

Proyecto **PRODIGGEST**

PROtocolos asistenciales para mejorar la GESTión interdisciplinar
de las enfermedades DIGestivas en el ámbito hospitalario



DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Francesc Balaguer, Barcelona

Luis Bujanda, San Sebastián

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Miguel Montoro, Huesca

COMITÉ CIENTÍFICO

Ángeles P. Aisa, Marbella

Javier Alcedo, Zaragoza

Joaquín Cubiella, Orense

Silvia Delgado, Barcelona

Valle García, Córdoba

Carlos Guarner, Barcelona

Antonio López Serrano, Valencia

Miguel Minguez, Valencia

Javier Molina, Cáceres

Eva Vaquero, Barcelona

© De los textos 2018 - AEG (Asociación Española de Gastroenterología)

© Diseño y maquetación: Eva Cepeda González

Queda totalmente prohibida la reproducción total o parcial de los datos, textos y fotografías, sin autorización expresa de AEG

PROtocolos asistenciales para mejorar la GESTión interdisciplinar
de las enfermedades DIGestivas en el ámbito hospitalario

Proyecto **PRODIGGEST**

Uso racional de la granulocitoaféresis en enfermedad inflamatoria intestinal



Responsable del grupo

José Luis Cabriada Nuño

Aparato Digestivo.

Hospital de Galdakao OSI Barrualde.

Colaboradores

Iago Rodríguez-Lago

Aparato Digestivo.

Hospital de Galdakao OSI Barrualde.

Encarnación Fernández-Prado

Nefrología – Unidad de Diálisis.

Hospital de Galdakao OSI Barrualde.

Belén Beltrán Niclós

Servicio de Medicina Digestiva.

Hospital Universitari i Politècnica La Fe.

Eugeni Domènech Morral

Aparell Digestiu.

Hosp. Universitari Germans Trias i Pujol.

Daniel Ginard Vicens

Aparato Digestivo.

Hospital Universitario Son Espases.

Ana Gutiérrez Casbas

Servicio de Medicina Digestiva.

Hospital General Universitario de Alicante.

Joaquín Hinojosa del Val

Aparato Digestivo.

Hospital de Manises.

Eva Iglesias Flores

Aparato Digestivo.

H.U. Reina Sofía. Córdoba.

Esteban Sáez González

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.

Servicio Medicina Digestiva.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

Laura Sempere Robles

Servicio de Medicina Digestiva.

Hospital General Universitario de Alicante.

Secretario de redacción

Miguel Montoro

Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge. Huesca.

Coordinador de Docencia y Formación de AEG.

Ámbito de aplicación

Atención primaria

✗ **Atención hospitalaria**

Unicéntrico

✗ **Multicéntrico**

Implica a una única Unidad o Servicio

✗ **Implica a varias Unidades o Servicios**

Actividad a protocolizar

Promoción de la salud

Prevención de la enfermedad

Diagnóstico

✗ **Tratamiento**

Rehabilitación

Cuidados paliativos

Profesionales implicados

✗ **Ámbito médico**

✗ **Enfermería**

Única especialidad

✗ **Múltiples especialidades**

Índice

Definición del problema	5	TABLA 4. CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES DE LA GRANULOCITOAFÉRESIS EN EII	21
Población diana	5	TABLA 5. PAUTAS RECOMENDADAS DE AFÉRESIS	22
Criterios de exclusión	6	TABLA 6. PERFIL DEL PACIENTE CANDIDATO A GRANULOCITOAFERESIS EN BASE A SU SEGURIDAD	23
Definición de la actividad a realizar.....	6	TABLA 7. CONSIDERACIONES PREVIAS Y RECOMENDACIONES AL PACIENTE.....	24
Fuentes de consulta principales	6	TABLA 8. ASPECTOS TECNICOS DEL PROCEDIMIENTO.....	25
Documento teórico o conceptual.....	7	FIGURA 1. ESQUEMA DEL PROCEDIMIENTO DE GRANULOCITO-MONOCITOAFERESIS (GMA)....	27
PAPEL DE LA GRANULOCITOAFÉRESIS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	7	FIGURA 2. AFÉRESIS EN EL ALGORITMO DE MANTENIMIENTO TRAS INDUCCIÓN DE REMISIÓN CON CORTICOIDES SISTÉMICOS EN COLITIS ULCEROSA.....	28
PAUTAS DE EMPLEO DE LAS SESIONES DE GRANULOCITOAFÉRESIS.....	15	FIGURA 3. ALGORITMO DE UTILIZACIÓN DE LA GRANULOCITOAFÉRESIS EN COLITIS ULCEROSA	29
Documento operativo.....	17		
TABLA 1. COLITIS ULCEROSA. CRITERIOS de CORTICODEPENDENCIA.....	17		
TABLA 2. ESCENARIOS A CONSIDERAR PARA EL USO DE LA GRANULOCITOAFERESIS (COMPLEMENTAR CON FIGURA 3).....	18		
TABLA 3. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA GRANULOCITOAFERESIS	20		

Recursos necesarios	30	APOYO DE OTROS NIVELES ASISTENCIALES	31
LOCAL	30	Sistema de registro	31
PERSONAL	30	Bibliografía	32
MATERIAL CLÍNICO-DIAGNÓSTICO.....	30	Abreviaturas	39
RECURSOS ECONÓMICOS.....	31		

Definición del problema

- La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que incluye básicamente la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), presenta un curso recidivante con brotes de actividad (Jess T *et al*, 2007). El objetivo del tratamiento de la EII persigue inducir la remisión del brote y mantenerla con la mayor eficacia y seguridad posible y mejorar la calidad de vida del paciente.
- Los corticoides continúan siendo el tratamiento de elección en la fase aguda, pero a largo plazo no modifican la historia natural de la enfermedad y presentan importantes efectos secundarios y riesgo de infecciones (Dignass A *et al*, 2012). Además, alrededor del 50% de los pacientes que responden desarrollan dependencia de los corticoides al año (Faubion *et al*, 2001; Ho *et al*, 2006).
- En estas situaciones, los inmunomoduladores (IMM) tiopurínicos constituyen la principal opción terapéutica, pero no siempre son eficaces a largo plazo y en al menos un 40% de los casos no se toleran (Ardizzone *et al*, 2006).
- La terapia anti-TNF ha supuesto un avance crucial en el manejo de estos pacientes pero no está exenta de riesgos y la remisión completa no se logra en más del 40% de los casos (Rutgeerts *et al*, 2005). Por tanto, en una significativa proporción de pacientes con EII aún es preciso recurrir a la cirugía y es conveniente disponer de otras alternativas terapéuticas para evitarla o retrasarla.
- La actividad inflamatoria en la EII se asocia a un incremento en sangre periférica de granulocitos y monocitos-macrófagos activados y

a una infiltración intestinal por estas células inflamatorias que son responsables, en gran medida, del daño tisular. El grado de infiltración mucosa por neutrófilos se ha asociado cuantitativamente con la gravedad del cuadro y se ha definido incluso como un factor predictivo de recidiva (Tibble J *et al*, 2000). Un mecanismo de acción para controlar o limitar la inflamación es evitar la migración de células inflamatorias desde el torrente sanguíneo hacia el tejido intestinal. Esto se puede conseguir mediante el bloqueo de la interacción leucocito-endotelio (fármacos anti-integrinas) o mediante la retirada de estas células del torrente circulatorio mediante técnicas de citoaféresis.

- Aunque la evidencia al respecto del empleo de la granulocitoaféresis en la EII ha sido de limitada calidad metodológica, en los últimos años disponemos de estudios europeos observacionales, prospectivos y metaanálisis de los mismos (Liu Z *et al*, 2016) que contribuyen a posicionar a la granulocitoaféresis como alternativa eficaz y segura en el tratamiento de la CU. La *American Society for Apheresis* (ASFA) (Leitner GC *et al*, 2016) considera a la aféresis leucocitaria como una terapia de segunda línea, ya sea sola o en asociación con otras medidas, en el tratamiento de la CU (calidad de la evidencia moderada).

Población diana

- Pacientes adultos con CU, especialmente corticodependiente, como alternativa al fracaso, intolerancia o riesgo elevado de los tratamientos inmunomoduladores y/o biológicos.

- ⦿ Pacientes pediátricos de similares características, aunque en ellos los algoritmos terapéuticos y su posicionamiento pueden presentar alguna diferencia.
- ⦿ La enfermedad de Crohn no tiene una indicación definida.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ⦿ Brote grave de colitis ulcerosa.
- ⦿ Contraindicación para procedimientos de aféresis.
- ⦿ Imposibilidad de accesos venosos adecuados.
- ⦿ Coagulopatía o anemia grave.

Definición de la actividad a realizar

1. Revisar el papel actual de la granulocitoaféresis en el tratamiento de EII, su efectividad y seguridad.
2. Recomendar escenarios de idoneidad que contribuyan a un posicionamiento más adecuado del procedimiento.
3. Establecer pautas de empleo de aféresis.
4. Facilitar aspectos técnicos y recomendaciones al paciente.

Fuentes de consulta principales

1. Cabriada JL, Domènech E, Ibarгойen N, Hernandez V, Clofent J, Ginard D et al Leukocytapheresis for steroid-dependent ulcerative colitis in clinical practice: results of a nationwide Spanish registry. *J Gastroenterol* 2012;47:359-365.
2. Cabriada JL, Rodríguez-Lago I. Granulocitoaféresis en 2017: Puesta al día. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día* 2017;16:62-9.
3. Dignass AU, Eriksson A, Kilander A, Pukitis A, Rhodes JM, Vavricka S. Clinical trial: five or ten cycles of granulocyte-monocyte apheresis show equivalent efficacy and safety in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1286-95.
4. Domènech E, Hinojosa J, Esteve-Comas M, Gomollón F, Herrera JM, Bastida G et al Granulocyteapheresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: a prospective, open, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1347-52.
5. Domènech E, Panés J, Hinojosa J, Annese V, Magro F, Sturniolo GC, et al Addition of granulocyte/monocyte apheresis to oral prednisone for steroid-dependent ulcerative colitis: A randomized, multicentre, clinical trial. *J Crohns Colitis* 2018;12:687-694.
6. Hanai H, Takeda Y, Eberhardson M, Gruber R, Saniabadi AR, Winqvist O et al The mode of actions of the Adacolumn therapeutic leucocytapheresis in patients with inflammatory bowel disease: a concise review. *Clin Exp Immunol* 2011;163:50-58.

7. Ibarгойen N, Gutiérrez Ibarluzea I, Cabriada JL, Clofent J, Ginard D, Domènech E, et al Establecimiento de estándares, registro y análisis de casos de tratamiento de la colitis ulcerosa mediante sistemas de aféresis. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N° 2006/05.
8. Lindberg A, Eberhardson M, Karlsson M, Karlen P. Long-term follow-up with Granulocyte and Monocyte Apheresis re-treatment in patients with chronically active inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2010;10:73.
9. Panés J, Guílera M, Ginard D, Hinojosa J, González-Carro P, González-Lara V et al Treatment cost of ulcerative colitis: Is apheresis with Adacolumn cost-effective? *Dig Liver Dis* 2007;39:617-25.
10. Thanaraj S, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review: granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1297-306.

Documento teórico o conceptual

PAPEL DE LA GRANULOCITOAFÉRESIS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA AFÉRESIS LEUCOCITARIA

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno crónico del tracto digestivo con un origen inmunomediado que se caracteriza por

la presencia de inflamación en diferentes segmentos del tracto digestivo y que cursa en forma de brotes. En su fisiopatología se ven involucradas tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Además, se han observado cambios en la composición y diversidad de la microbiota. A esto debemos sumarle múltiples alteraciones que se han descrito, especialmente en genes implicados en la respuesta inmune y el reconocimiento de patógenos, siendo el NOD2 el mejor caracterizado. Todas estas alteraciones se han observado de diferentes maneras tanto en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) como con colitis ulcerosa (CU), lo que convierte a la EII en una enfermedad compleja, multifactorial y con una alta variabilidad interindividual.

Dentro de todos estos cambios ha podido observarse un incremento en sangre periférica de granulocitos y monocitos-macrófagos activados, además de una infiltración intestinal por estas células inflamatorias que son responsables, en gran medida, del daño tisular mediante la liberación de moléculas como proteasas y radicales libres de oxígeno. Así, el grado de infiltración mucosa por neutrófilos se ha asociado cuantitativamente con la gravedad del cuadro clínico y se ha definido incluso como un factor predictivo de recidiva (Tibble et al 2000). Por tanto, la reducción de células inflamatorias mediante técnicas de aféresis se ha propuesto como un mecanismo terapéutico en la EII y en otras enfermedades autoinmunes. Todo ello ofrece una aproximación diferente al enfoque de tratamiento habitual, en tanto que se centra en la depuración de elementos implicados en el desarrollo de la enfermedad en lugar de introducir un agente externo farmacológico.

En el tipo más comúnmente empleado, la granulocito-monocitoaféresis (GMA), se actúa selectivamente sobre determinadas subpoblacio-

nes celulares y ciertos factores humorales. Inicialmente, la IgG y los inmunocomplejos circulantes se adhieren a las cuentas de celulosa (Saniabadi *et al* 2005; Hiraishi *et al* 2003). Esto permite que los leucocitos se adhieran a su vez a la fracción Fc mediante los receptores de inmunoglobulina (FcγR) (Hiraishi *et al* 2003; Saniabadi *et al* 2005). Así mismo se produce una activación del complemento que incluye a C3a y C5a, generando fragmentos C3b/C3bi que actúan como opsoninas (Saniabadi *et al* 2005). Todo ello viene favorecido por la acción de receptores de complemento como CR1/CD35, CR2/CD21 y CR3 (Mac-1, CD11b/CD18). La selectividad del efecto sobre los granulocitos, monocitos y plaquetas se debe a la distribución de estos receptores de membrana en las diferentes líneas celulares. Por este motivo, los linfocitos se ven afectados mínimamente por este tipo de aféresis al expresar receptores del complemento sólo en pequeñas subpoblaciones de linfocitos B, T y *natural killer* (NK). De forma similar, el FcγR sólo está presente en algunas poblaciones de linfocitos B CD19+ y NK CD56+. De hecho, puede observarse un incremento del recuento absoluto de linfocitos tras las sesiones (Aoki *et al* 2007).

Estos sucesos en la columna de granulocito-monocitoaféresis se siguen de otros cambios inmunológicos. Hay que resaltar la disminución de neutrófilos CD10⁺ (activados), que lleva a una compensación desde la médula ósea de una población de neutrófilos CD10⁻ (inmaduros) (Kashiwagi *et al* 2002). A pesar de que no existe un efecto directo de eliminación de linfocitos, si parece haber una modulación de algunas poblaciones como los CD4⁺CD25⁺ (T reg) (Cuadrado *et al* 2008). Estos cambios sobre las poblaciones celulares parecen de vital importancia para la eficacia de la técnica (Saez-González *et al* 2017), junto con otros

mecanismos de acción complementarios, entre ellos, una disminución de L-selectina circulante (CD62L) y un aumento de Mac-1 (CD11b) (Hanai *et al* 2011). Más recientemente estudios *in vitro* han mostrado una reducción en la producción de IL-23, aunque la correlación entre el grado de adsorción y los niveles de la interleukina era muy débil (Nishise *et al* 2016). Ello podría estar en relación con el descenso en los niveles de TGF-β observado también *in vitro*, aunque este hallazgo no ha sido reproducido en todos los estudios (Contini *et al* 2016; Nishise *et al* 2015).

Además de los efectos de la aféresis sobre estos elementos del sistema inmune resultan de interés los estudios sobre los cambios en la mucosa cólica. Al estudiar la expresión de diferentes marcadores se ha comprobado que aquellos pacientes con respuesta al procedimiento presentaban además una disminución de IL-1 beta, IL-1ra, IL-6, IL-8, IFN-γ y TNF-α en el colon (Muratov *et al* 2006; Yamamoto *et al* 2006).

DISPOSITIVOS DE AFÉRESIS LEUCOCITARIA

El procedimiento de aféresis leucocitaria consiste en la recirculación de la sangre del paciente por una columna-filtro sobre la que se adhieren diferentes tipos celulares o mediadores inflamatorios dependiendo del material usado. Existen comercializados principalmente 3 dispositivos con los que se puede llevar a cabo la leucocitoaféresis:

La columna más utilizada en nuestro medio (Adacolumn®, Japan Immunoresearch Laboratories, JIMRO, Takasaki, Japón) está compuesta de aproximadamente 35.000 esferas de 2 mm de diacetato de celulo-

sa sobre las que puede llegar a adherirse hasta un 65% de los granulocitos, 55% de monocitos y una porción mínima de linfocitos (2%). Esta columna, como ya se ha comentado, realiza una depleción selectiva de granulocitos y monocitos-macrófagos.

Existe un segundo dispositivo (Cellsorba®, Asahi Kasei Medical Co. Ltd, Tokio, Japón) que está compuesto por una membrana de poliéster. En este tipo de columna se adhieren un 99% de granulocitos y monocitos, un 70% de linfocitos y un 35% de plaquetas.

Más recientemente se ha comercializado otra columna con cuentas de poliarilato (Immunopure®, Nikkiso, Tokyo, Japón), aunque sólo disponemos de datos preliminares de su uso en un número limitado de pacientes (Ramlow *et al* 2013).

EFFECTIVIDAD DE LA GRANULOCITOAFERESIS EN DIFERENTES ESCENARIOS

En el único ensayo controlado, aleatorizado frente a una columna ficticia, la GMA no mostró una mayor eficacia. No obstante, los criterios de inclusión de este ensayo resultan controvertidos, al tratarse de una población heterogénea, en algunos casos sin datos objetivos de actividad (alrededor de la mitad de los pacientes presentaban valores normales de PCR y menos del 50% recibían corticoides concomitantes) y no existir una estratificación de los pacientes en orden a su gravedad. Aun así, un análisis *post-hoc* mostró resultados favorables en el subgrupo de pacientes con un mayor grado de inflamación aguda histológica (Sands *et al* 2008; Kruis *et al* 2015).

En los últimos años disponemos de estudios prospectivos y de práctica clínica, tanto japoneses como también europeos, que aportan datos sobre el papel de la GMA en escenarios específicos de la EII. Estos datos se han recogido en diversos metaanálisis, que contribuyen a situar a la aféresis como una alternativa eficaz y segura, especialmente en determinados escenarios de pacientes con CU (Thanaraj *et al* 2010; Liu *et al* 2016; Zhu *et al* 2011; Habermalz *et al* 2010). Esta evidencia acumulada ha dado pie a que la *American Society for Apheresis* (ASFA) haya considerado a la aféresis leucocitaria como una terapia de segunda línea, ya sea sola o en asociación con otras medidas, en el tratamiento de la CU (calidad de la evidencia moderada) (Leitner *et al* 2016).

COLITIS ULCEROSA

Colitis ulcerosa corticodependiente

La GMA permite reducir o retirar la administración de corticoides evitando los efectos secundarios de los mismos (Vecchi *et al* 2013). La corticodependencia es el escenario más común de utilización de la aféresis en Europa aunque su empleo está limitado por la falta de estudios controlados. La tasa global de respuesta a la aféresis en CU corticodependiente es de alrededor del 70%, y de remisión clínica libre de esteroides de 37-60% (Domènech *et al* 2004; Ricart *et al* 2007; Cabriada *et al* 2010).

El Grupo Español de Trabajo en Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn (GETECCU) ha publicado recientemente los resultados de un estudio controlado, aleatorizado y abierto para comparar la asociación de GMA y prednisona frente al tratamiento convencional con un cur-

so de prednisona en pacientes con CU activa corticodependiente. La adición de GMA al tratamiento corticoideo no incrementó la tasa de remisión libre de corticoides a la semana 24 como variable principal de eficacia, pero sí retrasó significativamente el tiempo hasta la recidiva. Aunque los resultados de este estudio probablemente estén condicionados por la exigencia del objetivo primario planteado y por no haber alcanzado el reclutamiento previsto, en el subgrupo de pacientes *naïve* a tratamiento con inmunomoduladores (IMM) tiopurínicos, la tasa de remisión libre de corticoides a 24 semanas fue significativamente superior con la adición de GMA. Por otro lado, se confirmó una tasa de efectos adversos asociados al tratamiento corticoideo inferior en el grupo que recibió GMA (Domènech *et al* 2018).

La GMA es una alternativa terapéutica a considerar en CU corticodependiente con respuesta insuficiente o intolerancia a inmunosupresores y/o biológicos. Con la GMA alrededor de un tercio de este tipo de pacientes de difícil control, entran en remisión clínica libre de esteroides tras finalizar las sesiones y la mantienen a largo plazo, pudiendo evitar o retrasar otras opciones terapéuticas como la cirugía (Dignass *et al* 2016; Cabriada *et al* 2010).

Un reciente estudio prospectivo abierto, multicéntrico, no controlado (estudio ART) evaluó la eficacia de 5 a 10 sesiones de aféresis con Adacolumn® en una cohorte de 86 pacientes con este perfil de difícil control. El objetivo primario del estudio (remisión a la semana 12) se alcanzó en el 39% y la de remisión libre de esteroides en el 22,6%. Un 30% de los pacientes en quienes los inmunosupresores y los agentes anti-TNF habían fracasado alcanzaron la remisión (Dignass *et al* 2018). Los resul-

tados finales del estudio (Dignass *et al* 2018) indican que, manteniendo estables los IMM previos, la remisión a largo plazo permanece en un 33% de los pacientes a las 48 semanas con una tasa de colectomía de 14%, comparable a la descrita en estudios controlados de infliximab en CU (Sandborn *et al* 2009). Estos datos de eficacia y seguridad, tanto a corto como a largo plazo, confirman los datos del registro español SiMAC en una cohorte de 142 pacientes corticodependientes de similares características de refractariedad al tratamiento inmunosupresor o biológico (Cabriada *et al* 2012). La aféresis puede contribuir a recuperar la eficacia de los IMM tiopurínicos cuando estos fracasan y rescatar algunos pacientes corticodependientes de la cirugía (Cabriada *et al* 2010; Domènech *et al* 2004). La efectividad de la GMA es mayor, con remisión cercana al 50% a largo plazo, si se emplea en una enfermedad corticodependiente menos evolucionada, previamente al tratamiento con IMM o biológicos (71% tras inducción y 48% al año) (Sacco *et al* 2013). No obstante, dada la evidencia científica existente al respecto de la eficacia de IMM y anti-TNF en este escenario (Gomollón *et al*, 2013) se deben tener en cuenta otros factores para el uso de GMA en este escalón terapéutico.

La GMA permite reducir o limitar las necesidades de corticoides, por ello otra posible aplicación poco estudiada es como tratamiento “puente” en los pacientes que inician tratamiento con IMM tiopurínicos durante el periodo de latencia hasta que éstos inician su acción. De esta manera se empleó en el 27% de los pacientes corticodependientes del registro SiMAC con una tasa de remisión libre de corticoides de 45% al año (Cabriada *et al* 2012).

A la hora de priorizar el uso de GMA sobre IMM y/o biológicos, la seguridad de la GMA constituye un factor a tener en cuenta en pacientes con riesgo de complicaciones con estos fármacos (edad avanzada, estados de inmunosupresión, infecciones asociadas, ausencia de protección frente a hepatitis B o tuberculosis, o en caso de comorbilidad importante como insuficiencia cardíaca o antecedente de neoplasia reciente) (tabla 6).

Algunas manifestaciones extraintestinales asociadas a la EII como el pioderma gangrenoso y la hidrosadenitis supurativa podrían también beneficiarse de su empleo.

Colitis ulcerosa corticorrefractaria

En CU corticorrefractaria el número de estudios es inferior que en corticodependencia y en general los resultados son inferiores, habiéndose empleado habitualmente tras el fracaso de IMM y anti-TNF. La tasa de remisión clínica está alrededor de 45%, y la de repuesta global de 69% (Panés *et al* 2005). Por otro lado su eficacia es muy limitada en los casos con actividad más grave, escenario donde se requieren tratamientos más eficaces y de acción más rápida que la GMA (Naganuma *et al* 2004; Ljung *et al* 2007; Yamamoto *et al* 2011). A pesar de que la evidencia al respecto es muy limitada, existen algunos datos a su favor (Beltran *et al* 2018). No está suficientemente evaluada la eficacia de pautas intensivas de GMA o de su combinación con ciclosporina o anti-TNF en esta situación.

En las formas de curso crónico-contínuo con actividad leve o respuesta parcial a otras medidas pudiera priorizarse el empleo de aféresis

sobre otros tratamientos cuando el factor seguridad resulte determinante en la elección. En este escenario es necesario considerar su menor respuesta y probablemente la conveniencia de emplear 10 sesiones (Hanai *et al* 2003).

Tratamiento de primera línea

La GMA se muestra tan eficaz como los corticoides sistémicos en inducir remisión con menor tasa de efectos secundarios (Bresci *et al* 2008). Se ha descrito una tasa de inducción de la remisión del 70% en CU distal con actividad leve moderada (Yamamoto *et al* 2004). En casos seleccionados, cuando existe contraindicación, efectos adversos graves de los corticoides o se trata de niños, la GMA puede ser una opción de primera línea. De hecho, las tasas de remisión más elevadas (80%) se han descrito precisamente en pacientes con enfermedad poco evolucionada, *naïve* a esteroides (Takemoto *et al* 2007).

Prevención de recidiva

La GMA puede constituir una alternativa para prevenir la recidiva en casos seleccionados de CU en remisión con alto riesgo de brotes recurrentes y difícil control, especialmente tras una mala respuesta o intolerancia a los tratamientos farmacológicos. En este contexto se puede considerar un subgrupo de pacientes con CU en remisión y elevación de calprotectina fecal por encima de 5 veces su valor normal (Maiden *et al* 2008).

Tratamiento combinado con biológicos

Un escenario poco evaluado, pero donde la aféresis pudiera ser de utilidad es los casos de pérdida de respuesta secundaria o respuesta

incompleta a los biológicos sobre todo si se tiene en consideración su perfil de seguridad. Esta estrategia se ha evaluado tanto en la CU como en EC, pero en situaciones clínicas diferentes y con pautas muy variadas. En este punto se precisa más información acerca de la pertinencia de esta indicación (Rodríguez-Lago *et al* 2017; Saez-González *et al* 2018; Ozeki *et al* 2012; Tanida *et al* 2015).

Duración de la repuesta y resultados a largo plazo

En la mayoría de los estudios realizados con aféresis leucocitaria se ha evaluado la respuesta a corto plazo. En series de casos iniciales se han referido tasas de remisión a los 6 meses del 62-76% y del 33-71% a los 12 meses (Panés *et al* 2005). En el registro español SiMAC, realizado en una cohorte de 142 pacientes corticodependientes (69% tras fallo de tiopurinas), se alcanzó la remisión a corto plazo en un 37%. Tras 6 y 12 meses se mantuvo la remisión libre de corticoides en un 41% y 36%, respectivamente (Cabriada *et al* 2012).

La duración media de la remisión clínica obtenida con la GMA se sitúa en torno a 10 meses (Ljung *et al* 2007). A este respecto, resultan claves dos aspectos:

1. Tasa de remisión clínica inicial. Cuando esta es completa, el periodo libre de recidiva es significativamente mayor cuando se compara con el obtenido si la respuesta es solo parcial.
2. La obtención de cicatrización mucosa. En un estudio de Yamamoto *et al* realizado sobre 124 pacientes con CU moderada-grave tratados con GMA, la remisión clínica se obtuvo en el 45% y ésta

se mantuvo, tras un seguimiento medio de 22 meses de forma significativamente superior en los pacientes que presentaron cicatrización endoscópica a la semana de la última aféresis respecto a los que no la presentaron (80% vs 41%; $p = 0,0005$) (Yamamoto *et al* 2010).

Tres estudios prospectivos realizados en nuestro medio indican que el 75% de los pacientes corticodependientes con remisión clínica inicial tras 5 ó 10 sesiones de GMA se mantienen en remisión libre de corticoides a los 12 meses sin nuevas sesiones de aféresis ni otros tratamientos adicionales (Domènech *et al* 2004; Ricart *et al* 2007; Cabriada *et al* 2010). Por tanto no parece necesario el tratamiento de mantenimiento de forma sistemática. En casos seleccionados puede plantearse el uso de GMA como tratamiento de mantenimiento, habitualmente realizando una sesión cada 1 o 2 meses, aunque esta indicación no está recogida en ficha técnica. Los pacientes que obtienen remisión y recidivan de forma precoz (pudiera considerarse como tal la recidiva que se produce en un plazo inferior a 6 meses) pudieran beneficiarse de ello. Recientemente se ha descrito la eficacia de una pauta de aféresis realizando sesiones cada 2-3 semanas en pacientes con CU corticodependiente con el objeto de reducir las dosis de corticoides (Iizuka *et al* 2017).

Se han comunicado buenos resultados de los retratamientos con aféresis de forma episódica en pacientes seleccionados con remisión inicial a esta terapéutica (Lindberg *et al* 2010). El empleo de mantenimiento o de retratamientos siempre debiera individualizarse en fun-

ción de la historia previa de cada paciente y las opciones terapéuticas restantes.

Factores predictivos de eficacia

Aunque con un grado de evidencia variable se han descrito diversos factores que pueden asociarse a una mejor respuesta a la leucocitoaféresis ([tabla 3](#)) (Yamamoto *et al* 2007; Tanaka *et al* 2010; D'Ovidio *et al* 2011):

- Indicación por corticodependencia.
- Menor dosis acumulada de corticoides.
- Paciente *naïve* a corticoides.
- Actividad clínica leve-moderada (Yokoyama *et al* 2015).
- Ausencia de úlceras profundas en la endoscopia al inicio del tratamiento (Nagayama *et al* 2014). Para algunos autores la valoración endoscópica puede ser determinante para decidir no recomendar su empleo en casos de lesiones endoscópicas graves.
- Respuesta clínica precoz a las sesiones. El descenso de PCR tras tres sesiones de aféresis se asocia a una mayor probabilidad de respuesta inicial y puede ser un parámetro útil en la toma de decisiones.
- PCR elevada (controvertido) (Nagayama *et al* 2014).
- Una mayor duración de las sesiones (controvertido) (Rodríguez-Lago *et al* 2017).

- Realización de una pauta “intensiva”, con más de una sesión semanal (Sakuraba *et al* 2009).
- Un mayor número de sesiones en total (controvertido) (Ricart *et al* 2007; Rodríguez-Lago *et al* 2017; Yokoyama *et al* 2013)
- Una mayor fracción de la volemia procesada con respecto a la volemia del paciente

ENFERMEDAD DE CROHN

Los resultados obtenidos en el ensayo clínico aleatorizado más importante no mostraron diferencias de eficacia frente a una columna ficticia en una población no seleccionada de pacientes con EC moderada-grave (Sands *et al* 2013). En este estudio se incluyeron un total de 235 pacientes, en los que se realizaron 10 sesiones en las que se filtraron 1.800 mL por sesión. No se encontraron diferencias significativas a las 12 semanas en la tasa de remisión (17,8 vs 19,2%, $p = 0,858$). De todas formas, en los análisis exploratorios realizados se observó que los pacientes con una mayor actividad clínica basal (CDAI > 300) eran los que más se beneficiaban de este tratamiento. Hay que destacar también que, a pesar de que todos los pacientes tenían síntomas al inicio, sólo el 15% tenían actividad endoscópica confirmada.

Se ha estudiado también una estrategia de tratamiento diferente combinando la GMA con tiopurinas en EC activa precoz (menos de 2 años de evolución) y no expuesta previamente a corticoides ni biológicos (Fukuchi *et al* 2014). Se obtuvieron unos buenos resultados en cuanto a remisión clínica rápida (77% a 6 semanas) y a largo plazo (82% a las

52 semanas). De todas formas, resulta difícil evaluar los datos dado el pequeño tamaño de la serie, la dosis media baja de tiopurinas y la ausencia de un grupo control.

Además del ensayo citado, el resto de la evidencia reciente disponible en EC proviene de series más pequeñas. Dentro de la experiencia italiana publicada en 2014 se ha descrito la respuesta en 35 pacientes con EC moderadamente activa (CDAI 247 ± 37) (Sacco *et al* 2013). La mayoría de estos pacientes eran corticodependientes (63%) y ninguno de ellos había recibido inmunomoduladores ni biológicos previamente. Se alcanzó la remisión en un 63%, sin diferencias según la respuesta previa a los corticoides. Esta respuesta se mantuvo en el 54% y 43% a los 6 y 12 meses, respectivamente. En una serie más reciente procedente de Suecia se trataron 14 pacientes con EC, en su mayoría con 8 sesiones con una cadencia semanal, alcanzando la remisión al final del ciclo un 14% y un 36% una respuesta parcial (Edfors *et al* 2016). No disponemos de datos sobre los tratamientos previos y la respuesta a los corticoides en estos pacientes. Ninguno de los tres pacientes que recibieron un segundo ciclo 2-3 meses tras una respuesta parcial obtuvo beneficio con este segundo tratamiento.

En estudios previos se ha sugerido que los pacientes con EC que más se podrían beneficiar son aquellos con afectación cólica (Matsui *et al* 2003). Al evaluar los cambios durante el tratamiento con aféresis mediante tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) se ha observado que hay una disminución en la captación en todas las lesiones mediante esta técnica, pero esto ocurre independientemente de la localización (Kuwaki *et al* 2016). En definitiva,

se precisa mayor información para evaluar el posible efecto, pautas e indicaciones de este tratamiento en la EC.

PEDIATRÍA

La población infantil con EII tiene unas características propias, entre las que destaca la necesidad de tratamientos seguros y sin efectos adversos, especialmente sobre el crecimiento. Por este motivo se ha evaluado la aféresis como una opción en esta población de pacientes. En un escenario con una enfermedad de reciente diagnóstico (media 6,4 meses, desviación estándar $\pm 3,4$), se obtuvieron unos resultados favorables usando la aféresis en pacientes no expuestos a inmunosupresores previamente (Tanaka *et al* 2013). En este caso el tratamiento en monoterapia con 11 sesiones de aféresis alcanzó la remisión clínica en el 70%, y la remisión profunda (clínica y endoscópica) en el 53%. El 30% que no respondieron inicialmente a la aféresis sí lo hicieron al añadir 0,5-1 mg/kg/día de prednisona oral, siendo posible retirar los corticoides 3 meses después. Todos los efectos adversos observados fueron leves (dolor en la zona de punción, cefalea, náuseas, vómitos y fotofobia). En un estudio publicado más recientemente se incluyeron de forma prospectiva 25 pacientes con CU moderadamente activa (edad media $13,5 \pm 2,6$, PUCAI $42,6 \pm 40$) (Ruuska *et al* 2016). En este caso, el 60% de los pacientes eran refractarios a inmunomoduladores. Se realizaron 5 sesiones semanales filtrando 1.800 mL por sesión. En el 70% se observó una disminución significativa o moderada en el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI), aunque el estudio carecía de potencia estadística suficiente. El 32% de los casos pre-

sentaron algún efecto adverso relacionado con la técnica, ninguno de ellos grave. Además de la eficacia que puede tener sobre la patología digestiva, la GMA ha demostrado que podría ser beneficiosa para las manifestaciones extraintestinales a nivel cutáneo en esta población (Rolandsdotter *et al* 2018). A pesar de que los datos en la CU pediátrica son limitados, en general apoyan el posible beneficio clínico de la aféresis en algunos de estos pacientes refractarios, incluso a inmunosupresores, pudiendo limitar el empleo de corticoides.

SEGURIDAD Y TOLERANCIA

Los recientes estudios observacionales y registros de seguimiento ratifican la seguridad como una de las principales ventajas de este procedimiento (Cabriada *et al* 2012; Kanke *et al* 2004). La tasa de efectos adversos comunicada se estima en un 2-3% de las sesiones, afectando a alrededor del 20% de los pacientes tratados (Vecchi *et al* 2013). En general estos efectos adversos son leves y transitorios (cefalea, escalofríos, fatiga, rubor, febrícula, mialgias, mareo, palpitaciones, hipotensión) y no obligan a suspender el tratamiento. Los efectos adversos más graves descritos (embolismo, neumotórax, sepsis) se han relacionado principalmente con la necesidad de recurrir a la colocación de una vía central (Ljung *et al* 2007; Domènech *et al* 2004; Cabriada-Nuño *et al* 2007).

Los efectos adversos del tratamiento corticoideo son más frecuentes e importantes (Yoshino *et al* 2014). Este aspecto, junto con la capacidad de la GMA para reducir las necesidades de esteroides, ha contribuido a considerarla como una opción atractiva en pediatría. En embarazo se ha utilizado de forma eficaz y segura en casos aislados, pero los datos disponibles son muy limitados (Okada *et al* 2006).

Las principales limitaciones del procedimiento son las relacionadas con la dificultad de obtener adecuados accesos venosos periféricos especialmente en pacientes de edad avanzada o con fragilidad vascular, o los problemas de relacionados con el circuito en su mayoría solventables con un personal de enfermería entrenado en los procedimientos de aféresis. Recientemente se ha comunicado la posibilidad de aplicar la técnica en un régimen intensivo de 2 sesiones semanales, utilizando un único acceso venoso de punción, con resultados comparables al empleo convencional de dos accesos venosos antecubitales, en términos de efectividad, seguridad y problemas del circuito, pudiendo constituir una alternativa a la necesidad de recurrir a una vía central (Hibi *et al* 2009).

FARMACOECONOMÍA

Los datos al respecto son limitados. Un estudio en nuestro medio concluye que la GMA es una opción coste-efectiva en CU corticodependiente. Otro estudio escandinavo encuentra que el mayor coste económico de las columnas permite una ganancia en años de vida ajustados por calidad (QALY) dentro de los estándares favorables de coste-utilidad (Vecchi *et al* 2013; Panes *et al* 2007; Persson *et al* 2005).

PAUTAS DE EMPLEO DE LAS SESIONES DE GRANULOCITOAFÉRESIS

El sistema de aféresis más difundido en nuestro medio es la GMA selectiva con Adacolumn®. A continuación, se mencionan las pautas habituales de empleo de este tipo de columnas. En Pediatría el principal factor limitante lo constituye el peso corporal del niño, más que

la edad. Dado el volumen de sangre que debe permanecer fuera del torrente circulatorio durante el procedimiento, se requiere un peso mínimo del paciente de 18-20 kg para su utilización y se considera que a partir de 30-40 Kg de peso se puede tratar de manera similar a un adulto.

FRECUENCIA DE LAS SESIONES

La pauta habitual de una sesión de aféresis semanal durante cinco semanas consecutivas tiene una base empírica. Los regímenes “intensivos” con dos e incluso tres sesiones semanales, al menos en las primeras 2-3 semanas, parecen lograr la remisión en menos tiempo sin afectar a la seguridad por la que sería la pauta más recomendable (Sakuraba *et al* 2009; Yoshimura *et al* 2015).

NÚMERO DE SESIONES

La pauta estándar según la ficha técnica del producto es de 5 sesiones en 5 semanas. Aparentemente no existe diferencia de efectividad empleando cinco o diez sesiones; no obstante el empleo de un mayor número de sesiones parece incrementar la eficacia, desde el 40% con cinco sesiones hasta el 80% con diez, en los casos más refractarios (Hanai *et al* 2003) y puede permitir un mayor ahorro de corticoides (Dignass *et al* 2016; Ricart *et al* 2007). En Europa, donde la GMA se utiliza tras el fracaso de otros tratamientos, se están empleando habitualmente entre 7 y 10 sesiones (Dignass *et al* 2016; Domènech *et al* 2015; Domènech *et al* 2018).

VOLEMIA PROCESADA Y DURACIÓN DE LAS SESIONES

Con la pauta estándar de 60 min de duración por sesión a un flujo de 30 ml/h se procesan aproximadamente 1.800 ml/sesión, lo cual supone una fracción del volumen plasmático circulante (VPC) diferente de un paciente a otro. La efectividad parece ser mayor cuanto mayor es la fracción de la volemia procesada (Kikuyama *et al* 2011; Yoshimura *et al* 2012). Por tanto, el objetivo puede ser procesar la totalidad o la mayor parte del VPC calculado para cada paciente en función de su sexo y características antropométricas, según la fórmula de Kaplan. Ello no ha supuesto una mayor tasa de efectos adversos, en nuestra experiencia (Rodríguez-Lago *et al* 2017).

La duración del tratamiento debe ser de al menos 60 minutos a un flujo de 30 mL/min. No obstante, no es necesario establecer un tiempo prefijado de duración de las sesiones. Este dependerá de la fracción de la volemia que se pueda procesar y el flujo de filtrado, usualmente 30 ml/min siendo los flujos de 40 ml/min ó 50 ml/min más difíciles de conseguir.

RETRATAMIENTO

En aquellos pacientes con una respuesta adecuada y duradera a la aféresis, cabe la posibilidad de retratamiento con ciclos repetidos siempre teniendo en cuenta cada caso y las opciones terapéuticas restantes (Lindberg *et al* 2010).

Documento operativo

TABLA 1. COLITIS ULCEROSA. CRITERIOS DE CORTICODEPENDENCIA

(Adaptado de Gomollón F, et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:e1-47)

Imposibilidad de disminuir la dosis de corticoides por debajo de 10 mg/día de prednisona (o equivalente) tras 3 meses de inicio del tratamiento corticoideo sin presentar una enfermedad activa.

Recidiva dentro de los primeros 3 meses tras la suspensión de los corticoides.

TABLA 2. ESCENARIOS A CONSIDERAR PARA EL USO DE LA GRANULOCITOAFÉRESIS (COMPLEMENTAR CON FIGURA 3)

Colitis ulcerosa corticodependiente

La GMA se contempla como alternativa en casos de actividad leve-moderada y refractaria a otros tratamientos:

- Falta de respuesta o intolerancia a inmunosupresores y/o biológicos.
- Tratamiento “puente” tras instaurar tratamiento con inmunomoduladores (IMM) hasta que la respuesta a los tiopurínicos es plena.
- Enfermedad corticodependiente menos evolucionada, antes de iniciar tratamiento con IMM o biológicos, especialmente cuando la seguridad del paciente puede verse comprometida (ver tabla 6).

Colitis ulcerosa corticorrefractaria

- No debe considerarse en caso de brote moderado-grave.
- En formas de curso crónico-contínuo con actividad leve o respuesta parcial a otras medidas. Considerar especialmente factores de seguridad (ver tabla 6).

Tratamiento de primera línea

Inducción de la remisión en caso de contraindicación para el uso de esteroides o ante la presencia de efectos adversos graves asociados a su empleo.



TABLA 2. ESCENARIOS A CONSIDERAR PARA EL USO DE LA GRANULOCITOAFÉRESIS (COMPLEMENTAR CON FIGURA 3) (CONTINUACIÓN)

Otras situaciones a evaluar

Prevención de recidiva: en casos seleccionados de alto riesgo de recidiva y de difícil control (CU en remisión con elevación de calprotectina fecal o con persistencia de la actividad endoscópica).

Tratamiento combinado con biológicos: pérdida secundaria de respuesta o respuesta incompleta a biológicos, sobre todo teniendo en cuenta el perfil de seguridad de la granulocitoaféresis.

Tratamiento de mantenimiento tras una respuesta inicial a la granulocitoaféresis

- No es necesario de forma sistemática.
- Opción en caso de respuesta inicial y recidiva posterior en casos con escasas opciones terapéuticas.
- Opción en contraindicación o intolerancia al mantenimiento con IMM tiopurínicos o biológicos.

TABLA 3. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA GRANULOCITOAFÉRESIS

Indicación por corticodependencia.

Menor dosis acumulada de corticoides. Paciente *naïve* a corticoides.

Actividad clínica leve-moderada.

Ausencia de úlceras profundas en la endoscopia basal.

Respuesta clínica precoz a las sesiones.

Realización de una pauta “intensiva”, con más de una sesión semanal.

Una mayor fracción de la volemia procesada con respecto a la volemia circulante total del paciente.

Una mayor duración de las sesiones (controvertido).

Un mayor número de sesiones en total (controvertido).

PCR elevada (controvertido).

TABLA 4 . CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES DE LA GRANULOCITOAFÉRESIS EN EII

Contraindicaciones

Alergia a la heparina y trombopenia dependiente de heparina.

Cifra de granulocitos inferior a 2.000/ml.

Anemia significativa (Hb < 8 g/dl).

Coagulopatía grave.

Infección activa.

Enfermedad cardíaca o renal grave.

Precauciones

Precaución en situaciones de hipercoagulabilidad (fibrinógeno > 700 mg/ml) o deshidratación (diarrea o procesos febriles recientes). Deben corregirse previamente estos factores.

TABLA 5. PAUTAS RECOMENDADAS DE AFÉRESIS

Número de sesiones

Pauta de 5 a 10 sesiones (valorar la refractariedad a otros tratamientos).

Frecuencia

Dos sesiones por semana, al menos durante las primeras 2-3 semanas.

Si no es posible este aumento de la frecuencia, emplear la pauta estándar de 1 sesión por semana.

Flujo de filtrado

Flujo habitual: 30 ml/min.

Flujos de 40 ml/min ó 50 ml/min son más difíciles de conseguir y dependen del acceso venoso.

Duración de las sesiones

No es necesario un tiempo fijo, pero se recomienda como mínimo el empleo de 60 minutos a 30 ml/min.

Volemia procesada por sesión

Mínimo 1.800 ml por sesión.

Mejores resultados a mayor porcentaje de volumen plasmático circulante (VPC) procesado.

Si es posible, filtrar el 100% de VPC calculado según la fórmula de Kaplan. Volumen Plasmático Circulante (VPC) = $[0,065 \times \text{Peso (kg)}] \times (1 - \text{hematocrito})$.

TABLA 6. PERFIL DEL PACIENTE CANDIDATO A GRANULOCITOAFÉRESIS EN BASE A SU SEGURIDAD

Contraindicación o toxicidad de corticoides

Diabetes.

Enfermedad ósea.

HTA.

Glaucoma.

Retraso del crecimiento en niños.

Comorbilidad importante

Edad avanzada.

Insuficiencia cardíaca.

Antecedente de neoplasia.

Riesgo del tratamiento inmunomodulador o biológico

Estados de inmunosupresión.

Infecciones asociadas.

Protección no confirmada frente a hepatitis B o tuberculosis.

TABLA 7 . CONSIDERACIONES PREVIAS Y RECOMENDACIONES AL PACIENTE

Información adecuada del beneficio y riesgo del procedimiento. Es controvertida la necesidad de consentimiento informado.

Ubicación. En nuestro medio suelen realizarse en Unidades de Hematología o Diálisis por personal formado y especializado. Puede realizarse en el Hospital de Día. En todo momento se deben mantener las adecuadas condiciones de asepsia.

El gastroenterólogo responsable del tratamiento de la EII supervisará el proceso y valorará la indicación de forma individualizada de un curso corto de corticoides orales en pauta descendente durante 4-6 semanas. En caso de utilizar la GMA tras fallo del tratamiento con inmunosupresores se recomienda mantener estos fármacos.

Preservar las vías venosas del paciente durante todo el proceso:

- Realizar ejercicios que refuercen la circulación venosa periférica en extremidades superiores.
- Evitar extracciones innecesarias (realizarlas aprovechando la canalización venosa de cada sesión).
- Recomendar ingesta abundante de líquidos en las horas previas.
- Educación del paciente en relación a la preservación de accesos.

En caso de fiebre por un proceso infeccioso concomitante es conveniente aplazar la técnica hasta su resolución.

En caso de tratamiento con inhibidores del enzima convertidora de la angiotensina (IECA) se debe suspender la medicación al menos 24 horas antes del procedimiento (el bloqueo del ECA puede provocar liberación masiva de bradicininas desencadenando hipotensión y *shock*).

Se desconoce la seguridad de los procedimientos de aféresis en embarazo. La decisión de su empleo debe individualizarse.

TABLA 8. ASPECTOS TÉCNICOS DEL PROCEDIMIENTO

Vías venosas

Valoración de los accesos venosos periféricos con anterioridad a la primera sesión por el personal de enfermería cualificado.

Cateterización antecubital con aguja fístula para hemodiálisis de calibre 17 G (primera opción) o con Abbocath de calibre 16-18 G. Los retornos permiten canalizaciones con un diámetro menor, tipo fístula con ventana lateral. Las venas gruesas antecubitales proximales permiten la obtención de un mejor flujo; si no es posible su acceso, debe intentarse de forma progresiva en tramos más distales. Si el acceso periférico no es posible, valorar individualmente el riesgo-beneficio de utilizar un catéter central durante varias semanas.

En caso de pérdida de una vía durante la realización de la sesión la sangre debe mantenerse en movimiento a través del establecimiento de un circuito cerrado; ello permite obtener unos 15 minutos para poder acceder a una nueva vía y restablecer la normalidad del circuito. Hay que tener en cuenta que a mayor tiempo de parada mayor probabilidad de coagulación del circuito, lo que obligaría a suspender la sesión.

Heparinización

Entre 10 a 30 minutos antes de iniciar la sesión se procederá a la inyección de un bolo endovenoso de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) con dosis ajustada al peso del paciente (p.e.: Clexane® 0.8-1 mg/Kg de peso). Una alternativa es la utilización de heparina no fraccionada (heparina sódica) en perfusión continua durante el tiempo que dura la aféresis. En situaciones de hipercoagulabilidad puede ser necesario ajustar la dosis al efecto terapéutico para evitar la coagulación del circuito.

En las 12 a 24 horas siguientes al procedimiento el paciente deberá evitar actividades de alto riesgo de traumatismo.



TABLA 8. ASPECTOS TÉCNICOS DEL PROCEDIMIENTO (CONTINUACIÓN)

Seguridad

Evitar la posibilidad de infección. Cumplimiento de los procedimientos estandarizados de cuidados de vías.

Los efectos adversos graves del procedimiento son raros. No obstante, es recomendable disponer de dotación de medicación endovenosa: paracetamol, adrenalina, antihistamínicos, hidrocortisona; agujas y jeringuillas; suero salino y Ringer.

Monitorización

Monitorización hemodinámica (frecuencia cardíaca, TA, T°) basal y durante el procedimiento especialmente en: pacientes de edad avanzada, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, insuficiencia hepática o tratamiento con IECA.

Revisar la situación clínica de la enfermedad, ajustar la medicación concomitante y valorar la realización de una rectosigmoidoscopia antes del inicio de la técnica.

Es de interés disponer de una analítica, incluyendo parámetros de coagulación, de forma basal y tras la 3ª sesión de aféresis, así como al finalizar el ciclo.

Valorar la eficacia de la granulocitoaféresis tras la retirada de esteroides y registrar sistemáticamente la información clínica.

FIGURA 1. ESQUEMA DEL PROCEDIMIENTO DE GRANULOCITO-MONOCITOAFÉRESIS (GMA)

(Tomado de Adacolumn® Monografía del producto. ©2015 OtsukaPharmaceutical, S.A.)

La sangre, tras ser extraída de la vena cubital y pasar por el circuito y por el filtro Adacolumn®, sale depurada y es reinfundida al paciente a través de la vena cubital contralateral⁵²

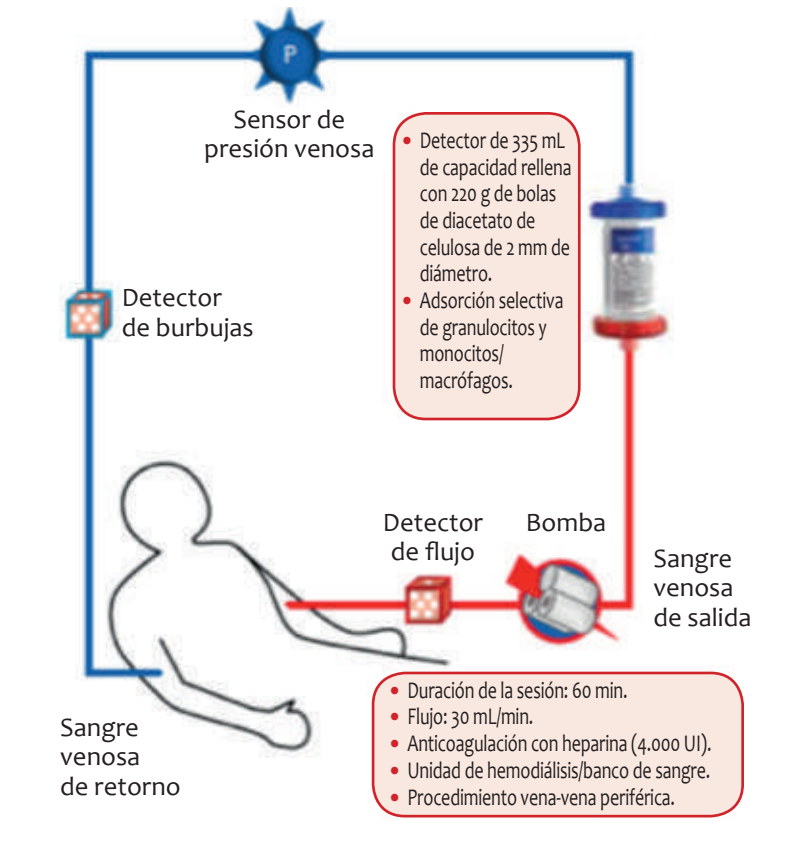


FIGURA 2. AFÉRESIS EN EL ALGORITMO DE MANTENIMIENTO TRAS INDUCCIÓN DE REMISIÓN CON CORTICOIDES SISTÉMICOS EN COLITIS ULCEROSA

(Adaptado de Gomollón F, et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:e1-47)

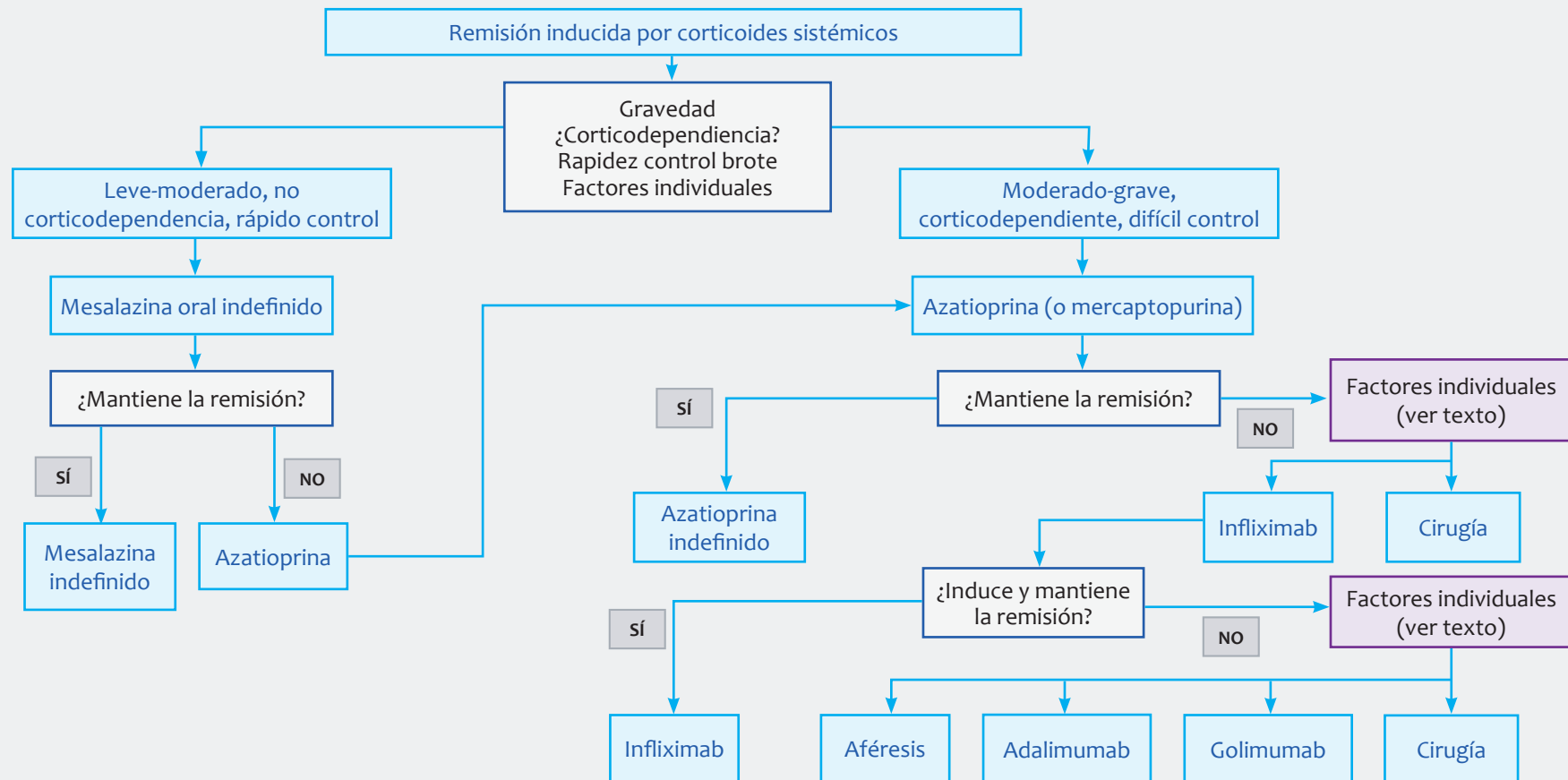
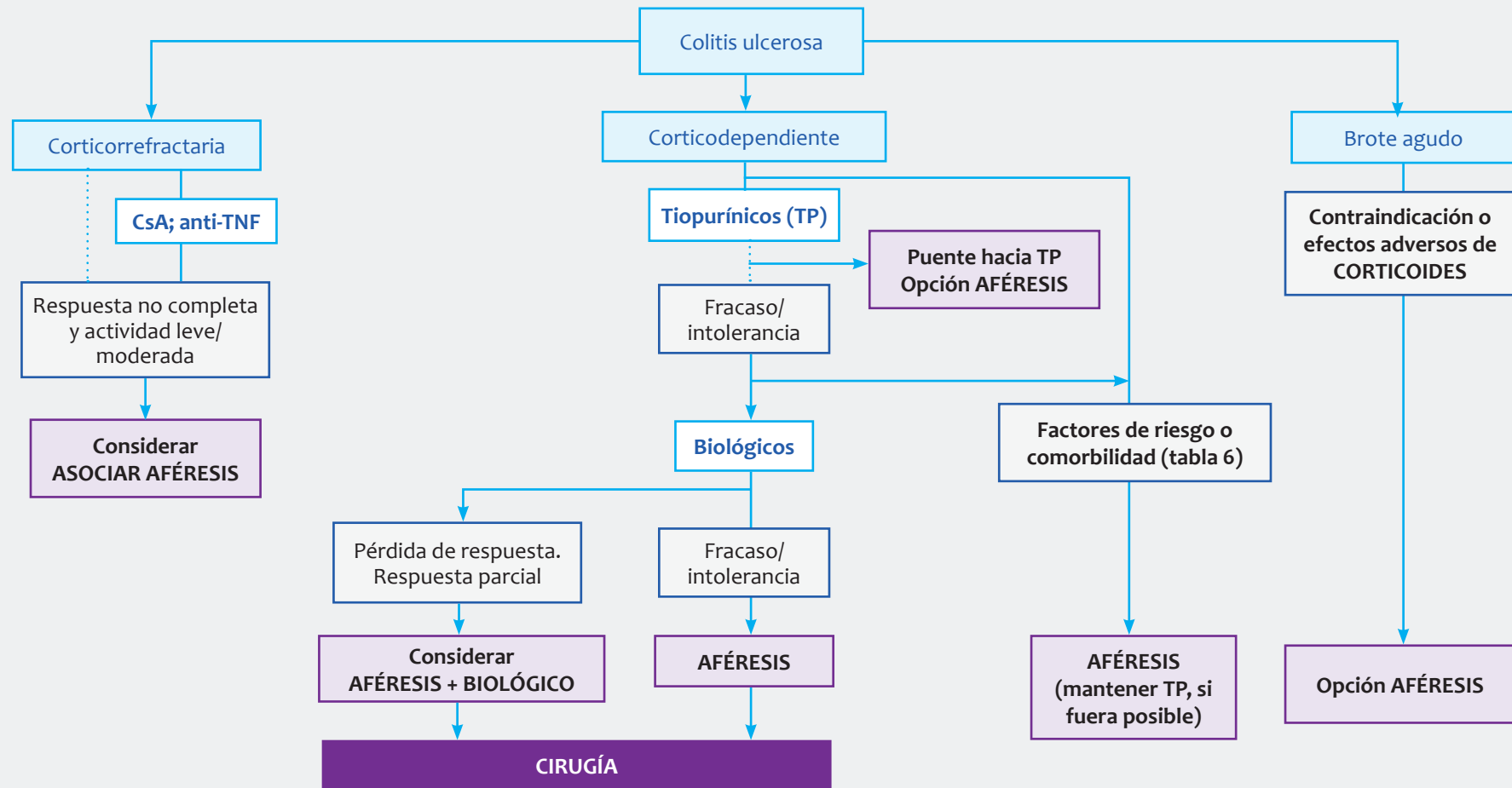


FIGURA 3. ALGORITMO DE UTILIZACIÓN DE LA GRANULOCITOAFÉRESIS EN COLITIS ULCEROSA

(Adaptado de Cabriada JL, Rodríguez-Lago I. Granulocitoaféresis en 2017. Puesta al día. *Enferm inflam intest día* 2017;16:62-69.)



Recursos necesarios

- Local.
- Personal.
- Material clínico-diagnóstico.
- Recursos económicos.
- Apoyo de otros niveles asistenciales.

LOCAL

Dependiendo de las características de cada hospital, las sesiones pueden realizarse en el Hospital de Día o, lo que es más frecuente en nuestro medio, en Unidades de Hematología o Diálisis por personal de enfermería formado y especializado en técnicas de diálisis y/o hemoterapia. Un aspecto importante es que el local tenga condiciones adecuadas para preservar la intimidad del paciente.

PERSONAL

El protocolo tiene un carácter multidisciplinar, ya que su implementación dentro de la práctica clínica supone la participación de diversos servicios hospitalarios:

- Facultativos de Aparato Digestivo. Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Enfermería de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

- Enfermería de Servicios de Hematología, Nefrología, Hospital de día médico.
- Laboratorios de Análisis Clínicos.
- Farmacia hospitalaria.
- En casos concretos puede ser necesario el apoyo por parte de Radiología Intervencionista para conseguir un acceso venoso central, o la participación de Hematología o Nefrología según las características de cada paciente y el entorno hospitalario en el que se aplique el protocolo.

MATERIAL CLÍNICO-DIAGNÓSTICO

La aplicación del protocolo precisa:

- Infraestructura para la realización de procedimientos de aféresis. En todo momento se deben mantener las adecuadas condiciones de asepsia.
- Material ordinario de laboratorio para realizar estudios de hematiemetría, y otros parámetros analíticos.
- Consultas externas de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- Hospital de Día si no se realiza en Unidades de diálisis o Hematología.

La técnica de granulocitoaféresis requiere material específico para su aplicación, que consta de los siguientes elementos:

- Bolsa (1 u.) con 1 L de solución salina estéril.

- ⦿ Bolsas (1 u.) con 0,5 L de solución salina estéril.
- ⦿ Bolsa (1 u.) con 1 L de solución salina heparinizada estéril (4.000 UI de heparina sódica 1%).
- ⦿ Bomba peristáltica para mantener la sangre en circulación.
- ⦿ Circuitos sanguíneos estériles por los que circulará la sangre para realizar la terapia.
- ⦿ Bomba de infusión para la administración de heparina.
- ⦿ Columna de granulocitoaféresis.
- ⦿ Aguja fístula para hemodiálisis de calibre 17G o Abbocath de calibre 16-18 G.
- ⦿ Bolsa para desechos.
- ⦿ Medicación: heparina y medicación para situaciones de urgencia (suero salino y Ringer, paracetamol, adrenalina, antihistamínicos, hidrocortisona).

RECURSOS ECONÓMICOS

El protocolo no comporta la utilización de recursos económicos específicos, en los centros habituados a realizar técnicas de aféresis, salvo la adquisición de las columnas, el sistema de monitor y la bomba.

APOYO DE OTROS NIVELES ASISTENCIALES

El protocolo se sustenta en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal e implica a diversos servicios hospitalarios ya mencionados. Es

un procedimiento que se realiza de forma ambulatoria en la inmensa mayoría de los casos. Siempre es recomendable la coordinación asistencial con Atención Primaria en la continuidad de cuidados de los pacientes con EII.

Sistema de registro (opcional)

El protocolo queda abierto a la posibilidad de un registro de casos que permita evaluar su efectividad en práctica clínica y diseñar estudios que ayuden a mejorar los niveles de evidencia del papel de este procedimiento en el tratamiento de la EII.

A continuación se detallan los aspectos que se consideran de mayor interés a la hora de realizar un registro de las sesiones de leucocitoaféresis realizadas en una unidad de EII:

- ⦿ Fecha de la sesión de aféresis.
- ⦿ Talla (cm).
- ⦿ Peso (kg).
- ⦿ Acceso venoso: Vía central / Vía periférica.
- ⦿ Pauta de sesiones:
 - Estándar (1 sesión por semana).
 - Intensivo (2 sesión por semana).

- ⊙ Volumen filtrado:
 - ml.
 - % de volemia.
- ⊙ Tiempo de sesión (minutos).
- ⊙ Velocidad de filtrado (ml/min).
- ⊙ Incidencias con el acceso venoso: Sí / No
- ⊙ Efectos adversos durante la sesión: No/cefalea/hipotensión/infección acceso venoso/infección sistémica/fiebre/otro.

Bibliografía

1. Aoki H, Nakamura K, Yoshimatsu Y, Tsuda Y, Irie M, Fukuda K, et al. Adacolumn selective leukocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: clinical efficacy, effects on plasma IL-8, and expression of Toll-like receptor 2 on granulocytes. *Dig Dis Sci* 2007;52(6):1427-33.
2. Beltrán B, Sáez E, Moret I, Díaz FC, Álvarez D, Cerrillo E, et al. Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis use in severe ulcerative colitis and determination of changes in plasma cytokines. *J Clin Apher* 2018;33(1):99-103.
3. Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, Scatena F, Capria A. Granulocytapheresis versus methylprednisolone in patients with acute ulcerative colitis: 12-month follow up. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(11):1678-82.
4. Cabriada JL, Ibarгойen N, Hernández A, Bernal A, Castiella A. Sustained remission after steroids and leukocytapheresis induced response in steroid-dependent ulcerative colitis: results at 1 year. *Dig Liver Dis* 2010;42(6):432-5.
5. Cabriada JL, Domènech E, Ibarгойen N, Hernández V, Clofent J, Ginard D, et al. Leukocytapheresis for steroid-dependent ulcerative colitis in clinical practice: results of a nationwide Spanish registry. *J Gastroenterol* 2012;47(4):359-65.
6. Cabriada JL, Bernal A, Hernández A, Arévalo JA, Fernández E. Aféresis leucocitaria en la inducción de la remisión y retirada de corticoides en la colitis ulcerosa corticodependiente. *Diálisis y Trasplante* 2007;28(2):47-55.
7. Contini P, Negrini S, Bodini G, Trucchi C, Ubezio G, Strada P, et al. Granulocytes and Monocytes Apheresis Induces Upregulation of TGF b 1 in Patients with Active Ulcerative Colitis: A Possible Involvement of Soluble HLA-I. *J Clin Apher* 2016;32(March):49-55.
8. Cuadrado E, Alonso M, de Juan MD, Echaniz P, Arenas JI. Regulatory T cells in patients with inflammatory bowel diseases treated with Adacolumn granulocytapheresis. *World J Gastroenterol* 2008;14(10):1521-7.
9. D'Ovidio V, Meo D, Viscido A, Bresci G, Vernia P, Caprilli R. Predictive factors of clinical response in steroid-refractory ulcerati-

ve colitis treated with granulocyte-monocyte apheresis. *World J Gastroenterol* 2011;17(14):1831-5.

10. Dignass A, Akbar A, Hart A, Subramanian S, Bommelaer G, Baumgart DC, et al. Safety and Efficacy of Granulocyte/Monocyte Apheresis in Steroid-Dependent Active Ulcerative Colitis with Insufficient Response or Intolerance to Immunosuppressants and/or Biologics [the ART Trial]: 12-week Interim Results. *J Crohns Colitis* 2016;10(7):812-20.
11. Dignass A, Akbar A, Baumgart DC, Bommelaer G, Bouguen G, Cadot G, et al. Granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for the treatment of therapy-refractory chronic active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2018:1-7.
12. Domènech E, Hinojosa J, Esteve-Comas M, Gomollon F, Herrera JM, Bastida G, et al; Disease Spanish Group for the Study of Crohn's, and Colitis Ulcerative. Granulocyteapheresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: a prospective, open, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(11-12):1347-52.
13. Domènech E, Panes J, Hinojosa J, Annese V, Magro F, Sturniolo GC, et al, and Attica Study Group* by the Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. Addition of granulocyte/monocyte apheresis to oral prednisone for steroid-dependent ulcerative colitis: A randomized, multicentre, clinical trial. *J Crohns Colitis* 2018;12:687-694.
14. Edfors K, Stahlberg D, Soderman C. Retrospective Single Center Study of Granulocyte Monocyte Adsorption Apheresis Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Ther Apher Dial* 2016;20(1):79-85.
15. Fukuchi T, Nakase H, Ubukata S, Matsuura M, Yoshino T, Toyonaga T, et al. Therapeutic effect of intensive granulocyte and monocyte adsorption apheresis combined with thiopurines for steroid-and biologics-naive Japanese patients with early-diagnosed Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2014;13:124.
16. Habermalz B, Sauerland S. Clinical effectiveness of selective granulocyte, monocyte adsorptive apheresis with the Adacolumn device in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2010;55(5):1421-8.
17. Hanai H, Takeda Y, Eberhardson M, Gruber R, Saniabadi AR, Winqvist O, et al. The mode of actions of the Adacolumn therapeutic leucocytapheresis in patients with inflammatory bowel disease: a concise review. *Clin Exp Immunol* 2011;163(1):50-8.
18. Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, Iida T, Yamada M, Iwaoka Y, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1(1):28-35.
19. Hibi T, Sameshima Y, Sekiguchi Y, Hisatome Y, Maruyama F, Moriwaki K, et al. Treating ulcerative colitis by Adacolumn therapeutic leucocytapheresis: clinical efficacy and safety based on surveillance of 656 patients in 53 centres in Japan. *Dig Liver Dis* 2009;41(8):570-7.
20. Hiraishi K, Takeda Y, Shiobara N, Shibusawa H, Jimma F, Kashiwagi N, et al. Studies on the mechanisms of leukocyte adhesion

to cellulose acetate beads: an in vitro model to assess the efficacy of cellulose acetate carrier-based granulocyte and monocyte adsorptive apheresis. *Ther Apher Dial* 2003;7(3):334-40.

21. Iizuka M, Etou T, Kumagai M, Matsuoka A, Numata Y, Sagara S. Long-interval Cytapheresis as a Novel Therapeutic Strategy Leading to Dosage Reduction and Discontinuation of Steroids in Steroid-dependent Ulcerative Colitis. *Intern Med* 2017;56(20):2705-10.
22. Kanke K, Nakano M, Hiraishi H, Terano A. Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2004;36(12):811-7.
23. Kashiwagi N, Sugimura K, Koiwai H, Yamamoto H, Yoshikawa T, Saniabadi AR, et al. Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2002;47(6):1334-41.
24. Kikuyama R, Fukunaga K, Kawai M, Yokoyama Y, Kamikozuru K, Hida N, et al. Relevance of the processed blood volume per granulocyte and monocyte apheresis session to its clinical efficacy in patients with ulcerative colitis. *Ther Apher Dial* 2011;15(4):360-6.
25. Kruis W, Nguyen P, Morgenstern J. Granulocyte/Monocyte Adsorptive Apheresis in Moderate to Severe Ulcerative Colitis-Effective or Not? *Digestion* 2015;92(1):39-44.
26. Kuwaki K, Mitsuyama K, Kaida H, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H, et al. A longitudinal study of FDG-PET in Crohn disease patients receiving granulocyte/monocyte apheresis therapy. *Cytotherapy* 2016;18(2):291-9.
27. Leitner GC, Vogelsang H. Pharmacological- and non-pharmacological therapeutic approaches in inflammatory bowel disease in adults. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7(1):5-20.
28. Lindberg A, Eberhardson M, Karlsson M, Karlen P. Long-term follow-up with Granulocyte and Monocyte Apheresis re-treatment in patients with chronically active inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2010;10:73.
29. Liu Z, Jiang X, Sun C. The efficacy and safety of selective granulocyte and monocyte apheresis for inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2016;36:e26-e27.
30. Ljung T, Thomsen OO, Vatn M, Karlen P, Karlsen LN, Tysk C, et al. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(2):221-7.
31. Maiden L, Takeuchi K, Baur R, Bjarnason I, O'Donohue J, Forgacs I, et al. Selective white cell apheresis reduces relapse rates in patients with IBD at significant risk of clinical relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(10):1413-8.
32. Matsui T, Nishimura T, Mataka H, Ohta T, Sakurai T, Yao T. Granulocytapheresis for Crohn's disease: a report on seven refractory patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98(2):511-2.
33. Muratov V, Lundahl J, Ulfgren AK, Elvin K, Fehrman I, Ahlborg N, et al. Down-regulation of interferon-gamma parallels clinical res-

- ponse to selective leukocyte apheresis in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month follow-up study. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(6):493-504.
34. Naganuma M, Funakoshi S, Sakuraba A, Takagi H, Inoue N, Ogata H, et al. Granulocytapheresis is useful as an alternative therapy in patients with steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(3):251-7.
 35. Nagayama K, Takedatsu H, Mitsuyama K, Yamasaki H, Kuwaki K, Yoshioka S, et al. Univariate analysis to examine predictors of response to leukocytapheresis in ulcerative colitis patients. *Ther Apher Dial* 2014;18(3):244-51.
 36. Nishise S, Abe Y, Nomura E, Sato T, Sasaki Y, Iwano D, et al. Effect of Cellulose Acetate Beads on Interleukin-23 Release. *Ther Apher Dial* 2016;20(4):354-9.
 37. Nishise S, Abe Y, Nomura E, Sato T, Sasaki Y, Iwano D, et al. Effect of Cellulose Acetate Beads on the Release of Transforming Growth Factor-beta. *Ther Apher Dial* 2015;19(4):330-5.
 38. Okada H, Makidono C, Takenaka R, Hiraoka S, Fujiwara A, Kato J, et al. Therapeutic efficacy of leukocytapheresis in a pregnant woman with severe active ulcerative colitis. *Digestion* 2006;74(1):15-8.
 39. Ozeki K, Tanida S, Mizoshita T, Tsukamoto H, M. Ebi, Y. Mori, et al. Combination Therapy with Intensive Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis plus Adalimumab: Therapeutic Outcomes in 5 Cases with Refractory Crohn's Disease. *Case Rep Gastroenterol* 2012;6(3):765-71.
 40. Panés J, Guilera M, Ginard D, Hinojosa J, González Carro P, González Lara V, et al. Treatment cost of ulcerative colitis is apheresis with Adacolumn cost-effective? *Dig Liver Dis* 2007;39(7):617-25.
 41. Panés J, Aceituno M, Domènech E, Hinojosa J. Aféresis en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *GH continuada* 2005;4:227-32.
 42. Persson U, Borg S, Hjelmgren J, Ljung T, Riis L, Thomsen O. østergaard, et al. Pgi8 Economic Evaluation of Adacolumn® Apheresis for the Treatment of Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease (Cd)/Ulcerative Colitis (Uc). *Value in Health* 2005;8(6):A120-A21.
 43. Ramlow W, Waitz G, Sparmann G, Prophet H, Bodammer P, Emrich J. First human application of a novel adsorptive-type cytapheresis module in patients with active ulcerative colitis: a pilot study. *Ther Apher Dial* 2013;17(3):339-47.
 44. Ricart E, Esteve M, Andreu M, Casellas F, Monfort D, Sans M, et al. Evaluation of 5 versus 10 granulocyteapheresis sessions in steroid-dependent ulcerative colitis: a pilot, prospective, multicenter, randomized study. *World J Gastroenterol* 2007;13(15):2193-7.
 45. Rodríguez I, Gómez L, Fernández E, Higuera R, Cabriada JL. Granulocyte-Monocyte Apheresis as an Adjuvant Therapy to Anti-Tumor Necrosis Factor Drugs for Ulcerative Colitis. *Ther Apher Dial* 2017;21(1):26-30.
 46. Rodríguez I, Sempere AL, Gutiérrez JM, Benítez-Cantero V, García-Sánchez I, Galdona A, et al. 2017. "Predictive factors of

- response to granulocyte-monocyte apheresis in inflammatory bowel disease." [abstract]. In UEG Week 2017; 2017 28th Oct.-1st Nov.; Barcelona (Spain). Abstract nr P0398.
47. Rolandsdotter H, Eberhardson M, Fagerberg UL, Finkel Y. Granulocyte and Monocyte Apheresis for Induction of Remission in Children With New-Onset Inflammatory Bowel Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(1):84-89.
 48. Ruuska T, Kuster P, Grahnquist L, Lindgren F, Wewer AV. Efficacy and safety of granulocyte, monocyte/macrophage adsorptive in pediatric ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2016;22(17):4389-96.
 49. Sacco R, Romano A, Mazzoni A, Bertini M, Federici G, Metrangolo S, et al. Granulocytapheresis in steroid-dependent and steroid-resistant patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study. *J Crohns Colitis* 2013;7(12):e692-7.
 50. Sáez E, Aguas M, Huguet JM, Nos P, Beltrán B. Combination therapy with cytappheresis plus vedolizumab in a corticosteroid-dependent patient with ulcerative colitis and previous ANTI-TNF-alpha drug failure. *Dig Liver Dis* 2018.
 51. Sáez E, Moret I, Álvarez D, Díaz FC, Cerrillo E, Iborra M, et al. Immunological Mechanisms of Adsorptive Cytapheresis in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2017.
 52. Sakuraba A, Motoya S, Watanabe K, Nishishita M, Kanke K, Matsui T, et al. An open-label prospective randomized multicenter study shows very rapid remission of ulcerative colitis by intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as compared with routine weekly treatment. *Am J Gastroenterol* 2009;104(12):2990-5.
 53. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137(4):1250-60.
 54. Sands BE, Katz S, Wolf DC, Feagan BG, Wang T, Gustofson LM, et al. A randomised, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2013;62(9):1288-94.
 55. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Lofberg R, Hibi T, Wang T, et al, and Group Adacolumn Study. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;135(2):400-9.
 56. Saniabadi AR, Hanai H, Suzuki Y, Ohmori T, Sawada K, Yoshimura N, Y. et al. Adacolumn for selective leukocytapheresis as a non-pharmacological treatment for patients with disorders of the immune system: an adjunct or an alternative to drug therapy? *J Clin Apher* 2005;20(3):171-84.
 57. Takemoto K, Kato J, Kuriyama M, Nawa T, Kurome M, Okada H, et al. Predictive factors of efficacy of leukocytapheresis for steroid-resistant ulcerative colitis patients. *Dig Liver Dis* 2007;39(5):422-9.

58. Tanaka T, Sugiyama S, Goishi H, Kajihara T, Akagi M, Miura T. Treatment of children and adolescents with ulcerative colitis by adsorptive depletion of myeloid lineage leucocytes as monotherapy or in combination with low dose prednisolone after failure of first-line medications. *BMC Gastroenterol* 2013;13:130.
59. Tanaka T, Okanobu H, Kuga Y, Yoshifuku Y, Fujino H, Miwata T, et al. Clinical and endoscopic features of responders and non-responders to adsorptive leucocytapheresis: a report based on 120 patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34(12):687-95.
60. Tanida S, Mizoshita T, Nishie H, Ozeki K, Katano T, Kubota E, et al. Combination Therapy With Adalimumab Plus Intensive Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis in Patients With Refractory Ulcerative Colitis. *J Clin Med Res* 2015;7(11):884-9.
61. Thanaraj S, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review: granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(11-12):1297-306.
62. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119(1):15-22.
63. Vecchi M, Vernia P, Riegler G, D'Inca R, Annese V, Bagnoli S. Therapeutic landscape for ulcerative colitis: where is the Adacolumn® system and where should it be? *Clin Exp Gastroenterol* 2013;6:1-7.
64. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Mucosal healing in patients with ulcerative colitis during a course of selective leukocytapheresis therapy: a prospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(11):1905-11.
65. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Daily granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with active ulcerative colitis: a prospective safety and feasibility study. *J Gastroenterol* 2011;46(8):1003-9.
66. Yamamoto T, Saniabadi AR, Umegae S, Matsumoto K. Impact of selective leukocytapheresis on mucosal inflammation and ulcerative colitis: cytokine profiles and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(8):719-26.
67. Yamamoto T, Saniabadi AR, Maruyama Y, Umegae S, Matsumoto K. Factors affecting clinical and endoscopic efficacies of selective leucocytapheresis for ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2007;39(7):626-33.
68. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Yasuda Y, Yamada Y, Takahashi D, et al. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(7):783-92.
69. Yokoyama Y, Kawai M, Fukunaga K, Kamikozuru K, Nagase K, Nogami K, et al. Looking for predictive factors of clinical response to adsorptive granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis: markers of response to GMA. *BMC Gastroenterol* 2013;13:27.

70. Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, K. *et al.* Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study. *Cytotherapy* 2015;17(5):680-8.
71. Yoshimura N, Tadami T, Kawaguchi T, Sako M, Yoshimoto H, Yamaka T, *et al.* Processed blood volume impacts clinical efficacy in patients with ulcerative colitis undergoing adsorptive depletion of myeloid lineage leucocytes. *J Gastroenterol* 2012;47(1):49-55.
72. Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, *et al.* An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2015;15:163.
73. Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, *et al.* Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2014;46(3):219-26.
74. Zhu M, Xu X, Nie F, Tong J, Xiao S, Ran Z. The efficacy and safety of selective leukocytapheresis in the treatment of ulcerative colitis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(8):999-1007.

Abreviaturas

- ⦿ Anti-TNF: Anti factor de necrosis tumoral.
- ⦿ ASFA: *American Society for Apheresis*.
- ⦿ CU: Colitis ulcerosa.
- ⦿ EC: Enfermedad de Crohn.
- ⦿ EI: Enfermedad inflamatoria intestinal.
- ⦿ FcγR : Receptores del fragmento Fc de la inmunoglobulina.
- ⦿ FDG-PET: Tomografía por Emisión de Positrones con fluorodesoxiglucosa.
- ⦿ GMA: Granulocito-monocitoaféresis.
- ⦿ HTA: Hipertensión arterial.
- ⦿ IECA: Inhibidores del enzima conversora de la angiotensina.
- ⦿ IMM: Inmunomoduladores.
- ⦿ PCR: Proteína C reactiva.
- ⦿ PUCAI: *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*.
- ⦿ SiMAC: Sistemas de Monotorización de Aféresis en Colitis ulcerosa.
- ⦿ TA: Tensión arterial.
- ⦿ T°: Temperatura.
- ⦿ VPC: Volumen plasmático circulante.