

Usos clínicos de la Plasmaféresis Terapéutica

Paola Aravena R, Milton Larrondo-Lillo.

Resumen

La Plasmaféresis, palabra acuñada por John Jacob Abel en 1914, se refiere a retirar o remover el plasma sanguíneo con devolución del resto de los componentes sanguíneos hacia el donante o paciente.

Aunque en el pasado se utilizaron métodos manuales, solo con la introducción de bolsas de sangre estériles, equipos desechables y el desarrollo de máquinas Separadoras de Células han permitido hoy realizar los procedimientos de Plasmaféresis de manera segura y eficaz.

El objetivo principal de los procedimientos de Plasmaféresis es la remoción del plasma y con ello el retiro del elemento responsable del daño patológico.

Actualmente las máquinas de Plasmaféresis poseen una moderna tecnología computacional (microprocesadores) que permiten programar el

procedimiento completo. Utilizan sensores ópticos para detectar la interfase deseada y proceder a recolectar el hemocomponente.

El gran incremento en las indicaciones clínicas de la plasmaféresis en los últimos 20 años es reflejo del desarrollo de esta nueva tecnología y también se debe a un mejor conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades.

En este artículo se resumen las indicaciones actuales de la Plasmaféresis Terapéutica.

Summary

Plasmapheresis was a term coined by John Jacob Abel in 1914, which means to take away or withdraw plasma and return of the remaining blood components to the donor or patient.

Although manual methods were used in the past, only with the introduction of sterile blood bags, disposable equipment and the development of blood cell separators, plasmapheresis became safe and effective.

The main goal of Plasmapheresis is removal of plasma and with that the substance responsible for the pathogenic process. Current plasmapheresis instruments use microprocessor technology by which the whole procedure can be programmed. These use optical sensors to detect the desired interface and then collect the blood component.

The great growth of clinical indications for plasmapheresis during the past 20 years reflects the development of this new technology and is also due to a better knowledge of the pathophysiology of diseases.

In this article, current clinical indication for therapeutic plasmapheresis are summarized.

Servicio Banco de Sangre.
Hospital Clínico
Universidad de Chile.

Correspondencia:
Dr. Milton Larrondo Lillo.
Banco de Sangre Hospital Clínico
Universidad de Chile.
Santos Dumont 999. Santiago.
E-mail: mlarrend@uchile.cl

Introducción

La Plasmaféresis Terapéutica (PT) o Recambio Plasmático es un procedimiento que utiliza una máquina separadora celular, mediante la cual la sangre total es removida desde un paciente, que separándose en sus componentes, se retira el plasma y se devuelve el resto. Su beneficio se debería a la remoción de elementos patógenos como antígenos, anticuerpos o complejos inmunes, permitiendo una mejoría en el curso de la enfermedad.

El plasma extraído puede reemplazarse por albúmina, cristaloides o coloides.

La PT está limitada a 1-1.5 volúmenes de plasma (40 ml/kg); esto conlleva a una disminución transitoria de las proteínas plasmáticas, fibrinógeno, componentes del complemento e inmunocomplejos que disminuyen en un 75 a 85%, retornando a niveles basales en 3 a 4 días. Las inmunoglobulinas se reducen a un 65%, pero su patrón de recuperación varía según la clase de inmunoglobulina.

La concentraciones de electrolitos, ácido úrico y factor VIII se afectan poco.

La VHS siempre disminuye, reflejando una baja del nivel de fibrinógeno y no necesariamente menor actividad de la enfermedad⁽¹⁾.

Riesgos de la plasmaféresis terapéutica

La PT es un procedimiento razonablemente seguro, pero que no está exento de riesgos (5.5% de los procedimientos), el que ocurre principalmente con reemplazo de plasma fresco congelado⁽²⁾. Estos pueden ser debidos a:

- Instalación de acceso vascular

La mayoría de las veces es necesario instalar una vía venosa central con las complicaciones propias del procedimiento como: punción arterial, neumotórax, hematoma disecante, infección, oclusión o trombosis del catéter⁽¹⁾.

- Efectos del citrato

Los pacientes con función paratiroides normal mantienen la homeostasis del calcio durante el procedi-

miento. Sin embargo, dependiendo de la velocidad de retorno del anticoagulante y capacidad metabólica hepática, se puede generar hipocalcemia, que clínicamente se expresa con parestesia perioral. Menos frecuente es la aparición de calambres, espasmo carpopedal, dolor torácico, náuseas, vómitos, hipotensión, arritmias⁽¹⁾. Se controla rápidamente disminuyendo la velocidad de retorno y aportando Calcio oral o endovenoso si fuese necesario.

- Efectos circulatorios

La hipotensión suele producirse cuando el volumen de sangre extraído sobrepasa el 15% del volumen de sangre total; tiende a ocurrir principalmente en pacientes sometidos a tratamiento antihipertensivo, ancianos, pacientes anémicos y es más frecuente al utilizar máquinas de flujo discontinuo que manejan un mayor volumen extracorpóreo⁽¹⁾. Lo indicado en este tipo de pacientes es iniciar el procedimiento con balance positivo y evitar al máximo la hipovolemia e hipotensión que pueden llevar a suspender el procedimiento.

- Infecciones

El uso de plasma fresco congelado es capaz de transmitir infecciones virales, estimándose un riesgo para VIH de 1 en 913.000 unidades transfundidas y para VHC de 1 en 103.000⁽³⁾. Además, el uso de PT intensiva disminuye los niveles de inmunoglobulinas y factores opsónicos del complemento, lo que puede predisponer a infecciones⁽¹⁾.

- Reacciones alérgicas

El uso de plasma fresco como solución de sustitución del plasma removido se puede asociar con activación de complemento y reacción alérgica como urticaria, edema de mucosa oral o broncoespasmo, que se controlan con antihistamínicos o esteroides⁽¹⁾. Lo indicado es usar albúmina y cristaloides como líquido de sustitución.

Si está indicado usar plasma alogénico como sustitución en paciente con alergia a proteínas plasmáticas

debe ser premedicado con antihistamínicos y/o esteroides previo a la Plasmaféresis.

- Compromiso Respiratorio

Puede haber edema pulmonar por sobrecarga de volumen. Otro riesgo es la injuria pulmonar aguda relacionada a transfusiones, debido a daño alvéolo capilar por sustancias vasoactivas presentes cuando se utiliza plasma⁽¹⁾.

- Alteraciones farmacodinámicas

Pueden disminuir los niveles plasmáticos de drogas. Es necesario analizar la farmacocinética de los medicamentos que recibe el paciente antes de iniciar el procedimiento y utilizar dosis adecuándolas a los requerimientos.

- Mortalidad

Se estima en un rango de 3 en 10.000 procedimientos. Siendo las causas más frecuentes arritmias, paro cardíaco, edema pulmonar⁽¹⁾.

Indicaciones clínicas

La PT es efectiva en el tratamiento de ciertas condiciones, pudiendo clasificarse éstas en 4 categorías, según su eficacia⁽⁴⁾:

- **Categoría Clase I:** considerada estandar y aceptable. Incluye enfermedades en que la PT es considerada terapia de primera línea o complementaria a otros tratamientos. Evidencia de su eficacia proviene de ensayos clínicos controlados o bien diseñados o de la experiencia de muchas publicaciones.

- **Categoría Clase II:** evidencias suficientes consideran su eficacia, pero sólo se utiliza como tratamiento complementario. Existen pocos estudios controlados randomizados.

- **Categoría Clase III:** existen evidencias insuficientes que evalúan su eficacia, hay una relación riesgo beneficio incierta. Incluye enfermedades con reportes anecdoticos sin un consenso adecuado que concluya beneficio. El uso de PT puede ser un esfuerzo excepcional en que la terapia convencional ha fracasado.

Tabla 1

Enfermedades y Clasificación según Categorías.

Enfermedad	Categoría
Púrpura trombocitopénico trombótico.	I
Síndrome de hiperviscosidad.	I
Púrpura trombocitopénico post transfusional.	I
Transplante de Médula Osea	I
ABO Incompatible.	I
Crioglobulinemia.	I
Síndrome de Guillain Barré.	I
Miastenia Gravis.	I
Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica.	I
Síndrome Miasténico de Eaton-Lambert.	I
Hipercolesterolemia homocigota familiar tipo II.	I
Síndrome de Goodpasture.	I
Enfermedad de Refsum.	I
Neuropatía periférica asociada a Gamapatía Monoclonal.	II
Síndrome hemolítico urémico.	II
Glomerulonefritis asociada a ANCA.	II
Vasculitis sistémica.	II
Enfermedad hemolítica del recién nacido.	III
Tormenta tiroidea.	III
Esclerosis múltiple.	III
Esclerosis sistémica progresiva.	III
Anemia hemolítica autoinmune.	III
Polimiositis/dermatomiositis.	III
Esclerosis lateral amiotrófica.	IV
Anemia aplásica.	IV
Artritis reumatoide.	IV

- **Categoría Clase IV:** Estudios controlados no han demostrado eficacia terapéutica.

Las categorías clase I y II constituyen las indicaciones más ampliamente aceptadas e incluyen muchas enfermedades autoinmunes que pueden ser hoy candidatas a tratamiento alternativo con Inmunoglobulina intravenosa (IGIV).

El grupo de aféresis canadiense revisó las indicaciones de PT entre 1980 y 1997, evidenciando un aumento anual en el número de procedimientos y una

modificación en las indicaciones. Siendo en 1997 las cinco indicaciones más frecuentes: púrpura trombocitopenico trombótico, miastenia gravis, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Guillain Barré y macroglobulinemia de Waldenström, lo que representó el 81% de las PT realizadas⁽⁵⁾.

En el Servicio de Banco de Sangre del Hospital Clínico de la Universidad de Chile se registraron, entre 1996 y 1999, 110 procedimientos de PT. Las patologías más frecuentes fueron: Síndrome de Guillain Barré (10 pacientes), Miastenia gravis (4 pacientes), Púrpura trombocitopénico trombótico/ síndrome hemolítico urémico (5 pacientes), Síndrome de hiperviscosidad (3 pacientes), Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (1 paciente).

A continuación se describen las principales patologías en las cuales la PT ha demostrado su eficacia y el fundamento patogénico que justifica la indicación clínica.

Púrpura Trombocitopenico Trombótico

Enfermedad caracterizada por anemia microangiopática, trombopenia, insuficiencia renal, fiebre y compromiso neurológico, que puede estar asociada a infecciones, drogas, embarazo, enfermedad autoinmune y transplante de médula ósea. Existen elementos de daño endotelial, con agregación plaquetaria y oclusión trombótica microvascular diseminada. Además se ha observado aumento en el nivel de multímeros de Factor von Willebrand (FvW), que posiblemente contribuyan a la enfermedad.

Se han planteado numerosas hipótesis, pero aún la causa permanece desconocida.

En la década del 70 se sugiere que la remisión con recambio plasmático usando plasma fresco congelado (PFC), se debe al reemplazo de un factor ausente en el plasma. Estas observaciones condujeron a un amplio uso de recambio plasmático e infusión con PFC⁽⁶⁾.

A principios de los 90, el grupo de aféresis canadiense publica un estudio que compara recambio plasmático versus infusión de plasma, reportando beneficios estadísticamente significativos para el grupo sometido a recambio, expresado en mayor tasa de respuesta (47% vs 25.4%) y sobrevida (96% vs 84.3) al final del primer ciclo. A los seis meses de seguimiento la sobrevida fue de 78.4% vs 62.7%. Estos resultados sugieren que la PT removería un agente presente en el plasma⁽⁷⁾.

Existen pacientes que no logran respuesta con uso de PFC, pero pueden lograrlo con plasma sobrenadante de crioprecipitados (crío) ó plasma sin crío, que carece de multímeros de FvW. El grupo canadiense publica en 1996 un estudio no randomizado, utilizando plasma sin crío en pacientes resistente a PFC y en pacientes sin tratamiento previo, demostrando superioridad con respecto a PFC; la tasa de respuesta en el grupo sin tratamiento previo fue de 75% al día 7 y la sobrevida al mes de 95% versus 45% y 76% respectivamente, en el grupo tratado con PFC⁽⁸⁾.

En 1998 se publican dos reportes que evidencian que en estos enfermos existen anticuerpos que producen una deficiencia relativa de una proteasa que fragmenata al FvW. Títulos altos de estos anticuerpos requieren ser removidos y reemplazar la proteasa con recambio plasmático. Estos resultados pueden ser mejores si la solución de reemplazo no sólo contiene proteasas sino además tiene déficit de FvW como es el plasma sin crío, el que puede ser más efectivo que PFC^(9,10).

Miastenia gravis

Enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos contra el receptor de acetilcolina postsináptico de la unión neuromuscular. Es más frecuente en mujeres, se presenta entre los 20 y 30 años. Su prevalencia es de 0.5 a 14.2 casos por 100.000 personas. Entre un 10 a 15% puede presentar timoma⁽¹¹⁾.

Clínicamente se caracteriza por debilidad y fatigabilidad muscular. Se afectan principalmente los múscu-

los oculares, 70% de los pacientes presentan ptosis y oftalmoparesia. El 85% se presenta con una miastenia gravis generalizada con desarrollo de compromiso orofaríngeo, debilidad proximal de extremidades, un tercio presenta compromiso respiratorio que requiere ventilación mecánica.

En 1976 se describe por primera vez a la PT como forma de tratamiento en pacientes que no responden a tratamiento convencional, sugiriendo que un factor humorar era el causante de esta enfermedad⁽¹²⁾. Se demuestra una estrecha correlación entre la mejoría clínica y la disminución de los niveles de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina.

En la década del 80 se concluye que la PT es útil en el tratamiento de estos pacientes antes de la timectomía y en el período postoperatorio precoz y puede disminuir la recurrencia de síntomas durante la iniciación del tratamiento inmunosupresor⁽¹³⁾.

En 1997 se publica un estudio randomizado que compara el uso de IGIV con PT, sin encontrar diferencias significativas, pero se establece como una alternativa al tratamiento durante la fase aguda de la enfermedad⁽¹⁴⁾.

Está indicada la PT en crisis de miastenia gravis, período postoperatorio de timectomía, enfermedad severa que requiera inicio de tratamiento inmunosupresor. Deben realizarse 5 a 6 PT día por medio, lo que produce una disminución temporal del título de anticuerpos. Si no se combina con tratamiento inmunosupresor (prednisona, azatioprina o ciclofosfamida) puede volver a estimularse la producción de autoanticuerpos y deteriorar la condición clínica del paciente. El fluido de reemplazo recomendado es albúmina al 5%⁽¹⁵⁾.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

Enfermedad de etiología desconocida; se ha involucrado como mecanismo patogénico una disfunción inmune humorar o celular.

Se caracteriza por un comienzo insidioso, de curso progresivo o intermitente; existe una desmielinización segmentaria de los nervios periféricos, disminución de la conducción nerviosa y aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo.

Desde principios de los 80 se han reportado evidencias que muestran beneficios de PT. En 1994, un estudio demuestra similar respuesta clínica tanto en PT como IGIV⁽¹⁶⁾. Ambas formas de tratamiento se consideran agentes de inducción, que debe ser mantenido con tratamiento inmunosupresor a largo plazo.

La elección del tratamiento debe evaluarse según costo, efectos secundarios a largo plazo, edad, severidad de la enfermedad y patologías concomitantes. Si existe contraindicación para tratamiento esteroidal, es preferible IGIV por su fácil administración, reservándose la PT para casos en que la terapia con IGIV es ineficaz⁽¹⁷⁾.

Síndrome de Guillain Barre

Enfermedad autoinmune caracterizada por una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, con presencia de anticuerpos (85%) contra la mielina o células de Schwann del nervio periférico. Puede presentarse a cualquier edad, siendo más frecuente en el adulto joven. La incidencia anual es de 1.3 a 1.9 por 100.000 personas. La mayoría tiene antecedentes de cuadro respiratorio alto o diarrea de 1 a 3 semanas previo al inicio de la sintomatología⁽¹⁸⁾.

Clínicamente se caracteriza por debilidad simétrica de extremidades, rápidamente progresiva, generalmente ascendente desde piernas a brazos, hiporreflexia o arreflexia y mínima pérdida de la sensibilidad. Puede existir compromiso de pares craneanos como parálisis facial y compromiso de músculos respiratorios que puede requerir ventilación mecánica (10 a 15%). Puede presentar disfunción autonómica manifestada por arritmias, hipotensión, hipertensión, ileo paralítico. El estudio de líquido cefalorraquídeo

revela aumento de proteínas sin pleocitosis. (Disociación albúmina-citológica).

Muchos pacientes se recuperan espontáneamente, pero 1 de cada 6 puede presentar limitación en la marcha, compromiso respiratorio que requiere ventilación mecánica dentro de los primeros 18 días. La mortalidad global es entre 3 a 8% ⁽¹⁹⁾.

En 1985 se establece la PT como tratamiento convencional, tras la publicación de un estudio que compara pacientes sometidos a tratamiento con PT (n=122) en los primeros 14 días de inicio del cuadro clínico y pacientes sometidos a terapia convencional (n = 123). Se demostró mejoría, estadísticamente significativa, a las 4 semanas para el grupo sometido a PT ⁽²⁰⁾. Posteriormente, un estudio francés recomienda que pacientes con síntomas moderados pueden recibir 2 PT y con síntomas severos 4 ó 5 PT⁽²¹⁾.

En 1992 y 1997, se publican dos estudios que comparan PT con IGIV, demostrando que IGIV es igual de eficaz, con un costo similar ^(22,23).

Se recomienda iniciar PT lo más precoz posible; su beneficio es indiscutible cuando se inicia dentro de los primeros 10 días de iniciado el cuadro, programando un recambio total de 200 ml/k de plasma en 5 sesiones en días alternos. Si no hay respuesta es poco probable que ayude. El plasma removido debe reponerse con albúmina al 5%. Como alternativa puede usarse IGIV. La dosis recomendada es 400 mg/k/día por 5 días. Puede preferirse en pacientes con malos accesos venosos, paciente con sepsis, pacientes inmunocomprometidos, o los que presentan disfunción autonómica severa o inestabilidad hemodinámica.

La mayoría se recupera en semanas a meses, pero puede tardar hasta dos años. La recaída se observa en 10% de los pacientes, tanto en tratados con PT o IGIV. Los factores de mal pronóstico son edad mayor de 60 años, tetraparesia precoz (antes de los 7 días), necesidad de ventilación mecánica, amplitud motora distal menor de 20% del valor normal ⁽¹⁹⁾.

Macroglobulinemia de Waldenström

Enfermedad de células plasmáticas en que existe un aumento monoclonal de IgM. Es poco frecuente, correspondiendo al 2% de las enfermedades hematológicas malignas. La incidencia en el hombre es 0.61 por 100.000 y en mujeres 0.25 por 100.000. Se presenta con mayor frecuencia entre los 60 y 70 años.

Síntomas precoces son baja de peso, debilidad, tendencia hemorrágica. Al progresar la enfermedad aparecen adenopatías, hepatosplenomegalia. Eventualmente, otros tejidos pueden ser invadidos por infiltrado linfoplasmocitoide, como pulmones, riñones, sistema nervioso central. La mitad de los pacientes tiene manifestaciones clínicas relacionadas con las propiedades físico químicas de la macroglobulina, como es el síndrome de hiperviscosidad, diátesis hemorrágica, crioglobulinemia.

Las manifestaciones del síndrome de hiperviscosidad constituyen una emergencia médica; sus síntomas se deben a un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo y generalmente ocurre cuando supera valores mayores a 4 (normal 1.8). Se puede reconocer por manifestaciones neurológicas: cefalea, mareos, vértigo, compromiso de conciencia, convulsiones, disminución de la agudeza visual. En examen de fondo de ojo puede verse edema de papila, exudados, hemorragia, dilatación de venas retinianas. Manifestaciones hematológicas: púrpura, hemorragia digestiva, epistaxis y manifestaciones como insuficiencia cardíaca ⁽²⁴⁾.

En la década del 60 se registran las primeras evidencias de que el recambio plasmático es útil en el tratamiento de la hiperviscosidad, existiendo estrecha correlación entre el nivel de macroglobulinemia y la disminución post PT con el alivio de los síntomas ⁽²⁵⁾. Por otra parte, existe un grupo de pacientes resistentes al tratamiento citotóxico, que se someten a PT en forma exitosa ⁽²⁶⁾.

Todas las manifestaciones de hiperviscosidad responden a PT. La efectividad se debe a que el 80% de la

IgM está en el espacio intravascular y cada vez que aumenta su concentración, aumenta la viscosidad. Pequeñas disminuciones en el nivel de IgM (15-20%) pueden disminuir la viscosidad en un 50%. Una vez controlados los síntomas, debe repetirse la PT porque su efecto es temporal y puede activar la producción monoclonal de IgM.

Sólo el tratamiento definitivo de la enfermedad previene la recurrencia del síndrome de hiperviscosidad, por lo que el tratamiento quimioterápico debe instituirse tan pronto como el diagnóstico de Waldenström se confirma.

Referencias

1. *Hemapheresis.*
American Association of Blood Banks Technical Manual 12th. Edition, 1996: 122-33.
2. *McLeod B. C, Sniecinski I, Ciavarella D, et al.*
Frecuency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. Transfusion 1999; 39: 282-88.
3. *Leblond P F, Rock G, Herbert CA, and Members of CAG.*
The use of plasma as replacement fluid in plasma exchange. Transfusion 1998; 38: 834-8.
4. *Strauss RG, Ciavarella D, Gilcher RO et al.*
An overview of current management. J Clinical Apheresis 1993; 8: 189-94.
5. *Clark WF, Rock GA, Buskard et al.*
Therapeutic Plasma Exchange: An Update from Canadian Apheresis Group. Ann Intern Med 1999; 131: 453-62.
6. *Byrnes JJ, Khurana M.*
Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. N England J Med 1977; 29: 1386- 9.
7. *Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al.*
Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med 1991; 325: 393-7.
8. *Rock G, Shumak KH, Sutton DM, Buskard NA, Nair RC.*
Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of Canadian Apheresis Group. Br J Haemato. 1996; 94: 383-6.
9. *Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, et al.*
Von Willebrand factor- cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 1998; 339: 1578-84.
10. *Tsai HM, Lian EC.*
Antibodies to Von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1998; 339: 1585-94.
11. *Bella Isabelita, Chad David A.*
Neuromuscular disorders and acute respiratory failure. Neurologic Clinics of NA 1998; 16 (2): 409-14.

12. Pinching AJ, Peters DK.
Remission of myasthenia gravis following plasma exchange.
Lancet 1976; 2: 1373-6.
13. The use of plasmapheresis for neurological disorders.
National Institute of Health Consensus Development Conference. *Transfus Med Rev* 1988; 2: 48-53.
14. Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al.
Clinical trial of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997; 41: 789-96.
15. Khatri BO, Dan PC.
Plasma exchange in neurological disorders. Principles of transfusion medicine 1991. Rossi- Simon- Moss. Cap 60.
16. Dick PJ, Lichy WJ, Ktratz KM, et al.
A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.
Ann Neurolog 1994; 36: 838-45.
17. Dalakas MC.
Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med* 1997; 126: 723-4.
18. Hahn AF.
Guillain Barre syndrome. *Lancet* 1998; 352: 635-41.
19. Bella Isabellita, Chaid David A,
Neuromuscular disorders and acute respiratory failure.
Neurologic Clinics of NA 1998; 16 (2): 400-9.
20. Plasmapheresis and acute Guillain Barre syndrome.
The Guillain Barre Syndrome Study Group. *Neurology* 1985; 35: 1096-104.
21. The French cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain Barre syndrome.
Appropiate number of plasma exchanges in Guillain Barre syndrome. *Ann Neurolog* 1997; 41: 298-306.
22. Van der Meché FG, Schmitz PI.
A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain Barre syndrome. Dutch Guillain Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123-9.
23. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain Barre syndrome Trial Group.
Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin and combined treatments in Guillain Barre syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225-30.
24. Foster J. Waldenström Macroglobulinemia.
Wintrobe 10 th edition, 1999: 2681-9.
25. Scwab PJ, Fahey JL.
The treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N Engl J Med* 1960; 263: 574-9.
26. Buskard NA, Galton DA, Goldman JM, Kohner EM, et al.
Plasma exchange in the long term management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Can Med Assoc J* 1977; 177: 135-7.