

Uso de plasmaféresis en unidades de pacientes críticos

Carlos Benítez G^a, Max Andresen¹, Gonzalo Fariás G^b,
Carmen Castillo S^a, Mauricio Henríquez V^a, Jaime Pereira².

Indications, adverse effects and results of plasmapheresis in critical care patients

Background: Plasmapheresis is a therapeutic alternative for diseases in which a "humoral factor" has pathogenetic relevance. However it is not devoid of adverse effects. **Aim:** To review the indications, number of procedures, morbidity and clinical evolution of plasmapheresis in critical patients. **Patients and Methods:** A retrospective and descriptive study in four intensive care units of an University hospital. The severity of patients was evaluated with APACHE II and SOFA scores. **Results:** Twenty patients were studied. The most common indications of plasmapheresis were thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in 50% of subjects and small vessel vasculitides in 30%. The number of procedures per patient oscillated between 2 and 14 (mean: 7.1 ± 3.3). The registered adverse effects were hypocalcemia in 50% of patients, hypotension in 42.1%, coagulopathy in 35%, hypokalemia in 29%, rash in 20%, procedure related infections in 18% and fever in 10%. There was a significant decrease of $17 \pm 28\%$ in prothrombin time, after the procedures. Seventy five percent of patients had a favorable evolution. Global mortality rate was 15%. All deaths occurred in patients with TTP and were attributed to the progression of the disease. No death was attributed to the procedure. The initial APACHE II and SOFA scores were 12.4 ± 8.4 and 5.3 ± 2.9 , respectively. Both scores decreased after the procedure. Among other therapeutic measures, 15% of the patients received immunosuppressant treatment, 27% were dialyzed and 32% were mechanically ventilated. **Conclusions:** The most common indication of plasmapheresis was TTP. Adverse effects were frequent, however there was no procedure related mortality. The global mortality rate was 15% and all deaths occurred in patients with TTP (Rev Méd Chile 2005; 133: 1441-48).
(Key Words: Plasmapheresis; Purpura, thrombocytopenic; Vasculitis)

Recibido el 5 de octubre, 2004. Aceptado el 27 de julio, 2005.

¹Unidad de Cuidados Intensivos, Programa de Medicina Intensiva, ²Departamento de Hematología, Hospital Clínico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile

^aResidente del programa de Medicina Interna de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

^bInterno de séptimo año de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a: Dr. Max Andresen H. Msc. Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta #367 segundo piso.
E mail: andresen@med.puc.cl

Con distintos grados de evidencia, la plasmaféresis ha sido empleada en la terapia de variadas patologías, siendo especialmente utilizada en las áreas reumatológica, hematológica y neurológica¹.

La plasmaféresis fue descrita inicialmente en 1914 por Abel y cols², quienes acuñaron el término a partir del griego *apairesos* (tomar por la fuerza). Durante este procedimiento se realiza una separación del plasma y los elementos figurados de la sangre, ya sea por centrifugación o el uso de membranas. Se extrae de esta manera el «factor humoral» que ocasiona la enfermedad, siendo reemplazado el volumen retirado por plasma o albúmina, según lo requiera la patología y situación específica del paciente. La extracción de un volumen de plasma remueve aproximadamente 65% del componente intravascular³.

Se han descrito varios posibles mecanismos de acción. Así, en el caso de las microangiopatías trombóticas, tendría un rol fundamental la remoción de un autoanticuerpo tipo IgG, el cual inhibe la actividad de la metaloproteinasa ADAMTS-13, enzima que actuando sobre el factor von Willebrand, reduce el tamaño de los multímeros de muy alto peso molecular que promueven la adhesión y agregación plaquetarias en la pared vascular. En otros pacientes, su efecto estaría dado por la extracción de anticuerpos IgG, que impedirían una adecuada localización de ADAMTS-13 sobre la superficie endotelial⁴.

En las patologías reumatológicas su efecto benéfico estaría dado por la remoción de factores circulantes probablemente patogénicos, refuerzo de la inmunorregulación y mejoría de la función del sistema retículo-endotelial, como también una posible influencia sobre subpoblaciones de células T, a través de la remoción de algunos factores circulantes⁵.

En general, no se conoce la información respecto de la distribución de los factores patogénicos en los compartimentos intra y extravascular, tasas de síntesis y cinética y, al no realizarse mediciones rutinarias de los factores a remover, tanto el número de procedimientos, su frecuencia y el volumen a intercambiar, dependerán de la enfermedad a tratar y de la respuesta individual de cada paciente.

Se han descrito diversos efectos adversos con el uso de este procedimiento. Los más frecuentes son: parestesias (inducidas por hipocalcemia pro-

ducida por citrato), calambres y urticaria⁶. Otros se relacionan con cambios en la volemia, alteraciones electrolíticas, de coagulación, infecciones e incluso mortalidad (hasta 0,05%)⁷. Globalmente, la tasa de efectos adversos en las series más importantes descritas oscila entre 4,3 y 9,7%⁷⁻⁹.

El objetivo del presente estudio fue comunicar nuestra experiencia con el uso de este procedimiento en pacientes críticos, considerando la escasez de datos a nivel nacional, con énfasis en aspectos clínicos relevantes como: número de procedimientos requeridos por paciente, indicación, características de los pacientes tratados y efectos adversos atribuibles al procedimiento registrado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron retrospectivamente las características de los pacientes sometidos a plasmaféresis en 4 unidades de pacientes críticos del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre enero de 2001 y mayo de 2003, consignando: indicación de plasmaféresis, número de procedimientos, efectos adversos, parámetros bioquímicos y evolución clínica, evaluada mediante los puntajes de APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)^{10,11}, medidos previo (inmediatamente antes de iniciar la plasmaféresis), durante (luego de, al menos, 48 h de iniciada la plasmaféresis) y posterior (determinado hasta 96 h luego de finalizado el curso de plasmaféresis) al procedimiento.

Se consignó, de manera dirigida, la presencia de complicaciones como: hipocalcemia, hipotensión, hipokalemia, infecciones en relación al procedimiento, complicaciones mecánicas e infecciosas de la instalación del catéter venoso central y alteraciones de la coagulación.

Se cuantificó el número y tipo de hemoderivados recibidos por los pacientes, excluyendo los utilizados como reposición de volumen durante el procedimiento; el uso de terapias depurativas (hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración), requerimiento de ventilación mecánica, uso de antibióticos y drogas vasoactivas.

Se definió como evolución favorable aquella en la cual podía identificarse una mejoría tanto de

parámetros clínicos como de laboratorio, según fuere atingente a la patología que motivó el uso de plasmaféresis. Se definió como desfavorable aquella evolución en la cual no se logró comprobar una mejoría de parámetros clínicos o de laboratorio en relación al uso de la técnica, debiendo recurrirse a terapias alternativas o netamente de sostén.

Se contabilizó el número total de pacientes fallecidos en relación al evento que motivó el uso de plasmaféresis.

Procedimiento de plasmaféresis. Se empleó un dispositivo modelo COBE spectra, el cual utiliza una cámara de separación de flujo continuo de dos etapas. Para realizar las plasmaféresis se instalaron catéteres venosos centrales de hemodiálisis de doble lumen por vía yugular o femoral. Los procedimientos fueron programados para remover una volemia de plasma por procedimiento (aproximadamente 40 cc/kg), la cual fue repuesta con plasma fresco congelado (PFC) o soluciones de albúmina al 5% según el caso. Las soluciones de albúmina se infundieron a una velocidad de entre 80 y 90 cc/min y el PFC a velocidades de 45-60 cc/min. La concentración de citrato de cada unidad de PFC fue de 0,83 gr/100 cc. No se administraron soluciones de calcio profilácticas en forma sistemática, éstas se utilizaron si el paciente presentaba al menos un episodio de hipocalcemia sintomática.

Estadística. Los datos fueron analizados con el programa computacional SPSS 10.0.

La comparación entre variables se realizó mediante test t de Student para muestras pareadas y análisis de la varianza para mediciones repetidas y test de comparaciones múltiples de Bonferroni, definiendo como significativo un valor p menor de 0,05.

RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes (11 mujeres), la edad promedio fue de 48,7±17,9 años (rango 15 a 80 años), en quienes se realizaron 141 procedimientos (promedio: 7,1±3,3 procedimientos; rango: 2 a 14), con hospitalizaciones de 27,3±19,6 días de duración en promedio (6 a 59 días). Las caracterís-

ticas generales y la evolución de cada uno de los pacientes estudiados se aprecian en la Tabla 1. Destaca en la comorbilidad asociada, la frecuente presencia de enfermedades reumatológicas (30% de los casos): artritis reactiva (1), enfermedad de Wegener (1), hemorragia alveolar previa (1), artritis reumatoidea juvenil (1), síndrome de Sjögren (1), artritis seronegativa (1), hipertensión arterial (HTA) (20%) y cáncer (cáncer de mama, linfoma no Hodgkin intestinal y cáncer metastásico) (15%).

En relación a las indicaciones de la plasmaféresis, la más frecuente fue púrpura trombocitopénico trombótico (PTT) (45% de los casos) y vasculitis de vaso pequeño (30%), estos últimos casos en el contexto de lupus eritematoso sistémico (LES) en 2 casos, granulomatosis de Wegener en 2 casos, poliangéitís microscópica en 1 caso y un síndrome antifosfolípido (SAF) (Tabla 2).

El volumen extraído fue repuesto con plasma fresco congelado (PFC) en los casos de PTT (41,8% de las aféresis) y con albúmina en el resto de los casos. Algunos de los pacientes analizados recibieron tanto PFC como albúmina, lo cual se explicó por 2 situaciones: 1) desarrollo de coagulopatía con el aporte exclusivo de albúmina y 2) la no disponibilidad de una cantidad de suficiente PFC para realizar la reposición en 1 caso. Sin considerar el PFC utilizado durante el procedimiento, otros hemoderivados empleados se detallan en la Tabla 3.

Los pacientes analizados fueron de alta complejidad, lo cual se aprecia por el número importante que requirieron drogas vasoactivas (28%), ventilación mecánica (31%) o procedimientos de depuración renal (26%). Además, 80% de los pacientes recibió tratamiento antimicrobiano y otro 80% recibió inmunosupresores (esteroides y citotóxicos) (Tabla 4).

Dos tercios de los pacientes estudiados presentaron eventos adversos, tanto clínicos como de laboratorio, atribuibles a la plasmaféresis, sin repercusión significativa en su evolución. En relación a la naturaleza y frecuencia de las complicaciones registradas, éstas se detallan en la Tabla 5. Entre las complicaciones frecuentes, destacan hipotensión y desarrollo de coagulopatía. En relación a esta última, se observó una disminución de 16,8±27,8% en el promedio de tiempos de protrombina medidos antes y durante de los procedimientos. Los

Tabla 1. Características generales y evolución de los pacientes

Paciente	Edad	Sexo	Antecedentes	Indicación	Procedimientos	APACHE II máximo	SOFA máximo	Evolución
1	58	fem	TIA antiguo	PTT	No	8	3	F
2	30	masc	Artritis reactiva	Enf. Wegener	No	15	4	F
3	50	masc	Nefropatía por urato	PTT	No	35	12	fallece (hemorragia)
4	59	masc	Cáncer metastásico	PTT	No	14	10	DF
5	37	masc	Tabaquismo crónico	PTT	VMI	18	13	fallece (FOM)
6	80	fem	no	PTT	VMI, HF	31	14	fallece (FOM)
7	44	fem	no	Poliarteriopatía desmielinizante	No	8	0	F
8	44	fem	inflamatoria crónica Enf. Wegener polineuropatía sensitiva	Enf. Wegener	VMI, HF, HD	22	9	DF
9	43	fem	no	PTT	No	7	5	F
10	64	masc	Insuficiencia renal crónica HTA, hemorragia alveolar previa	Vasculitis, sind. riñón-pulmón LES, hemorragia alveolar, comp	Hemodálisis	25	10	F
11	34	fem	Aspergilosis pulmonar invasiva, HTA	pericardico PTT	VMI	16	6	F
12	15	masc	no	LES, hemorragia alveolar	No	10	5	F
13	16	fem	sind. Antifosfolípidos, artritis reumatoide juvenil, neumonía por CMV, encefalopatía hipertensiva	LES, hemorragia alveolar	VMI	18	9	F
14	63	fem	HTA, síndrome de Sjögren	Vasculitis, hemorragia alveolar	No	9	8	F
15	50	masc	DM tipo 2	Sind. de Guillain-Barre	No	3	3	F
16	73	masc	Enfermedad coronaria	Microangiopatía trombótica	HD	21	9	F
17	57	fem	Cáncer de mama, neumonitis actínica	Anemia hemolítica por anticuerpos En frío, neumonía por micoplasma	No	9	14	F
18	73	masc	Enfermedad coronaria, HTA	PTT	HD	25	9	F
19	33	fem	Embolia pulmonar, insuficiencia renal aguda, HTA, artritis seronegativa	Sind. antifosfolípidos, Sind. riñón- pulmón	VMI	6	3	F
20	50	fem	macroglbulinemia Waldstrom	hipervisocidad	No	15	4	F

VMI: Ventilación mecánica; HF: Hemofiltración; HD: Hemodálisis; DF: Desfavorable; F: Favorable.

Tabla 2. Indicaciones para la realización de plasmaféresis

Patología	Número de casos	%
PTT o microangiopatía	9	45
Vasculitis vaso pequeño	6	30
Síndrome antifosfolípidos	1	5
Síndrome de hiperviscosidad	1	5
Síndrome de Guillain Barré	1	5
Anemia hemolítica	1	5
Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica	1	5

PTT: púrpura trombocitopénico trombótico.

Tabla 3. Utilización de hemoderivados por los pacientes, sin considerar los utilizados durante el procedimiento de plasmaféresis

	Nº unidades (promedio)	DS
Glóbulos rojos	7,33	5,15
Plaquetas	8,93	13,87
Plasma	1,33	2,35
Crioprecipitado	1,27	4,91
Cualquier tipo de hemoderivado	18,87	22,56

U: unidades de hemoderivados, DS: desviación estándar de la media

Tabla 4. Utilización de terapias coadyuvantes (A) y evolución de los pacientes (B)

	N	%
(A) Terapia inmunosupresora	16	80
Antibióticos	16	80
Drogas vasoactivas	5	27,8
Procedimiento dialítico	5	26,3
Ventilación mecánica	6	31,6
(B) Complicaciones de la plasmaféresis (totales)	13	65
Evolución favorable	15	75
Evolución desfavorable	2	10
Fallecidos	3	15

Tabla 5. Complicaciones en relación a los procedimientos de aféresis, expresados como porcentaje de los pacientes tratados y como porcentaje del número total de procedimientos realizados

	n	Pacientes (%)	Procedimientos (%)
Hipocalcemias sintomáticas	2	10	1,42
Hipocalcemias totales	11	55	7,8
Hipotensión	8	40	5,67
Coagulopatías	7	35	4,96
Infecciones	5	25	3,55
Hipokalemia	5	25	3,55
Fiebre	2	10	1,42
Depresión respiratoria	2	10	1,42
Eritema	4	20	2,84
Infeción del catéter	1	5	0,71

episodios de hipotensión fueron siempre manejados con aporte de volumen y suspensión transitoria del procedimiento con éxito universal y, por otro lado, no se registraron sangrados atribuibles al deterioro de las pruebas de coagulación, posiblemente por una pesquisa precoz y la administración de hemoderivados cada vez que se estimó necesario. Si bien la presencia de hipocalcemia fue frecuente, ocurriendo en 55% de los pacientes y 7,8% de los procedimientos, el desarrollo de síntomas asociados ocurrió sólo en 10% de los pacientes (1,4% de todos los procedimientos). En relación a la incidencia de infecciones, éstas se registraron en 5 pacientes. Enumerados por paciente, los eventos infecciosos fueron: 1) neumonía intrahospitalaria sin agente identificado, 2) colecistitis aguda, 3) aspergilosis pulmonar y neumonía por *Pseudomona aeruginosa*, 4) infección urinaria por *Enterococo faecium*, 5) neumonía asociada a ventilación mecánica, sin agente identificado. El primero de los pacientes descritos falleció durante el evento infeccioso, esto ocurrió en concomitancia con el desarrollo de hemorragias cerebrales múltiples, en el contexto de una trombopenia severa

secundaria a púrpura trombocitopénico trombótico que fue el evento final que desencadenó su fallecimiento. Todos los pacientes que presentaron eventos infecciosos habían recibido terapia inmunosupresora como parte del manejo de su enfermedad de base.

No hubo diferencia en la frecuencia de complicaciones al analizar según indicación de plasmaféresis. No obstante, al analizar la frecuencia de complicaciones según tramos de edad (15-39, 40-49, 50-55, 56-60 y mayores de 60 años), en mayores de 40 años fue mayor la incidencia de hipotensión ($p=0,042$) y en mayores de 50 años hubo una mayor incidencia de eritema ($p=0,026$), cabe destacar que esta última complicación se presentó sólo en pacientes que utilizaron plasma en el procedimiento y fue manejado con la suspensión transitoria de éste y la administración de antihistamínicos.

Los puntajes de gravedad y disfunción de órganos utilizados (APACHE II y SOFA), evaluados durante y posterior al procedimiento, cayeron en forma significativa al finalizar la terapia ($p < 0,002$) Figura 1.

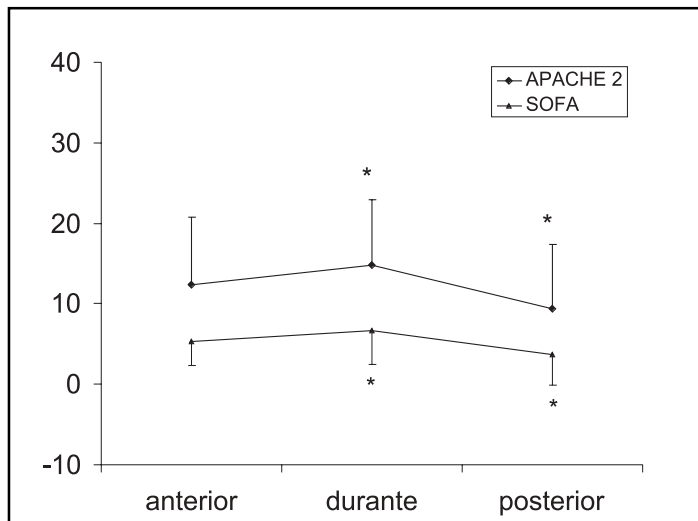


Figura 1. Evolución de los puntajes en los índices APACHE 2 y SOFA presentados como promedio de puntaje de los pacientes y desviación estándar previo a la realización de plasmaféresis, durante la realización de los procedimientos y con posterioridad a ellos. Los valores de APACHE II y SOFA corresponden respectivamente a 12,42 ± 8,37 y 5,3 ± 2,92 previo al procedimiento, 14,73 ± 8,17 y 6,65 ± 4,12 durante el período en que se realizaron las plasmaféresis y 9,41 ± 8,01 y 3,73 ± 3,80 tras el término de ellas.

*: $p = 0,02$ ($p < 0,05$) por análisis de Bonferroni.

El 75% de los pacientes estudiados tuvo una evolución favorable y 25% tuvo una evolución calificada como desfavorable o tórpida. El 15% de nuestros pacientes fallecieron. Ninguna muerte fue atribuible al procedimiento, sino más bien debido a la severidad de la enfermedad de base y sus complicaciones.

DISCUSIÓN

La plasmaféresis es un procedimiento que actualmente tiene diversas indicaciones^{1,5}. En la decisión de su empleo debe considerarse la utilidad de otras terapias existentes, la evaluación activa de la respuesta esperada, costos y riesgos que implica el uso de un procedimiento de aféresis. Así, en pacientes con afecciones graves, en las que algún factor humoral juega un papel preponderante, se ha validado el uso de esta terapia^{1,5}. En las últimas décadas, se ha perfeccionado la técnica de la plasmaféresis, lo que sumado al conocimiento de las principales complicaciones ha permitido en la práctica clínica minimizar y prevenir los riesgos que implica su utilización⁶⁻⁹.

Las indicaciones de plasmaféresis aquí comunicadas, correspondieron principalmente a microangiopatías o a enfermedades reumatológicas graves, que no respondieron a terapia inmunomoduladora. El escaso uso de plasmaféresis en pacientes con enfermedad de Guillain-Barré, se explica por la preferencia que damos localmente al uso de terapia con inmunoglobulina, reservando la plasmaféresis para los pacientes que no responden a dicho tratamiento (un paciente en nuestra serie), esta conducta se basa en la evidencia disponible al respecto^{12,11}. Vale la pena notar la marcada diferencia en las indicaciones de plasmaféresis entre nuestra serie y la de Mokrzycki⁷ (una de las más importantes recientemente descritas), en cuyo estudio fueron: polineuropatía desmielinizante crónica (24%), miastenia gravis (16%) y complicaciones asociadas a lupus eritematoso sistémico (16%), mientras existió una baja representación de las patologías más frecuentemente descritas en nuestra experiencia: PTT (4%) y vasculitis de pequeño vaso (6%). En nuestra serie, estas últimas se presentan en 45% y 30% de los casos, respectivamente. La diferencia anterior puede explicarse por diferencias en las poblacio-

nes analizadas, correspondiendo los nuestros a pacientes hospitalizados exclusivamente en unidades de paciente crítico, lo que hace esperable encontrar estas diferencias epidemiológicas.

En cuanto al desarrollo de complicaciones, aun cuando éstas se presentaron en un porcentaje considerable de pacientes (65%), la mayor parte de las veces se trató de hallazgos de laboratorio sin traducción clínica, tales como hipocalcemia leve o trastornos subclínicos de la coagulación. La gravedad, comorbilidades y monitoreo riguroso dan cuenta de lo anterior, por lo cual es razonable promover el control estricto de estos pacientes y tomar medidas para la prevención de las complicaciones, como la suplementación de calcio, para impedir la ocurrencia de hipocalcemias sintomáticas por el uso de citrato en las soluciones de reemplazo utilizadas, además de un monitoreo clínico y de laboratorio que incluya electrolitos plasmáticos, función renal, pruebas de coagulación, hematocrito, evaluación de la volemia, eventuales reacciones transfusionales, etc. En relación a la ocurrencia de infecciones, ningún trabajo previo ha logrado establecer de manera fehaciente, el rol de la plasmaféresis como factor de riesgo para sepsis. Estos pacientes reciben terapia inmunosupresora con alta frecuencia (80% en nuestra serie)^{6,7}. Decidimos registrar los eventos infecciosos, pero el presente estudio no está diseñado para establecer una relación causal entre la incidencia de infecciones y el uso de plasmaféresis. Existen otros elementos que posiblemente intervengan en eventos infecciosos, como la condición propia del paciente, la adversidad de las terapias utilizadas, tales como ventilación mecánica y dispositivos intravasculares y el uso de terapias inmunosupresoras como corticoides y citotóxicos.

Los eventos infecciosos fueron relativamente frecuentes en nuestra serie (25% de los pacientes), pero en vista de la evidencia disponible, no es posible establecer causalidad entre ellos y el uso de plasmaféresis.

En nuestro trabajo no encontramos mortalidad asociada al procedimiento, probablemente por el reducido número de nuestra serie, el cual sería insuficiente como para detectar un evento tan infrecuente, ausente en algunas series^{6,8,9}, con una frecuencia que se describe del orden de 0,05%⁷.

Nuestros pacientes eran de alta complejidad, evidenciado por la elevada frecuencia con que recibieron terapia coadyuvante tal como ventilación mecánica, procedimientos dialíticos, drogas vasoactivas, terapia antimicrobiana y hemoderivados. En este mismo sentido, se logró pesquisar una disminución estadísticamente significativa de los valores promedios de los índices de gravedad y disfunción de órganos (determinados por el uso de APACHE II y SOFA) medidos durante (APACHE II: $14,73\pm 8,17$; SOFA: $6,65\pm 4,12$) y posterior al curso de plasmaféresis administradas (APACHE II $9,41\pm 8,01$; SOFA: $3,73\pm 3,80$). Sin embargo, no es posible establecer una clara causalidad entre estos dos eventos, dada la multiplicidad de intervenciones recibidas por nuestros pacientes, siendo la plasmaféresis una más de ellas. Nuestro estudio no fue diseñado para demostrar la utilidad de este

procedimiento, por lo que no permite realizar conclusiones al respecto.

En resumen, creemos que el uso de plasmaféresis implica riesgos conocidos, que mayormente pueden ser prevenidos con una adecuada monitorización, lo cual hace menos probable la morbilidad mayor o la mortalidad relacionada al procedimiento. Además, logramos establecer una asociación entre su uso y una disminución en los puntajes de APACHE II y SOFA medidos durante y con posterioridad al curso de procedimientos administrados. Por todo lo anterior creemos que el uso de la plasmaféresis es una herramienta útil y segura en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos si son adecuadamente monitorizados y se manejan oportunamente las alteraciones derivadas del uso de este procedimiento.

REFERENCIAS

1. WINTERS JL, PINEDA AA. New directions in plasma exchange. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 424-8.
2. ABEL JJ, ROWNTREE LG, TURNER BB. On the removal of the diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. *J Pharmacol Exp Ther* 1914; 5: 275-316.
3. CAMPION EW. Desperate diseases and plasmapheresis. *NEJM* 1992; 326: 1425-7.
4. MOAKE J. Thrombotic microangiopathies. *NEJM* 2002; 347: 589-600.
5. BRAUN-MOSCOVICI Y, FURST D. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty first century. Take it or leave it? *Current Opinion in Rheumatology* 2003; 15: 197-204.
6. SUTTON DM, NAIR RC, ROCK RG, AND THE CANADIAN APHERESIS STUDY GROUP. Complications of plasma exchange. *Transfusion* 1989; 29: 124-7.
7. MOKRZYCKI MH, KAPLAN AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 817-27.
8. NORDA R, STEGMAYR BG, SWEDISH APHERESIS GROUP. Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 29: 159-66.
9. NORDA R, BERSEUS O, STEGMAYR B. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish registry. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 25: 33-41.
10. VINCENT JL, MORENO R, TAKALA J, WILLATTS S, DE MENDONCA A, BRUINING H. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-10.
11. KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
12. HUGHES RA, WIDDICKS EF, BAROHN R, BENSON E, CORNBLEATH DR, HAHN AF ET AL. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 736-40.