

# Aféresis de lipoproteínas con columnas de sulfato de dextrano

J.L. Teruel, M.A. Lasunción\*, M.A. Castañón\*, E. Herrera\* y J. Ortuño

Servicios de Nefrología y \*Bioquímica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Un niño de 8 años de edad diagnosticado de hipercolesterolemia familiar homocigótica ha comenzado a ser tratado con aféresis de lipoproteínas con doble columna de sulfato de dextrano. El procedimiento ha mostrado una gran selectividad y eficacia. La adsorción queda reducida a las lipoproteínas de baja densidad y, en menor medida, a las de muy baja densidad. No hay extracción de lipoproteínas de alta densidad ni de albúmina u otros componentes proteicos del plasma. El coeficiente de atrapamiento de las lipoproteínas de baja densidad es superior a 0,9 en cada paso de plasma a través de la columna. Hay una correlación lineal entre el nivel de colesterol y el volumen de plasma tratado, siendo posible programar cada sesión en función de la concentración de colesterol deseada. En las últimas sesiones, se ha logrado una reducción del contenido intravascular de colesterol total y de colesterol-LDL superiores al 60 y al 70 %, respectivamente, mediante el tratamiento de 2,5 l de plasma. La tolerancia clínica ha sido excelente. La aféresis de lipoproteínas con columnas de sulfato de dextrano constituye un procedimiento eficaz y seguro en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota.

*Palabras clave:* Aféresis de lipoproteínas. Hipercolesterolemia familiar homocigótica.

## LIPOPROTEIN APHERESIS WITH DEXTRAN SULPHATE COLUMNS

An 8-year old child suffering from homozygous familial hypercholesterolemia is being treated weekly with LDL-apheresis using two dextran-sulphate cellulose columns. The

Correspondencia: José Luis Teruel.  
Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal.  
Carretera de Colmenar, km 9.100. 28034 Madrid.

procedure is highly effective and selective. Only low density and very low density lipoproteins are adsorbed to the column while high density lipoproteins, albumin and other plasma proteins are not retained to any significant extent. The trapping coefficient of low density lipoproteins was greater than 0.9 in every pass of plasma through the column. There is a linear inverse correlation between the plasma cholesterol level achieved at the end of each treatment session and the volume of treated plasma. By treating 2.5 l of plasma in the last apheresis sessions the patient's intravascular pools of cholesterol and LDL-cholesterol were reduced more than 60 and 70 %, respectively. Treatment was well tolerated by the patient. In conclusion, LDL-apheresis proves to be a highly effective and safe treatment for homozygous familial hypercholesterolemia in children.

*Key words:* LDL-apheresis. Homozygous familial hypercholesterolemia.

## Introducción

La forma más grave de hipercolesterolemia que se conoce en la clínica humana es la variedad homocigótica de la hipercolesterolemia familiar. La mayoría de estos enfermos fallecen por isquemia cardíaca durante la segunda década de la vida. La deficiente actividad de los receptores celulares de lipoproteínas de baja densidad (LDL) constituye la base bioquímica de esta enfermedad<sup>1</sup>. Estos enfermos no suelen responder a los fármacos hipolipemiantes habituales y su tratamiento constituye un verdadero reto.

En 1974 Thompson et al<sup>2</sup>, en el Hammersmith Hospital de Londres, comenzaron a tratar a estos enfermos con intercambios de plasma. Tres o 4 l de plasma eran extraídos en cada sesión y reemplazados inicialmente por plasma fresco y posteriormente por albúmina humana, que es mejor tolerada y

permite las máximas reducciones en los niveles de colesterol. Cinco enfermos homocigotos han sido tratados a intervalos quincenales entre 5 y 10 años. La supervivencia de estos enfermos ha superado a la de los enfermos no tratados, y se ha observado una resolución de los xantomas y una disminución del ritmo de progresión e incluso regresión de las lesiones ateromatosas<sup>3</sup>. Este tipo de plasmaféresis tiene el inconveniente de tratarse de un proceso totalmente inespecífico que elimina todos los componentes del plasma incluidas las lipoproteínas de alta densidad, y obliga a la infusión de soluciones de albúmina humana. Para conseguir una eliminación más selectiva de las lipoproteínas de baja densidad, se han intentado varios procedimientos: adsorción en columnas que contienen anticuerpos contra la apoproteína-B (inmunoadsorción)<sup>4</sup>, precipitación selectiva de las lipoproteínas de baja densidad y del fibrinógeno con heparina en medio ácido (sistema HELP)<sup>5</sup> y adsorción en columnas que contienen sulfato de dextrano<sup>6</sup>. Este último procedimiento ha adquirido una gran relevancia en los últimos años por su selectividad, sencillez, eficacia y tolerancia clínica.

Las columnas de adsorción de sulfato de dextrano están constituidas por microgránulos porosos de celulosa de 40-80  $\mu$  de diámetro con fisuras profundas para aumentar su superficie. Estos microgránulos están recubiertos por moléculas de sulfato de dextrano (pm 5.000) unidas por enlace covalente. Debido a su carga eléctrica negativa, las moléculas de sulfato de dextrano fijan la apoproteína-B, que tiene carga eléctrica positiva. Las columnas de celulosa con sulfato de dextrano adsorben, por tanto, a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), a las de muy baja densidad (VLDL) y a las de densidad intermedia (IDL), ya que todas ellas tienen apoproteína-B en su superficie. Debido a su tamaño, únicamente las LDL pueden introducirse y quedar atrapadas en las fisuras que tienen los microgránulos y, por tanto, la capacidad de fijación de esta lipoproteína es muy superior, por lo que este procedimiento también recibe el nombre de LDL-aféresis. El cloruro sódico hipertónico impide la interacción entre la apoproteína-B y el polianión. El lavado de la columna con una solución de estas características permite su regeneración y la liberación de todas las lipoproteínas fijadas. En 1987 Mabuchi et al<sup>7</sup> describieron un perfeccionamiento de este sistema consistente en la utilización de dos columnas de sulfato de dextrano conectadas en paralelo que dispone de un sistema automático de regeneración. Mientras una de las columnas adsorbe las LDL del plasma, la otra columna es

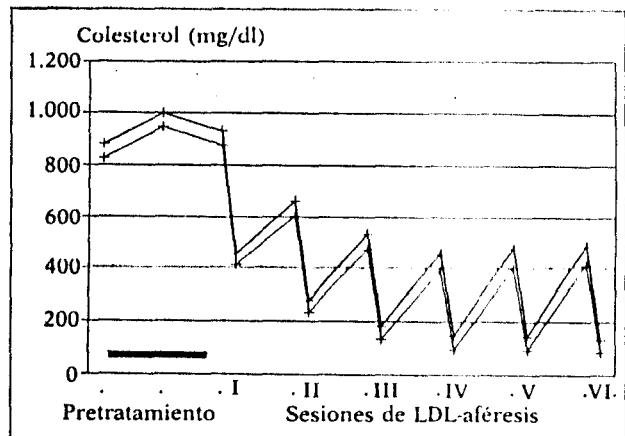


Figura 1. Evolución de las concentraciones de colesterol total y colesterol-LDL. Las concentraciones postaféresis no están corregidas por el factor de dilución.

regenerada con una solución salina hipertónica. Este sistema permite tratar una gran cantidad de plasma con un volumen extracorpóreo reducido y recibe el nombre de LDL-aféresis continua.

### Material y métodos

En diciembre de 1990 iniciamos tratamiento con LDL-aféresis continua a un niño de 8 años de edad diagnosticado de hipercolesterolemia familiar homocigótica. El diagnóstico se basaba en la historia familiar y en el estudio de la actividad de los receptores de LDL en linfocitos. Una hermana del enfermo, diagnosticada también de hipercolesterolemia familiar homocigótica, había fallecido a los 12 años de edad por un infarto agudo de miocardio. En el momento de inicio del tratamiento, el niño tenía xantelasmas, arco corneal bilateral, xantomas tendinosos en ambos tendones de Aquiles y numerosos xantomas cutáneos. La concentración plasmática de colesterol total era de 930 mg/dl, la de colesterol-LDL de 876 mg/dl, la de colesterol-HDL de 38 mg/dl, la de triglicéridos de 82 mg/dl y la de apoproteína-B de 404 mg/dl. A lo largo de su vida había sido tratado previamente con diversas combinaciones de dieta colestiramina y probucol sin mejoría aparente de su perfil lipídico.

La LDL-aféresis continua ha sido realizada con un monitor KANEKA MA 01. La sangre del enfermo es extraída de una fistula arteriovenosa realizada en la muñeca izquierda a un flujo de 70-80 ml/min, y anticoagulada con heparina sódica. A continuación atraviesa un filtro de polisulfona que separa el plasma de los elementos celulares de la sangre. El plasma es filtrado en una columna que contiene 150 g de celulosa con sulfato de dextrano (Liposorber LA-15). El plasma libre de lipoproteínas es recombinado con el componente celular. La sangre reconstituida es reinfundida al enfermo a través de la fistula arteriovenosa. Cada columna Liposorber LA-15 puede tratar sin saturarse unos 500 ml de plasma. El monitor KANEKA MA 01 dispone de dos columnas de este tipo conectadas en paralelo. Cuando por una de ellas han pasado 500 ml de plasma, entra automáticamente en funcionamiento la otra columna. La columna saturada es regenerada mediante la infusión de una solución salina hipertónica, quedando lista para

**Tabla 1. Coeficientes de atrapamiento (f) de la columna de sulfato-dextrano a lo largo de una sesión de LDL-aféresis continua**

	30 minutos			60 minutos			90 minutos			120 minutos		
	Pre	Post	f	Pre	Post	f	Pre	Post	f	Pre	Post	f
Colesterol total	398	45	0,89	289	44	0,85	203	42	0,79	189	43	0,77
Colesterol-LDL	355	3	0,99	249	2	0,99	162	10	0,94	149	3	0,98
Colesterol-HDL	34	39	-0,15	32	38	-0,19	34	38	-0,12	33	38	-0,15
Triglicéridos	47	17	0,64	38	19	0,50	33	14	0,58	34	12	0,65
Proteínas totales	5,2	4,7	0,09				5	5	0			
Albumina	3,3	3,3	0				3,3	3,3	0			

Las concentraciones de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos están expresadas en mg/dl. Las concentraciones de proteínas totales en g/dl.

Pre: concentración a la entrada; Post: concentración a la salida de la columna de sulfato de dextrano.

**Tabla 2. Coeficiente de recuperación final de colesterol y volumen de plasma tratado en las seis primeras sesiones de LDL-aféresis**

Número de sesión	Plasma tratado (ml)	Colesterol total	Colesterol-LDL	Colesterol-HDL
1	850	0,66	0,64	1,06
2	1.500	0,56	0,52	0,99
3	2.000	0,46	0,38	1,01
4	2.500	0,43	0,33	1,15
5	2.500	0,40	0,31	0,85
6	2.500	0,36	0,27	0,94

ser utilizada nuevamente. Gracias a este proceso de regeneración, la cantidad de plasma a tratar en cada sesión no está limitada. El volumen extracorpóreo de todo el sistema es de aproximadamente 400 ml.

Desde el inicio del tratamiento, el niño ha sido sometido a una sesión semanal de LDL-aféresis continua. La cantidad de plasma tratado ha oscilado entre 852 y 2.500 ml en cada sesión y la duración de la misma varió entre 120 y 150 minutos. Los datos que exponemos corresponden a las 6 primeras sesiones realizadas.

## Resultados

En la figura 1 se representa la evolución de las concentraciones de colesterol total y colesterol-LDL durante las 6 primeras sesiones de LDL-aféresis continua.

La eficacia y especificidad de un procedimiento de aféresis por adsorción están definidas por los coeficientes de atrapamiento y recuperación y por la cantidad de sustancia eliminada en cada sesión.

El coeficiente de atrapamiento (f) de una sustancia se ha calculado según la siguiente fórmula<sup>6</sup>:

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

donde C pre y C post son, respectivamente, las concentraciones de dicha sustancia en el plasma a la entrada y a la salida de la columna de sulfato de dextrano.

El coeficiente de recuperación de una sustancia es el cociente entre su concentración en un mo-

mento determinado y la concentración basal. El coeficiente de recuperación tras una sesión de aféresis se ha calculado a partir de la concentración plasmática basal, determinada inmediatamente antes de conectar al enfermo al monitor de aféresis (C basal), y la concentración plasmática inmediatamente antes de finalizar el tratamiento y de reinfundir al enfermo el plasma y la sangre contenidos en el circuito extracorpóreo (C final)<sup>6</sup>. La C final se corrige por el factor de dilución (D). El factor de dilución se ha calculado según la siguiente fórmula:

$$D = V/V + V_{\text{ex}}$$

siendo V el volumen plasmático y  $V_{\text{ex}}$  el volumen del circuito extracorpóreo (400 ml). Para averiguar el volumen plasmático se ha asumido que el volumen sanguíneo circulante es el 8 % del peso corporal y se ha corregido dicho valor con el hematocrito. El cociente entre C final/D y C basal es el coeficiente de recuperación al finalizar la sesión.

La cantidad de colesterol eliminado en una sesión de aféresis puede calcularse mediante la siguiente fórmula<sup>6</sup>:

$$\text{Colesterol adsorbido} = (C_{\text{basal}} - \frac{C_{\text{final}}}{D}) V$$

**Tabla 3. Coeficientes de recuperación de diversas proteínas plasmáticas tras una sesión de LDL-aféresis**

Albumina	1,04
Proteínas totales	0,97
IgG	0,98
IgA	1,02
IgM	1,03

donde C basal, C final, D y V corresponden a los mismos parámetros expresados previamente.

A lo largo de una sesión de aféresis hemos determinado el coeficiente de atrapamiento del colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos cada 30 minutos. Los resultados están expresados en la tabla 1. El coeficiente de atrapamiento del colesterol-LDL en todas las determinaciones fue cercano a 1, demostrando la alta eficacia de la columna de sulfato de dextrano. No hubo adsorción de colesterol-HDL (coeficiente de atrapamiento negativo). El coeficiente de atrapamiento del colesterol total es de 0,89 en la primera determinación y disminuye ligeramente a lo largo de la sesión debido al mayor componente relativo del colesterol-HDL conforme disminuye la concentración del colesterol-LDL. El coeficiente de atrapamiento de los triglicéridos osciló entre 0,50 y 0,65, confirmando la mayor eficacia de la columna de sulfato de dextrano para adsorber LDL. En dos ocasiones se determinó el coeficiente de atrapamiento de la albúmina y de las proteínas totales y fue prácticamente 0 en todas las determinaciones. Tampoco hemos observado variación en la concentraciones de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, calcio total, fósforo y enzimas tales como la gamma-glutamiltanspeptidasa, transaminasa glutamicopirúvica, transaminasa glutamicooxalacética, lactodeshidrogenasa y fosfatasa alcalina a la entrada y a la salida del filtro de sulfato de dextrano. La adsorción parece pues ser específica de las lipoproteínas que contienen apoproteína-B.

Otra forma de comprobar la eficacia y selectividad de esta técnica es mediante el estudio del coeficiente de recuperación. En la tabla 2 se muestran el volumen de plasma tratado y los coeficientes de recuperación del colesterol después de las seis primeras sesiones de LDL-aféresis continuas realizadas.

En una sesión de aféresis estudiamos los coeficientes de recuperación de la albúmina, proteínas totales e inmunoglobulinas. Los resultados están expresados en la tabla 3, comprobándose que la pérdida de estas proteínas es prácticamente nula.

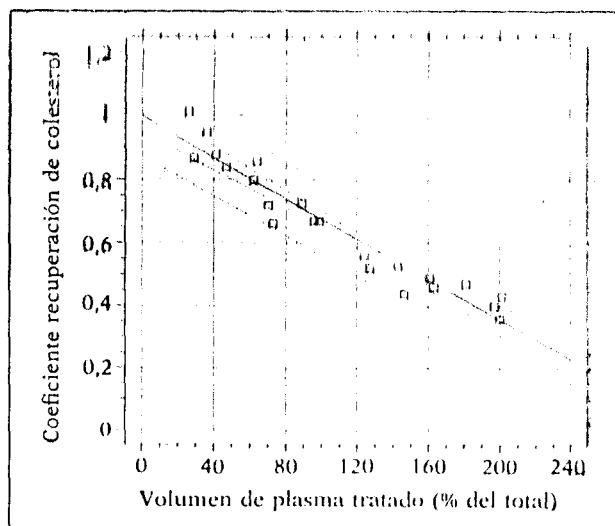


Figura 2. Coeficiente de recuperación del colesterol total en función del porcentaje de volumen plasmático tratado.  $y = -0,0032x + 0,9964$ ;  $r = -0,9628$ ;  $p < 0,001$ .

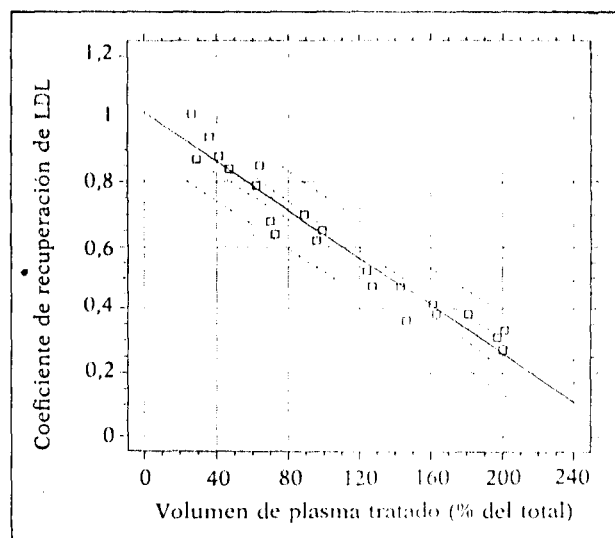


Figura 3. Coeficiente de recuperación del colesterol-LDL en función del porcentaje de volumen plasmático tratado.  $y = -0,0038x + 1,0158$ ;  $r = -0,9715$ ;  $p < 0,001$ .

Hemos analizado la evolución del coeficiente de recuperación del colesterol en diferentes momentos de cada sesión de aféresis. El procedimiento es el mismo, substituyendo la C final por la concentración de colesterol en el momento estudiado. Hemos observado una excelente correlación entre el coeficiente de recuperación del colesterol total y del colesterol-LDL y el porcentaje de volumen plasmático del enfermo que ha sido tratado por la columna de sulfato de dextrano (figs. 2 y 3). En cambio, el coeficiente de recuperación del coleste-

3. Thompson GR, Barbir M, Okabayashi K, Trayner I, Larkin S. Plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (supl. 1):152-157.
4. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1981; 2:1.005-1.007.
5. Armstrong VW, Kindisch M, Wieland H. Selective continuous extracorporeal elimination of low-density lipoproteins with heparin at acidic pH. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 39:323-327.
6. Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, Yamamoto A. Selective removal of low-density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1985; 5:613-622.
7. Mabuchi H, Michishita I, Takeda M, Fujita H, Koimuzi J, Takeda R, Takada S, 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* 1987; 68:19-25.
8. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1977; 62:701-714.
9. Yokoyama S. Treatment of hypercholesterolemia by chemical adsorption of lipoproteins. *J Clin Apheresis* 1988; 4:66-71.
10. Stefanutti C, Isacchi GC et al. Selective continuous removal of low density lipoproteins by dextran sulfate cellulose column adsorption apheresis in the therapy of familial hypercholesterolemia. *Contrib Infus Ther* 1988; 23:171-182.
11. Mabuchi H, Koizumi J, Michishita I. Effects on coronary atherosclerosis of long-term treatment of familial hypercholesterolemia by LDL-apheresis. *Contrib Infus Ther* 1988; 23:87-96.

#### Fe de errores

En el artículo "Evolución de la dieta española en relación con las enfermedades cardiovasculares", de G. Varela et al (*CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS* 1990; 20: 161-166), por error, en la página 165, columna izquierda, primera línea, *donde dice "... aproximadamente el 5 % de la ingesta grasa total..."*, *debe decir "...aproximadamente el 50 % de la ingesta grasa total..."*.