

TRATAMIENTO: PLASMAFÉRESIS (RPT) INMUNOGLOBULINAS

Curso de actualización en
Miastenia Gravis
21-22 de febrero de 2012

C.O.M. de Valladolid

Dr. Padrón Rivas
5º Hematología
HCU Valladolid.

TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS.

- Son 5 los tipos de tratamiento más usados:
 1. Inhibidores de la colinesterasa: bromuro de piridostigmina.
 2. Inmunosupresores: esteroides, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, rituximab.
 3. Tímectomía
 4. RPT
 5. I.V.I.G.

AFERESIS= verbo griego 'ferein': separar, extraer, quitar.

AFERESIS ≠ REPOSICIÓN.

RPT = Recambio Plasmático Terapéutico

RPT= Plasmaféresis + Reposición Volémica.

- **Fundamento del RPT.:**

- Reducción de la concentración plasmática de una sustancia patológica a niveles que conlleven una mejoría del paciente.

- **Objetivos de la reposición:**

- Mantenimiento de la volemia
- Restablecimiento de las funciones del plasma extraído.

- El RPT modula la respuesta inmune, por ↓ inmunidad humoral, sin apenas afectar a la inmunidad celular.

- Acceso vascular:

- Adecuado, preferible central que periférico.
- Permita altos flujos
- Idoneidad: calibre y resistencia.
- Si separador es de flujo continuo -> doble luz



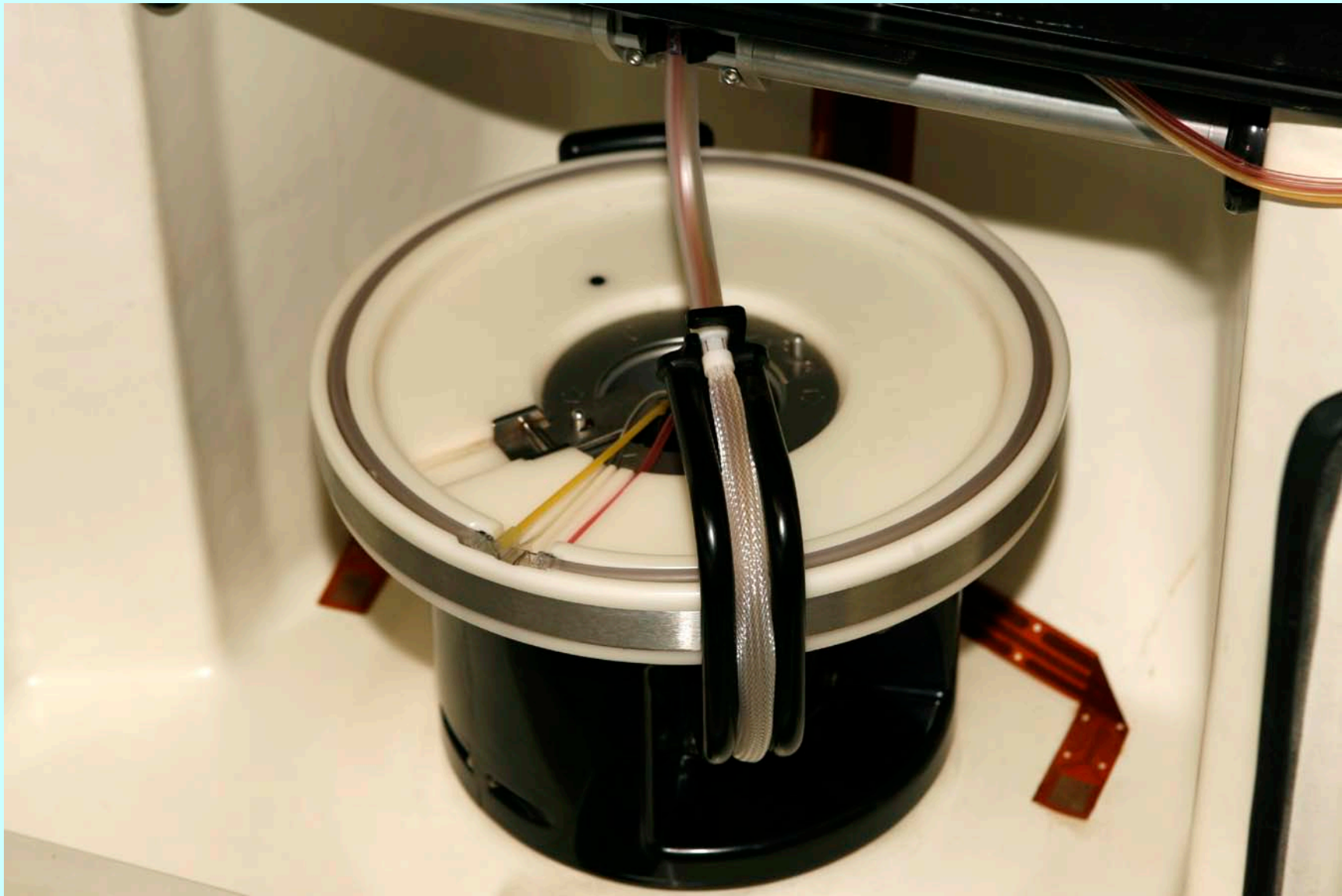


- Procedimiento:

- Acceso venoso
- Obtención de sangre total
- Separación de componentes (gradiente de centrifugación).
- Eliminación del plasma
- Retorno del resto de componentes + solución de reposición.







- **Volumen extracorpóreo:**
 - No sobrepasar el 15% de la volemia

- **Historia médica y farmacológica:**
 - Tener en cuenta que el RPT arrastra la medicación contenida en el plasma por lo que se debe modificar el horario de administración y hacerlo después
 - En pacientes con IECA (enzima convertidora angiotensina) descritos cuadros hipotensivos coincidiendo con el RPT.

- **Volumen a recambiar:**

1. Estimación del volumen de plasma a tratar (VPT).

2. Intentar en cada sesión $VPT=VPC$ (volumen plasma circulante, que depende del hematocrito):

- Hto. Normal..... $VPC=40-45$ mls/kg/sesion

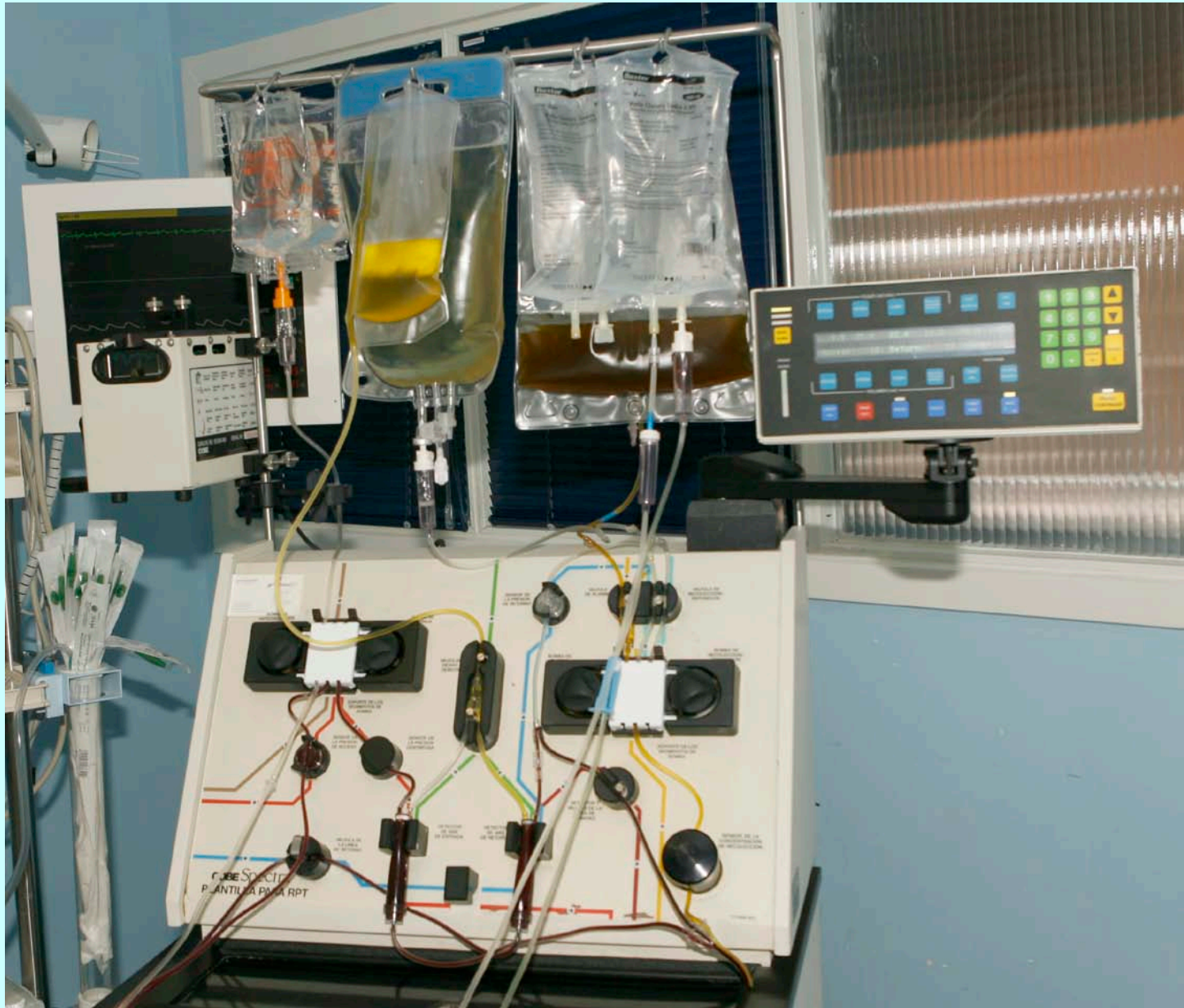
- Hto. < 40%.....Fórmula Buffaloe:

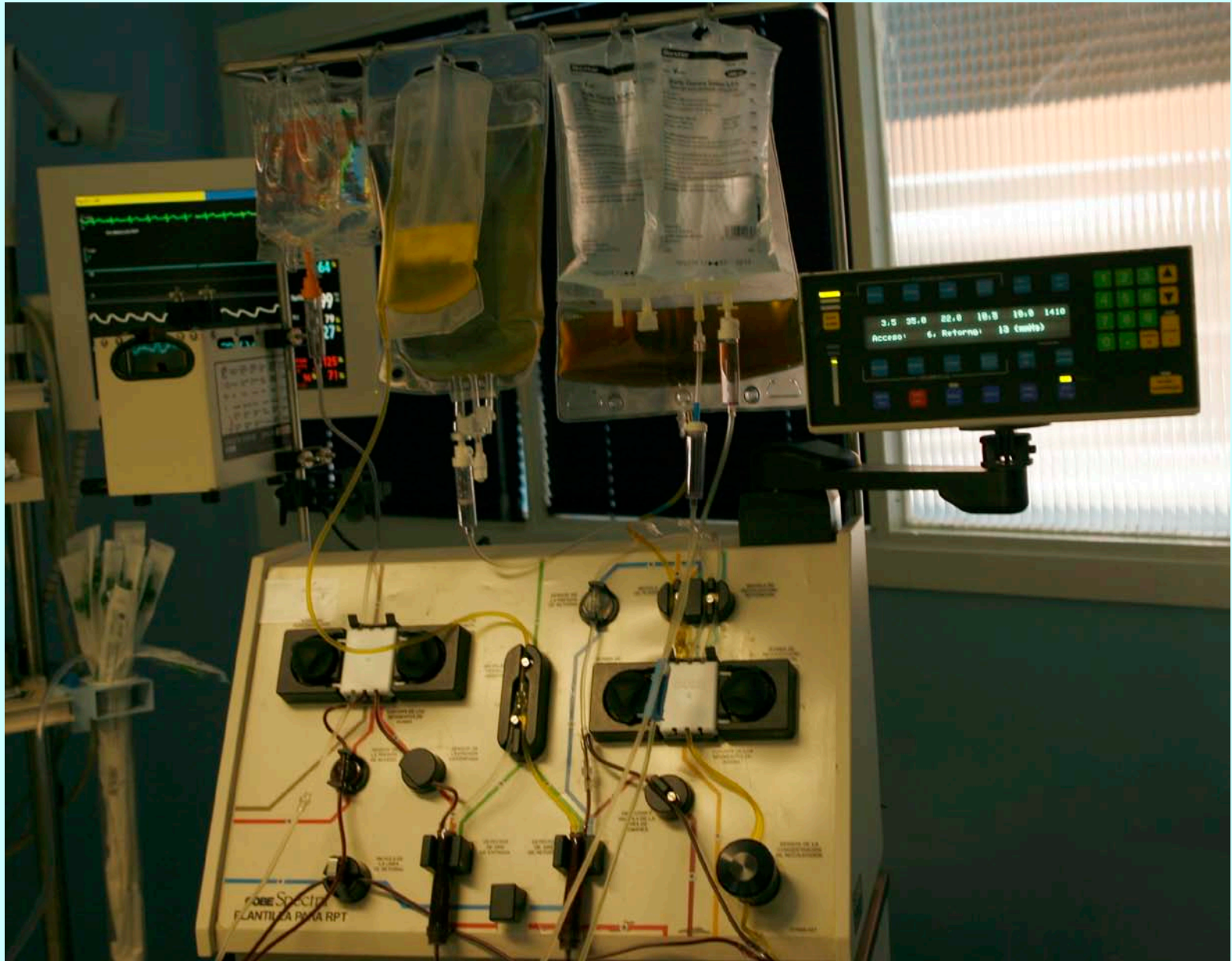
$$VPC= VSC \times (1 - Hto/100)$$

$$VSC= Peso (kg) \times 70 \text{ mls}$$

Fórmula Kaplan:

$$VPC=(0,065 \times \text{Peso}(kg)) \times (1- hto)$$

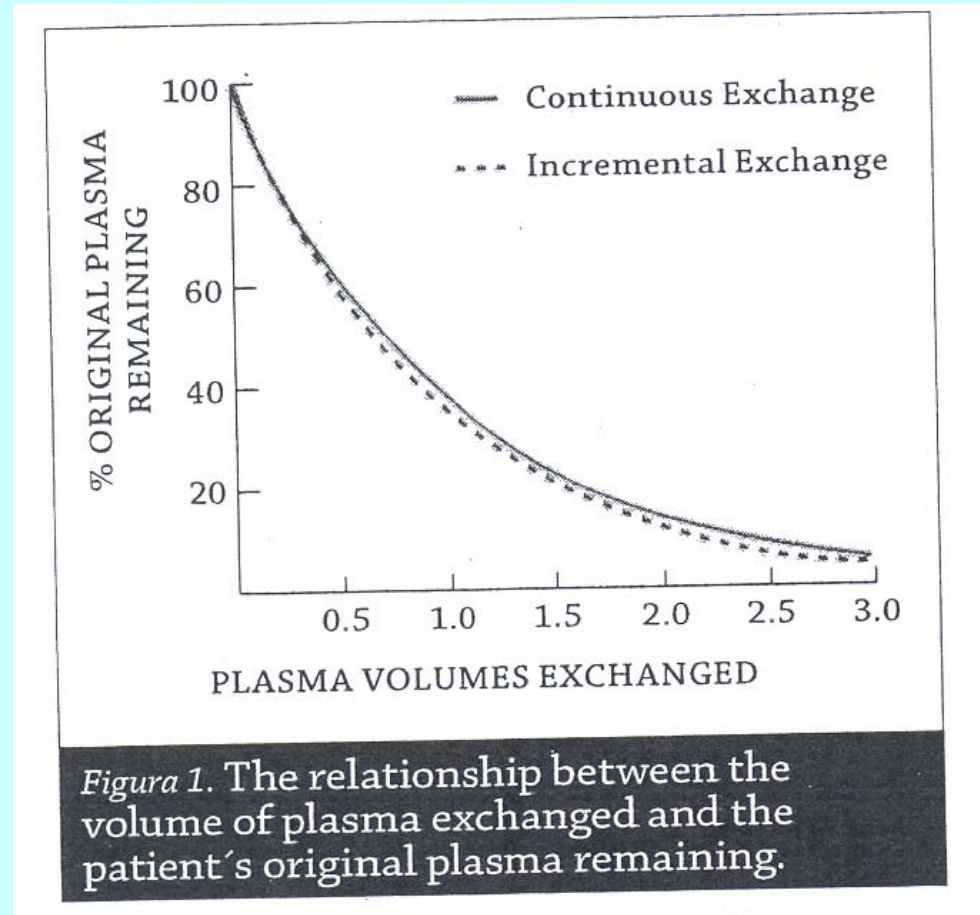






Volumen a recambiar (I)

Volemias recambiadas	Sustancia Extraída %
0,5	39%
1,0	63%
1,5	78%
2,0	86%
2,5	92%
3,0	95%



Volumen a recambiar (II)

- La efectividad del RPT directamente relacionado con la cantidad de sustancia patológica extraída, pero hay que considerar que a mayor recambio se reducen más los componentes normales del plasma y aumentan los efectos adversos.
- En general:
 - RPT < 1 volemia: reducción escasa
 - RPT > 1,5 volemias: aumentan riesgos y no tan eficaz.

Periodicidad de los RPT

- Condicionada por los niveles de reducción de los componentes normales y su tiempo de recuperación.
- Hay que tener en cuenta que los diferentes componentes normales presentan distintos ratios de eliminación y regeneración:
 - Factores de coagulación (75-85%) rec. -> 2-4 días.
 - Componentes celulares (ptas <20-25%, Hb. <10%) rec. -> 2-4 días.
 - Proteínas ↓ 65% - rec. variable
 - Electrolitos ↓ calcio.

SOLUCIONES DE REPOSICIÓN.

- Plasma fresco congelado

Ventajas	Inconvenientes
Mantenimiento de la composición y funcionalidad del plasma	Riesgo de transmisión de infecciones. Sobrecarga de citrato. Riesgo de incompatibilidad ABO Reaccs. alérgicas/anafilácticas. Sensibilización.

- Albúmina (5%)

Ventajas	Inconvenientes
Mantenimiento de la presión oncótica Ausencia de mediadores inflamatorios No transmisión de enfermedades víricas	Coste elevado No aporta factores de coagulación No aporta inmunoglobulinas Anemia dilucional

- Cristaloides

Ventajas	Inconvenientes
Bajo coste Hipoalergénico No riesgo de transmisión de infecciones	Requiere usar grandes volúmenes Solución hipooncótica No aporta factores de coagulación No aporta inmunoglobulinas

Efectos secundarios:

- 40-50% pacientes presentan algún efecto adverso, si bien en un 90% son leves o moderados.
- Efectos adversos graves <10%, descritos casos mortales.
- 3 grupos:
 - Relacionados con acceso vascular (hemorragias, trombosis, infección)
 - Relacionados con procedimiento (relacionados con el volumen, balance hídrico o con el líquido de reposición.
 - Relacionados con la administración citrato (quelación del calcio).

INDICACIONES DE AFÉRESIS TERAPEÚTICA. CATEGORIAS ASFA 2010.

I	Enfermedades en las que la aféresis está aceptada como primera línea terapéutica, bien como tratamiento único o en unión de otros tipos de tratamientos.
II	Enfermedades en las que la aféresis está aceptada como segunda línea terapéutica, bien como tratamiento único o en unión de otros tipos de tratamientos.
III	Enfermedades en las que la terapéutica por aféresis no tiene un papel óptimo bien establecido.
IV	Enfermedades en las que hay evidencias publicadas de la falta de eficacia terapéutica o que resulta perjudicial.

GRADOS DE RECOMENDACIONES.


Basados en "Grading of Recommendations Assesment Development and Evaluation" = GRADE

<u>Recomendación</u>	<u>Descripción</u>
Grado 1A	Recomendación fuerte y evidencia de alta calidad
Grado 1B	Recomendación fuerte y evidencia moderada de calidad
Grado 1C	Recomendación fuerte y evidencia de baja o muy baja calidad
Grado 2A	Recomendación débil y evidencia de alta calidad
Grado 2B	Recomendación débil y evidencia moderada de calidad
Grado 2C	Recomendación débil y evidencia de baja o muy baja calidad.

NIVELES DE EVIDENCIA USADOS POR LA ASFA EN LA PUBLICACIÓN DE 2010.

<u>Nivel</u>	<u>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</u>
Tipo I	Obtenido de al menos un ensayo adecuado, randomizado y controlado
Tipo II-1	Obtenido de ensayos bien diseñados y controlados, no randomizados.
Tipo II-2	Obtenido a partir de casos de cohortes bien diseñados o de estudios analíticos casos-control y preferiblemente por más de un centro o grupo de investigación
Tipo II-3	Obtenido de múltiples series temporales con o sin intervención.
Tipo III	Obtenido de opiniones autorizadas basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o notificaciones de comités de expertos.

INDICACIONES DE RPT EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS CATEGORÍA I DE ASFA.

- Síndrome de Guillain-Barré
- Polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante
- Miastenia gravis 
- Polineuropatías paraproteinémicas IgG/IgA
- Trastornos pediátricos neuropsiquiátricos de origen autoinmune asociados con infecciones estreptocócicas.
Corea de Sydenham (PANDA)

Representan el 60% de todas las enfermedades clasificadas en categoría I.

MIASTENIA GRAVIS

- Debilidad muscular grave
- Enfermedad neuromuscular:
 - Debilidad muscular fluctuante
 - Fatigabilidad muscular
- Autoinmune:
 - Acs. organoespecíficos contra receptor nicotínico de acetilcolina (Rach) en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular (placa motora)
 - 85% Acs. +, 15% Acs. -
 - 30-40% de los seronegativos = autoacs. contra tirosín-kinasa (Musk) de la membrana postsináptica (sarcolema) de la unión neuromuscular.
- Incidencia= 1-2/100.000/año.
Más común en mujeres < 40años y hombres > 60 años.
- Diversas formas clínicas: generalizada, ocular, congénita y neonatal.

ASOCIACIONES-COMPLICACIONES DE LA MIASTENIA GRAVIS

- Anormalidades en el timo asociadas a m-g.:
 - Hiperplasia tímica: aprox 65% pacientes con m-g
 - Desarrollo timomas: aprox 10% pacientes con m-g
- Desórdenes tiroideos: aprox 13% casos de m-g.
- Asociada a otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso y colitis ulcerosa.
- Complicaciones: crisis miasténica (puede desencadenarse por infección, altas dosis corticoides o tto. insuficiente)

INDICACIONES DE RPT EN MIASTENIA GRAVIS

- Crisis torácica
- Afectación bulbar (fallos habla/deglución)/síntomas oculares.
- Recambio a los corticoides
- En resistencia a inmunosupresores
- Preparación para timectomía.

INDICACIONES PARA EL TTO. DE LA MIASTENIA GRAVIS CON RPT.

- ASFA guía 2010

<u>Categoría</u>	<u>Procedimiento</u>	<u>Recomendación</u>
M-g moderada/grave	RPT	1A
Pre-timectomia	RPT	1C

Grado 1A: recomendación fuerte, evidencia alta calidad

Grado 1C: recomendación fuerte, evidencia baja o muy baja calidad.

TRATAMIENTO MIASTENIA GRAVIS

RPT:

- Líquido de recambio= albúmina 5%
- Volumen recambio= 1-1,5 VP, 225 mls/kg (*)
- Frecuencia: diaria o días alternos. No hay diferencias en la respuesta.
- Duración: esquema típico hasta las 2 semanas (**) dependiendo del escenario clínico
- En casos graves, comienzo lo más precoz posible.
- El retraso en el comienzo de los RPT de más de 2 días desde su ingreso, puede conducir a mortalidad más elevada y mayores tasas de complicaciones.
- Efectos clínicos beneficiosos: desde 1 día a 1 semana. (responden tanto seropos. como seroneg.)

(*) Algunos ensayos han mostrado buenos resultados con RPT a pequeños volúmenes 20-25 mls/kg

(**) Algunos pacientes pueden requerir RPT a más largo tiempo.

INMUNOGLOBULINAS

- Las inmunoglobulinas IG están registradas para un limitado número de indicaciones, pero en la práctica clínica son usadas más ampliamente (no estando suficientemente justificado en la literatura médica)
- Las inmunoglobulinas intravenosas IvIg se usan como terapéutica de reemplazo (estados inmunodeficiencias) y como tratamiento de enfermedades autoinmunes inflamatorias.

PREPARACIÓN-OBTENCIÓN

- A partir de grandes volúmenes de plasma (donantes sanos)
- Fraccionamiento industrial: método de Cohn (alcohol + frío)-Oncley
 - Destinados a uso IM → concentración proteica
 - Destinados a uso I.V. → eliminación agregados alto PM y de intensa acción anti-C'.
- El contenido fundamentalmente es de inmunoglobulinas estructural y funcionalmente intactas, con una vida media normal y correcta proporción de subclases
 - 95% IgG monomérica
 - Pequeñísimas cantidades de dímeros
 - Pequeña y variable cantidad de IgA e IgM
- No contiene complejos inmunes de alto PM, ni contaminantes como endotoxinas o péptidos vasomotores
- Sometidas a procesos físico-químicos que garantizan inactivación bacterias y virus.

INMUNOGLOBULINAS: FARMACOCINÉTICA

- Después de su administración está completa e inmediatamente biodisponible alcanzando un pico en su nivel en suero (relación/dosis)
- Las Ig se distribuyen rápidamente entre plasma y líquidos extravasculares, alcanzándose un equilibrio entre ambos espacios aproximadamente entre 3-5 días.
- El pico de nivel inicial va progresivamente bajando, no solo por su distribución extravascular, sino también por otros factores: metabolización, degradación molecular, aclaramiento de inmunocomplejos, e interacciones con antígenos.
- Vida media estimada: 18-32 días, parecida a las Ig endógenas.

INMUNOGLOBULINAS: MECANISMO DE ACCIÓN

- En inmunodeficiencias humorales las Ig son administradas Iv para reemplazar la pérdida por deficiencia de producción.
- Muchos estudios han demostrado que las IvIg tienen también efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios por mecanismos parcialmente conocidos.
- Varios de estos mecanismos han sido propuestos para explicar la actuación en estos desórdenes del sistema inmune:
 - Interacciones con receptores específicos fragmento Fc (FcγR)
 - Control de la vía del C' y por mecanismos que inducen solubilización de c.i. circulantes.
 - Interacciones con las estructuras idiotipo-antidiotipo
 - Modulación producción algunas citokinas y sus antagonistas
 - Aumentando catabolismo de IgG
 - Estimulando apoptosis células B y T a través de la activación del Fas receptor.
 - Bloqueando unión entre células T y superantígenos
 - Control de la autotolerancia y de la autorreactividad
 - Inhibiendo diferenciación y maduración de células dendríticas.


INMUNOGLOBULINAS: TIPOS DE PREPARADOS

- Ig inespecíficas
 - Contienen un amplio espectro de Acs. con abanico amplio de especificidades que incluye los dirigidos contra múltiples agentes infecciosos, hasta autoacs y Acs. anti idiótipo
- Ig específicas
 - Se obtienen a partir de plasma de donantes hiperinmunizados, que poseen títulos mayores de Acs. dirigidos contra determinados agentes infecciosos.

INMUNOGLOBULINAS: Indicaciones de las Ig Inespecíficas

- Ig intramusculares
 - Hepatitis A
 - Sarampión
 - Inmunodeficiencias primarias y secundarias
- Ig intravenosas
 - Inmunodeficiencias primarias y secundarias
 - Infecciones pediátricas por VIH
 - Trasplante alogénico M.O.
 - PTI
 - Síndrome Guillain-Barré
 - Enfermedad Kawasaki
 - Otras.

INMUNOGLOBULINAS: Ig inespecíficas intravenosas

- Otras posibles indicaciones
 - Síndrome Guillain-Barré
 - Síndrome de Kawasaki
 - Refractariedad plaquetar
 - Esclerosis múltiple recidivante
 - Hemofilia con inhibidor de F. VIII
 - Necrolísis epidérmica
 - Púrpura postransfusional
 - Trombocitopenia neonatal alloimmune
 - AHAI
 - EHRN
 - Neutropenia inmune
 - Aplasia pura células rojas
 - Encefalomiелitis aguda diseminada
 - Miastenia gravis 
 - Síndrome Lambert-Eaton
 - Síndrome Stiff
 - LES
 - Vasculitis sistémica
 - Dermatomiositis
 - Polimiositis
 - Desensibilización pretransplante renal.

0,8-1gr/kg/día 1-2 días

o

0,4 gr/kg/día 3-5 días

INMUNOGLOBULINAS: EFECTOS ADVERSOS

- 1-15% pacientes tratados
- Ig vía Im: reaccs. anafilácticas si son repetidas
- Ig vía Iv:
 - escalofríos, cefaleas, mareos, fiebre, erupción cutánea y prurito.
 - Relacionados con la velocidad infusión
 - Recomendable iniciar 0,5mg/kg/min e ir subiendo progresivamente hasta 3 mgr/kg/min
 - Si necesario premedicación: paracetamol-antihistamínico.

PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIASTENIA GRAVIS EN EL HCU DE VALLADOLID 2009-2011.

		Pacientes
Miastenia-Gravis	Diagnóstico principal	12
	Diagnóstico secundario	30
Miastenia Gravis Aguda o Agudizaciones	Diagnóstico principal	10
	Diagnóstico secundario	2
Miastenia Gravis en niños		0

Fuente: Servicio de codificación de historias clínicas HCU Valladolid

CONSUMO DE Ig INESPECÍFICAS EN TTO. DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS EN EL H.C.U. DE VALLADOLID.

	2009	2010	2011
Flebogamma® (Grifols)	696 u	816 u	1205 u
Gammagard ® (Baxter)		30 u	
Kiovig ® (Baxter)	143 u	33 u	34 u

Fuente: Servicio de Farmacia del HCU Valladolid

CONSUMO DE Ig INESPECÍFICAS EN TTO. DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS EN EL H.C.U. DE VALLADOLID.

AÑO	UNIDADES	COSTE €	
2009	839	268843	
2010	879	272937	(*)
2011	1239	383263	(**)

(*) en miastenia gravis 64 unidades

(**) en miastenia gravis 206 unidades

RPT vs. IVIG

	RPT	IVIG
Mejoría más rápida en MG crónica. 1997	++++	+++
Crisis miasténica (mejoría estatus ventilatorio) 1999	++++	+++
MG grave o muy grave (estudio de evidencia clase I) 2011	++++	++++
En seropositivos (Acs. Anti-Musk) experiencia USA 2010	++++ (asoc. a corticoides)	+++
Costes globales	++	++++



RPT vs. IVIG

Trabajo del grupo de Mandawat A. USA 2011
(revisión de 6 años con amplia base de datos).

Compara con otros factores (clínica-economía):

- RPT/ IVIG (clínica, complicaciones y mortalidad): similares
- RPT/ IVIG (costes= mejor IVIG por la disminución estancia hospitalaria)
- RPT/ IVIG (pacientes mayores con comorbilidades incluyendo fallo respiratorio agudo, mejor tratarlos con IVIG)

RPT vs. CORTICOIDES

Trabajo del grupo de Nagane Y. (Japón) 2011.

Ventajas:

Mejora mucho la enfermedad si se realiza tratamiento precoz agresivo (RPT + altas dosis corticoides).

Inconvenientes:

Trabajo y costes.

RPT vs. IVIG

Predecir cuál es el mejor tratamiento para cada paciente y cuál es el mejor para la crisis miasténica, son dos importantes cuestiones que deberán aclarar futuros estudios.

(Miller R. and Barohn R., American Neurological Association, 2010)

BIBLIOGRAFÍA. TRABAJOS REVISADOS ÚLTIMOS AÑOS (2009-2012)

- D. Barth y cols. (Toronto). Neurology. Comparación IvIg y RPT en MG. Mayo 2011
- S. Blum y cols (Herston). Uso de dosis bajas de Rituximab en MG. Noviembre 2011.
- N. E. Gilhus (Bergen) News and views. Tto exacerbaciones agudas de MG. 2011
- J. Guptill (Carolina del Norte). Muscle and nerve. Análisis costes de la MG a expensas de una amplia base de datos USA. Junio 2011.
- V. Kumar (San Luis). Tratamiento de la MG. Octubre 2010.
- L. Maggi y R. Mantegazza (Milán). Tto de la MG (revisión). 2011.
- A. Mandawat y cols. (San Luis). Análisis comparativo de las opciones terapéuticas usadas en la Mg. Junio 2010
- L.M. McDanel y cols (Portland). Terapéuticas inmunomoduladoras en cuidados críticos neurológicos. (Septiembre 2009).
- Y. Nagane y cols (Tokyo). European Neurology. Tto agresivo precoz como estrategia contra la MG. (Noviembre 2010)
- I. Palibrk y cols (Belgrado). ACI. Cuidados y preparación preoperatoria de pacientes con enfermedades neurológicas.. 2010.
- M. Pasnoor y cols (Kansas) Muscle and nerve. Hallazgos clínicos en MG con acs. Positivos anti musk, experiencia americana. Julio 2009.
- P. Gajdos y cols (París) Ensayo clínico de tto de la MG con altas dosis de IvIg y RPT. 1997

BIBLIOGRAFÍA. TRABAJOS REVISADOS ÚLTIMOS AÑOS (2009-2012)

- A. Mandawat y cols (Ohio) Muscle and nerve. Resultado de la plasmaféresis en la MG: el retraso terapéutico no es favorable. 2011
- J.F. Liu y cols (Shanghai) Comparación de los niveles de autoanticuerpos y eficacia clínica por plasmaféresis de doble filtración, inmunoadsorción y terapéutica con IvIg como tto de la MG. 2010
- E. Suljic y cols (Sarajevo). Cómo la aplicación de IgIv como tto de las crisis miasténicas ha cambiado la respuesta de la enfermedad. 2010.
- G.O. Skeie y cols (Berjen). Guía de tto de las enfermedades neuromusculares autoinmunes con trastornos en la transmisión. 2010
- J.O. Nadean y cols (Calgary) Identificación y comparación de efectos adversos de los preparados IvIg en pacientes con enfermedades neuromusculares. 2010.
- P.D. Donofrio y cols (Rochester). Muscle and nerve. Estado de consenso: el uso de la IvIg en el tratamiento de enfermedades neuromusculares y su comunicación al AANEM. 2009
- J.H. Yeh y cols (Taipei). Cambios en los niveles séricos de citocinas durante las plasmaféresis en pacientes con MG. 2009.
- N.I. Triantafyllou y cols (Atenas). RPT periódico en pacientes con moderada-severa MG crónica que no responden a agentes inmunosupresores: seguimiento de 8 años. 2009.
- J. Díaz-Manera y cols (Barcelona). Estrategias de tto en la MG. 2009.
- A. Alsheklee y cols (Ohio). Neurology. Incidencia y tasas de mortalidad por MG y crisis miasténicas en los hospitales americanos. 2009.

AGRADECIMIENTOS

- Servicio Farmacia HCU Valladolid
- Servicio Codificación historias clínicas HCU Valladolid.
- Caridian BCT
- Grifols S.A.

MIASTENIA GRAVIS

Definición:

Enfermedad autoinmune usualmente causada por anticuerpos contra el receptor de acetil-colina de la placa neuromuscular.

La miastenia gravis conduce a una característica debilidad y fatigabilidad de la musculatura voluntaria.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE UNA ENFERMERDAD

Incidencia:

Probabilidad de contraer tal enfermedad durante un periodo concreto.

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ casos nuevos}}{\text{Población expuesta durante dicho periodo}}$$

Prevalencia:

Proporción de personas que en una población determinada presentan dicha enfermedad en un momento dado.

$$\text{Tasa prevalencia} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ casos existentes}}{\text{Población total en dicho momento}}$$

EPIDEMIOLOGÍA MIASTENIA GRAVIS

Incidencia: aprox. 7 personas por millón y año.

Prevalencia: aprox. 71 personas por millón (basado en amplio estudio en Grecia).

Pico Bimodal de Incidencia:

3^a década, más común en mujeres

6^a-7^a década, más común en hombres.