

EDITORIALES

Técnicas de eliminación extracorpórea de lipoproteínas

J. L. Teruel y M. A. Lasunción *

Servicio de Nefrología. * Servicio de Bioquímica-Investigación.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Se dispone en la actualidad de un conjunto de drogas hipolipemiantes eficaces, sobre todo desde la aparición de los inhibidores de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa. Sin embargo, hay trastornos hereditarios del metabolismo lipídico, como la variedad homocigótica de la hipercolesterolemia familiar y algunas formas heterocigóticas severas, que son refractarios a todos los tratamientos farmacológicos existentes.

En 1974 se inició en el Hammersmith Hospital de Londres¹ un programa para el tratamiento de enfermos con hipercolesterolemia familiar homocigótica mediante plasmáfesis. La pauta terapéutica habitual consistía en la extracción de 2-4 litros de plasma y su sustitución por plasma fresco o albúmina, realizándose este intercambio cada quince días. En una sesión de plasmáfesis se podía eliminar un 60 % del colesterol circulante. Con este tratamiento se ha comprobado una regresión de los xantomas tanto cutáneos como tendinosos, un enlentecimiento o detención de la progresión de las lesiones coronarias y un aumento de la expectativa de vida de estos enfermos^{2,3}. La plasmáfesis tiene el inconveniente de ser un procedimiento inespecífico, que provoca depleción de todos los componentes del plasma, incluyendo lipoproteínas de alta densidad (HDL), inmunoglobulinas, albúmina, factores de la coagulación, etc.

En los últimos diez años se han diseñado nuevos procedimientos de eliminación extracorpórea de lípidos, intentando buscar una mayor eficacia y una eliminación selectiva de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los métodos más utilizados en la actualidad son: plasmáfesis de doble filtración⁴, adsorción en columnas que contienen anticuerpos contra la apoproteína B-100 (inmunoadsorción)⁵, precipitación de LDL y fibrinógeno con heparina en medio ácido⁶, termoprecipitación⁷ y la adsorción en columnas de sulfato de dextrano⁸⁻¹⁰. Este último procedimiento ha adquirido en los últimos años una gran relevancia por su selectividad, sencillez, eficacia y tolerancia clínica.

Aféresis de LDL con columnas de sulfato dextrano

Las columnas de adsorción de sulfato dextrano están constituidas por microgránulos porosos de celulosa de 40-80 micras de diámetro, con fisuras profundas para aumentar su superficie. Estos microgránulos están recubiertos por moléculas de sulfato de dextrano unidas por un enlace covalente. Debido a su carga eléctrica negativa, las moléculas de sulfato dextrano fijan la apoproteína B-100 que tiene carga eléctrica positiva. Las columnas de celulosa con sulfato dextrano adsorben no sólo las LDL, sino también las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), ya que todas ellas tienen apoproteína B-100 en su superficie, sin afectar significativamente las HDL. Debido a su tamaño, únicamente las LDL pueden introducirse y quedar atrapadas en las fisuras que tienen los microgránulos, aumentando por tanto la capacidad de fijación de esta lipoproteína. Por dicho motivo, a este procedimiento se le designa con el nombre de aféresis de LDL. La interacción entre la apoproteína B-100 y el polianión es interferida por cloruro sódico hipertónico. El lavado de la columna con una solución de estas características permite su regeneración y la liberación de todas las lipoproteínas fijadas.

La técnica de aféresis de LDL utilizada en la actualidad fue descrita por Mabuchi en 1987¹¹. Consta de un filtro capilar de polisulfona para separar el plasma de los componentes celulares de la sangre, de dos columnas conectadas en paralelo que contiene cada una 150 g de celulosa con sulfato de dextrano y de un sistema automático de regeneración. Cada columna puede tratar 500 ml de plasma. Cuando una de ellas se satura, el plasma es desviado hacia la otra columna, y la columna saturada se regenera mediante el lavado con una solución de cloruro sódico hipertónico. Este sistema permite tratar grandes cantidades de plasma en cada sesión y recibe el nombre de aféresis continua de LDL. El plasma, una vez filtrado, es recombinado en el componente celular de la sangre y reinfundido al enfermo. El volumen extracorpóreo del circuito de plasma es de 400 ml.

Especificidad de la técnica

La especificidad de un procedimiento de aféresis está definida por el coeficiente de atrapamiento de las diferentes sustancias estudiadas.

Correspondencia: Dr. J. L. Teruel.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km 9,100.
28034 Madrid.

El coeficiente de atrapamiento (f) de una sustancia se calcula mediante la siguiente fórmula⁹:

$$f = 1 - C \text{ post}/C \text{ pre},$$

donde C pre y post son, respectivamente, las concentraciones de dicha sustancia en el plasma antes y después de atravesar la columna de sulfato de dextrano.

A lo largo de una sesión de aféresis hemos determinado cada treinta minutos el coeficiente de atrapamiento de colesterol total, colesterol LDL, colesterol-VLDL y triglicéridos. Los resultados están representados en la figura 1. El coeficiente de atrapamiento del colesterol-LDL es cercano a 1 a lo largo de todo el tratamiento, sin detectarse una adsorción relevante del colesterol-HDL. La adsorción del colesterol total disminuye a lo largo de la sesión de aféresis debido al mayor componente relativo del colesterol-HDL conforme va disminuyendo la concentración plasmática de colesterol-LDL. El coeficiente de atrapamiento de los triglicéridos oscila entre 0,50 y 0,65, confirmando la mayor eficacia de la columna de sulfato de dextrano para retener las LDL. Hemos analizado el coeficiente de atrapamiento de albúmina, proteínas totales, inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM), glucosa, ácido úrico, urea, creatinina, calcio total, fósforo y enzimas como gamma-glutamyl-transpeptidasa, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina, y fue prácticamente de 0 en todos ellos. La adsorción parece, pues, ser específica de las lipoproteínas que tienen apoproteína B-100.

Eficacia de la técnica

La eficacia de la técnica de aféresis es valorada mediante el coeficiente de recuperación. El coeficiente de recu-

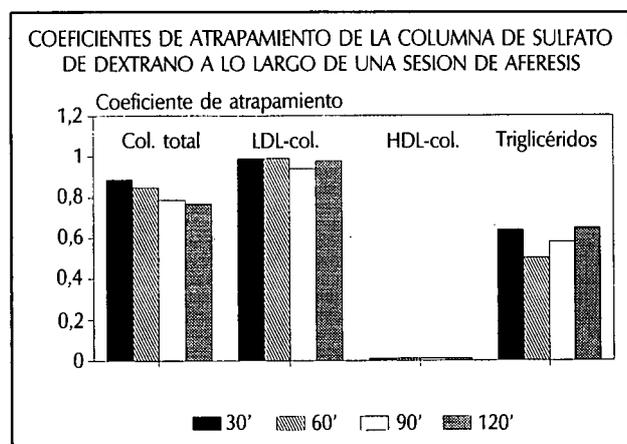


Fig. 1.—Coeficientes de atrapamiento de la columna de sulfato de dextrano a lo largo de una sesión de aféresis continua de LDL. Col. total: Colesterol total; LDL-col: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL-col: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

peración de una sustancia durante una sesión de aféresis es el cociente entre su concentración plasmática en un momento determinado y su concentración basal. La concentración plasmática basal es determinada antes de conectar al enfermo al monitor de aféresis. Las muestras restantes son obtenidas a lo largo de la sesión y al final de la misma, inmediatamente antes de reinfundir al enfermo el plasma y sangre contenidos en el circuito extracorpóreo. La concentración en estas muestras debe ser corregida por el factor de dilución (D), ya que el volumen de distribución plasmática ha experimentado un incremento de 400 ml. El factor de dilución se calcula mediante la siguiente fórmula⁹:

$$D = V/(V + 400),$$

donde V es el volumen plasmático del enfermo en ml. Para averiguar el volumen plasmático se ha asumido que el volumen sanguíneo es el 8 % del peso corporal y se ha corregido dicho valor con el hematócrito¹¹.

En las figuras 2, 3 y 4 se representa el coeficiente de recuperación de las diferentes fracciones del colesterol plasmático en función del porcentaje de volumen plasmático tratado por la columna de sulfato de dextrano. La realización de estas gráficas permite calcular el volumen de plasma a tratar en cada sesión de aféresis según la concentración final de colesterol deseada.

Experiencia clínica

La aféresis con LDL es una técnica con excelente tolerancia clínica, superior a otros procedimientos de depu-

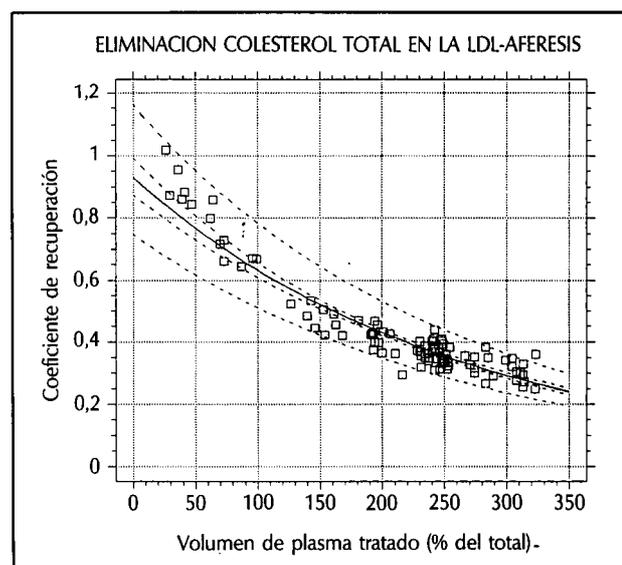


Fig. 2.—Coeficiente de recuperación del colesterol total en función del porcentaje de volumen plasmático tratado. $\ln Y = -0,0714 - 0,0038 X$; $r = -0,9429$; $p < 0,001$.

TENSOGRADAL 20 mg

NITRENDIPINO

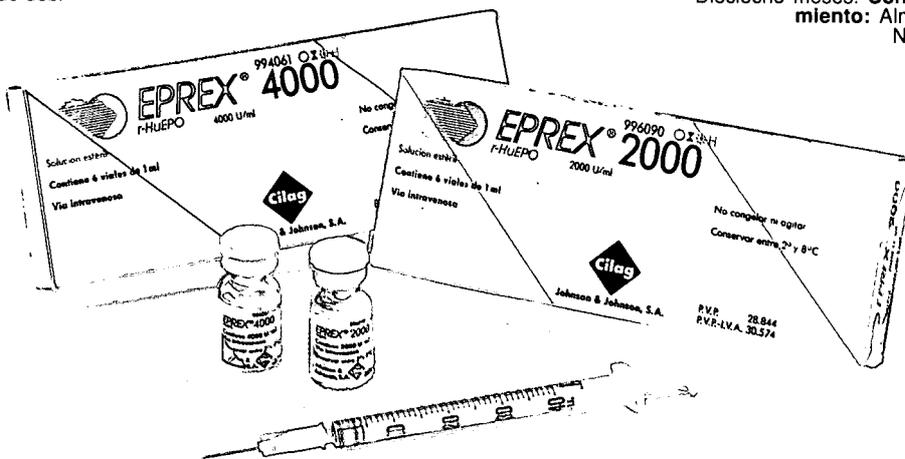
Calcioantagonista específico
para la hipertensión arterial.

DESCRIPCIÓN: Nitrendipino (TENSOGRADAL), pertenece a un nuevo grupo de sustancias, las dihidropiridinas, cuyo mecanismo de acción reside en la inhibición del flujo de calcio a la célula. Ejerce un efecto especial sobre los vasos sanguíneos disminuyendo las resistencias periféricas, lo que da lugar a vasodilatación. Este efecto se traduce en la clínica por una reducción de la presión sanguínea que perdura generalmente 24 horas, lo que hace posible una administración única diaria. **COMPOSICIÓN por comprimido:** Nitrendipino (D.C.I.).....20 mg. Excipiente, c.s. **INDICACIONES:** Hipertensión arterial. **POSOLOGÍA:** El tratamiento debería ajustarse individualmente, de acuerdo con la gravedad de la afección. Se recomienda iniciar el tratamiento con 1/2 comprimido diario de TENSOGRADAL 20 mg. (=10mg.). Si el tratamiento resulta insuficiente puede aumentarse la dosis a 1 comprimido de TENSOGRADAL 20 mg. En los pacientes con trastornos hepáticos crónicos o con insuficiencia renal, la degradación y la eliminación del principio activo están retardadas. Es necesario por tanto adaptar la posología a estas circunstancias, recomendándose iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg. al día. **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN:** En general el comprimido se ingiere sin masticar con ayuda de un poco de líquido, preferentemente por la mañana después del desayuno. **PRECAUCIONES:** El tratamiento de la hipertensión con este fármaco requiere un control médico regular. Al inicio del tratamiento con este medicamento, pueden aparecer síntomas de fatiga, mareos, etc. (ver efectos secundarios). Por tanto es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducir automóviles, manejar maquinaria peligrosa, etc.) hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria. El riesgo que supone la ingestión de bebidas alcohólicas en la conducción de automóviles, etc., está aumentando cuando se toma conjuntamente con este medicamento. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Son muy escasos y aparecen más bien al comienzo del tratamiento, siendo por regla general leves. Pueden presentarse: dolores de cabeza, rubefacción facial (flush) o sensación de calor. Estas manifestaciones son casi siempre inocuas y aparecen como consecuencia de una vasodilatación. En casos aislados pueden observarse náuseas, mareos, cansancio, reacciones cutáneas o palpitaciones, así como edema de piernas. Como ocurre con otras sustancias vasoactivas, pueden presentarse excepcionalmente, dolores en el pecho por lo general, 15-30 minutos después de la administración de TENSOGRADAL 20 mg. Los pacientes que experimenten este efecto deben consultar a su médico. **CONTRAINDICACIONES:** No se administrará durante el embarazo. No existe experiencia sobre su empleo durante el período de lactancia. **INTERACCIONES:** El efecto hipotensor de TENSOGRADAL 20 mg. puede intensificarse con otros medicamentos hipotensores, como por ej. los bloqueadores de los B-receptores. Las contraindicaciones y medidas de precaución válidas para estos medicamentos deben tenerse en cuenta. La administración de glucósidos cardíacos puede comenzarse o seguirse durante el tratamiento con TENSOGRADAL 20 mg., en algunos casos pueden observarse niveles plasmáticos elevados de glucósidos. La administración de otros antagonistas del calcio (por ej. nifedipina), pueden intensificar el efecto hipotensor de TENSOGRADAL 20 mg. **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:** En caso de sobredosificación debe recurrirse a las medidas habituales de tratamiento sintomático, lavado y aspiración gástrica, noradrenalina para la hipotensión, atropina si hay bradicardia y fluidoterapia y aspiración asistida, si es necesario. **DISPENSACIÓN:** Con receta médica. **PRESENTACIÓN:** Envase de 30 comprimidos ranurados P.V.(IVA) 4.299 ptas.

EPREX 4000 y 2000r-HuEPO 4000 U/ml y 2000 U/ml ESPECIALIDAD DE USO HOSPITALARIO. COMPOSICIÓN: EPREX, Eritropoyetina Humana recombinante (r-HuEPO), es una glucoproteína producida por Biotecnología, idéntica en su composición de aminoácidos y carbohidratos a la Eritropoyetina aislada de la orina de pacientes anémicos. Se presenta en viales en concentraciones de 2000 U/ml y 4000 U/ml, que contienen 16,8 µg/ml y 33,6 µg/ml de r-HuEPO respectivamente en 2,5 mg/ml de albúmina sérica humana y c.s. de cloruro, citrato, sodio y agua para inyección. **Indicaciones:** Tratamiento de la anemia asociada con insuficiencia renal crónica, en hemodiálisis. Tratamiento de la anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos, en pacientes con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis. **Posología:** Se pretende conseguir que la concentración de hemoglobina este entre 10 y 12 g/dl. Se elegirá con preferencia la vía de administración subcutánea sobre la vía intravenosa. **Pacientes hemodializados.** El tratamiento se divide en dos etapas: **Fase de corrección:** 50 U/kg/3 veces por semana por vía subcutánea o intravenosa. Cuando sea necesario ajustar la dosis, se deberá hacer en etapas de por lo menos 4 semanas. En cada etapa la reducción o incremento de la dosis deberá ser de 25 U/kg, tres veces por semana. **Fase de mantenimiento:** Las dosis usual está entre 30 y 100 U/kg, tres veces por semana. Para la vía subcutánea, la dosis media es de un 20 a un 30% más baja que para la vía intravenosa. Sin embargo, si la respuesta obtenida por vía subcutánea es escasa e inexplicable por la condición del paciente, se debe utilizar temporalmente la vía intravenosa para averiguar si la escasa respuesta no esta causada por una reabsorción insuficiente de producto en el paciente. Los datos clínicos disponibles sugieren que aquellos pacientes cuya hemoglobina inicial es muy baja (< 6 g/dl) pueden necesitar dosis de mantenimiento más altas que aquellos cuya anemia inicial es menos severa (> 8 g/dl). **Pacientes Pre-dializados: Fase de corrección.** Se comienza con dosis iniciales de 50 U/Kg, tres veces por semana, seguidas si es necesario por dosis mayores, incrementadas con 25 U/Kg (tres veces a la semana) hasta que se consiga el punto deseado (esto debe realizarse en etapas de por lo menos cuatro semanas). **Fase de mantenimiento.** Se ajusta la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina al nivel deseado: Hb entre 10 y 12 g/dl. (Dosis de mantenimiento entre 50 y 100 U/kg/semana, dividida en tres inyecciones). La dosis máxima no deberá exceder de 200 U/Kg, tres veces por semana. Cuando se interrumpe el tratamiento la concentración de hemoglobina baja a cerca de 0,5 g/dl por semana. El nivel de hierro debe ser evaluado en todos los pacientes antes de, y durante el tratamiento, y debe administrarse suplemento de hierro si fuera necesario. Además otras causas de anemia, tales como la deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂ deberán ser excluidas antes de iniciarse la terapia con r-HuEPO. La no respuesta a la terapia con r-HuEPO deberá sufrir una investigación de los factores causantes. Esto incluye: deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio; infecciones recurrentes, episodios inflamatorios o traumáticos, hemorragias internas; hemolisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen. **Contraindicaciones:** Hipertensión no controlada. Hipersensibilidad conocida al medicamento. **Efectos secundarios:** Se han observado los siguientes efectos adversos: síntomas gripales, tales como dolor de cabeza, dolores articulares, sensación de debilidad, y especialmente al comienzo del tratamiento posible vértigo y cansancio; incremento dosis-dependiente en la presión arterial, o agravación de una hipertensión ya existente. En pacientes aislados, con presión arterial normal o baja pueden aparecer crisis hipertensi-

vas con síntomas semejantes a encefalopatía y crisis tónico clónicas. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras ocho semanas de terapia; el desarrollo de una trombosis es muy raro. Puede aparecer trombosis de la fístula, especialmente en pacientes que tienen tendencia a la hipotensión o cuyo sistema arteriovenoso presenta complicaciones. Se recomienda una revisión frecuente de la fístula así como profilaxis de la trombosis. En todos los pacientes cuyos niveles de ferritina en suero estén por debajo de los 100 ng/ml, se recomienda la sustitución oral de 200-300 mg/día de hierro. Se observó una elevación de potasio en unos pocos pacientes en prediálisis, que estaban recibiendo r-HuEPO, aunque la causalidad no ha sido establecida, los niveles de potasio en suero deberán controlarse regularmente. Si se observa una elevación del nivel de potasio en suero, entonces debe considerarse la suspensión de la administración de r-HuEPO hasta que la hiperkalemia se haya corregido. **Precauciones especiales para su uso:** r-HuEPO debe ser utilizada con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada, o mal controlada. Se requiere un minucioso control para detectar cualquier cambio en la presión arterial y los electrolitos séricos. Puede ser necesario añadir o modificar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la presión arterial, debe interrumpirse el tratamiento con r-HuEPO. También debe utilizarse con precaución r-HuEPO en los casos de tumores malignos, epilepsia, trombocitosis, insuficiencias hepáticas crónicas, e hipersensibilidad conocida al medicamento. Las deficiencias de ácido fólico y vitamina B₁₂ deben excluirse, dado que éstas reducen la efectividad de r-HuEPO. En base a la información disponible hasta la fecha, la corrección de la anemia con r-HuEPO en pacientes en prediálisis, no acelera la tasa de progresión de la insuficiencia renal. **Uso durante el embarazo y la lactancia:** r-HuEPO debe ser utilizada en las embarazadas sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. **Interacciones:** Si r-HuEPO es administrada concomitantemente con ciclosporina, los niveles de ciclosporina en sangre deberán ser monitorizados e interpretados de acuerdo con la variación del hematocrito. **Advertencias y normas para correcta administración:** Como con otros productos inyectables, se comprobará que no existen partículas en solución o cambios de color. a) Inyección subcutánea: no debe excederse de un volumen máximo de 1 ml en cada lugar donde se aplica la inyección. En casos de volúmenes superiores debe elegirse otro lugar para aplicar la inyección. Las inyecciones se aplicaran en brazos y piernas o en la pared abdominal anterior. b) Inyección intravenosa: Deberá prolongarse durante 1 o 2 minutos. En pacientes hemodializados, la inyección debe de ser administrada después de la sesión, en la cánula, seguida de 10 ml de solución salina isotónica para aclarar el entubado y asegurar una inyección satisfactoria del producto dentro de la circulación. En pacientes con aparición de síntomas gripales y para minimizarlos puede ser beneficioso la inyección lenta en unos 5 minutos. No administrar por infusión intravenosa o en solución con otros medicamentos. **Intoxicación:** El margen terapéutico de r-HuEPO es muy amplio. Incluso a niveles séricos muy altos, no se han observado síntomas de intoxicación. **Precauciones. Uso pediátrico:** Se están realizando estudios de eficacia y seguridad en niños. **Incompatibilidades (principales):** NO ADMINISTRAR POR INFUSION INTRAVENOSA NI EN SOLUCION CON OTROS MEDICAMENTOS. **Caducidad:** Dieciocho meses. **Condiciones de almacenamiento:** Almacenar entre 2 y 8° C. No congelar ni agitar y proteger de la luz.

Presentaciones: Caja de 6 viales de 2000 U/ml de r-HuEPO. P.V.P. IVA = 30.574 ptas. Caja de 6 viales de 4000 U/ml de r-HuEPO P.V.P. IVA = 61.126 ptas.

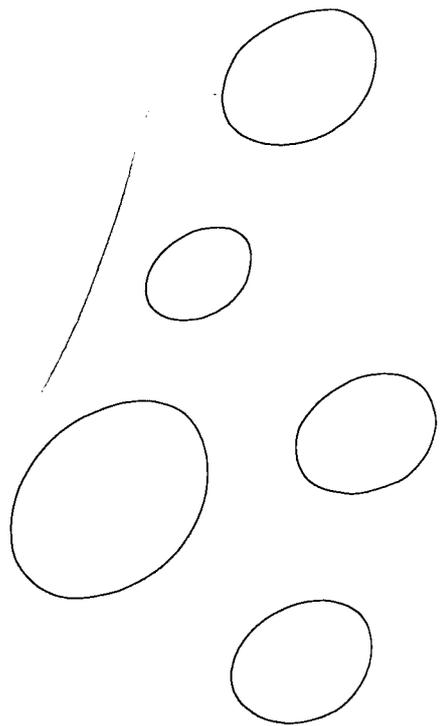


EPREX[®]

rHuEPO

Valor Añadido

en Anemia con Insuficiencia Renal Crónica



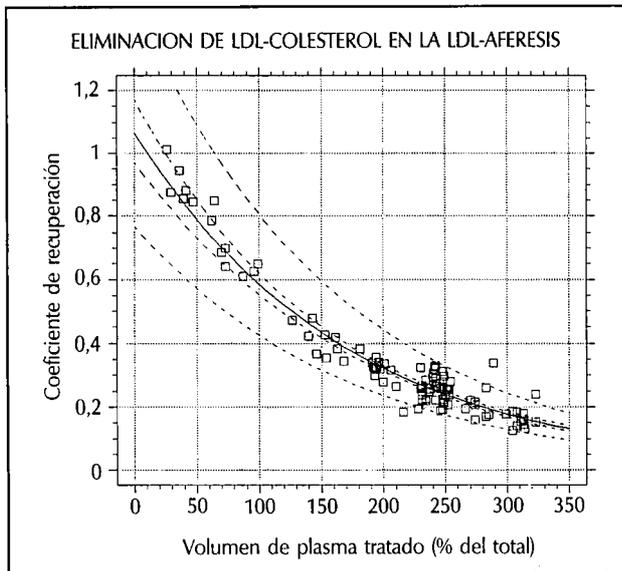


Fig. 3.—Coeficiente de recuperación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) en función del porcentaje de volumen plasmático tratado. $\ln Y = 0,0578 - 0,0058 X$; $r = -0,9289$; $p < 0,001$.

ración extracorpórea de colesterol¹²⁻¹⁴, sin haberse descrito efectos secundarios a medio plazo. No hay evidencia de que la eliminación brusca y repetida de grandes cantidades de colesterol-LDL tenga efectos perjudiciales. A pesar de que en cada sesión de aféresis se pierde alfa-tocoferol y retinol, no es necesario administrar suplemen-

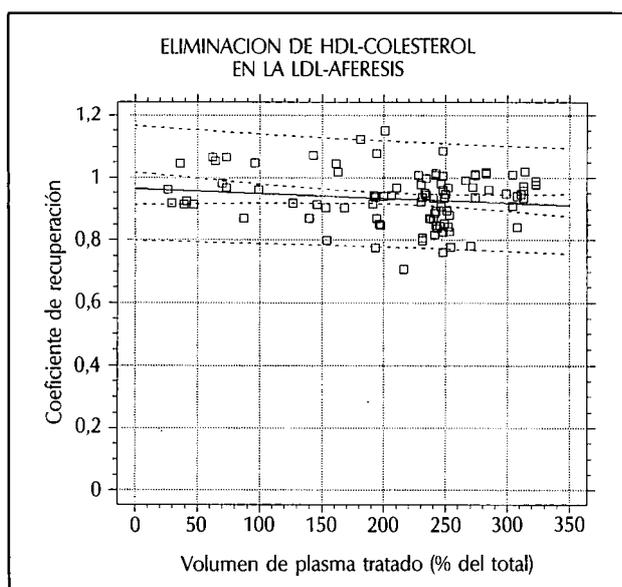


Fig. 4.—Coeficiente de recuperación del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en función del volumen plasmático tratado. $r = -0,0380$; $p = 0,716$, NS.

tos de estas vitaminas, ya que el contenido de las mismas en la dieta habitual es suficiente para reponer estas pérdidas¹⁵.

Los resultados clínicos conseguidos con los diferentes procedimientos de eliminación extracorpórea de colesterol son francamente esperanzadores. Se ha observado una regresión de los xantomas cutáneos cuando se consigue reducir la concentración de colesterol total por debajo de los 500 mg/dl^{2, 16, 17}. Los niveles necesarios para la prevención, estabilización o incluso regresión de las lesiones coronarias son lógicamente mucho menores, aunque no han sido claramente establecidos.

La concentración de colesterol necesaria para conseguir una regresión de las lesiones vasculares es más difícil de determinar, ya que también influye la antigüedad de la lesión. Aunque se ha descrito la regresión de lesiones arterioscleróticas coronarias en enfermos jóvenes con concentraciones medias de colesterol comprendidas entre 200 y 250 mg/dl^{18, 19}, se considera que una concentración media de colesterol total inferior a 150 mg/dl debe ser el objetivo a lograr en estos casos con una técnica extracorpórea^{20, 21}. Últimamente se concede gran importancia a la concentración mínima de colesterol conseguida tras una sesión de aféresis, ya que en este momento es cuando se produce la salida de colesterol de las placas de ateroma. Los mayores índices de regresión de lesiones vasculares se consiguen cuando el nivel de colesterol total postaféresis es inferior a 100 mg/dl^{18, 22}. Para conseguir estos objetivos es preciso realizar una o dos sesiones de aféresis a la semana en la mayoría de los enfermos con hipercolesterolemia familiar homocigótica y actividad nula de receptores de LDL.

La aféresis continua de LDL es una técnica que ha mostrado su eficacia, pero que tiene un precio elevado. Cada sesión cuesta 150.000 pesetas en material fungible. Es preciso, por tanto, una indicación correcta de la misma con objetivos alcanzables. La principal indicación es el tratamiento de la forma homocigótica de la hipercolesterolemia familiar, y constituye la terapéutica de elección de esta enfermedad en el momento actual. También se ha utilizado en formas heterocigóticas severas; se trata de una indicación secundaria que debe ser restringida únicamente a aquellos raros casos que sean totalmente resistentes a las diferentes combinaciones de fármacos hipolipemiantes actualmente disponibles y que tengan una expectativa de vida razonable.

Bibliografía

1. Thompson GR, Lowenthak R y Myant NB: Plasma exchange in the management of homozigous familial hypercholesterolemia. *Lancet*, 1:1208-1211, 1975.
2. Thompson GR, Myant NB, Kilpatrick D, Oakley CM, Raphael MJ y Steiner RE: Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolemia. *Br Heart J*, 43:680-688, 1980.
3. Thompson GR, Miller JP y Breslow JL: Improved survival of patients with homozigous familial hypercholesterolemia treated by plasma exchange. *Br Med J*, 291:1671-1673, 1985.
4. Yokoyama S, Kikkawa T y Hayashi R: Plasmapheresis therapy of

- hypercholesterolemias. En Nosé Y, Malchesky PS y Smith JW (eds.). *Plasmapheresis: New trends in therapeutic applications*. Cleveland ISAO Press, 231-237, 1983.
5. Stoffel W, Borberg H y Greve V: Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Lancet*, 2:1005-1007, 1981.
 6. Armstrong VW, Kindisch M y Wieland H: Selective continuous extracorporeal elimination of low-density lipoproteins with heparin at acidic pH. *ASAIO Trans*, 29:323-327, 1983.
 7. Takeyama Y, Malchesky PS y Cressman MD: Removal and recovery of cholesterol in thermofiltration. *Int J Artif Organs*, 11:201-208, 1988.
 8. Yokoyama S, Hayashi R, Kikkawa T, Tani N, Takada S, Hatanaka K y Yamamoto A: Specific sorbent of apolipoprotein B-containing lipoproteins for plasmapheresis. Characterization and experimental use in hypercholesterolemia rabbits. *Arteriosclerosis*, 4:276-282, 1984.
 9. Yokoyama S, Hayashi R, Satani M y Yamamoto A: Selective removal of low-density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis*, 5:613-622, 1985.
 10. Odaka M, Kobayashi H, Soeda K, Murotani N, Saito Y, Nishida T, Yoshida S, Tani N y Takata S: Adsorption of lipoprotein containing apolipoprotein-B through plasma separation for treatment of familial hypercholesterolemia. *Int J Artif Organs*, 9:343-348, 1986.
 11. Mabuchi H, Michishita I, Takeda M, Fujita H, Koimuzi J, Takeda R, Takada S y Oonishi M: A new low-density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis*, 68:19-25, 1987.
 12. Saal SD: Extracorporeal lipid extraction. *ASAIO Trans*, 33:813-818, 1987.
 13. Berger GM, Firth JC, Jacobs P, Wood L, Marais D y Horak A: Three different schedules of low-density lipoprotein apheresis compared with plasmapheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Med*, 88:94-100, 1990.
 14. Keller Ch: LDL-apheresis: results of longterm treatment and vascular outcome. *Atherosclerosis*, 86:1-8, 1991.
 15. Armstrong VW, Niedmann D, Eisenhauer T, Janning C, Wagner H, Schuff-Werner P y Seidel D: Acute and long-term effects of low-density lipoprotein apheresis on the serum concentrations of vitamin E and A. *Klin-Wochenschr*, 66:123-128, 1988.
 16. Mabuchi H, Koizumi J, Michishita I, Takeda M, Kajinami K, Fujita H, Inazu A, Uno Y, Shimizu M, Takeda R, Miyamoto S, Watanabe A, Yoshimura A, Ueda K, Takegoshi T, Wakasugi T, Oota M, Monji S y Kusunoki N: Effects on coronary atherosclerosis of long-term treatment of familial hypercholesterolemia by LDL-apheresis. *Contrib Infus Ther (Karger, Basel)*, 23:87-96, 1988.
 17. Illán Gómez F, Sanz Imedio E, Pascual Saura H, Hernández Martínez A, Liente Peñarrubia G y Tebar Massó FJ: Plasmaféresis en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica. *Clin Invest Arteriosclerosis*, 2:83-89, 1990.
 18. Yamamoto A: Regression of atherosclerosis in humans by lowering serum cholesterol. *Atherosclerosis*, 89:1-10, 1991.
 19. Tatami R: Treatment of primary hypercholesterolemia by independent drug therapy and drug therapy combined with plasmapheresis. *Therapeutics*, 18:703-705, 1987.
 20. Jones PH: The use of combined LDL affinity apheresis utilizing dextran sulfate cellulose columns and hypolipidemic medications in patients with severe hypercholesterolemia to assess regression of atherosclerosis. *Contrib Infus Ther (Karger, Basel)*, 23:142-145, 1988.
 21. Parker TS, Saal SD, Gordon BR, Tyberg TI, Levine DM y Rubin AL: A rationale for setting target plasma lipid levels to reverse atherosclerosis. *Contrib Infus Ther (Karger, Basel)*, 23:132-137, 1988.
 22. Oette K, Borberg H, Godehardt E, Kadar J y Hombach V: Extracorporeal immunospecific LDL elimination in severe hypercholesterolemia: Effects on plasma and atherosclerosis. En Gotto AM Jr, Mancini M, Richter WO y Schwandt P (eds.): *Treatment of severe hypercholesterolemia in the prevention of coronary heart disease-2*. Proc, 2nd Int Symp. Munich, 1989; Basel, Karger, págs. 175-182, 1990.