



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Uso de inmunoglobulinas no específicas en el  
paciente pediátrico**

Autor: Ana Ocaña Rubio

Tutor: Silvia Manrique

Convocatoria: Febrero

## ÍNDICE

1.	RESUMEN:.....	3
2.	ABSTRACT:.....	3
3.	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES: .....	4
4.	OBJETIVOS: .....	6
5.	MATERIAL Y MÉTODOS:.....	6
6.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	7
7.	CONCLUSIONES: .....	18
8.	BIBLIOGRAFÍA:.....	18

## **1. RESUMEN:**

La utilización de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) ha experimentado un aumento importante en los últimos años, tanto en indicaciones autorizadas como en no autorizadas, de modo que hoy en día constituye una opción terapéutica en numerosas patologías. Objetivo: realizar un estudio de utilización para describir el perfil de uso de las IgIV en pacientes pediátricos del HGUGM. Metodología: estudio observacional, retrospectivo de revisión de historias clínicas de los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con IgIV desde enero de 2015 hasta octubre de 2017. Resultados: en el período de estudio se administraron IgIV a 134 pacientes pediátricos, en el 53% de los casos como tratamiento de reposición y en el 47% restante como inmunomodulador. Se identificó la utilización de IgIV en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica en 60 pacientes (45% del total). Conclusiones: el incremento del número de indicaciones no contempladas en ficha técnica para las que se utilizan las IgIV pone de manifiesto la necesidad de desarrollar y actualizar protocolos de uso que permitan definir el perfil de pacientes para los que este tratamiento suponga una opción eficaz, segura y eficiente.

## **2. ABSTRACT:**

The use of intravenous antibodies (IgIV) has experienced an important increase in the last years, so much in authorized indications as in not authorized, so that nowadays it constitutes a therapeutic option in numerous pathologies. Objectives: Conducting a study to describe the profile of use of the IgIV in pediatric patients in HGUGM. Methodology: observational, and retrospective study which we review clinical history about pediatric patients who received treatment with IgIV from January, 2015 until October, 2017. Results: in the study period IgIV was administered to 134 pediatric patients, being in 53 % of the cases like restoration treatment and in 47 % remaining as immunomodulator treatment. The IgIV use was identified in different conditions to authorized in title role in 60 patients (45 % of the whole). Conclusions: the increase of the number of indications not contemplated in title role for which the IgIV is used reveals the need to develop and to update protocols of use that allow to define the patients' profile for that this treatment supposes an effective, sure and efficient option

### 3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

Las inmunoglobulinas son glicoproteínas plasmáticas sintetizadas por Linfocitos B maduros y células plasmáticas, en respuesta a la estimulación por un antígeno.

Los preparados de Inmunoglobulinas (Ig) se empezaron a utilizar con finalidad terapéutica en los años 50, como tratamiento sustitutivo en Inmunodeficiencias Primarias (IDPs). Fue ya en los años 80, y debido a avances tecnológicos en el fraccionamiento del plasma, cuando permitieron el desarrollo de suspensiones de IgG monoméricas aptas para su administración intravenosa. Ya desde el año 2005 se dispone en España de especialidades para administración subcutánea.

Las inmunoglobulinas de administración intravenosa (IgIV) se obtienen del plasma de pacientes sanos, mediante un proceso de purificación. Es este proceso, junto con el origen del plasma y los estabilizantes empleados, lo que diferencia unas presentaciones comerciales de otras.

El tratamiento con Inmunoglobulinas puede ser a corto o largo plazo.

Tratamiento a corto plazo hace referencia a un solo ciclo de tratamiento, que puede incluir una serie de tres dosis únicas. La dosis única se define como la dosificación apropiada para la indicación de la enfermedad, y que puede administrarse durante 1-5 días.

Tratamiento a largo plazo consta de uno o más ciclos de IgIV, tanto si los ciclos posteriores pueden preverse por el diagnóstico antes del inicio del tratamiento, como si se programan tras la respuesta a un solo ciclo de prueba. <sup>(1)</sup>

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) reconoce oficialmente una serie de indicaciones autorizadas para el uso terapéutico de las distintas presentaciones comerciales de IgIV. Estas indicaciones aprobadas pueden consultarse en las distintas fichas técnicas de cada uno de los productos comercializados, y son:

- Utilización como tratamiento sustitutivo en pacientes con inmunodeficiencia humoral congénita o adquirida, donde hay una actividad antígeno específica u opsonización, neutralización y activación del complemento <sup>(2)</sup>
  - ✓ Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con alteración en la producción de anticuerpos. La dosis inicial es de 0,4-0,8 g/kg en una única administración, seguida de al menos 0,2 g/kg (0,2-0,8 g/kg) cada tres o cuatro semanas. El objetivo es alcanzar un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5-6

g/L; se requieren de 3 a 6 meses de tratamiento para alcanzar un estado estacionario

- ✓ Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fracasado el tratamiento con antibióticos profilácticos. Dosis de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.
  - ✓ Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta que no han respondido a la inmunización neumocócica. Dosis de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas
  - ✓ Hipogammaglobulinemia en pacientes que se han sometido a un alotrasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por su siglas en inglés). Dosis de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas. Los niveles pre-infusión deben mantenerse por encima de 5 g/l
  - ✓ SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes. Dosis de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas <sup>(3)</sup>
- Utilización en inmunomodulación en procesos autoinmunes e inflamatorios en los que existe un bloqueo del receptor Fc (como en el caso de PTI), bloqueo del sitio activo de los autoanticuerpos, acción antiinflamatoria, inhibición del daño mediado por el complemento y efectos sobre linfocitos B y linfocitos T. También adquieren interés el tipo y el estado de maduración de la célula diana. <sup>(2)</sup>
    - ✓ PTI, en pacientes con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas. Existen dos regímenes alternativos: 0,8 a 1 g/kg administrados el primer día, esta dosis puede repetirse una vez en los tres días siguientes o 0,4 g/kg administrados diariamente durante 2-5 días. El tratamiento puede repetirse en caso de recidiva
    - ✓ Síndrome de Guillain-Barré. Dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días
    - ✓ Enfermedad de Kawasaki. Existen dos regímenes alternativos: 1,6-2,0 g/kg divididos en varias dosis durante 2-5 días o 2,0 g/kg en dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico
    - ✓ Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). La experiencia es limitada en el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC. La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas. <sup>(3)</sup>

Sin embargo, en la actualidad, los preparados de IgIV se emplean en numerosas patologías, tanto en indicaciones aprobadas como en indicaciones no aprobadas con más o menos evidencia científica que avale su uso para estas últimas. Por este motivo es importante evaluar y racionalizar su uso para garantizar su disponibilidad y que para los pacientes con más probabilidad de beneficiarse de ellas puedan constituir una opción terapéutica eficaz, segura y eficiente. <sup>(1)</sup>

#### **4. OBJETIVOS:**

Describir el perfil de utilización de IgIV en los pacientes pediátricos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (H.G.U.G.M) en base a las indicaciones autorizadas y al nivel de evidencia disponible.

#### **5. MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de uso de IgIV en los pacientes pediátricos del H.G.U.G.M.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes pediátricos (menores de 18 años) que recibieron tratamiento con IgIV desde enero de 2015 hasta octubre de 2017.

Para la obtención del listado de pacientes se utilizó el programa de prescripción electrónica FarHos®, de Visual Limes, y para la revisión de las historias clínicas el programa de historia clínica electrónica de HP-HCIS.

De todos los pacientes se obtuvo la información demográfica relativa a la edad y al sexo, además de la indicación de uso de IgIV y la dosis administrada.

Los datos obtenidos se contrastaron con la ficha técnica de la especialidad y con el protocolo de uso de IgIV disponible en el centro en el momento del estudio. Para las indicaciones de uso no aprobadas en ficha técnica, se asociaron los grados de evidencia y grados de la recomendación descritos en el protocolo de uso de inmunoglobulinas vigente en el HGUGM en el momento del estudio, siguiendo los criterios descritos en la Tabla I.

Tabla I <sup>(4)</sup>

<b>Clasificación de los niveles de evidencia</b>
<b>Ia:</b> Evidencia obtenida de un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados
<b>Ib:</b> Evidencia obtenida de al menos un estudio aleatorizado controlado
<b>IIa:</b> Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado no aleatorizado

<b>IIb:</b> Evidencia obtenida de al menos un estudio quasi-experimental
<b>III:</b> Evidencia obtenida de estudios descriptivos, no experimentales, tales como estudios comparativos, estudios de correlación y casos- controles
<b>IV:</b> Evidencia obtenida de expertos, reportes de comités, u opinión y/o experiencia clínica de autoridades reconocidas

<b>Clasificación de las categorías de recomendación</b>				
A Directamente basada en categoría I de evidencia				
B Directamente basada en categoría II de evidencia o extrapolado de la categoría I de evidencia				
C Directamente basada en categoría III de evidencia, o extrapoladas de las categorías I y II				
D Directamente basada en categoría IV de evidencia, o extrapoladas de las categorías I y II o III				
<b>Grado de recomendación</b>	<b>Significado</b>			
<b>A</b>	Muy recomendable (buena evidencia de que la medida es efectiva y que los beneficios superan los riesgos)			
<b>B</b>	Recomendable (al menos evidencia moderada de que la medida es efectiva y los beneficios superan los riesgos)			
<b>C</b>	Ninguna recomendación a favor o en contra (al menos evidencia moderada de que la medida sea efectiva, pero el nivel de beneficio es muy similar al nivel de riesgo, y una recomendación general no puede justificarse)			
<b>D</b>	No recomendable (al menos evidencia moderada de que la medida es ineficaz o que los riesgos superan los beneficios)			
<b>E</b>	No se puede determinar la evidencia insuficiente, de mala calidad o conflictiva, y la relación riesgo-beneficio			
<b>Calidad de la evidencia</b>	<b>Beneficio neto sustancial</b>	<b>Beneficio neto moderado</b>	<b>Beneficio neto pequeño</b>	<b>Beneficio neto negativo o cero</b>
<b>Buena</b>	A	B	C	D
<b>Media</b>	B	B	C	D
<b>Baja</b>	E	E	E	E

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Se incluyeron 134 pacientes pediátricos (43 niñas y 91 niños), que recibieron IgIV entre enero de 2015 y octubre de 2017 en el HGUGM, y con una media de edad de 7 años.

A 71 de los 134 pacientes (53%) se les administró IgIV como tratamiento de reposición, mientras que 63 restantes (47%) recibieron tratamiento inmunomodulador.

La presentación comercial de IgIV disponible para pediatría en el hospital fue Privigen® 100 mg/ml, viales de 2,5 g, 5 g y 10 g.

Todos los pacientes del estudio fueron tratados con Privigen®, a excepción de dos, que recibieron tratamiento con la marca comercial Flebogamma®.

Ambas son presentaciones que contienen principalmente IgG, siendo en el caso de Privigen® un 98% y en el de Flebogamma® un 97%, con las mismas dosis recomendadas para cada indicación aprobada. <sup>(5)</sup>

Se identificaron indicaciones clínicas autorizadas por la AEMPS en ficha técnica e indicaciones clínicas no autorizadas pero avaladas por estudios publicados en la literatura científica de mayor o menor calidad. <sup>(6)</sup>

La tabla II resume los usos de IGIV en los pacientes incluidos en el estudio:

**Tabla II.**

<b>REPOSICIÓN</b>				
<b>INDICACIONES AUTORIZADAS</b>		<b>INDICACIONES NO AUTORIZADAS</b>		
<b>Indicación</b>	<b>Nº pacientes: 44</b>		<b>Indicación</b>	<b>Nºpacientes: 27</b>
Inmunodeficiencias Primarias	No especificada	6	Hipogammaglobulinemia secundaria	4
	Hipogammaglobulinemia congénita	17		
	Inmunodeficiencia variable común	4		
	Inmunodeficiencia severa combinada	1		
SIDA congénito	0		Neuromielitis óptica	1
			Mielitis transversa	1
Trasplante médula ósea	16		Sepsis	3
			Síndrome nefrótico	4
			Trasplante cardiaco	1
			Inmunoadsorción por HTP (Hipertensión Pulmonar)	1
			Encefalomiелitis	2
			Trasplante renal	2
			Timectomía y citopenia	1
			Síndrome mielodisplásico	2
			Leucemia mieloide	1
			Leucemia linfoblástica aguda	4
<b>INMUNOMODULACIÓN</b>				
<b>Indicación</b>	<b>Nºpacientes: 30</b>		<b>Indicación</b>	<b>Nºpacientes: 33</b>
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	17		Dermatomiositis	1
Enfermedad de Kawasaki	13		Trasplante cardiaco	9
Síndrome Guillain-Barré	0		Vasculitis	1
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	0		Osteomielitis crónica multifocal	1
			Miocarditis	8
			Esclerosis múltiple	1
			Encefalitis (Enterovirus)	12

## TERAPIAS DE REPOSICIÓN

### *Usos autorizados en ficha técnica*

#### **A. Síndromes de Inmunodeficiencia primaria:**

Existe una producción de anticuerpos alterada (<4 g/L). La priorización de Inmunoglobulinas según la gestión de la demanda clasifica estas patologías en el grupo de prioridad alta de administración. <sup>(1)</sup> Hay 6 casos de inmunodeficiencia primaria sin especificar, cuya dosis de reposición es correcta: 0,4 g/kg. <sup>(7)</sup>

##### ➤ **Hipogammaglobulinemia:**

Si se acompaña de un déficit de producción de Ac específicos e infecciones recurrentes:

0,4g/kg cada 3-4 semanas para obtener un nivel valle de IgG de al menos 5-8g/l.

De los 17, todos ellos cumplen con la dosis establecida en ficha técnica (entre 0,32 y 0,56 g/kg) <sup>(1,6,7)</sup>

##### ➤ **Inmunodeficiencia común variable**

Causada por un número bajo de Linfocitos B. La dosis inicial es de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal. Se realiza cada 2-4 semanas para obtener un nivel valle de IgG de al menos 8 g/L.

Encontramos 3 pacientes cuya dosis cumple con lo descrito en ficha técnica. <sup>(1,3,6,8)</sup>

Otro paciente de 6 años, con esta patología fue tratado con Flebogamma® en lugar de Privigen®, pero la dosis está dentro del mismo intervalo que para Privigen® <sup>(5,7)</sup>

##### ➤ **Inmunodeficiencia severa combinada**

Existe deficiencia persistente de Linfocitos T y B. La dosis es de 0,5 g/kg cada mes hasta que los niveles de anticuerpos retornen a su nivel normal.

En nuestro estudio encontramos 1 paciente con esta patología que, efectivamente, cumple con la posología descrita en ficha técnica. <sup>(3)</sup>

#### **B. Trasplante médula ósea:**

Se trata de otra indicación autorizada por la AEMPS en patologías de base inmunológica. En este caso se administran para:

- Tratamiento de infecciones y profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (0,5 kg cada semana desde el día 7 antes del TMO hasta pasados 3 meses).

- Reponer el déficit de producción de anticuerpos persistente (0,5 g/kg cada mes hasta que los niveles de Ac retornen a su nivel normal).

Existen otras situaciones clínicas en las que el tratamiento con IgIV es improbable que sea beneficioso, como ocurre en la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped crónica tras trasplante de médula ósea.

Ambas son indicaciones que tienen una base razonable de evidencia pero existen otras opciones de tratamiento. En caso de desabastecimiento, se aconseja considerar otras alternativas, como pueden ser agentes inmunosupresores.

Encontramos 16 casos de pacientes trasplantados de médula ósea, en los que se observa continuidad del tratamiento tras la operación. Todos ellos reciben una dosis correcta de reposición. Pertenecen al segundo caso descrito (reponer el déficit de producción de anticuerpos).<sup>(2,7)</sup>

### ***Usos no autorizados en ficha técnica:***

#### **C. Síndromes de Inmunodeficiencias secundarias:**

##### **➤ Hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes graves**

En prevención y tratamiento de complicaciones infecciosas tras un trasplante cardiaco o pulmonar. La dosis es de 0,4 g/kg de peso corporal cada 3 semanas.

Hallamos 3 pacientes en nuestro estudio, cuya dosis cumple con lo descrito en ficha técnica. GE Ib y FR A<sup>(3,6,7)</sup>

Hay 1 paciente con pancitopenia, que es la reducción simultánea en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Se le administran 0,44 g/Kg, por lo que cumple con la dosis establecida, pues resulta beneficioso en casos de hipogammaglobulinemia. Tratamiento beneficioso, GE IIa y FR B<sup>(6)</sup>

#### **D. Neuromielitis óptica (NMO)**

Se trata de un síndrome infrecuente del sistema nervioso que afecta a los nervios ópticos y a la médula espinal. La terapia se realiza para reducir los síntomas y prevenir las recaídas.

En el caso del único paciente encontrado, tras sufrir una serie de recaídas frecuentes y no observar respuesta con dosis bajas de esteroides, se procedió a la plasmaféresis (técnica que retira anticuerpos circulantes que son causantes de problemas inmunológicos en el torrente sanguíneo). Se cumple la dosis pautada para tratamiento de reposición: 0,5 g/kg<sup>(3,7)</sup>

El tratamiento con IgIV es seguro y bien tolerado y podría ser una alternativa de tratamiento para los trastornos del espectro de la NMO. GE IIB y FR B <sup>(6,9,10,11,12)</sup>

#### **E. Mielitis transversa:**

Es un trastorno neurológico causado por la inflamación en ambos lados de un nivel o segmento de la médula espinal. Puede representar el primer síntoma de NMO.

Se sospecha origen inmunológico, de ahí el tratamiento con corticoides e Inmunoglobulinas. Se pautó a 2g/kg durante 5 días a un paciente. Fue sometido a plasmaféresis (como en el caso de NMO)<sup>(9)</sup>. En algunos casos hay descritas para otras indicaciones dosis de hasta 3g/kg, pero no hay nada estandarizado para estos casos.

Esta indicación clínica está insuficientemente avalada, por tanto las inmunoglobulinas no son una terapia de elección. Está por determinar el beneficio de las inmunoglobulinas intravenosas todavía. FR C <sup>(6,13,14)</sup>

#### **F. Sepsis:**

En la sepsis se previene la mortalidad a través de la actividad bactericida de la IgG IV, neutralizando anticuerpos IgG e IgM, estimulando la fagocitosis y neutralizando toxinas bacterianas. Se clasifica en grado de evidencia Ia, donde se comprueba su uso en la sepsis neonatal temprana, y FR A. Aún existe controversia de su uso en otros tipos de sepsis neonatal, por lo que se analizan estudios controlados para una indicación más precisa.

Esta indicación está insuficientemente avalada para una recomendación de uso rutinario.

La dosis utilizada es de 1-2 g/kg dosis única o dosis fraccionada. Está indicada la profilaxis en el neonato de alto riesgo: bajo peso, prematuro, y en hospitalización prolongada a dosis de 0,5 g/kg/dosis con repetición al séptimo día.

Hay 3 pacientes con sepsis, cuyas dosis se ajustan al intervalo de hospitalización prolongada (0,55 g/kg). No se trata de un tratamiento a largo plazo. Tiene como alternativas el uso de antibióticos. <sup>(1,6,15)</sup>

#### **G. Síndrome nefrótico:**

Puede considerarse terapia de reposición ya que hay alteración en la membrana nefrótica, con un defecto de permeabilidad que afecta al paso de Igs. Se da como terapia alternativa cuando no se logra la remisión tras 4 semanas de prednisona diaria.

Una citoquina derivada de linfocitos T podría actuar como factor circulante pero también podría ser dependiente de linfocitos B, como queda documentado por la eficacia del tratamiento con Anti CD20 (rituximab) en el SN recurrente postrasplante. El tratamiento se basa en

plasmaféresis, inmunoglobulinas IV, rituximab, ciclofosfamida y ciclosporina a altas dosis en distintos regímenes con tasas de remisión variable entre el 30 y el 70%. No hay evidencias suficientes para catalogarlo como tratamiento altamente beneficioso, es decir, GR D. Encontramos 4 pacientes con administración de Igs para esta patología, con dosis entre 0,4 y 0,6 g/kg, rango de dosis aceptado para el tratamiento de reposición. <sup>(6,7,16)</sup>

#### **H. Trasplante cardiaco:**

Comúnmente se realiza mediante terapia de inmunomodulación. De todos los pacientes encontrados, uno recibe tratamiento de reposición como consecuencia de un trasplante cardiaco. Recibe dosis de 2g/Kg tras un ciclo de inmunoadsorción para eliminar los Ac que estaban provocando el rechazo humoral. Se puede considerar que es una reposición por la eliminación masiva de Inmunoglobulinas. Tiene como objetivo eliminar anticuerpos circulantes causantes del rechazo. La dosis administrada es alta, pero en estos casos, puede permitirse hasta 3 g/kg. El tratamiento inmunosupresor constituye la base tanto del mantenimiento del injerto tras el trasplante como del tratamiento de los episodios de rechazo agudo. A pesar de la mejoría en estos tratamientos, la utilización de nuevos fármacos no ha demostrado en ningún ensayo randomizado un efecto directo sobre la supervivencia de los pacientes. GR Ib, GE C <sup>(7,9,17)</sup>

#### **I. Inmunoadsorción por hipertensión Pulmonar (HTP):**

La inmunoadsorción es un procedimiento de aféresis terapéutica que permite la depuración de la sangre a través de la eliminación de forma selectiva de inmunoglobulinas humanas del tipo IgG, IgA, IgE, IgM, inmunocomplejos y otros marcadores inflamatorios sanguíneos.

En el caso del único paciente que aparece en la base de datos, recibe una dosis de 0,43 g/kg, correspondiente a una dosis de reposición, pero en ningún caso se ha encontrado suficiente información que justifique dicha administración, es decir, GR D. <sup>(7)</sup>

#### **J. Encefalomiелitis**

El tratamiento con Privigen es de 2ª elección en casos monofásicos sin respuesta a altas dosis de corticoides. También cuando hay contraindicación para su uso, o para evitar corticodependencia en casos de recaída. La dosis es de 1 g/kg, y el paciente encontrado en la base de datos recibe la adecuada. Clasificado en GE III y FR C <sup>(6,18)</sup>

Hay otro paciente con encefalopatía como indicación principal. La dosis de Privigen administrada es de 0,4 g/kg en un neonato. <sup>(7,19)</sup>

## **K. Trasplante renal**

En rechazo agudo humoral tras trasplante renal-prevención, se administra Privigen, junto con plasmaféresis en pacientes sensibilizados (con Ac reactivos).

Hay 2 pacientes en la base de datos. Uno de ellos con enfermedad renal terminal (ERT) secundaria a rechazo crónico de segundo trasplante.

Podría proporcionar beneficio, GE Ib y FR A.

Es también una de las indicaciones no autorizadas en las que podría haber beneficio: en rechazo de trasplante renal, aunque en este caso no es agudo.

Está descrita 0,2 mg/kg post plasmaféresis. Se han comparado la dosis alta de 2-3 g/kg con una baja de 0,100 g/kg, haciendo por tanto, referencia a los 0,15 g/kg que recibe este último paciente<sup>(9,20)</sup>

## **L. Timectomía y Citopenia**

Actualmente, aunque existe alguno en marcha, no disponemos de estudios rigurosos (ensayos clínicos aleatorizado) que establezcan la certeza del beneficio de la *timectomía* en la Miastenia. Si está clara, con las evidencias médicas disponibles, que la extirpación del timo está asociada con la remisión de Miastenia y con su mejoría.

Podría proporcionar beneficio, GE es Ib, IIa; y FR B.

Hay un paciente con citopenia, y que finalmente ha sido timectomizado. La dosis de Privigen® es 0,62 g/kg. En los protocolos se han recogido dosis entre 0,4-0,8 g/kg.<sup>(1,6,21)</sup>

## **M. Síndrome mielodisplásico (SMD)**

En pacientes con SMD, las células madre sanguíneas inmaduras (blastocitos) en la MO no se convierten en glóbulos rojos, blancos o plaquetas maduras. Al haber menos células sanguíneas sanas, pueden presentarse infecciones, anemia o sangrado fácil. Es el caso de los 2 pacientes que aparecen, los cuales reciben dosis de 0,44 y 0,75 g/kg, ambas dentro del intervalo aceptado (0,4-0,8 g/kg). En ambos casos, se trata de una terapia de transfusión (reposición), para reemplazar las células sanguíneas destruidas.

Podría proporcionar beneficio, GE es IIb y FR B.<sup>(6,22,23)</sup>

## **N. Leucemia mieloide aguda (LMA)**

Los pacientes que tienen una cantidad alta de blastocitos en su MO, tienen un riesgo elevado de leucemia mieloide aguda.

Únicamente hay un paciente y la justificación de tratamiento con Privigen® es la misma que en el caso anterior, ajustándose a una dosis correcta de 0,65 g/kg para terapia de reposición. Recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib.<sup>(6,24,25)</sup>

## **O. Leucemia linfoblástica aguda (LLA)**

Se presenta cuando la MO produce una gran cantidad de linfoblastos inmaduros. En pacientes con LLA y concentraciones séricas de IgG bajas, es probable que la administración de IgIV resulte beneficiosa para reducir las infecciones, incluso cuando se realiza una profilaxis con antibiótico adecuado según el tipo de infección. Recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib. Existen 4 pacientes con esta indicación, a los que se les administra dosis entre 0,4-1 g/kg. <sup>(26,27)</sup>

## **TERAPIAS DE INMUNOMODULACIÓN**

### ***Usos autorizados en ficha técnica***

#### **A. Enfermedad de Kawasaki:**

Es una vasculitis sistémica que afecta a vasos de tamaño pequeño y mediano. Se cree que tiene dos posibles orígenes: autoinmune o infeccioso (Epstein-Barr, rotavirus, otros virus y bacterias).

Las recomendaciones actuales son administrar gammaglobulinas antes del día diez, y si es posible, antes del día siete de enfermedad. Iniciar el tratamiento antes del día cinco no parece reducir el riesgo de formación de aneurismas y, en cambio, podría estar asociado a una mayor necesidad de retratamiento. Después del día diez de enfermedad, se recomienda administrar gammaglobulinas solo en aquellos pacientes con persistencia de la fiebre o en los que se hayan detectado aneurismas coronarios y presenten parámetros de inflamación sistémica.

La dosis a administrar es de 1,6 a 2 g/kg de peso corporal en dosis divididas durante 2 a 5 días o 2g/kg como dosis única.

Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetil salicílico (AAS) primero a dosis antiinflamatorias (dosis altas) y posteriormente a dosis antiagregantes (dosis bajas).

De los 134 pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas, 13 presentan esta patología y todos ellos cumplen con la posología pautada <sup>(1,3,6,28)</sup>

#### **B. Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI):**

Es un trastorno hemorrágico en el cual el sistema inmunitario destruye las plaquetas, necesarias para la coagulación normal de la sangre. Esto se debe a que ciertas células del sistema inmunitario producen anticuerpos antiplaquetarios que se fijan a las plaquetas y, como consecuencia, el cuerpo destruye las plaquetas que llevan los anticuerpos.

Es más prevalente en niños que en adultos. En los primeros, suele haber antecedentes de un episodio infeccioso desencadenante

En niños con PTI solo se recomienda la administración de IgIV, ya que estas inducen un ascenso más rápido del recuento plaquetario, en aquellos que presentan síntomas moderados o graves o antes de realizar procedimientos que puedan causar hemorragia.

El objetivo, según la American Society of Hematology es corregir el recuento de plaquetas que se asocia a una hemostasia adecuada, más que a un recuento “normal”.

Esta indicación también está recogida en la ficha técnica de Privigen®

Existen 2 posibles pautas de tratamiento: 0,8-1 g/kg de peso el primer día, que puede repetirse en un plazo de 3 días o 0,4 g/kg una vez al día durante 2 a 5 días.

Encontramos 16 casos con esta patología y 1 que padece plaquetopenia, que puede considerarse un caso más de PTI, por lo tanto, 17 pacientes en total y todos ellos se ajustan a la posología indicada excepto uno, al que se le administra 0.1 g/kg de Privigen®. Requeriría un estudio en profundidad del caso, pues la dosis administrada es mucho más baja de la indicada habitualmente. (1,3,6,29)

### ***Usos no autorizados en ficha técnica***

#### **C. Dermatomiositis:**

Se usa en adultos y niños refractarios a otros tratamientos pero no hay suficiente evidencia que recomiende su uso como tratamiento primario o a largo plazo. Se concluye que podría proporcionar beneficio. La dosis en este caso es alta (2g/kg/mes). Cuenta con un GE IIa, Ib y un GR B. Únicamente hay un paciente en nuestro estudio con esta patología y su dosis se ajusta a lo explicado (6)

#### **D. Trasplante cardiaco:**

Prevención y tratamiento de complicaciones infecciosas en pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria tras el trasplante cardiaco y pulmonar: en pacientes con infección que requieren tratamiento intravenoso en el periodo post trasplante y con hipogammaglobulinemia afectando el isotipo G (niveles menores a 600 mg/dL: nefelometría).

En este caso la posología es de 0,4 g/Kg cada 3 semanas. Podría proporcionar beneficio y tiene un GE Ib y GR A

Prevención del rechazo agudo humoral tras el trasplante cardiaco: en pacientes sensibilizados frente al antígeno HLA en el periodo pre-transplante.

Se requieren dosis altas (2g/kg/mes en 2 o 5 días). Podría proporcionar beneficio con un GE IIa y un GR B. En nuestro estudio hay 9 pacientes con esta indicación, cuyas dosis son superiores a 0,4 g/kg, y menores de 2 g/kg, que es lo máximo avalado. <sup>(1,6)</sup>

#### **E. Vasculitis (síndromes con vasculitis sistémica y anticuerpos antineutrófilos (ANCA):**

El uso de Privigen® en esta patología no tiene mucha evidencia científica, por ahora cuenta con GE III, GR C. Se desconoce cuál es la dosis adecuada, al paciente de este estudio se le administró 0.47 g/kg. <sup>(6,7)</sup>

#### **F. Osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO):**

Enfermedad autoinflamatoria que se presenta en niños y adultos jóvenes, poco frecuente, de etiología desconocida, caracterizada por afectación ósea multifocal.

El tratamiento se realiza principalmente con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aunque se dispone de otras alternativas como fármacos contra el factor de necrosis tumoral (alfa-TNF). En caso de fallo, se recurre a las inmunoglobulinas como última opción.

Únicamente hay un paciente con esta indicación. No hay un tratamiento específico para la osteomielitis crónica multifocal recurrente, GE C <sup>(30,31)</sup>

#### **G. Miocarditis:**

Existen numerosos cuadros clínicos en los que está implicado Parvovirus B19. Al invadir las células cardíacas causa miocarditis y fallo cardíaco. Debido a que no está claro cómo afecta el virus a las células miocárdicas, se ha postulado que la miocarditis podría ser producida por una reacción cruzada por epítopes compartidos con el virus.

El tratamiento de la infección persistente en los inmunodeprimidos se basa en la administración de inmunoglobulinas IV a dosis de 0,4 g/Kg/día durante cinco días o 1g/Kg/día durante dos días. Con esto se consigue la desaparición de la viremia.

Hay 8 pacientes con miocarditis ocasionada por Parvovirus, Enterovirus B19 y Citomegalovirus.

Independientemente del agente etiológico, todos se ajustan a la misma dosis. 8 pacientes están dentro del intervalo de dosis pautado, sin embargo, uno recibe una dosis de 2g/kg.

En un caso de pericarditis, la experiencia con otros fármacos inmunomoduladores es muy limitada, pero estudios con pequeñas cantidades de pacientes mostraron mejorías tras el tratamiento con inmunoglobulinas, anticuerpos contra el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral, azatioprina, o anakinra (un antagonista de la interleucina-1 $\beta$ ).

El único ensayo pediátrico indicó que puede proporcionar beneficio, sin embargo, hasta que los estudios de calidad más alta hayan demostrado un beneficio en un grupo particular de pacientes, no debe administrarse IgIV para la presunta miocarditis vírica como una práctica habitual en ninguna situación. GE Ib, GR C <sup>(1,6,32,33)</sup>

#### **H. Esclerosis múltiple (EM)**

Es un paciente con EM recurrente-remitente en las que ha fallado, rechazan, o no es posible la administración de los tratamientos inmunomoduladores habituales. No está recomendado su uso en exacerbaciones agudas, salvo en pacientes con neuritis óptica que no han recuperado la visión después de tres meses de terapia con corticoides. La administración recibida por parte del paciente es de 2g/kg, y la dosis recogida es de 1g/kg al mes, con o sin 5 días de inducción a 0,4g/kg día. Pero las dosis óptimas aún necesitan ser establecidas. Podría proporcionar beneficio, GE Ia, y FR A. <sup>(6,18)</sup>

#### **I. Encefalitis por Enterovirus:**

En estos casos se recurre a la administración de inmunoglobulinas iv diaria o frecuente de altas dosis. Se han descrito recaídas y fracasos pero en algunos pacientes se ha asociado con erradicación. Puede ser una opción en casos desesperados. Se considera que es probablemente beneficioso. Cuenta con un GE III, FR C.

A todos los pacientes en estudio, que son 12, se les ha administrado una dosis entre 0,8 y 1 g/Kg, lo cual se ajusta a la descripción de dosis altas. <sup>(1,6)</sup>

Tras el análisis de los resultados, podemos comprobar que la administración de IgIV en el paciente pediátrico en indicaciones no autorizadas ha experimentado un incremento significativo en los últimos años. Concretamente, en la terapia de reposición, 27 pacientes (20% del total de los casos estudiados) y en la de inmunomodulación, 33 pacientes (25% del total). Esto se traduce en un 45% de casos con tratamiento para patologías no autorizadas en ficha técnica, de los cuales un 32% se clasificó con GR A, un 17% con GR B, un 43% con GR C y un 8% con GR D. Los GR A y B son casos en los que se puede recomendar el tratamiento. Sin embargo, en el caso de GR C y D, existe falta de evidencia científica y, por tanto, no se puede recomendar este tratamiento de manera sistemática.

Hay que destacar que, en todos los casos, para la utilización de las IGV en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica, el Servicio de Farmacia solicitó paciente a paciente

el visto bueno de la Dirección del Centro antes de proceder a su dispensación para su posterior administración.

Dado el uso tan extenso de las IGV en indicaciones con mayor y menor evidencia científica, este estudio ha puesto de manifiesto la necesidad de disponer de protocolos de uso actualizados en el centro y la implicación del Servicio de Farmacia en todo el proceso.

## **7. CONCLUSIONES:**

Los preparados de inmunoglobulinas constituyen actualmente un arma terapéutica en numerosas patologías, tanto por la vía sustitutiva como por la vía inmunomoduladora. Han ido adquiriendo mayor importancia en el grupo pediátrico, a pesar de la baja prevalencia de determinadas enfermedades, que limitan la realización de ensayos clínicos aleatorizados.

El creciente uso de las IgIV en indicaciones no autorizadas en ficha técnica sugiere así, la necesidad de actualización y revisión de protocolos del centro, ya que, en algunas situaciones, la evidencia de uso se basa en informes de casos aislados y en una baja calidad metodológica.

Todo puede servir para diseñar futuros estudios basados en la eficacia y seguridad de las inmunoglobulinas en indicaciones clínicas concretas, en las que a día de hoy existe falta de evidencia y de consenso.

Es de resaltar la importancia de la implicación del Servicio de Farmacia del HGUGM, para llevar a cabo todo el proceso de optimización (incluyendo revisión de evidencias y actualización de protocolos) de uso de las IgIV en el paciente pediátrico.

## **8. BIBLIOGRAFÍA:**

- 1) Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas Adaptación para España. GEMEH, editor. Actualización 2011. Barcelona; 2008.
- 2) Mogica-Martínez MD. Uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. Rev Med Inst Mex. 2006; 44(2):81-6.
- 3) Health DH and FECSP. Anexo I. Ficha técnica o resumen Privigen. 2014; 1-41.
- 4) Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al, for the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S. Translating evidence into recommendations. Am J Prev Med 2001; 20(3S):21-35
- 5) Health DH and FECSP. Anexo I. Ficha técnica o resumen Flebogamma. 2014;1-41.

- 6) Fernández-cruz E, Sánchez-ramón DS, Alecsandru DD, Carbone J, Gil DJ. GUÍA Y PROTOCOLO TERAPÉUTICO. Madrid: Hospital General Universitario Gregorio Marañón; 1-44.
- 7) Ramos-Medina R, Corbí AL, Sánchez-Ramón S. Inmunoglobulinas intravenosas: llave inmunomoduladora del sistema inmunológico. Medicina Clinica.Barcelona. 2012 139(3):112–
- 8) Maroto Hernando M, Soler Palacín P, Martín Nalda A, Oliveras Arenas M, Español Boren T, Figueras Nadal C. Gammaglobulina subcutánea en inmunodeficiencia común variable. Primera experiencia en España. Asociación Española Pediatría. 2009; 70(2):111–9.
- 9) Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A Comparison of Plasmapheresis Versus High-Dose IVIG Desensitization in Renal Allograft Recipients with High Levels of Donor Specific Alloantibody. Am J Transplant. 2006;6(2):346–51.
- 10) Neuromielitis óptica : National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 2016. Available from: [https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/neuromielitis\\_optica.htm](https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/neuromielitis_optica.htm)
- 11) Magraner MJ, Coret F, Casanova B. Estudio del efecto del tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa en la neuromielitis óptica.
- 12) Carnero Contentti E, Leguizamón F, Colla Machado PE, Alonso R. Neuromielitis óptica: actualización clínica y terapéutica. Neurol Argentina. 2013;5(4):259–69
- 13) Mielitis transversa. NIH Natl Inst Neurol Disord Stroke [Internet]. 2012; 1–16. Available from: [https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/mielitis\\_transversa\\_fs.pdf](https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/mielitis_transversa_fs.pdf)
- 14) Orphanet: Mielitis Transversa Aguda. Dr Anu JACOB - Dr Alison L JONES. Junio 2010
- 15) Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring III JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. Cochrane Database of Systematic Reviews.Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013
- 16) Jerome C Lane. Pediatric Nephrotic Syndrome Treatment,Approach Considerations, Corticosteroid Therapy, Diuretic Therapy. American Academy Pediatrics. 2017.p.16
- 17) Rodríguez Entem FJ, José F. Seguimiento del trasplante cardiaco con una estrategia de monitorización del rechazo basada en ecocardiografía.
- 18) Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa (IGIV). Pediamecum. 2016
- 19) Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Neurologic Conditions. Transfusion Med Rev; 21: S57–107.
- 20) Mai ML, Ahsan N, Wadei HM, Genco P V., Geiger XJ, Willingham DL, et al. Excellent Renal Allograft Survival in Donor-Specific Antibody Positive Transplant Patients—Role of Intravenous Immunoglobulin and Rabbit Antithymocyte Globulin. Transplantation.2009; (87): 227–32.
- 21) Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.2018; 55(1):7–15.

- 22) Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos [Internet]. National Cancer Institute. Available from: [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/mieloproliferativas/pro/tratamiento-mielodisplasicos-pdq#section/\\_21](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/mieloproliferativas/pro/tratamiento-mielodisplasicos-pdq#section/_21)
- 23) Tuncer MA, Pagliuca A, Hicsonmez G et al. Primary myelodysplastic syndrome in children: the clinical experience in 33 cases. 1992;(Br J Haematol 82 (2)):347–53.
- 24) Tratamiento de la leucemia mieloide aguda [Internet]. National Cancer Institute. 2017 Available from: [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lma-adultos-pdq#section/\\_46](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lma-adultos-pdq#section/_46)
- 25) Roboz GJ. Current treatment of acute myeloid leukemia. Curr Opin Oncol [Internet]. 2012; 24(6):711–9.
- 26) Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al. E. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al. Natl Cancer Institute, SEER Progr. 2017; 17–34.
- 27) Leucemia linfoblástica aguda infantil: Tratamiento [Internet]. National Cancer Institute. 2017. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>
- 28) R B. Enfermedad de Kawasaki. Unidad Reumatol Pediátrica Serv Pediatría Hospital St Joan Déu Barcelona. 2014;(1):117–29.
- 29) Sanz-Alonso M.A VG V. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Sociedad Española Pediatría y Hematología. Barcelona. 2011; 249–1:49.
- 30) Barral Mena E, Freire Gómez X, Enríquez Merayo E, Casado Picón R, Bello Gutierrez P, de Inocencio Arocena J. Osteomielitis crónica no bacteriana. Asociación Española Pediatría. 2016; 18–25.
- 31) Guillén Martín S, Belda Hofheinz S, Rojo Conejo P, Losada Pinedo B, Ramos Amador JT, Clemente Pollan J, et al. Osteomielitis crónica multifocal recurrente. An Pediatría. 2005; 62(6):573–8.
- 32) Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. Revisión Española Cardiología (English Ed). 2016; 69(2):178–87.
- 33) Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. In: Robinson J, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005