

Utilidad de la plasmaféresis por filtrado en patologías autoinmunes

Andrades, María L¹; Zandomeni, JL²

Introducción. Antecedentes

Aféresis, etimológicamente de raíces griegas *aphairesis* significa separación. La Plasmaféresis se realizó por primera vez de forma experimental en Francia en el año 1902¹, luego se repitió en San Petersburgo, Rusia, en el año 1914² y pocos meses después, en el Johns Hopkins Medical School de Baltimore, en los Estados Unidos; por un grupo encabezado por John J. Abel, forjando así el término de **Plasmaféresis** y describiendo el procedimiento³. El reporte inicial realizado por Dau et al.⁴ hace un poco más de dos décadas sobre la eficacia de la aplicación del procedimiento de **Plasmaféresis Terapéutica** en Miastenia Gravis, condujo a un entusiasmado interés por relacionar éste tipo de tratamiento con varios desórdenes neurológicos de presumida disfunción autoinmune. En cuanto a la tecnología de **Aféresis**, hubo una notable evolución desde el año 1952, en el cual la plasmaféresis aplicada a donantes sanos consistía en la extracción de una unidad de sangre, la remoción del plasma y la reinfusión de la unidad de glóbulos rojos a la semana siguiente, al momento de la segunda donación⁵. A principios de la década del 60, International Business Machines Corp. (IBM) desarrolló, en colaboración con el National Cancer Institute (NCI), el primer separador celular cerrado de flujo, el cual separaba a la sangre por medio de la fuerza centrífuga. En el afán de evolucionar hacia una terapia más selectiva, más sencilla y menos costosa, a principios de la década del 80, ASAHI MEDICAL Co., en Tokio, Japón, fue la primer empresa en desarrollar un dispositivo de separación plasmática totalmente original y revolucionario para lo que se consideraba la llave en términos de separación celular. Dicho dispositivo, el **Separador Plasmático PLASMAFLO OP-05**, consiste básicamente en un tubo contenedor de una membrana porosa

hidrofílica y el principio de la separación se halla en la fuerza impulsora de la presión de transmembra a través de los numerosos poros existentes en la estructura de la misma⁶. La utilización del separador plasmático PLASMAFLOOP-05, como así también sus semejantes disponibles en distintas marcas de otras empresas, y de terapias mas selectivas, es menor en América en comparación con la frecuencia de su utilización en Europa, particularmente en Alemania e Italia; y especialmente en Asia donde Taiwan y Japón se destacan por dicho motivo. Tanto intereses económicos, como organismos reguladores y la falta de comunicación de casos clínicos que comprueben su efectividad, han tenido un impacto negativo en el desarrollo y aplicación de nuevas y más selectivas tecnologías en nuestro continente^{7,8,9}. El presente trabajo analiza la efectividad del tratamiento en los últimos diez años en la región.

Objetivos

El objetivo principal de éste trabajo es demostrar la efectividad de la plasmaféresis por filtrado en la solución de problemas presentados ante la aparición de episodios agudos de patologías autoinmunes como lo son la *Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Aguda* o *Síndrome de Guillain Barré*, la *Miastenia Gravis* y sus crisis miasténicas; y la *Púrpura Trombótica Trombocitopénica*. Alternativa que, en base a la evidencia presentada resulta ser no solo efectiva, sino también de mayor conveniencia. Por lo tanto, el objetivo secundario es dejar un precedente para la realización de posteriores estudios clínicos multiinstitucionales en el país y la región.

Palabras Clave: Aféresis Terapéutica. Plasmaféresis. Filtrado. Síndrome de Guillain Barré. Miastenia Gravis. Púrpura Trombótica Trombocitopénica.

Materiales y Metodos

Se realizó una revisión de historias clínicas desde el año 1990 pertenecientes a pacientes con diagnósticos de *Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Aguda*

¹ Facultad de Medicina, UNNE.

Santa Fé 987 P5 D8. Tel/Fax: (03783) 433670 – 15 409 722. CP 3400, Corrientes. E-mail: mlandrades@hotmail.com

² Médico Hemoterapeuta. Jefe de Servicio, Servicio de Hemoterapia, Hospital Escuela "José F. de San Martín". Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra V, Clínica Médica, Facultad de Medicina, UNNE.



(PRNDIA), o *Síndrome de Guillain Barré (SGB)*; *Miastenia Gravis (MG)* y *Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)*; en el servicio de Estadísticas del Hospital Escuela “José F. de San Martín”, de la ciudad de Corrientes, lugar que se corresponde con el archivo general de la institución. Como la fecha de iniciación de la investigación fue en Enero del año 2003, los datos de los últimos dos años fueron recogidos durante el transcurso de los eventos. Se estudiaron 101 historias clínicas, de las cuales 23 corresponden a pacientes cuyo diagnóstico fue PRNDIA o SGB; 29 a pacientes con diagnóstico de MG; y 49 correspondientes a pacientes con diagnóstico de PTT. De la totalidad de casos existentes se incluyeron en el estudio aquellos casos en los cuales fueron realizados procedimientos de “*Plasmaféresis Terapéutica por Filtrado*” constatándose la realización del procedimiento a 9 pacientes con diagnóstico de PRNDIA o SGB, 10 pacientes con diagnóstico de MG cursando crisis miasténicas y 5 pacientes con diagnóstico de PTT en un estadio crítico de la enfermedad. (Fig. 1), (Fig. 2).

Pacientes con Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Aguda o Síndrome de Guillain Barré (PRNDIA) o (SGB)

Se trataron 9 pacientes con ésta patología; 5 masculinos y 4 femeninos. Los rangos de edades variaron entre 16 años y 58 años de edad. El número de sesiones realizadas varió entre 2 y 5 sesiones. La frecuencia con la que se realizaron fue en 6 casos diarias y en 3 casos día de por medio.

Pacientes con Miastenia Gravis (MG)

En éste caso los pacientes tratados fueron 10; 6 femeninos y 4 masculinos. Los rangos de edades variaron entre 22 y 53 años de edad. El número de sesiones realizadas varió entre 3 y 6 sesiones; y la frecuencia con que se realizaron fue en 7 oportunidades día de por medio, y en las 3 restantes sesiones diarias.

Pacientes con Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)

Los pacientes con éste diagnóstico tratados con plasmaféresis por filtrado fueron 5; 3 masculinos y 2 femeninos. Los rangos de edades de los pacientes variaron entre 40 y 60 años. El número de sesiones realizadas varió entre 4 y 30 sesiones en un caso excepcional. La frecuencia con que se realizaron fue en todas las oportunidades diarias.

Descripción del Procedimiento

Para éste procedimiento es necesaria la inserción de un catéter venoso central de doble lumen, facilitando el acceso venoso a un vaso de gran calibre. Dicho procedimiento tiene como característica la implementación de un sistema de circulación extracorpórea, la cual cuenta en su trayecto con el paso obligado por el filtro separador de plasma. En este punto, el plasma patológico obtenido es descartado

y eliminado, y la sustancia globular continúa su trayecto reinfundiéndose posteriormente al organismo junto con otra/otras sustancias de reemplazo plasmático. (Fig.3) El procedimiento de plasmaféresis realiza así la remoción de los elementos intravasculares simulando la tarea del sistema retículoendotelial del individuo, esto estimula y da como resultado el clearance endógeno de patógenos. La cantidad de procedimientos aplicables a cada patología

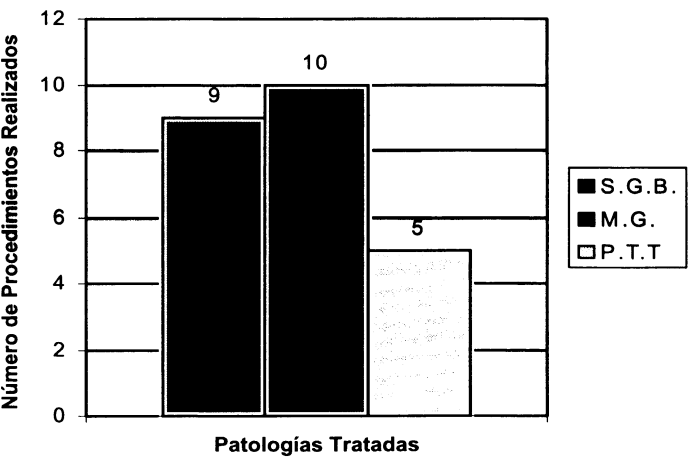


Fig. 1: Total de Pacientes tratados con Plasmaféresis por Filtrado para cada Patología.

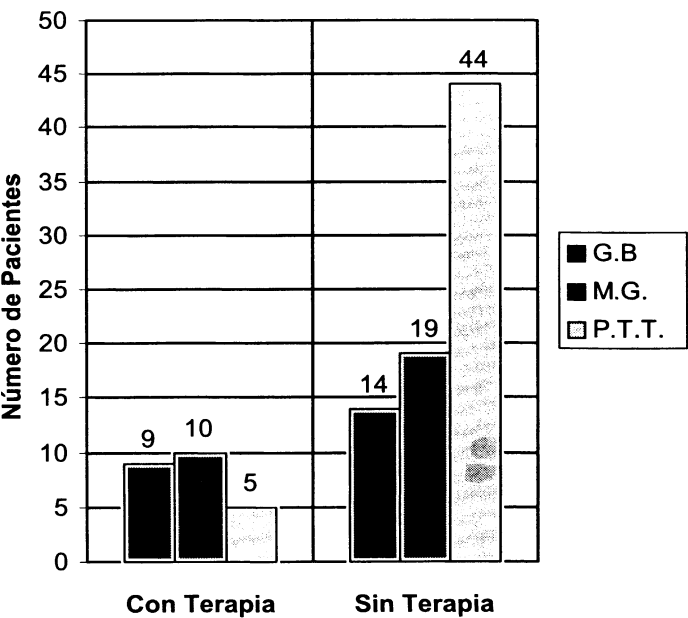


Fig. 2: Relación entre la Frecuencia de aplicación de la Terapia para cada Patología.

varía de acuerdo al estado clínico del paciente y al grado de desarrollo de la enfermedad y la frecuencia de realización puede ser diaria o día de por medio. El tiempo que lleva la realización del procedimiento es de aproximadamente 2 horas 30 minutos con rangos desde 1 hora 30 minutos hasta 3 horas de procedimiento, dependiendo del acceso vascular, la estabilidad hemodinámica del paciente, el hematocrito, el flujo sanguíneo y el flujo plasmático. Con valores óptimos, un flujo sanguíneo de 90 ml/min y un flujo plasmático de 15 ml/min, al cabo de la primer hora obtendremos aproximadamente 900 ml de plasma. Durante todo el procedimiento debe emplearse solución anticoagulante y la Heparina 5000 UI es el anticoagulante elegido, tanto para el paciente como para el circuito. Las soluciones elegidas como reemplazo plasmático son: soluciones coloidales como el Plasma Fresco Congelado (PFC) o Plasma Fresco Congelado Libre de Precipitado (PFCLP), previamente calentado a 37°C, de donante sano y compatible, Albúmina Humana 20–40 %, y/o soluciones cristaloideas como Solución Fisiológica Isotónica (SF) también previamente calentada a 37°C. Realizando la reinfusión a una tasa isovolumétrica a la aféresis plasmática.

Complicaciones y Posibles Reacciones Adversas

Comunes: Parestesias, escalofríos, hipotensión, urticaria, dolor pre-cordial, náuseas, disnea.

Otras menos Comunes: Infección del Catéter, hemorragias, hemólisis, embolismo aéreo, anemias, broncoespasmos, vómitos, tromboembolismo, irritación cardíaca (a causa del

catéter y/o la infusión de citrato directamente a la aurícula derecha)

Categorización de la Plasmaféresis Terapéutica según la Asociación Americana por Aféresis (ASFA) y la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB)^{10,11,12}.

Categoría I: Incluye enfermedades o síndromes en los cuales la aféresis terapéutica es considerada como terapia primaria, usualmente basada en la experiencia y en los ensayos controlados.

Categoría II: Incluye enfermedades sobre las cuales existe suficiente evidencia, las que sugieren la eficacia de la aféresis terapéutica, a menudo como coadyudante.

Categoría III: Incluye enfermedades sobre las cuales no han sido probadas las respuestas al tratamiento, pero existen reportes de casos publicados los cuales avalan su aplicación.

Categoría IV: Incluye enfermedades y síndromes que no han mostrado respuesta clínicamente significativa al procedimiento de aféresis terapéutica.

Tabla 1. Categorización para desordenes Autoinmunes.

Desordenes Autoinmunes	ASFA	AABB
Síndromes Relac. HIV		
Polineuropatía	I	–
Hiperviscosidad	I	–
PTT	I	–
Penfigus Vulgaris	II	II
Enf. De Raynaud	II	–
LES	II	IV
Vasculitis Sistémica	II	II
Artritis Reumatoidea Juv.	III	–
Esclerosis Sist. Progresiva	III	III
Artritis Reumatoidea	III	IV
Psoriasis	IV	IV

Tabla 2. Categorización para desordenes Hemato-Oncológicos.

Desordenes Hemato-Onc.	ASFA	AABB
Trans. MO ABO inc. (rec.)	II	III
Púrpura Post-Transfus.	I	I
Inhib. Fact. Coag.	II	I
Anemia Apl./Apl. de GR.	III	III
Anemia Hemol. Autoim.	III	III
Cáncer No Hematológico	III	–
Enf. Hemol. R.N.	III	III
Trombocitopenia Inmune	III	IV
Refractariedad Plaquetaria	III	III

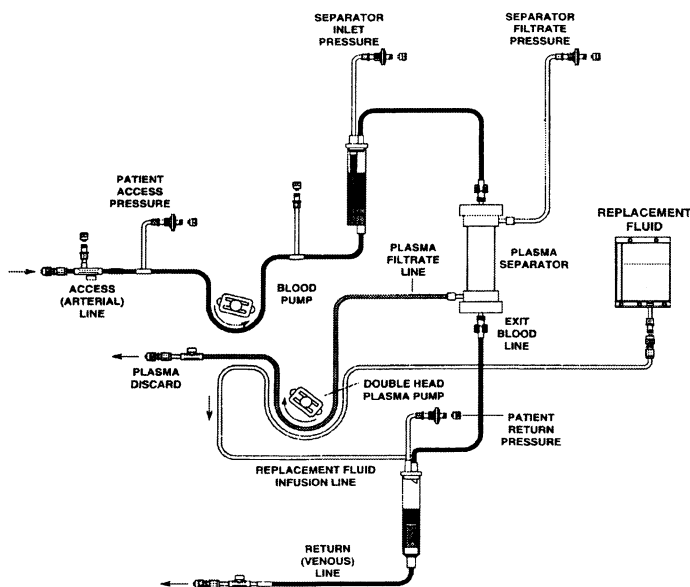


Fig. 3: Circulación Extracorpórea. Nextron Medical Technologies. N.J. U.S.A

Tabla 3. Categorización para desordenes Metabólicos.

Desordenes Metabólicos	ASFA	AABB
Enf. De Refsum	I	I
Hipercolesterolemia Fliar.	II	I
Envenenamiento	II	II
Fallo Hepático Agudo	III	IV
Enf. de Fabry	III	–
Enf. de Graves	III	III

Tabla 4. Categorización para desordenes Neurológicos.

Desordenes Neurológicos	ASFA	AABB
Sind. Guillain Barré	I	I
Polineurop. Desm. Infl. Cr.	I	II
Sind. Mias. Eaton Lambert	I	II
Miastenia Gravis	I	I
Neurop. Perif. Paraprotein.	II	–
Escler. Múlt. Ag/Cr.	III	III
Sind. Paraneoplásicos	III	–
Escler. Lat. Amiotróp.	IV	IV
Desórdenes Psicót/func.	IV	IV
Polimiositis/Dermatomios.	III/IV	IV

Tabla 5. Categorización para desordenes Renales.

Desordenes Renales	ASFA	AABB
Crioglobulinemia	I	I
Sind. De Goodpasture	I	I
PTT	I	I
SUH	II	II
Mieloma y Paraproteinem.	II	–
Glomerulonefr. RE (pauci)	II	II
Rechazo Renal Alogen.	IV	IV

Resultados

De los casos estudiados, obtuvimos los siguientes resultados: Primer Grupo de Pacientes: diagnóstico de PRNDIA o SGB hallamos que, en un estadio crítico de la enfermedad, dentro de una población de pacientes con una mediana de edad de 38 años, aplicando el tratamiento de plasmaféresis por filtrado con una mediana de 4 procedimientos, tanto con una frecuencia diaria o día de por medio, las evidentes mejorías en la condición clínica de los pacientes, como ser mejorías en la cantidad y calidad de los movimientos musculares voluntarios y aquellos comprometidos con las vías respiratorias, se presentaron una vez finalizada la tercer sesión. En cuanto a las reacciones adversas y/o

complicaciones presentadas observamos signos tales como taquicardia, escalofríos, disnea, parestesias bucales y urticarias. En parte causados por 2 episodios de hipotensión y 1 episodio particular de reacción anafiláctica post-procedimiento. Los 2 episodios de hipotensión han sido de fácil resolución mediante la corrección en la velocidad del flujo sanguíneo, cabe destacar que en pacientes con un hematocrito bajo dicho flujo se halla aumentado. El episodio en particular de reacción anafiláctica se vio inmediatamente corregido mediante la administración de dexametasona 8 mg. intra-venosa. Dichas complicaciones fueron atribuidas en los 2 primeros casos a imperfección en la manipulación tecnológica y en el tercer caso ligada al líquido de reemplazo, plasma fresco congelado.

Segundo Grupo de Pacientes: diagnóstico de MG en los cuales fueron realizados procedimientos de plasmaféresis terapéutica tanto post-timectomía como cursando crisis miasténicas, cuya población fue de pacientes con una mediana de edad de 31 años, hallamos que, con una mediana de 3 procedimientos realizados, en su mayoría día de por medio, la mejoría en las condiciones clínicas de los pacientes tratados no siguió un parámetro del que pudiéramos guiarnos como línea general, ya que en más de la mitad de los casos presentados los pacientes, al abandonar la medicación tradicional que mantiene controlada la condición, manifestaron una notable recaída motivo por el cual se debieron realizar nuevas sesiones. Por lo tanto, en éstos casos, el tratamiento de plasmaféresis terapéutica tiene tanto valor como el cumplimiento estricto de la medicación pertinente, lo que dificulta la evaluación del procedimiento individualmente. Pero, basándonos en los conocimientos de la fisiopatología de la enfermedad, podemos decir que la remoción de importantes cantidades de anticuerpos anti-receptores de acetilcolina circulantes en episodios de crisis miasténicas son más que beneficiosos. En éste grupo de pacientes las reacciones adversas y/o complicaciones presentadas han manifestado signos visibles como ser taquicardia y disnea, ambos originados por episodios de hipotensión en 2 oportunidades. Se presentó 1 caso en particular de infección del catéter venoso central de acceso por microorganismos del tipo staphylococcus aureus, por lo que se vieron interrumpidas las sesiones y se implementó la medicación antibiótica, tras lo cual se revirtió el cuadro infeccioso sin más complicaciones. El motivo de las complicaciones presentadas fue, en los 2 primeros casos de hipotensión, las imperfecciones en la manipulación tecnológica y en el tercer caso debido a un foco infeccioso próximo al sitio de inserción del catéter.

Tercer Grupo de Pacientes: diagnóstico de PTT, en presencia de un compromiso clínico crítico en su gran mayoría, observamos primeramente que la mediana de procedimientos obtenidos fue superior, 8 sesiones. Por lo tanto fue notable la necesidad de realización del procedimiento un

mayor número de veces para lograr una mejoría evidente. De la misma manera influyó la frecuencia de realización de los mismos, ya que tanto el recuento plaquetario como los niveles séricos de LDH (láctico- deshidrogenasa), evolucionaron favorablemente solo a raíz de un recambio plasmático intensivo diario. Observamos en la práctica que, con plasmaféresis diarias, el recuento plaquetario aumentó aproximadamente de 30.000 a 50.000 plaquetas, y los niveles séricos de LDH disminuyeron hasta un 50 % de los valores iniciales. Sin embargo, comprobamos que si al comenzar a adquirir valores un tanto prometedores y alentadores pasamos a un esquema de sesiones día de por medio, los niveles obtenidos involucionaron hacia valores aún peores que los iniciales. Dentro de las reacciones adversas y/o complicaciones presentadas observamos en 2 oportunidades signos tales como parestesias bucales y escalofríos, atribuidos a intoxicación por citrato; cabe recordar que los pacientes tratados se encontraban con un esquema intensivo de plasmaféresis. Se presentó en 1 oportunidad un cuadro infeccioso en el sitio de inserción del catéter de acceso por microorganismos del tipo *staphylococcus aureus*, atribuido a la múltiple manipulación del mismo. Cuadro revertido con medicación antibiótica sin más complicaciones.

Discusión

De los resultados obtenidos indicamos que en el caso de la PRNDIA o SGB hallamos oportuno y efectivo el tratamiento diario de plasmaféresis por filtrado, pudiendo cambiar luego de una mediana de 4 sesiones a un esquema día de por medio si es necesario. Obteniendo por sesión realizada 2000 ml. de plasma, por lo que una remoción de 7500 – 8000 ml. de plasma por paciente durante todo el tratamiento hace evidente una mejoría clínica considerable, lo que coincide de la tercera a la cuarta sesión.

Por otro lado, para pacientes con diagnóstico de MG, el tratamiento resulta ser beneficioso a corto plazo, durante episodios de crisis miasténicas y pre / post timentomía, ya que su efectividad está comprobada de ésta manera y se encuentra estrechamente ligada al cumplimiento en la administración de la medicación antimiasténica. Los volúmenes de plasma procesados para lograr la resolución de las crisis son de 6500 ml. No resulta evidente una mejoría en la administración diaria o día de por medio.

En cuanto a pacientes con diagnóstico de PTT la indicación es de un recambio plasmático intensivo diario hasta la estabilización de los niveles séricos de LDH y plaquetas en valores óptimos por mas de 48 hs. (48 – 72 hs.), ya que una interrupción en las sesiones previo a esto involuciona los valores alcanzados a valores aún peores que los iniciales. Los valores plasmáticos extraídos consecuentemente por tratamiento completo son superiores a los extraídos en el tratamiento de las patologías neurológicas, 16000 ml. de plasma.

El tratamiento de plasmaféresis por filtrado involucra reacciones adversas menores, entre las que predomina la hipotensión, seguida por episodios de intoxicación por citrato, reacciones anafilácticas e infección del catéter de acceso, datos mediante los cuales obtenemos un 7,55% de probabilidad de reacciones adversas por sesión y un 33,33% por procedimiento. Los beneficios obtenidos se hallan primeramente en la disminución de las complicaciones presentadas por procedimiento, en comparación con estudios previos en los cuales se halló un porcentaje de reacciones adversas del 42,2%¹³. En cuanto al tipo de reacciones presentadas, también en estudios previos se indica a los episodios de hipotensión como uno de los más frecuentes al igual que nuestra investigación^{14,15}. Nuestros hallazgos demuestran que aún no hemos desarrollado las habilidades necesarias en cuanto al mantenimiento de una tensión uniforme durante el procedimiento de circulación extracorpórea.

La aplicación del procedimiento de plasmaféresis a patologías neurológicas fundamentalmente sigue siendo equivalente a la situación en varios países^{13,16,17,18,19,20}, donde la MG se halla en primer lugar y la PRNDIA o SGB se halla en segundo lugar. Probablemente debido a la mayor prevalencia de una patología sobre la otra.

En cuanto a la frecuencia de las sesiones, nuestros hallazgos se corresponden con numerosos estudios, no así en lo que respecta al volumen procesado para mejorías evidentes, y el número de procedimientos a realizar en cada caso. Ya que encontramos valores relacionados a la terapia de plasmaféresis en los Estados Unidos, para el SGB de 11250 ml. de plasma extraído en un tratamiento promedio de 10 – 14 días, lo que nos da un valor de 937,5 ml de plasma extraído por procedimiento²¹.

En lo que respecta a la MG, nuestros hallazgos son similares a numerosos estudios que indican su efectividad, tanto durante los episodios de crisis como pre / post timentomía. Y su correlación en lo que respecta a efectividad del procedimiento con la medicación pertinente^{4,22,23}.

Acerca de la terapia de plasmaféresis en PTT, nuestra experiencia es semejante a la hallada en la literatura aún en casos en los que se extraen mayor volumen de plasma 3250 ml, durante sesiones mas largas 3 hs²⁴.

Es oportuno destacar que los casos presentados son esporádicos, por lo tanto es necesaria la realización de estudios multicéntricos, creación de Comités de Aféresis y comunicación de resultados.

Conclusiones

La *Plasmaféresis por Filtrado* es un procedimiento sencillo, preciso y muy efectivo como terapia de sostén para enfermedades que presentan una patogenia autoinmune y una condición clínica que tiende a ser comprometida. Los mayores beneficios residen en la accesibilidad para realizar el procedimiento en el lugar en el que se encuentre el paciente

y aquellos referentes a la recuperación evidente del mismo son los más satisfactorios. Las diferencias en el tiempo de evolución de las condiciones clínicas podrían adjudicarse a una peor condición clínica inicial o a una falta de respuesta satisfactoria inmediata a la terapia medicamentosa. Las soluciones de reemplazo utilizadas son muy bien toleradas, debiendo poner cuidado en la velocidad de infusión del PFC, ya que una infusión muy rápida y continua, podría ser la causa de reacciones adversas en el paciente, debido al citrato empleado como conservante de las unidades. Por lo tanto, se aconseja intercalar la infusión de las unidades con la infusión de Albúmina y Solución Fisiológica. Otra ventaja del procedimiento de plasmaféresis por filtrado es que se realiza una anticoagulación con heparina, sin necesidad de utilizar citrato como en los equipos automatizados, por lo tanto no nos vemos en la necesidad de comprometer al la capacidad metabólica del paciente. El procedimiento necesita de la atención exclusiva del Médico Hemoterapeuta y de un asistente, quien deberá monitorizar simultáneamente los signos vitales del paciente, por lo tanto es un procedimiento personalizado que se adapta exclusivamente a las condiciones y necesidades del paciente. Otro de sus beneficios es la gran diferencia económica que representa en comparación con los equipos automatizados y, dada la situación actual de nuestro país es una alternativa más que conveniente. Por lo tanto, ya que la excelencia en medicina se basa en una relación costo/beneficio, nos encontramos en la posición de afirmar que, en base a una revisión bibliográfica exhaustiva, la lectura de numerosos estudios de casos que lo corroboran en la práctica alrededor del mundo, y la experiencia personal, el **Procedimiento de Plasmaféresis por Filtrado es accesible, muy beneficioso** y, si tenemos en cuenta la posibilidad de aplicación de una técnica selectiva también **preciso**. Este procedimiento ya es considerado por consenso y como lo anuncia Huestis una forma de **"cirugía inmunológica"**, donde se realiza la amputación de un componente sanguíneo renovable, causante de la enfermedad. Deseamos que en el futuro dicho procedimiento sea aplicado oportunamente con mayor frecuencia, así también esperamos que nuestro trabajo sienta un precedente para la realización de nuevos estudios clínicos y lograr de ésta manera la actualización constante.

Agradecimientos

Mr. Hun-ichi Hayama (*Asahi Medical Co. U.S.A*), Mr. Hiromasa Komiyama (*Asahi Medical Co. Tokyo. Japan*), Dra. Mabel Valsecia (*Cátedra de Farmacología U.N.N.E.*), Dr. César Bergottini (*Cátedra I de Anatomía Humana. Asociación de Ciencias Morfológicas Corrientes. U.N.N.E.*), Sra. Susana Alegre (*Estadística. Hospital Escuela "J.F. San Martín"*), Sr. Walter Espinola (*Mantenimiento. Hospital Escuela "J.F. de San Martín"*).

Bibliografía

1. Hedon, 1902 (quoted by P.J. Schmidt). *Plasmapheresis History (letter)*. Transfusion. 1967;7:78.
2. Yurevich v.a., Rosenberg N. K. *The washing of blood outside the organism and the survival of red blood corpuscles*. Russki Vrach (Russian Phisician) 1914;14:637–639.
3. Abel J.J., Rountree L.G., Turner B.B. *Plasma Removal with return of corpuscles (plasmapheresis)*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1914;5:625–641.
4. Dau P.C., Lindstrom J.M., Cassel c.k., Dedys e.h., Sher e.e., Spitler L.E. *Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in Myasthenia Gravis*. N. Engl. J. Med. 1977; 297:1134–40.
5. Grifols–Lucas, J.A. *Use of Plasmapheresis in Blood Donors*. Br. Med. J. 1952. 1:854.
6. Sueoka A. *Present Status of Apheresis Technologies: Part 1. Membrane Plasma Separator*. Therapeutic Apheresis. 1997. 1(1):42.
7. Health Technology Case Study 23: The Safety, Efficacy and cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis. Ch.2. *Apheresis: Definitions, Descriptions and Developments*. PRINCETON UNIVERSITY. U.S.A.
8. Smith J.W. *Guest Editorial. Therapeutic Apheresis in the United States: Current Indications and Directions*. Therapeutic Apheresis. 1999. 3(1):1.
9. Smith J.W., Malchesky P., Nosé Y. *Membrane plasmapheresis and the developing technology of plasma therapy*. Clevel. Clin. Q. 1984. 51:135–42.
10. American Society for Apheresis. Standards Committee. *Organizational Guidelines for Therapeutic Apheresis Facilities*. J. Clin. Apheresis. 1996;11:42–5.
11. American Association of Blood Banks. Hemapheresis Committee. *Guidelines for Therapeutic Hemapheresis*. Bethesda, Maryland. 1995. A.A.B.B.
12. Strauss R.G., Ciavarella D., Gilcher R.O., Kasprisin D.O., Kiproff D.D., Klein H.G., McLeod B.C. *An Overview of Current Management*. J. Clin. Apheresis. 1993. 8:189–94.
13. Jiann–Horng Yeh, Hou–Chang Chiu and the Therapeutic Apheresis Registry Group in Taiwan. *Therapeutic Apheresis in Taiwan*. Ther. Apher. 2001. 5(6):513–16.
14. Hou–Chang Chiu, Jiann–Horng Yeh, Wei–Hung Chen. *The eight–year Experience of Plasmapheresis in patients with Neurological Diseases. (Abstract)*. Int. J. Hematology. Supl.II.
15. Jiann–Horng Yeh, Hou–Chang Chiu and the Therapeutic Apheresis Registry Group in Taiwan. *Therapeutic Apheresis in Taiwan*. Ther. Apher. 2001. 5(6):513–16.
16. Shimizu M., Tsuda H., Sanaka T., Ide K. (Survey Subcommittee, Scientific Committee, Japanese Society for Apheresis). *Present Status of therapeutic apheresis in Japan: survey report*. Ther. Apher. 1998. 2:172–81.
17. Schmitt W., Kundt G., Klinkmann H. *Three years with a national apheresis registry*. J.Clin. Apheresis. 1992. 7:58–62.

-
18. Korach J.M., Bussel A., Gajdos P. *The national survey of plasma exchange and therapeutic cytappheresis in France.* Transf. Sci. 1995. 16:363–70.
 19. Malchesky P.S., Skibinski C.I. *Summary of results of 1991 ASFA apheresis survey.* J. Clin. Apheresis. 1993. 8:96–101.
 20. Rock G.A., Herbert C.A. *Canadian Apheresis Study Group. Therapeutic Apheresis in Canada.* J. Clin. Apheresis. 1992. 7:47–8.
 21. Khatri B.O. *Therapeutic Apheresis in Neurological Disorders.* Therapeutic Apheresis. 1999. 3(2):161–71.
 22. Newsom–Davis J., Pinching A.J., Vincent A., Wilson S.G. *Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Investigation by plasma exchange.* Neurology. 1978. 28:266–72.
 23. Newsom–Davis J., Vincent A., Wilson S.G., Ward C.D. *Long term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis.* Lancet 1979. 1:464–8.
 24. Knöbl P., Rintelen C., Kornek G., Wiltshcke C., Kalhs P., Schwarzingier I., Globits S., Staudinger T., Laczika K., Kyrle P., Frass M. *Plasma Exchange for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Critically Ill Patients.* Intensive Care Med. 1997. 23:44–50.