

## CLINICAL NOTES

# Experience with granulocytapheresis in Crohn's disease

F. Cuenca, J. García-Paredes, J. L. Mendoza, D. M. Cruz, A. Herrero<sup>1</sup> and M. Díaz-Rubio

*Service of Digestive Diseases. IBD Unit. <sup>1</sup>Service of Nephrology. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, Spain*

## ABSTRACT

**Objective:** to describe our experience with granulocyte apheresis to induce remission in patients with active Crohn's disease refractory to conventional treatment. We summarize the results previously obtained with this technique.

**Conclusions:** granulocyte apheresis is a safe and well tolerated therapeutic modality that can be a valid therapeutic alternative in the induction of remission in inflammatory bowel disease, although controlled clinical trials must be conducted to define long-term efficacy, as well as to establish "optimal patient" selection, re-treatment interval, and number of sessions.

**Key words:** Granulocyte apheresis. Leukocyte apheresis. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Inflammatory bowel disease.

---

Cuenca F, García-Paredes J, Mendoza JL, Cruz DM, Herrero A, Díaz-Rubio M. Experience with granulocytapheresis in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 501-506.

---

## INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic gastrointestinal diseases of unknown etiology that are included within the concept of inflammatory bowel disease (IBD). Like other autoimmune diseases, IBD is frequently associated with increased neutrophils and leukocyte-derived proinflammatory soluble factors in peripheral blood.

In the active forms of IBD there is extravasation of an important number of neutrophils and monocytes/macrophages

into the mucous tissue. The infiltrating leukocytes may cause extensive damage to the mucosa of the gastrointestinal tract through the release of degradation proteases, oxidation radicals and proinflammatory cytokines.

A large part of the watery diarrhea that occurs in active IBD is a consequence of decreased water reabsorption by the damaged cells of the absorptive epithelium. The apparent association between infiltration of neutrophils and monocytes/macrophages and lesion of the intestinal mucosa has led to the use of measures targeting the reduction of the inflammatory reaction in the active forms of IBD through, amongst others, the selective extraction of activated leukocytes and proinflammatory cytokines.

There are three different types of cytappheresis techniques: *lymphocytapheresis*, which, by means of centrifugation techniques, extracts lymphocytes and granulocytes; *granulocytapheresis* (GCAP), which extracts granulocytes and monocytes by cellulose diacetate filtering, and *leukocytapheresis*, which uses a CellSORBA filter and extracts granulocytes, monocytes and lymphocytes.

Cytapheresis was originally used in other autoimmune conditions such as rheumatoid arthritis; experience in this field gave rise to its application in IBD. The first experiences with lymphocytapheresis were published, in 1989, by Bicks et al. in Memphis, USA (1) and, in 1988, by the group of Faradji A et al., in France (2), in 7 and 12 patients with active CD, respectively, with encouraging results, since remission rates of 50% were achieved. In the last ten years, most of the studies published have been conducted in Japan (3-8), with good results obtained above all in UC.

## DESCRIPTION OF GRANULOCYTAPHERESIS TECHNIQUES

It is an extracorporeal treatment that consists of running blood through a 335-ml cartridge containing 220 g of cellulose diacetate in the form of 2-mm-diameter

---

Recibido: 28-08-03.  
Aceptado: 21-10-03.

Correspondencia: Francisca Cuenca Alarcón. Servicio de Aparato Digestivo.-Unidad EII. Hospital Clínico San Carlos. C/ Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. e-mail: cuencaalarcon@yahoo.com

beads (around 35,000), washed in isotonic saline solution (Adacolumn®, Otsuka). Blood circulates at a rate of 30 ml/min. Output and return from/to the circuit takes place preferably through the veins in both arms although, when not possible, a central catheter will be used. Hitherto, sessions lasting 60 minutes have been conducted on a weekly basis for 5 to 10 consecutive weeks, depending on the center.

## CLINICAL EXPERIENCES

Three patients with active corticosteroid-dependent or corticosteroid-resistant Crohn's disease with moderate activity in whom conventional treatment had not been effective (aminosalicylates, azathioprine/6-MP, methotrexate and infliximab) were included. GCAP sessions were conducted for five consecutive weeks with a subsequent monthly follow-up until the sixth month. The activity index (CDAI, Crohn's Disease Activity Index), corticosteroid dose reduction, maintenance of remission, safety and tolerance of treatment, and quality of life were all measured.

*First case.* A woman aged 36 years was diagnosed with the disease following acute abdomen surgery, and underwent resection for ileocecal and sigma region involvement, with termino-terminal anastomosis 16 years before, with subsequent fistulizing evolution and on treatment with TPMT (tiopuril-methyl-transfer)-adjusted azathioprine for 3 years, despite which she required corticosteroids on several occasions for bouts of activity. Reoperated in the previous 6 months for intraabdominal abscess and relapses in the anastomotic mouth.

Treatment started following a bout of activity scoring 252 points on CDAI, with progressive clinical improvement as of the second session. Scoring at end of treatment was 203, and remission was achieved after 2 months, having been maintained for one year post-treatment thereafter.

*Second case.* A woman aged 49 years was diagnosed with the disease five years previously, and underwent surgery for ileocolonic involvement and the development of an intraabdominal abscess, with ileocecal resection, colonic exclusion and discharge ileostomy. On treatment with oral corticosteroids at a dose of 16 mg of methylprednisolone daily (as only treatment for intolerance to immunosuppressants, following development of aplastic anemia secondary to methotrexate and lack of response to infliximab). As an iatrogenic complication, she developed a pathological fracture of L5 due to generalized osteoporosis. Following a bout of activity with a CDAI of 262, treatment was initiated with GCAP with a fall of 92 points in CDAI after 5 weeks with corticosteroids reduced to a half, but with a worsening two months after onset, with surgical treatment being indicated.

*Third case.* A woman aged 31 years was diagnosed with Crohn's disease at the age of 23, with fistulizing pe-

rianal disease and colonic involvement; on treatment with TPMT-adjusted azathioprine, refractory to corticosteroids (at a dose of 1 mg/kg weight) and lack of response to infliximab. Treatment with GCAP led to a fall in CDAI from 307 to 157 one week after completion, thus permitting a progressive reduction of corticosteroid doses. A reactivation of the disease occurred after three months of treatment.

In quality of life measurements, these three patients presented a significant improvement during treatment, which was maintained after two months in the first and third case.

No complications were observed during treatment, which was well tolerated in the three cases, with no adverse effects in the subsequent follow-up. In the first two patients it proved necessary to implant a central catheter throughout the five weeks of treatment, although this operation presented no associated complications.

## DISCUSSION

IBD is a chronic condition for which no single etiological agent has been identified. It is thought that environmental factors impact generically susceptible hosts, and would give rise to an altered immunological response to bacterial antigens of the normal intestinal flora. Its treatment is still a challenge and depends on the localization and extension of affected areas, as well as on severity. Current drug treatment includes the use of antiinflammatory drugs (aminosalicylates and corticosteroids), immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, methotrexate and biological agents), and antibiotics, a therapeutic armamentarium which does not manage to heal the process, and which in some cases has undesirable adverse effects.

As mentioned at the beginning, the use of cytoapheresis techniques actually began for other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis at the end of the 1970s, as a coadjuvant of conventional treatment (9). The first works on the application of this treatment in IBD were developed one decade later in short series of patients with CD.

Most studies published in recent years –the majority being Japanese– are uncontrolled clinical trials. They have been applied to patients with UC (most frequently) and with CD in an attempt to cater for those who are refractory to conventional treatment, and in whom the continuous administration of corticosteroids causes major side effects. The results obtained show overall remission rates ranging from 62 to 100% (3-8,10-13). Shimoyama T et al. (14) conducted a randomized controlled clinical trial into which they enrolled 105 patients with active UC; 52 patients were treated with 5 sessions of GCAP and 53 with prednisolone, with a global response rate of 58 vs 44%, 74 vs 65%, and 56 vs 38% after 6 weeks, 12 and 24 months, respectively. Recently, another controlled trial performed by Sawada et al. (15) in patients with UC

compared treatment with leukocytapheresis plus corticosteroids in 39 patients vs 37 treated only with high doses of corticosteroids. Fewer adverse effects and a greater response rate (74 vs 38%) were observed in the leukocytapheresis plus corticosteroids group.

These works neither address the different clinical patterns of the disease, nor clearly define the situation of corticosteroid resistance/corticosteroid dependence.

To summarize, cytapheresis in IBD has been applied as an attempt to "spare corticosteroids" and thus avoid their harmful effects.

Adverse reactions to cytapheresis, probably due to a low blood flow (30 ml/min), have been uncommon, generally speaking. Nagase K et al. (16) reported 9.9% out of a total of 1978 sessions. Most frequent adverse events include: dizziness, palpitations, hypotension, malaise, headache, nausea, vomiting, fever and difficulty in accessing the vein. Overall, these disorders were mild and easy to handle, and did not render it necessary that treatment be discontinued.

The term of GCAP is due to initial observations made following its application in patients with rheumatoid arthritis and IBD, in whom a reduction in neutrophils and monocytes was observed in the blood coming out of the cartridge *versus* incoming blood. Nevertheless, subsequent works have shown that there is not a significant variation in the figure of peripheral blood neutrophils and monocytes after a session (17,18). However, a reduction in the count of neutrophils has been described in peripheral blood 30 minutes after onset, from  $4,520 \pm 690 \text{ mm}^3$  to  $2,420 \pm 490 \text{ mm}^3$  ( $p < 0.01$ ), with a rapid subsequent increase, so that after 60 minutes they did not differ significantly from baseline values.

The contact of blood with cellulose diacetate beads induces a change in the expression of adhesion molecules, with a marked increase in the expression of integrins, CD11b-18 (Mac-1), and a decreased expression of L-selectin (12), as well as a reduction in the release of cytokines such as TNF- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6 and interleukin-8 following incubation with lipopolysaccharide (LPS), thus giving rise to a reduction in the chemotactic response of neutrophils and their adhesion capacity and finally an increase in the apoptosis of neutrophils and monocytes (14,18,20).

The study of Muratov (17) describes, in patients treated with GCAP, a reduction in CD4+INF $\gamma$  cells, a key factor in the immune-regulating events of mucous inflammation. Furthermore, Tsukada et al. (19) observed, following the treatment of 7 patients, that patients with higher levels of IL-8 (5 patients) responded best to treatment with GCAP, proposing it as a response factor to treatment.

Although the mechanisms of the possible therapeutic effect of GCAP have not been well established, its action is not believed to be due to the small fraction of neutrophils/monocytes adsorbed by the cellulose diacetate beads, but rather to a cell immunomodulatory action generated by their contact with the cellulose.

We present the clinical evolution of three difficult pa-

tients with Crohn's disease who failed to respond to conventional treatment and who were treated with granulocyte apheresis plus corticosteroids. As has already been published, granulocyte apheresis is a safe and well tolerated treatment, and may be a therapeutic option in the induction of remission, reducing the need for high doses of corticosteroids. A greater number of controlled clinical trials will be required to define the efficacy of the technique, "optimal patient" selection, total number of sessions, and re-treatment interval.

## REFERENCES

- Bicks RO, Groshart KD. The current status of T-lymphocyte apheresis (TLA) treatment of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 136-8
- Faradji A, Duclos B, Bohbot, et al. Treatment using lymphocytapheresis of severe forms of Crohn's disease. Preliminary results. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139 (Supl. 1): 55-9.
- Sawada K, Ohnishi K, et al. Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 1995; 30: 322-9.
- Kawamura A, Saitoh M, et al. New technique of leukocytapheresis by the use of nonwoven polyester fiber filter for inflammatory bowel disease. *Ther Apher* 1999; 3: 334-7.
- Kosaka T, Sawada K, et al. Effect of leukocytapheresis therapy using a leukocyte removal filter in Crohn's disease. *Intern Med* 1999; 38: 102-11.
- Nagase K, Sawada K, et al. Complications of leukocytapheresis. *Ther Apher* 1998; 2: 120-4.
- Hanai H, Watanabe F, Therapeutic efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in severe active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2349-53.
- Kohgo Y, Hibi H, et al. Leukocyte apheresis using a centrifugal cell separator in refractory ulcerative colitis: a multicenter open label trial. *Ther Apher* 2002; 6: 255-60.
- Wallace DJ, Goldfinger D, Thompson-Breton R, et al. Advances in the use of therapeutic pheresis for the management of rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1980; 10: 81-91.
- Yajima T, Takaishi H, Kanai T, et al. Predictive factors of response to leukocytapheresis therapy for ulcerative colitis. *Ther Apher* 1998; 2: 115-9.
- Ayabe T, Ashida T, Kohgo Y, et al. Centrifugal leukocyte apheresis for ulcerative colitis. *Ther Apher* 1998; 2: 125-8.
- Rembacken BJ, Newbould HE, et al. Granulocyte apheresis in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of effect. *Ther Apher* 1998; 2: 93-6.
- Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroen and Hepatol* 2003; 1: 28-35.
- Shimoyama T, Sawada K, et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apheresis* 2001; 16: 1-9.
- Sawada K, Muto T, Shimoyama T, et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003.
- Nagase K, Sawada K, et al. Complications of leukocytapheresis. *Ther Apher* 1998; 2: 120-4.
- Muratov et al. *Gastroenterology* 2002 (AGA May).
- Kashiwagi N, Sugimura K, Koiwai et al. Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis. *Dig Dis and Sci* 2002: 1334-41.
- Tsukada Y, Nakamura T, Iimura M, et al. Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2820-8.

# Experiencia con la granulocitoaféresis en la enfermedad de Crohn

F. Cuenca, J. García-Paredes, J. L. Mendoza, D. M. Cruz, A. Herrero<sup>1</sup> y M. Díaz-Rubio

Servicio de Aparato Digestivo-Unidad EII. <sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## RESUMEN

**Objetivo:** describir nuestra experiencia con la granulocitoaféresis para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa refractarios al tratamiento convencional. Realizamos un resumen de los resultados previos obtenidos con esta técnica.

**Conclusiones:** la granulocitoaféresis es una modalidad terapéutica segura y bien tolerada que puede ser una alternativa terapéutica válida en la inducción de la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal, siendo necesaria la realización de ensayos clínicos controlados para poder definir su eficacia a largo plazo, la selección del "paciente óptimo", intervalos de retratamiento y número de sesiones.

**Palabras clave:** Granulocitoaféresis. Leucitoaféresis. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Enfermedad inflamatoria intestinal.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades del tracto digestivo, crónicas, de etiología desconocida, que se encuadran dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). De manera similar a otras enfermedades autoinmunes, la EII se asocia frecuentemente a una elevación en sangre periférica de neutrófilos y de factores solubles proinflamatorios derivados de los leucocitos.

En las formas activas de la EII existe una extravasación de un número importante de neutrófilos y monocitos/macrófagos en el tejido mucoso. Los leucocitos infiltrados pueden causar lesión tisular extensa de la mucosa mediante la liberación de proteasas de degradación, radicales de oxidación y citoquinas proinflamatorias.

Gran parte de la diarrea acuosa que acontece en la EII activa es consecuencia de la disminución de la reabsorción de agua por parte de las células lesionadas del epitelio absorbivo. La aparente asociación entre la infiltración de neutrófilos y monocitos/macrófagos y la lesión de la mucosa intestinal, ha llevado al empleo de medidas encaminadas a reducir la reacción inflamatoria en las formas

activas de la EII a través, entre otras, de la extracción selectiva de leucocitos activados y citoquinas proinflamatorias.

Se pueden diferenciar tres tipos de técnicas de citoaféresis: la *linfocitoaféresis*, que a través de técnicas de centrifugación extrae linfocitos y granulocitos, la *granulocitoaféresis* (GCAP), que extrae granulocitos y monocitos a través del filtrado por diacetato de celulosa y la *leucocitoaféresis* en la que se emplea un filtro de CellSORBA y extrae granulocitos, monocitos y linfocitos.

La citoaféresis comenzó utilizándose en otras patologías de origen autoinmune como la artritis reumatoide; la experiencia en este campo dio lugar a su aplicación en la EII. Los primeros trabajos fueron publicados en EE.UU. en 1989 por el grupo de Bicks y cols. en Memphis (1), y en Francia en 1988 por el grupo de Faradji y cols. (2) empleándose en ambos casos la linfocitoaféresis, en 7 y 12 pacientes con EC activa respectivamente, con resultados esperanzadores ya que obtenían tasas de remisión del 50%. En los últimos diez años la mayor experiencia en su aplicación, sobre todo en pacientes con CU, la tiene Japón (3-8) con buenos resultados. En los últimos diez años, la mayoría de los trabajos publicados se han realizado en Japón (3-8) con buenos resultados, sobre todo en la CU.

## DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE GRANULOCITOAFÉRESIS

Es un tratamiento extracorpóreo que consiste en pasar la sangre a través de un cartucho de 335 ml que contiene 220 g de diacetato de celulosa en forma de esferas (alrededor de 35.000) de 2 mm de diámetro, bañadas en solución salina isotónica (Adacolumn®, Otsuka). La sangre circula a una velocidad de 30 ml/min. La salida y retorno del circuito se realiza preferentemente a través de venas en ambos brazos, aunque si no fuera posible se requeriría un catéter central. Hasta el momento se han realizado sesiones de 60 minutos de duración, semanalmente, de 5 a 10 semanas consecutivas según los centros.



## OBSERVACIONES CLÍNICAS

Se han incluido tres pacientes con EC activa corticodependiente o corticorretractaria con actividad moderada en los que los tratamientos convencionales no habían sido eficaces (aminosalicilatos, azatioprina/ 6-MP, metotrexate e infliximab). Las sesiones de GCAP se realizaron durante cinco semanas consecutivas con un seguimiento posterior mensual hasta el sexto mes. Se evaluó el índice de actividad (CDAI, *Crohn Activity Index*), la reducción de la dosis de corticoides, el mantenimiento de la remisión, la seguridad y tolerancia del tratamiento y la calidad de vida.

*Primer caso.* Mujer de 36 años con diagnóstico de la enfermedad tras cirugía por abdomen agudo, con resección por afectación de región ileocecal y sigma con anastomosis término-terminal 16 años antes, con una evolución posterior fistulizante y en tratamiento con azatioprina ajustada por TPMT (tiopuril-metil-transferasa) desde hace 3 años, a pesar de lo cual había requerido corticoides en varias ocasiones por brote de actividad. Reintervenida en los 6 meses previos por absceso intraabdominal y recidiva en la boca anastomótica.

Se inició el tratamiento después de comenzar con un brote de actividad de 252 puntos en el CDAI, presentando mejoría clínica progresiva desde la segunda sesión. La puntuación al finalizar la terapia era de 203 y se consiguió la remisión a los 2 meses, que se ha mantenido trascurrido un año del tratamiento.

*Segundo caso.* Mujer de 49 años con diagnóstico de la enfermedad cinco años antes, intervenida por afectación ileocolónica y desarrollo de absceso intra-abdominal, realizándose resección ileocecal con exclusión colónica e ileostomía de descarga. En tratamiento con corticoides orales a dosis de 16 mg diarios de metilprednisolona (como único tratamiento por intolerancia a inmunosupresores, desarrollo previo de anemia aplásica secundaria a metotrexate y falta de respuesta a infliximab). Como complicación iatrogénica había desarrollado una fractura patológica de L5 sobre una osteoporosis generalizada. Por brote de actividad con un CDAI de 262 se instauró tratamiento con GCAP con un descenso del CDAI a la 5ª semana del inicio de 92 puntos y descenso de corticoides a la mitad, pero con empeoramiento a los dos meses del inicio, indicándose el tratamiento quirúrgico.

*Tercer caso.* Mujer de 31 años diagnosticada de enfermedad de Crohn a los 23 con enfermedad perianal fistulizante y afectación colónica, en tratamiento con azatioprina ajustada por TPMT, con corticorretractariedad (a dosis de 1 mg/kg peso) y falta de respuesta al infliximab. El tratamiento con GCAP dio lugar a un descenso del CDAI de 307 a 157 a la semana de finalizar permitiendo un descenso de la dosis esteroidea de forma progresiva. Se produjo una reactivación de la enfermedad al tercer mes del tratamiento.

En la medición de calidad de vida las tres pacientes presentaron una mejoría significativa durante el trata-

miento, que se mantuvo a los dos meses en el primer y tercer caso.

No se objetivaron complicaciones durante el tratamiento, que tuvo una buena tolerancia en los tres casos, sin efectos adversos en el seguimiento posterior. En los dos primeros pacientes fue necesaria la colocación de un catéter central durante las cinco semanas de la aplicación del tratamiento, sin presentar esta intervención complicaciones asociadas.

## DISCUSIÓN

La EII es una entidad crónica, en la que no se ha identificado un único agente etiológico. Se piensa que existen factores medioambientales que inciden en huéspedes genéticamente susceptibles y darían lugar a una respuesta inmunológica alterada frente a antígenos bacterianos de la flora intestinal normal. Su tratamiento sigue constituyendo un reto y depende de la localización y extensión de la afectación y de su gravedad. El tratamiento farmacológico actual incluye el uso de antiinflamatorios (aminosalicilatos y corticoides), inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, metotrexate y agentes biológicos) y antibióticos, arsenal terapéutico que no consigue la curación del proceso y que, en algunos casos, tiene efectos adversos indeseables.

Como al inicio mencionábamos, las técnicas de citoféresis comenzaron a aplicarse en otras enfermedades de origen autoinmune como la artritis reumatoide a finales de los años 70 como coadyuvantes de los tratamientos convencionales (9). Los primeros trabajos de su aplicación en la EII se desarrollaron una década después en series cortas de pacientes con EC.

La mayor parte de los estudios publicados en los últimos años, en su mayoría japoneses, son ensayos clínicos no controlados. Se han aplicado tanto a pacientes con CU (más frecuentemente) como con EC, en un intento de dar respuesta a aquellos refractarios a los tratamientos convencionales, en los que la administración de esteroides de forma continua causa importantes efectos secundarios. Los resultados obtenidos muestran tasas de remisión global que oscilan entre el 62 y el 100% (3-8,10-13).

Shimoyama T y cols. (14) llevaron a cabo un ensayo clínico controlado randomizado en el que incluyeron 105 pacientes con CU activa; 52 pacientes fueron tratados con 5 sesiones de GCAP y 53 con prednisolona, con una respuesta global de 58 vs 44%, 74 vs 65%, y de 56 vs 38% a las 6 semanas, 12 y 24 meses respectivamente.

Recientemente otro ensayo controlado realizado por Sawada y cols. (15) en pacientes con CU compara el tratamiento con leucocitoaféresis más corticoides en 39 pacientes frente a 37 tratados sólo con altas dosis de corticoides. En el grupo de leucocitoaféresis más corticoides se objetivaron menos efectos adversos y una mayor tasa de respuesta (74 vs 38%).

Estos trabajos no contemplan los diferentes patrones clínicos de la enfermedad ni definen con nitidez la situación de corticorretractividad/corticoddependencia.

En resumen, hasta el momento la citoaféresis en la EII ha sido aplicada en un intento de "ahorrar corticoides" para evitar sus efectos deletéreos.

Las reacciones adversas de la citoaféresis, probablemente por el bajo flujo sanguíneo (30 ml/min), han sido en general poco frecuentes. Nagase K y cols. (16) registran un 9,9% de un total de 1.978 sesiones. Las más frecuentes consisten en: mareo, palpitaciones, hipotensión, malestar, cefalea, náusea, vómitos, fiebre y dificultad de accesibilidad de la vía. Estos trastornos fueron, en general, de carácter leve y de fácil manejo y no obligaron a interrumpir el tratamiento.

El término de GCAP se debe a las observaciones iniciales realizadas tras su aplicación en pacientes con artritis reumatoide y EII en los que se objetivó un descenso de la cifra de neutrófilos y monocitos en la sangre a la salida del cartucho respecto a la sangre afluyente. No obstante en trabajos posteriores se ha comprobado que no hay una variación significativa en la cifra de neutrófilos y monocitos en la sangre periférica antes y tras la sesión (17,18). Sin embargo, sí se ha descrito el descenso de la cifra de neutrófilos en la sangre periférica a los 30 minutos del inicio de  $4.520 \pm 690 \text{ mm}^3$  a  $2.420 \pm 490 \text{ mm}^3$  ( $p < 0,01$ ), con un rápido incremento posterior, de tal manera que a los 60 minutos no diferían significativamente de los valores basales.

El contacto de la sangre con las esferas de diacetato de celulosa induce: un cambio en la expresión de las moléculas de adhesión, con un aumento marcado en la expresión de integrinas; CD11b-18 (Mac-1) y disminución de

la expresión de L-Selectina (12), también un descenso de la liberación de citoquinas como el TNF- $\alpha$ , interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6 e interleucina-8 tras la incubación con lipopolisacárido (LPS), dando lugar a una reducción de la respuesta quimiotáctica de neutrófilos y de su capacidad de adhesión y por último un incremento de la apoptosis de neutrófilos y monocitos (14,18,20).

El trabajo de Muratov (17) describe, en los pacientes tratados con GCAP, un descenso en las células CD4+INF $\gamma$ , factor clave en los eventos inmunorreguladores de la inflamación mucosa. Además Tsukada y cols. (19) objetivan tras el tratamiento de 7 pacientes que los pacientes con niveles más elevados de IL-8 (5 pacientes) son los que mejor respuesta presentan al tratamiento con GCAP, proponiéndolo como un factor de respuesta al tratamiento.

Aunque los mecanismos del posible efecto terapéutico del tratamiento con GCAP no están bien establecidos, se piensa que su acción no es debida a la pequeña fracción de neutrófilos/monocitos adsorbidos por las esferas de diacetato de celulosa, sino a la acción inmunomoduladora celular que ejerce el contacto con la celulosa.

Presentamos la evolución clínica de tres pacientes con enfermedad de Crohn de difícil manejo no respondedores a los tratamientos convencionales tratados con granulocitoaféresis más corticoides. Coincidiendo con lo anteriormente publicado, la granulocitoaféresis es un tratamiento seguro y bien tolerado, y puede ser una opción terapéutica en la inducción de la remisión disminuyendo la necesidad de altas dosis de corticoides. Se necesita un mayor número de ensayos clínicos controlados para poder definir: eficacia de la técnica, selección del "paciente óptimo", número total de sesiones e intervalos de retratamiento.