuo o intermitente permite efectuar PF de forma rápida y segura y así 4 litros de plasma pueden ser intercambiados en 2 ó 3 horas. El acceso vascular puede lograrse con cortocircuito externo, técnica de Shaldon o simple punción veno-venosa. La reposición del plasma extraído se comenzó haciendo con plasma fresco <sup>4, 5, 7, 9, 12, 27, 31</sup> pero debido al riesgo de hepatitis y a que con él se administran mediadores inflamatorios, actualmente se reponen soluciones isooncóticas, pobres en globulinas y compuestas bá-

TABLA I

**ENFERMEDADES RENALES EN CUYO TRATAMIENTO  
SE HAN UTILIZADO LAS PLASMAFERESIS**

<b>Glomerulonefritis (GN) por anticuerpos antimembrana basal glomerular:</b>	<b>Referencias bibliográficas</b>
1. Síndrome de Goodpasture	5, 7-24
2. GN rápidamente progresivas (extracapilares) tipo I con depósitos lineales de Ig/C en la MBG, sin afectación pulmonar	17, 25
<b>Glomerulonefritis por depósito y/o formación «in situ» de inmunocomplejos:</b>	
1. GN del lúpus eritematoso diseminado	4, 7, 17, 18, 26-42
2. GN de la Púrpura de Schönlein-Henoch	7, 31, 40, 43, 44
3. GN asociada a Panarteritis nodosa	17, 18, 25, 36, 38, 40, 45-47
4. GN asociada a Granulomatosis de Wegener	17, 18, 37, 38, 48
5. GN de la Crioglobulinemia mixta esencial IgG-IgM (tipo II)	31, 49-52
6. GN de la Crioglobulinemia mixta esencial policlonal (tipo III)	53
7. GN de la endocarditis infecciosa	7, 36
8. GN asociada a Cirrosis hepática	7, 44
9. GN rápidamente progresivas (extracapilares) (tipo II) con depósitos granulares de Ig/C en las MBG	17, 24, 32, 54-57
10. GN Membranoproliferativa idiopática	7, 38, 58
11. GN Mesangial IgA idiopática	7, 36
<b>Glomerulonefritis de mecanismo inmunopatogénico incierto:</b>	
1. GN rápidamente progresivas (extracapilares) tipo III con depósitos exclusivos de fibrinógeno en las semilunas	55, 56
2. GN rápidamente progresivas (extracapilares) sin depósitos de Ig/C/fibrinógeno	55
<b>Nefropatías diversas:</b>	
1. Síndrome Urémico-hemolítico	59
2. Púrpura trombótica trombocitopénica	60, 61
3. Nefropatía del Mieloma con FRA	32, 36, 62, 63
4. Rechazo vascular en trasplante renal	32, 36, 64-70
5. Intoxicación por sustancias potencialmente nefrotóxicas:	
5a. Clorato sódico	71
5b. d-Penicilamina	71
5c. Fenitoína	72
6. Crisis hemolítica por autoanticuerpos anti-A con FRA en trasplante renal	73

ticamente de albumina: fracción protéica purificada (PPF), solución de proteínas plasmáticas estabilizadas (SPPS) o albúmina al 5 % en solución de Hartmann (AH) 4, 5, 7, 10, 17, 27, 29, 31. Además de la reposición proteica, el volumen se repone con solución salina 0.95 % o Ringer Lactado. Nosotros actualmente efectuamos en los pacientes, en colaboración con el Servicio de Hematología, sesiones de PF de 2 a 3 litros con una máquina Haemonetics 30-s, reponiendo el volumen extraído con PPL al 5 % (Plasma-proteínas pasteurizadas líquidas) que son proteínas plasmáticas estables a 60°C constituidas por 83-87

% de albúmina. En un paciente con dieta adecuada y buen funcionalismo hepático la extracción de 2 litros de plasma se repone con unos 1000 ml de PPL (50 gramos de Proteínas) y 1500 ml de salino 0.95 % o Ringer Lactado, aproximadamente. Como anticoagulante utilizamos ACD. Aunque la frecuencia y volumen de intercambios no ha sido estandarizada y los datos publicados son muy variables 4, 5, 7, 9, 10, 12, 17, 27, 29, 31 parece razonable practicar sesiones diarias de 2-3 litros durante 4 ó 5 días hasta lograr mejoría clínica y a continuación 3 sesiones semanales que se prolongarán según la respuesta clínica y evolución

de los marcadores inmunológicos de la enfermedad del paciente. Los anticuerpos anti-MBG son principalmente IgG y tienen una amplia distribución extravascular lo cual no sucede con los IC que se distribuyen preferentemente en el compartimento intravascular por ser macromoléculas; por ello se precisan PF más intensivas en las GN mediadas por anticuerpos anti-MBG que en las debidas a IC. Las PF no deben comenzarse hasta pasadas 24 hr. de la biopsia renal debido al riesgo de hemorragia por deplección de fibrinógeno y factores procoagulantes. Se deben administrar complejos vitamínicos B y ácido fólico y vigilar la concentración de proteínas plasmáticas y el estado hidroelectrolítico y acidobase del paciente. La extracción de inmunoglobulinas, el uso concomitante de esteroides e inmunodepresores y la propia enfermedad de base de los enfermos, les hacen muy susceptibles a padecer infecciones intercurrentes <sup>16, 56, 84</sup>. Una revisión de los efectos secundarios de las PF ha sido publicada <sup>85</sup>.

#### Uso clínico de las plasmaféresis en enfermedades renales

Esta técnica se ha utilizado en muy diversas nefropatías, la mayoría de ellas autoinmunes y principalmente en las GN por anticuerpos anti-MBG o por IC (Tabla I). El síndrome de Goodpasture es una enfermedad rara pero extraordinariamente grave, con una mortalidad próxima al 90 % si se incluyen los pacientes fallecidos por hemoptisis y los que precisan hemodiálisis periódica, siendo este mal pronóstico independiente del uso o no de inmunodepresores <sup>16</sup>. El empleo del PF asociadas a esteroides y ciclofosfamida ha mejorado sensiblemente al pronóstico y numerosas comunicaciones señalan que con esta asociación terapéutica se logran controlar las hemoptisis y detener e incluso hacer regresar la insuficiencia renal en la mayoría de estos pacientes <sup>5, 7-24</sup>, a condición de que el diagnóstico sea precoz y se instaure el tratamiento antes de que el enfermo entre en anuria o presente hemoptisis masiva. Por ello la terapéutica debe iniciarse ante la sospecha clínica de síndrome de Goodpasture (anemia, disnea, hemoptisis y glomerulonefritis rápidamente progresiva), sin esperar el resultado de los métodos inmunodiagnósticos (anticuerpos anti-MBG en suero y depósitos lineales de inmunoglobulinas en las asas capilares) que suelen tardar un tiempo que puede ser vital para el enfermo. La mejoría clínica pulmonar y renal se correlaciona habitualmente, aunque no siempre <sup>17</sup> con la desaparición de los anticuerpos anti-MBG de la circulación. Las primeras sesiones de PF deben hacerse administrando plasma fresco para evitar deplección de procoagulantes que puede agravar o desencadenar hemoptisis. Debe tenerse en cuenta que aunque la enfermedad este aparentemente controlada, las hemoptisis pueden reaparecer por infecciones pulmonares intercurrentes y áo sobrecarga de vo-

lumen <sup>16</sup>. El efecto de «rebote» ya comentado debe evitarse mediante el uso de ciclofosfamida y las PF deberán ser intensivas y mantenidas por lo menos hasta una semana después de haberse logrado controlar las hemoptisis y la máxima mejoría de la función renal. Aunque se dispone de una experiencia muy limitada, las PF parecen también efectivas en los pacientes con GN rápidamente progresivas tipo I, mediadas por anticuerpos anti-MBG, sin afectación pulmonar <sup>17, 25</sup>.

El exacto papel que debe ocupar esta técnica en el manejo terapéutico del lúpus eritematoso con o sin nefropatía, es un tema controvertido a pesar de las publicaciones existentes <sup>4, 7, 17, 18, 26-42</sup>. Nos parece lógico reservar su uso para aquellos pacientes con manifestaciones clínicas severas: vasculitis, afectación del sistema nervioso central, alteraciones hematológicas graves y glomerulonefritis proliferativa difusa con insuficiencia renal rápidamente progresiva, que no puedan ser controlados con esteroides a altas dosis (bolos de 1 gramo de metilprednisolona x 3 días y después 2-3 mg/kg/día), ciclofosfamida (2-3 mg/kg/día) y dipiridamol (3-5 mg/kg/día), o para aquellos casos en los que los efectos secundarios impiden la utilización de alguna de estas drogas, a las dosis adecuadas. Con estos tratamientos, asociados a las PF, se han obtenido respuestas clínicas favorables que coinciden, aunque no siempre <sup>30</sup>, con un descenso en el nivel de IC circulantes y normalización del Complemento (C3 y C4). Los niveles de anticuerpos antinucleares y anti-DNA suelen descender, aunque este es un hecho menos constante <sup>7</sup>. En los pacientes en los que no se detectan IC y el Complemento está poco alterado, a pesar de la gravedad clínica, que son pocos, las PF pueden ser ineficaces <sup>4</sup> y el curso clínico progresivo <sup>4, 31</sup>, sin embargo algunos autores han obtenido respuestas clínicas favorables en estos casos <sup>30, 33</sup>. Hay evidencia de que las PF aisladas como única terapéutica no son efectivas en el lúpus <sup>29, 31</sup>, por lo que deben asociarse a esteroides y ciclofosfamida siempre que sea posible.

En los últimos años han aparecido una serie de trabajos que preconizan la utilización de PF, aisladas o asociadas a esteroides y/o inmunodepresores y/o anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios en diversas glomerulonefritis y/o vasculitis por IC como las de la Púrpura de Schönlein-Henoch, <sup>31, 40, 43, 44</sup> pararteritis nodosa <sup>17, 18, 37, 38, 48</sup> granulomatosis de Wegener <sup>17, 18, 37, 38, 48</sup>, crioglobulinemia esencial <sup>31, 49-53</sup>, endocarditis infecciosa <sup>7, 36</sup> y cirrosis hepática <sup>7, 44</sup>. También se ha propuesto su uso en GN rápidamente progresiva tipo II <sup>17-24, 32, 54-57</sup>, GN membrano-proliferativa idiopática <sup>7, 38, 58</sup> y GN mesangial IgA <sup>7, 36</sup>. Incluso se han usado en GN de mecanismo inmunopatogénico incierto como las GN rápidamente progresiva tipo III <sup>55-56</sup> o en las que no presentan

depósitos glomerulares de inmunoglobulinas, complemento ni fibrinógeno<sup>55</sup> (Tabla I). En todas estas nefropatías su uso se ha reservado habitualmente para los casos con evolución rápida y progresiva hacia la insuficiencia renal y mal pronóstico a pesar de la aplicación de los tratamientos convencionales conocidos. Aunque los resultados iniciales parecen esperanzadores, la mayoría de los trabajos presentan pocos casos, incluso casos únicos y sin grupos controles. Además los pacientes tratados con PF suelen recibir esteroides y/o inmunodepresores y/o anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios a dosis muy variables lo que dificulta la valoración del efecto adicional que las PF ofrecen. Las pocas publicaciones que presentan grupos controles; adolecen en general del defecto de que dichos grupos controles no son comparables desde el punto de vista etiopatogénico, clínico, histológico ni con respecto a la terapéutica inmunosupresora asociada, al grupo de pacientes tratados con PF. Además el análisis de los grupos controles suele ser retrospectivo con respecto al grupo de PF. Por todo ello y a pesar, insistimos, de algunos resultados esperanzadores, creemos que son necesarios estudios prospectivos controlados de gran rigor científico para poder establecer el lugar que deben ocupar las PF en tan diversas enfermedades y cuales son sus indicaciones precisas.

Los posibles beneficios de esta técnica en la Púrpura trombótica trombocitopénica<sup>60, 61</sup> y el síndrome hemolítico-urémico<sup>59</sup> están por evaluar y realmente no sabemos si lo útil son las PF en sí o el plasma fresco que se repuso en estos casos y que podría corregir el déficit funcional de Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) que parece jugar un papel relevante en estas enfermedades.

La asociación de PF, choques de esteroides y quimioterapia parece efectiva en pacientes con Mieloma y fracaso renal agudo<sup>32, 36, 62, 63</sup> ya que se logra frenar la síntesis de paraproteínas, extraer rápidamente las que están en la circulación y disminuir la eliminación urinaria de cadenas ligeras (proteinuria de Bence-Jones) responsables del «riñón del mieloma».

Por último, su uso ha sido también propuesto como coadyuvante de la terapéutica antirechazo convencional, en las crisis de rechazo de los trasplantes renales en las que los hallazgos histológicos vasculares y/o glomerulares, sugieren una participación relevante de mecanismos humorales (anticuerpos dirigidos contra antígenos del injerto), asociados a los celulares<sup>32, 36, 64-70</sup>. Los primeros estudios prospectivos controlados sugieren que las PF asociadas a choques de esteroides, azatioprina, radioterapia y globulina antitimocítica tienen un efecto beneficioso, siendo la pérdida de injertos por «rechazo humoral» menor durante el primer año, en los pacientes tratados con PF con respecto al grupo control<sup>70</sup>. Estos resultados positivos se asociarían a una disminución de la inmunoglobulinuria, presunto marcador de los rechazos principalmente humorales<sup>69</sup>.

En resumen, parece que una apasionante posibilidad terapéutica está iniciándose en el tratamiento de múltiples nefropatías, sin embargo creemos que con los conocimientos actuales, las PF deben ocupar solamente un lugar indiscutible en el síndrome de Goodpasture y GN por anticuerpos anti-MBG y en aquellos casos graves de lúpus en que se den las circunstancias ya discutidas. En todos los demás procesos, creemos que se necesitan estudios controlados adicionales, de gran rigor científico, antes de recomendar su uso rutinario.

## BIBLIOGRAFIA

1. HYLAND, R. G.: «Further evidence for plasmapheresis». *Arthritis Rheum.* 23: 129, 1980.
2. ABEL, J. J.; ROUNDTREE, L. G.; TURNER, B. B.: «Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis)». *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 5: 625-641, 1913-1914.
3. SOLOMON, A.; FAHEY, J. L.: «Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia». *Ann. Intern. Med.* 58: 789-800, 1963.
4. VERRIER, JONES, J.; BUCKNALL, R. C.; CUMING, R. H.; ASPLIN, C. M.; FRASSER, I. D.; BOTHAMLEY, J.; DAVIS, P.; HAMBLIN, T. J.: «Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus». *Lancet* I: 709-711, 1976.
5. LOCKWOOD, C. M.; PEARSON, T. A.; REES, A. J.; EVANS, D. J.; PETERS, D. K.; WILSON, C. B.: «Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome». *Lancet* I: 711-715, 1976.
6. «International Symposium on Plasma Exchange». *Reprint of Nieren-und Hochdruck-Krankheiten* 9: 136-152, 1980. Cologne (Federal Republic of Germany). June 1980.
7. MCKENZIE, P. A.; TAYLOR, A. E.; WOODROFFE, A. J.; ESMOÛR, A. E.; CHAN, Y. L.; CLARKSON, A. R.: «Plasmapheresis in glomerulonephritis». *Clin. Nephrol.* 12: 97-108, 1979.
8. WALKER, R. G.; D'APICE, A. J. F.; KINKAID-SMITH, P.; GRASWELL, P. W. T.: «Plasmapheresis in Goodpasture's syndrome with renal failure». *Med. J. Aust.* 1: 875-879, 1977.
9. JOHNSON, J. P.; WHITMAN, W.; BRIGGS, W. A.; WILSON, C. B.: «Plasmapheresis and immunosuppressive agents in antihemolytic membrane antibody-induced Goodpasture's syndrome». *Am. J. Med.* 64: 354-359, 1978.
10. LANG, C. H.; BROWN, D. C.; STALEY, N.; JOHNSON, G.; MA K. W.; BORDER, W. A.; DALMASSO, A. P.: «Goodpasture syndrome treated with immunosuppression and plasma exchange». *Arch. Intern. Med.* 137: 1076-1078, 1977.
11. DEPNER, T. A.; CHAFFIN, M. E.; WILSON, C. B.: «Plasmapheresis for severe Goodpasture's syndrome». *Kidney Int.* 8: 409, 1975.
12. LOCKWOOD, C. M.; BOULTON-JONES, J. M.; LOWENTHAL, R. M.; SIMPSON, I. J.; PETERS, D. K.; WILSON, C. B.: «Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis». *Br. Med. J.* 2: 252-254, 1975.
13. MISIANI, E.; BERTANI, T.; LICINI, R.: «Asphyxia in Goodpasture's syndrome: early treatment by immunosuppression and plasma exchange». *Lancet* I: 552, 1978.
14. ROSSEN, R. D.; DUFFY, J.; MCCREDIE, K. B.; REISBERG, M. A.; SHARP, J. I.; HERSH, E. M.; EKNOYAN, G.; SUKI, W. N.: «Treatment of Goodpasture's syndrome with cyclophosphamide, prednisone and plasma exchange transfusions». *Clin. Exp. Immunol.* 24: 218-222, 1976.
15. ROSENBLATT, S. G.; KINGHT, W.; BANNAYAN, G. A.; WILSON, C. B.; STEIN, J. H.: «Treatment of Goodpasture's syndrome with plasmapheresis, a case report and review of the literature». *Am. J. Med.* 66: 689-696, 1979.
16. KINKAID-SMITH, P.; D'APICE, A. J. F.: «Plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis». *Am. J. Med.* 65: 564-566, 1978.
17. LOCKWOOD, C. M.; PUSSELL, B.; PETERS, D. K.: «Plasmaphérese au cours des néphrites». *Act. Neph. Necker. Edit. Flammarion. Paris.* P. 307-335, 1978.
18. LOCKWOOD, C. M.; WORLLEDGE, S.; NICHOLAS, A.; COTTON, C.; PETERS, D. K.: «Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange». *N. Engl. J. Med.* 300: 524-530, 1979.
19. ARNOLD, P.; DIEKER, P.: «Experiences in often repeated plasma separation by membrane in a case of Goodpasture's syndrome». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustriverlag. Cologne.* P. 3, 1980.
20. GÓUDABLE, C.; SECONDS, A.; ESCHAPASSE, Y.; THAT, H.; DURAND, D.; GASSIA, J. P.; SUC, J. M.: «Plasma separation in a Goodpasture's syndrome associated with angieitis». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustriverlag. Cologne.* P. 9, 1980.
21. KAMANABROO, D.; INTORP, H. W.; LOEW, H.; MULLER, K.: «Plasma exchange in combination with cytotoxic drugs and corticosteroids in the treatment of Goodpasture's syndrome. Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange». *Edit. Dustriverlag. Cologne.* P. 11, 1980.
22. LOEW, H.; LOCKWOOD, C. M.; WITTING, C. H.: «Successful treatment of Goodpasture's syndrome under plasmapheresis therapy». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustriverlag. Cologne.* P. 14, 1980.
23. ÖLDENBROECK, C.; BAKKER, P.; KREDIET, R. T.; ARISZ, I.: «Plasma filtration in the treatment of Goodpasture's disease». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustriverlag. Cologne.* P. 14, 1980.
24. PETERS, D. K.; REES, A. J.; LOCKWOOD, C. M.: «Plasma Exchange in glomerular and related auto-allergic disease». *Proceedings of the E.D.T.A.* 14: 409-422, 1977.
25. THYSELL, V.; BENGTTSSON, T.; LINDHOLM, T.; BYGREN, P.; NORDLIN, D.; ARPI, M.; JHONSSON, C.; CRUM, S.; LARSEN, A.; LAURELL, A.; SJOHOLM, A.: «Plasma Exchange (PE) and plasma filtration (PF) in renal disease». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustriverlag. Cologne.* P. 18, 1980.

26. MORAN, C. J.; PARRY, H. F.; MOWBRAY, J.; RICHARDS, J. D. H.; GOLDSTONE, A. H.: «Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus». *Br. Med. J.* 1: 1573-1574, 1977.
27. ROSSEN, R. D.; HERSH, E. M.; SHARP, J. T.; MCCREDIE, K. B.; GYORKEY, F.; SUKI, W. N.; EKNOYAN, G.; REISBERG, M. A.: «Effect of plasma exchange on circulating immune complexes and antibody formation in patients treated with cyclophosphamide and prednisone». *Am. J. Med.* 63: 674-682, 1977.
28. LOCKWOOD, C. M.; REES, A. J.; PUSSELL, B.; PETERS, D. K.: «Experience of the use of plasma-exchange in the management of potentially fulminating glomerulonephritis and S. L. E.» *Exp. Hematol.* 5 (Suppl 1): 117-136, 1977.
29. SCHLANSKY, R.; DEHORATIAS, R. J.; PINCUS, T.; TUNG, K. S. K.: «Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus». *Arthritis Rheum.* 24: 49-53, 1981.
30. VERRIER JONES J.; CUMMING, R. H.; BACON, P. A.; EVERS, J.; FRASER, I. D.; BOTHAMLEY, J.; TRIBE, C. R.; DAVIS, P.; HUGHES, G. R. V.: «Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus». *Q. J. Med.* 48: 555-576, 1979.
31. HOUVERT, D. A.; KATER, L.; HENE, R. J.; STRUYVENBERG, A.: «Plasma Exchange in immune complex disease». *Proceedings of the E.D.T.A.* 16: 520-527, 1979.
32. FASSBINDER, V.; PLATZER, E.; ERNST, W.; BALDAMUS, C. A.; KOCH, K. M.: «Immune-complex (IC) elimination by plasma-separation (PS) with membrane-filtration». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 7, 1980.
33. GRIPSTEIN, M.; ADMAS, D. A.; GRABIE, M. T.: «Responsive lupus nephritis without circulating immune complexes». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 8, 1980.
34. HAMBLIN, T.; SMITH, D.: «Plasma exchange as a long term treatment of systemic lupus erythematosus (SLE)». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 9, 1980.
35. LIEBAN, G.; RIEGGER, A. J. G.; STEILNER, H.; ROTH, W.; KOCHSIEK, D.: «Plasma exchange in a patient with lupus nephritis and severe nephrotic syndrome». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 12, 1980.
36. MARTINEZ-ARA, J.; KOURILSKY, O.; SRAER, J. D.; ROMO, P.; TEMBERLY, H.; MOREL-MAROGER, L.; RICHET, G.: «Tratamiento con plasmáferesis mediante filtro plasmático de la insuficiencia renal de diferentes etiologías». *Resúmenes de la XIII Reunión de la Sociedad Española de Nefrología.* P. 24. Málaga, 1981.
37. VIGIL, A.; ORTUÑO, M. T.; PRIETO, C.; BARRIENTOS, A.; RUILOPE, L.; BELLO, I.; RODICIO, J. L.; ORTEGA, R.; GUTIERREZ MILLET, V.: «Choque de esteroides, inmunodepresores y plasmáferesis en el tratamiento de las glomerulonefritis rápidamente progresivas». *Resúmenes de la XI Reunión de la Sociedad Española de Nefrología.* P. 19, Tenerife, 1979.
38. RUSS, G. R.; D'APICE, A. J. F.: «Plasma exchange and immunosuppression in crescentic glomerulonephritis». *Proceedings of the 8th Int. Congr. Nephrol.* P. 667. Athens, 1981.
39. WALLACE, D. J.; GOLDFINGER, D.; THOMPSON-BRETON, R.; MARTIN, V.; LOWE, C. M.; BLUESTONE, R.; KLINENBERG, J.: «Advance in the use of therapeutic pheresis for the management of rheumatic disease». *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 10: 81-91, 1980.
40. SANZ GUAJARDO, D.; BARBOLLA, M. L.; FERNANDEZ FERNANDEZ, J.; GALLEGU, J. L.; ANAYA, A.; BOTELLA, J.: «Tratamiento con plasmáferesis de las glomerulonefritis extracapilares». *Resúmenes de la XI Reunión de la Sociedad Española de Nefrología.* P. 59. Tenerife, 1979.
41. VERRIER-JONES, J. V.: «Plasmapheresis: great economy in the use of horses». *New Engl. J. Med.* 297: 1173-1174, 1977.
42. Editorial. Plasma Exchange in SLE». *Lancet* I: 688-689, 1980.
43. BOTELLA, J.; BARBOLLA, D.; SANZ-GUAJARDO, D.; FERNANDEZ, M.; FERNANDEZ, J.; GALLEGU, J. L.; BEGAZO, I.: «Plasmapheresis treatment in diffuse extracapillary glomerulonephritis without immune complexes of linear deposits». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 5, 1980.
44. CHALOPIN, J. M.; RIFLE, G.; TANTER, Y.; CAIBANNE, J. F.; JUSTRABO, E.: «Treatment of IgA nephropathies with plasma exchanges alone». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 5, 1980.
45. CHALOPIN, J. M.; RIFLE, G.; TURC, J. M.; CORTET, P.; SEVERAC, M.: «Immunological findings during successful treatment of HBSAg associated polyarteritis nodosa by plasmapheresis alone». *Br. Med. J.* 280: 368, 1980.
46. HAMBLIN, T. J.; OSCIER, D.: «Polyarteritis presenting with thrombocytosis and pailated by plasma exchange». *Med. J.* 54: 615-617, 1978.
47. CHENAIS, P.; DERRU, J. L.; BARET, L.; CHALOPIN, J. M.; RIFLE, G.: «Plasma-exchange in the treatment of polyarteritis nodosa». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 6, 1980.
48. SUCHY, B. R.; NOGAI, K.; SCHLEY, R.; BENNHOLD, J.; PRIBILLA, W.: «Plasma exchange in a case of Wegener's Granulomatosis». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 17, 1980.
49. CORDONIER, D.; VIALTEL, P.; JEANNOEL, P.; RENVERSEZ, F.; CHENAIS, J.; ARVIEUX, J.; DENIS, M. C.: «Plasma exchange in 3 cases of type II mixed IgM-IgG cryoglobulinaemia with severe membranoproliferative glomerulonephritis». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 6, 1980.
50. HOUVERT, D. A.; HENE, R. J.; KATER, L.; STRUYVENBERG, A.: «Study of the effects of plasma exchange (PE), corticosteroids and cyclophosphamide in essential mixed cryoglobulinaemia». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Dustri-Verlag. Cologne.* P. 10, 1980.
51. MAGGIORES, P.; L'ABBATE, A.; CACCAMO, A.; MISEFARI, V.; BARTOLOMEO, F.: «Effects of cryoglobulin removal on the course of glomerulonephritis associated with essential mixed cryoglobulinaemia». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 13, 1980.
52. VANDELLI, L.; GAIANI, G.; FURCI, L.; BALDINI, L.; LUSUARGHI, E.: «Control of clinical symptoms in mixed essential cryoglobulinemia with plasma exchange alone». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 18, 1980.
53. HONWERT, D. H.; HENE, R. J.; STRUYVENBERG, A.; KATER, L.: «Effects of plasmapheresis corticosteroids and cyclophosphamide in essential mixed polyclonal cryoglobulinaemia associated with glomerulonephritis». *Proceedings of the E.D.T.A.* 17: 650-654, 1980.
54. LOCKWOOD, C. M.; REES, A. J.; PINCHING, A. J.; PUSSELL, B.; SWENY, P.; LIFF, J.; PETERS, D. K.: «Plasma-exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immune-complex crescentic nephritis». *Lancet* I: treatment of fulminating immune-complex crescentic nephritis». *Lancet* I: 63-67, 1977.
55. RIFLE, G.; CHALOPIN, J. M.; ZECH, P.; DETEIX, P.; DUCRET, F.; VIALTEL, P.; CORDONIER, D.: «Treatment of idiopathic acute crescentic glomerulonephritis immunodepression and plasma exchange». *Proceedings of the E.D.T.A.* 18: 493-502, 1981.
56. ARRIZABALAGA, P.; TORRAS, A.; PUIG, L.; MONTOLIU, J.; DARNÉLL, A.; REVERT, L.: «Plasmáferesis en las glomerulonefritis rápidamente progresivas idiopáticas». *Nefrología* 11.4.1982.
57. NIELSON, E. G.; MICHAEL, S.; AGUS, Z.: «Plasmapheresis in fulminating crescentic nephritis». *Lancet* I: 264-265, 1980.
58. MCGINLEY, WATSON, M.; BOULTON-JONES, J. M.: «Plasma exchange in the treatment of progressive glomerular disease». Abstract of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 13, 1980.
59. GRIÑO, J. M.; NOGUES, R.; MARTINEZ CASTELAO, A.; SARRIAS, X.; ALSINA, J.; CARALPS, A.: «Síndrome hemolítico urémico tratado con plasmáferesis». *Resúmenes de la XIII Reunión de la Sociedad Española de Nefrología.* P. 24. Málaga, 1981.
60. BUKONSKI, R. M.; HEWLETT, J. S.; HARRIS, J. W.; HOFFMAN, G. C.; BATTLE, J. D.; SILVERBLATT, E.; YANG, J. Y.: «Exchange transfusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura». *Semin. Haematol.* 13: 219-232, 1976.
61. MYERS, T. J.; WAKEM, C. J.; BALL, E. D.; TREMONT, S. T.: «Thrombotic thrombocytopenic purpura: combined treatment with plasmapheresis and antiplatelet agents». *Ann. Intern. Med.* 92: 149-155, 1980.
62. LOCATELLI, F.; POZZI, C.; PEDRINI, L.; MARAI, P.; DI FILIPPO, S.; PONTI, R.; COSTANZO, R.: «Plasmapheresis and pulses in the treatment of acute renal failure in multiple myeloma». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 12, 1980.
63. 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». *Proceedings of the E.D.T.A.* 17: 690-694, 1980.
64. BRIGGS, A. D.; CUMMING, R. L. C.; HOGG, R. B.; ALLAN, T. L.; SAWERS, H.: «Plasma exchange in renal transplant rejection». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 4, 1980.
65. CARDELLA, C. J.; SUTTON, D. M. C.; KATZ, A.; ULDALL, P. R.; HARDING, G. T.; COOK, G. T.; DE VABER, G. A.: «Effect of intensive plasma exchange (IPE) in renal transplant (Tx) recipients». Abstract of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 5, 1980.
66. FRUCHAUD, G.; CATTANEO, A. A.; FABRE, M.; NEBOUT, T.; SOBEL, A. T.: «Plasma exchange therapy in steroid resistant kidney allograft rejection». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 7, 1980.
67. OTA, K.; TOMA, H.; TAKAHASHI, K.; HAYASACA, Y.; AGISHI, T.; ITO, K.: «Plasma exchange for a treatment of renal allograft rejection». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 14, 1980.
68. CARDELLA, C. J.; SUTTON, D. M. C.; FALK, J. A.; ULDALL, P. R.; DE VABER, J. A.: «Intensive plasma exchange, complement dependent microcytotoxicity on renal transplant rejection». *Proceedings of the E.D.T.A.* 15: 328-335, 1977.
69. BURROWS, L.; SCHANZER, M.; HAIMOV, M.; JHAVERI, K.; DEUTSCHS, V.; AMBINDER, E.; KWUN, K.: «Reversal of rejection and subsidence of immunoglobulinuria by intensive plasmapheresis». *Proceedings of the E.D.T.A.* 17: 491-495, 1980.
70. CARDELLA, C. J.; SUTTON, D. M.; KATZ, A.; ULDALL, P. R.; HANDING, M.; COOK, G. T.; DE VEBER, G. A.: «Plasma exchange in renal transplantation». *Proceedings of the 8th Int. Congr. Nephrol.* P. 681. Athens, 1981.
71. DAVIDSON, A. M.; ROBINSON, A.; BARNARD, D. L.: «Plasmapheresis in sodium chlorate poisoning». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 6, 1980.
72. SWAINSON, C. P.; URBANIAK, S. T.; ROBSON, J. S.: «Plasma exchange in the successful treatment of drug induced renal failure». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 17, 1980.
73. LUNGGREN, G.; ASABA, H.; BERGSTROM, J.; GROTH, C. G.; MAGNUSON, G.; MOLLER, E.; STRINDBERG, J.; WEHLE, B.: «Fulminating anti-A autoimmune hemolysis with anuria in a renal transplant recipient: a therapeutic role of plasma exchange». *Clin. Nephrol.* 16: 211-214, 1981.
74. WILSON, C. B.; DIXON, F. J.: «The renal response to immunological injury; chapter 22, the Kidney II». *Edit. Brenner, B. M. and Rector, F. C. W. B. Saunders and Co.* P. 838. Philadelphia, 1976.
75. EDITORIAL: «In situ immune complex formation and glomerular injury». *Kidney Int.* 17: 1-13, 1980.
76. BALOW, J. A.: «The role of immunosuppressive drugs in plasmapheresis therapy». *Proceedings of the 8th Int. Congr. Nephrol.* P. 674. Athens, 1981.
77. MANNIK, N.; AREND, W. P.; W. P.; HALL, A. P.; GILLILAND, B. C.: «Studies on antigen-antibody complexes. I: Elimination of soluble complexes from rabbit circulation». *J. Exp. Med.* 133: 713-739, 1971.
78. SCHREIBNER, A. D.: «An experimental model of immune hemolytic anemia. Pathophysiology of immune hemolytic anemia». *Ann. Intern. Med.* 87: 210-222, 1977.
79. HAAKENSTAD, A. D.; MANNIK, M.: «Saturation of the reticuloendothelial system with soluble immune complexes». *J. Immunol.* 112: 1939-1948, 1974.
80. FRANK, M. M.; HAMBURGER, M. I.; LAWLAY, T. J.; KIMBERLY, R. I. P.; PLOTZ, P. H.: «Defective Fc-receptor function in lupus erythematosus». *N. Engl. J. Med.* 300: 518-523, 1979.
81. CLOUGH, J. D.; GETZY, D. M.; CALABRESE, L. H.; FRANK, S. A.; MAZANEC, D. J.: «Immune complexes and immunoregulation». In: *Immunoregulation and Autoimmunity S. Krakauer and M. K. Cathcart, Editors.* New York, 1980. Elsevier-North Holland. Inc. P. 21.
82. EDITORIAL: «Plasmapheresis and immunosuppression». *Lancet* I: 1113-1114, 1976.
83. D'APICE, A. J. F.; KINDKAD-SMITH, P.: «Plasma exchange in the treatment of glomerulonephritis». In *Progress in Glomerulonephritis*. *Edit. Kinkaid-Smith, P. D'Apice, A. J. F.; Atkiun, D. C. John Wiley Sons.* P. 371-386. New York, 1979.
84. VERRIER JONES, J.; CLOUGH, J. D.; KLINENBERG, J. R.; DAVIS, P.: «The role of therapeutic plasmapheresis in the rheumatic diseases». *J. Lab. Clin. Med.* 97: 589-598, 1981.
85. AUPEUVRE, J. P.; MORIN-HERTEL, F.; COHEN-SOLAL, M.; BAUDELTO, J.: «Hazards of plasma exchange. A study of 2871 exchanges in 542 patients». Abstracts of the International Symposium on Plasma-Exchange. *Edit. Dustri-Verlag. Cologne.* P. 4, 1980.