

Ús d'immunoglobulines intravenoses en l'infant amb patologia greu

Aurora Fernández-Polo¹, Fabiola Caracseghi², Montserrat Pujol³, Maria Oliveras¹, Joan Balcells³, Andrea Martín²

¹ Servei de Farmàcia; ² Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria; ³ Unitat de Cures Intensives Pediàtriques; Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

OBJECTIUS

1. Definir les indicacions principals de les immunoglobulines intravenoses en el pacient amb patologia greu, segons l'evidència científica existent.
2. Conèixer el mecanisme fisiopatològic pel que actuen les immunoglobulines en cadascuna de les diferents indicacions.
3. Conèixer les propietats farmacològiques i les particularitats d'administració, i també les reaccions adverses de les diferents presentacions d'immunoglobulines intravenoses.

Introducció

Els concentrats d'immunoglobulines (IG) es van fer servir en terapèutica per primera vegada com a tractament substitutiu en les immunodeficiències primàries (IDP) als anys cinquanta del segle passat, utilitzant concentrats d'IG administrats inicialment per via intramuscular (IM). Als anys vuitanta, la millora de les tècniques de fraccionament i purificació del plasma va permetre desenvolupar concentrats d'IG per a l'administració intravenosa (IV), i a partir de l'any 2005, a Espanya es disposa del preparat per a l'administració subcutània (SC).

Els preparats d'immunoglobulines per a l'administració intravenosa (IGIV) són concentrats principalment d'IgG policlonal humana procedent de sang de múltiples donants (més de 1.000). El desenvolupament de millors tècniques d'obtenció, fraccionament i purificació del plasma ha permès obtenir grans quantitats d'IGIV. Els últims anys s'han ampliat les indicacions terapèutiques d'aquestes immunoglobulines, i actualment no solament s'utilitzen com a tractament substitutiu dels nivells d'IgG sèrics en les IDP, sinó també en malalties autoimmunitàries, per l'efecte immunomodulador, i també en determinats processos inflamatoris aguts, per l'efecte antiinflamatori¹.

Les principals característiques de les Ig inespecífiques es presenten a la Taula I.

TAULA I

Característiques de les immunoglobulines inespecífiques

| Composició |
|---|
| IgG policlonal humana procedent de sang de múltiples donants (> 1.000): - IgG (> 95%). - IgA en molt petites quantitats i variant, segons el preparat. - Altres molècules (traces): IgM, IgD i IgE, CD4 i CD8 solubles, molècules HLA i citocines. |
| Farmacocinètica ² |
| - Biodisponibilitat immediata i completa. Distribució ràpida, i aproximadament als 3-5 dies s'assoleix l'equilibri entre el plasma i el líquid extravascular. - Vida mitjana (V _m) de 20-30 dies (en individus sans), però en situacions determinades, com en el cas d'un pacient amb cremades extenses i en el posttrasplantat de progenitors hematopoètics (TPH), la V _m s'escurça i arriba fins i tot a 2-6 dies. - Gran variabilitat intra i interpersonal dels paràmetres farmacocinètics (AUC, C _{max} , C _{min} ...) - En l'administració intravenosa (cada 21-28 dies) s'observa una ràpida disminució dels nivells postinfusió als dies 1-7, seguit d'un període de descens menys pronunciat. En l'administració subcutània (setmanal) els nivells es mantenen més estables durant tot l'interval. |
| Mecanisme d'acció ³ |
| 1. Activitat antigen específica, gràcies als anticossos que conté, els quals compleixen funcions d'opsonització, neutralització i activació del complement. 2. Activitat immunomoduladora/antiinfecciosa: <ol style="list-style-type: none"> a) Bloqueig i modulació de receptors cel·lulars (Fcγ). b) Inhibició de l'acció del sistema de complement. c) Neutralització antiidiotípica d'auto o al·loanticossos patògens. d) Regulació de la producció d'autoanticossos per limfòcits B. e) Catabolisme accelerat d'autoanticossos patògens. f) Regulació de l'apoptosi. g) Modulació de la producció de citoquines: anticossos anti-IL1, INFγ, TGFβ. h) Anticossos enfront de TCR, HLA-I, HLA II, LFA-1 (liligant de molècula d'adhesió) i superantígens. |

Correspondència: Andrea Martín Nalda
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
andmarti@vhebron.net

Treball rebut: 30.11.2011
Treball acceptat: 26.09.2012

Fernández-Polo A, Caracseghi F, Pujol M, Oliveras M, Balcells J, Martín A. Ús d'immunoglobulines intravenoses en l'infant amb patologia greu. *Pediatr Catalana* 2012; 72: 170-176.

L'objectiu d'aquest treball és descriure les diferents indicacions en les entitats potencialment més prevalents en el pacient pediàtric amb malaltia greu, amb els nivells d'evidència i els graus de recomanació de cadascuna, d'acord amb els criteris del *U.S. Department of Health and Human Services Agency for Healthcare Policy and Research Agency* (Annex I).

El pacient amb patologia greu és especialment susceptible a presentar infeccions intercurrents. En aquests pacients, mantenir nivells d'immunoglobulines plasmàtiques correctes (Taula II) s'associa a un pronòstic millor⁴.

TAULA II

Xifres d'immunoglobulines plasmàtiques segons l'edat

| Grups d'edat | IgG (mg/dL) | IgA (mg/dL) | IgM (mg/dL) |
|--------------|-------------|-------------|-------------|
| Nounat | 610-1.540 | 1-4 | 6-30 |
| 3 mesos | 170-560 | 5-50 | 30-100 |
| 6 mesos | 200-670 | 8-70 | 30-100 |
| 1 any | 330-1.160 | 10-100 | 40-170 |
| 2-6 anys | 400-1.100 | 10-160 | 50-180 |
| 7-12 anys | 600-1.230 | 30-200 | 50-200 |
| Adults | 700-1.600 | 70-400 | 40-230 |

Indicacions generals de tractament amb IGIV

Les indicacions generals del tractament amb IG són:

- Tractament de restitució dels nivells sèrics d'IgG en les IDP i algunes immunodeficiències secundàries, com ara la sida o malalties hematològiques.
- Tractament immunomodulador/antiinflamatori en trastorns hematològics, malalties neurològiques, reumatològiques i dermatològiques.
- Tractament antiinfecció en la profilaxi i el tractament d'infeccions.

Indicacions del tractament amb IGIV en el pacient amb patologia greu

Tractament de reposició en el pacient amb pèrdues proteiques

Pacient cremat

En el pacient cremat⁵ amb una superfície corporal cremada superior al 15% i de profunditat igual o superior al segon grau, s'observa una disminució en els nivells plasmàtics d'immunoglobulines fins a les 32 hores després de la cremada, excepte la IgG, que continua disminuint fins com a mínim les primeres 40 hores.

Per això, s'ha de fer una determinació d'immunoglobulines a les 24-48 h i administrar IGIV (400 mg /kg), si els valors d'IgG resulten inferiors als normals segons l'edat.

La periodicitat del monitoratge dels nivells d'IgG serà variable segons la situació clínica del pacient. En alguns casos caldrà l'administració setmanal d'IGIV.

Pacient sotmès a diàlisi peritoneal o afectat de quilòtox, síndrome nefròtica o limfangiectasi intestinal

Són condicions que també es poden associar a hipogammaglobulinèmia important. Això fa que els pacients que es troben en aquestes situacions, tot i no presentar un defecte intrínsec del sistema immunitari, poden requerir tractament de reposició amb IGIV. El seu ús s'ha d'avaluar de manera individualitzada.

Sèpsia i altres processos infecciosos

Sèpsia

No hi ha prou evidència per recomanar de manera rutinària l'administració d'IGIV en pacients amb sèpsia (grau A de recomanació, nivell I d'evidència)⁴.

Hi ha diferents hipòtesis sobre el mecanisme d'acció de les IGIV en la sèpsia:

- Millora de l'activitat bactericida per neutralització i opsonització d'anticossos IgG i IgM, per l'estimulació de fagocitosi i neutralització de toxines bacterianes.
- Disminució de l'alliberament de citocines proinflamàtores procedents de cèl·lules activades per superantígens o endotoxines.
- Activació del complement. Les preparacions enriquides amb IgM podrien activar-lo millor, però actualment no estan disponibles al nostre país.

Les dades actuals no són prou concloents per recomanar de manera sistemàtica l'ús d'IGIV en pacients amb sèpsia. En un estudi multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble, controlat amb placebo, amb un total de 653 pacients adults amb sèpsia greu (puntuació APACHE II de 20 a 30), en què de manera aleatoritzada rebien IGIV (dia 0: 600 mg/kg i dia 1: 300 mg/kg; dosi total: 900 mg/kg) o placebo, no es va veure una reducció significativa de la mortalitat el dia 28 en el grup que va rebre IGIV respecte al control⁶.

Quatre metaanàlisis d'estudis aleatoritzats van trobar que l'administració coadjuvant d'IGIV al tractament antibiòtic i de suport representava una disminució de la mortalitat comparat amb el grup placebo⁷⁻¹⁰. La reducció de la mortalitat sembla que va ser quan s'utilitzaven preparats d'IGIV enriquits amb IgA o IgM⁹. De totes maneres, hi ha limitacions en aquestes metaanàlisis, a causa de la gran heterogeneïtat dels estudis inclosos, i en dos d'ells, la disminució de la mortalitat no va ser objectivada si només s'analitzaven els estudis amb un disseny estadístic correcte^{8,10}.

Per tant, en el cas de demostrar una hipogammaglobulinèmia (segons l'edat) en el pacient amb sèpsia, es recomana administrar IGIV (400 mg/kg) amb l'objectiu d'obtenir xifres plasmàtiques d'IgG > 500-600 mg/dL.

En el cas de no disposar d'uns nivells d'IgG de manera precoç, aquests es poden estimar calculant la diferència proteïna-albúmina, i si el valor és baix, es pot indicar l'administració d'IGIV, prèvia extracció de nivells.

Malaltia invasiva per *Streptococcus pyogenes* / Síndrome de xoc tòxic estreptocòccic (SSTS)

L'administració d'IGIV (2 g/kg, dividida en 2 dies)¹¹ només es recomana en casos greus i si altres tractaments no han estat eficaços (grau C de recomanació, nivell III d'evidència).

Hi ha diversos estudis¹²⁻¹³ que suggereixen que l'ús d'IGIV com a tractament coadjuvant és beneficiós en el cas de la malaltia invasiva per *S. pyogenes*. El seu efecte es produiria per una neutralització de toxines (superantígens) i opsonització bacteriana.

Encara que els resultats no són estadísticament significatius, un assaig amb cegament doble, multicèntric, en adults¹³, va demostrar un descens en la mortalitat del grup tractat amb IGIV respecte al placebo (10% vs 36%).

Síndrome de xoc tòxic estafilocòccic

L'administració d'IGIV (2 g/kg, dividida en 2 dies)¹¹ només es recomana si altres tractaments no han estat eficaços (grau C de recomanació, nivell III d'evidència)⁴.

En opinions d'experts¹⁴ i en una recent guia clínica elaborada amb pacients pediàtrics amb síndrome de xoc tòxic en pacients amb cremades¹⁵ se suggereix que l'ús d'IGIV (neutralitzador de toxines) podria ser beneficiós com a tractament coadjuvant en casos greus i refractaris al tractament instaurat.

Sèpsia estafilocòccica necrosant associada a la leucocidina de Panton-Valentine (LPV)

L'administració d'IGIV (2 g/kg, dividida en 2 dies) només es recomana si altres tractaments no han estat eficaços (grau C de recomanació, nivell III d'evidència)⁴.

Hi ha casos descrits en la literatura¹⁶⁻¹⁸ que suggereixen que l'ús d'IGIV podria ser beneficiós en casos greus de pneumònia necrosant per *Staphylococcus aureus* LPV positiu, administrades juntament amb el tractament habitual instaurat.

Colitis greu o recurrent per *Clostridium difficile*

L'administració d'IGIV (300-400 mg/kg)¹⁹ només es recomana si altres tractaments no han estat eficaços o són inapropiats (grau C de recomanació, nivell III d'evidència)⁴.

Diverses publicacions (tres sèries de casos, un estudi retrospectiu cas-control i cinc casos clínics) descriuen

l'ús d'IGIV en la colitis greu o recurrent per *C. difficile*. Cal remarcar que alguns dels casos descrits presentaven com a comorbiditat una hipogammaglobulinèmia.

De la revisió d'aquestes publicacions es pot concloure que no hi ha prou evidència per recolzar l'ús d'IGIV de manera sistemàtica en el tractament de la colitis greu per *C. difficile*, ja que l'únic estudi cas-control²⁰ no demostra diferències significatives entre tots dos grups.

Necròlisi epidèrmica tòxica i síndrome de Stevens-Johnson

L'administració d'IGIV (2 g/kg, dividida en 2 dies)¹¹ només es recomana si altres tractaments estan contraindicats o en els casos amb compromís greu del pacient (grau B de recomanació, nivell IIa d'evidència)⁴.

Diferents estudis²¹⁻²² aconsellen administrar IGIV per facilitar la resolució del quadre i disminuir les complicacions, sobretot en els casos en què estigui contraindicat l'ús de corticosteroides o un tractament immunosupressor, i també en els casos més greus.

Miocardipatia i postoperat cardíac

Miocarditis

L'administració d'IGIV (2 g/kg, dividida en 2 dies)²³ només es recomana en casos greus i si altres tractaments no han estat eficaços (grau C de recomanació, nivell III d'evidència).

No hi ha assajos aleatoritzats que avaluïn l'eficàcia de les IGIV en infants amb miocarditis. En un estudi retrospectiu en què es compara la funció ventricular esquerra en pacients afectats de miocarditis aguda, entre un grup de 21 infants en tractament amb IGIV (2 g/kg) i un grup control històric de 25 infants sense tractament amb IGIV, s'objectiva una millora de la funció ventricular esquerra i una major supervivència en el grup que ha rebut tractament amb IGIV, però sense diferències estadísticament significatives²³.

En una revisió de la Cochrane dels estudis que comparen l'evolució de pacients amb miocarditis aguda, de probable origen víric, entre un grup tractat amb IGIV i un grup no tractat, no es poden obtenir conclusions a causa de la limitació dels estudis (no hi ha estudis aleatoritzats en pediatria i els revisors només han trobat un estudi rellevant en població adulta i no han pogut fer-ne una metaanàlisi)²⁴.

Postoperat cardíac amb síndrome de resposta inflamatòria

No es pot recomanar l'ús d'IGIV de manera rutinària en el tractament del pacient postoperat cardíac amb síndrome de resposta inflamatòria perquè no se n'ha demostrat l'eficàcia amb estudis de qualitat⁴.

Un assaig clínic aleatoritzat, controlat amb cegament doble i multicèntric amb inclusió de 6.984 pacients (244 amb una síndrome de resposta inflamatòria sistèmica –SIRS– greu, puntuació APACHE II > 28) en què de manera aleatoritzada s'assignen els pacients en dos grups: placebo (tractament amb albúmina) vs tractament amb IGIV (900 mg/kg totals, repartits en 2 dies). S'avalua la mortalitat al cap de 28 dies i no es troben diferències significatives entre aquests dos grups²⁵. En un estudi retrospectiu cas-control en què s'inclouen 66 pacients que desenvolupen una sèpsia en el postoperatori i es divideixen en dos grups. El grup placebo rep tractament convencional i el grup control rep IGIV (enriquida amb IgM) coadjuvant al tractament convencional. No s'objectiven diferències significatives pel que fa a la mortalitat en tots dos grups, exceptuant el subgrup de pacients amb sèpsia greu²⁶.

Patologia neuromuscular

Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

L'administració d'IGIV (2 g/kg, dividida en 2-5 dies)¹¹ es recomana per a la SGB quan hi ha una afectació important (grau A de recomanació, nivell Ia d'evidència) i de manera precoç (abans de les 2 setmanes). La plasmafèresi és una alternativa⁴.

Una revisió sistemàtica de la Cochrane va trobar sis estudis aleatoritzats en què es compara l'administració d'IGIV vs plasmafèresi en pacients afectats de SGB²⁷ i una metaanàlisi de cinc estudis que inclouen 536 pacients (la majoria adults) afectats de SGB de menys de 2 setmanes d'evolució i amb problemes en la deambulació, suggereixen que el tractament amb IGIV té un efecte equivalent a la plasmafèresi, però amb una tolerància millor.

Crisis miastèniques

L'administració d'IGIV (1 g/kg)¹¹ es recomana en les crisis miastèniques quan hi ha una afectació important que requereixi hospitalització (grau B de recomanació, nivell Ia d'evidència). La plasmafèresi és una alternativa⁴.

Una revisió sistemàtica de la Cochrane va trobar sis estudis aleatoritzats en què s'avalua el possible benefici a curt termini de l'ús d'IGIV en les crisis miastèniques, fet que demostra l'equivalència entre l'ús d'IGIV o la plasmafèresi sense diferència entre l'administració d'una dosi d'IGIV a 1 g/kg respecte a dues dosis d'1 g/kg en dos dies consecutius²⁸.

Trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH)

Pneumonitis per Citomegalovirus (CMV) en el postTPH

L'administració d'IGIV (200 mg/kg cada 48 h)²⁹ juntament amb ganciclovir és el tractament d'elecció de la pneumonitis per CMV en el postTPH (grau A de recomanació, nivell Ib d'evidència)⁴.

Diferents estudis suggereixen un benefici més alt si es combina IGIV al tractament amb ganciclovir²⁹.

Hipogammaglobulinèmia en el postTPH

Es recomana administrar IGIV (400 mg/kg un cop per setmana) en els casos d'hipogammaglobulinèmia postTPH (grau B de recomanació, nivell IIb d'evidència)⁴.

Limfocitosis hemofagocítica (LHH) / Síndrome hemofagocítica (SHF)

Es recomana administrar IGIV (2 g/kg, dividida en 2 dies)¹¹ com a part del tractament de suport (grau C de recomanació, nivell III d'evidència).

L'ús d'IGIV es recomana com a part del tractament de suport d'aquesta entitat³⁰, juntament amb els altres tractaments recomanats (antivirals, antibacterians, corticoides...). No hi ha assajos clínics aleatoritzats i només es disposa de dades a partir de petites sèries de casos.

Trasplantament d'òrgan sòlid

Trasplantament cardíac

Es recomana administrar IGIV (400 mg/kg)³¹ com a part del tractament de suport (grau B de recomanació, nivell IIa d'evidència).

Hi ha estudis que han demostrat més supervivència a l'any en els pacients posttrasplantats cardíacs amb hipogammaglobulinèmia que reben tractament amb IGIV³¹.

Trasplantament renal

En el trasplantament renal, l'administració d'IGIV (2 g/kg)³² pot resultar beneficiosa com a tractament en el rebuig agut humoral (grau C de recomanació, nivell III d'evidència).

En el cas del trasplantament renal, sembla que la combinació d'IGIV, plasmafèresi i el tractament immunosupressor habitual es relaciona amb una disminució del rebuig agut humoral, sobretot en pacients altament sensibilitzats³².

Malaltia de Kawasaki

L'administració d'IGIV (2 g/kg) juntament amb àcid acetilsalicílic és el tractament d'elecció per a la malaltia de Kawasaki (grau A de recomanació, nivell la d'evidència)⁴.

Es recomana administrar IGIV tan aviat com s'estableixi el diagnòstic de malaltia de Kawasaki (entre els 5-10 dies des de l'inici de la febre). Alguns pacients requereixen una segona dosi d'IGIV si no hi ha resposta o si hi ha una recaiguda en les 48 hores següents.

Administració de les IGIV

Premedicació

La premedicació no està indicada de manera rutinària, excepte en els pacients que ja l'han rebut en administracions anteriors a causa de la seva patologia de base, com ara els pacients posttrasplantats de progenitors hematopoètics o els pacients d'alt risc. En aquests casos es pot administrar difenhidramina i/o metilprednisolona, si el pacient ha presentat reaccions anafilactoides prèvies, o paracetamol i/o una càrrega de volum,

si en anteriors administracions d'IGIV ja han presentat cefalea o febre.

Elecció de la IGIV

No hi ha diferències significatives entre les diferents presentacions comercials d'IGIV a nivell d'eficàcia, però mostren diferències menors en el perfil de seguretat a curt i mitjà termini.

Algunes condicions del pacient poden determinar l'elecció de la presentació de la IGIV: si es vol minimitzar l'administració de líquids, es pot escollir una presentació d'IGIV al 10% en comptes del 5%; si es vol minimitzar l'aportació de sucres, cal escollir les especialitats que incorporen L-prolina com a excipient en comptes de sacarosa.

És molt important procurar mantenir sempre el tractament amb la mateixa especialitat farmacèutica en les diferents infusions, ja que el fet de canviar d'especialitat s'associa a un risc més alt de reaccions adverses³². Es recomana canviar d'especialitat només en cas de mala tolerància o al·lèrgia.

Les principals característiques de les especialitats d'IGIV comercialitzades es presenten a la Taula III.

TAULA III

Característiques de les especialitats d'IGIV comercialitzades

| Especialitat farmacèutica | Presentació | Velocitat d'administració* | Consideracions | Preu (€/g) ¹ |
|---------------------------|---|--|---|-------------------------|
| Flebogamma® | Solució 5% (0,5; 2,5; 5; 10 g) | Inicial: 0,6 ml/kg/h Màxima: 2,4 ml/Kg/h | Contingut en IgA: < 0,05 mg/ml Estabilizant: D-sorbitol | 42 |
| Flebogamma DIF® | Solució 5% (0,5; 2,5; 5; 10; 20 g) | Inicial: 0,6 ml/kg/h Màxima: 6 ml/kg/h | Contingut en IgA: < 0,05 mg/ml Estabilizant: D-sorbitol | 48,3 |
| | Solució 10% (5; 10; 20 g) | Inicial: 0,6 ml/kg/h Màxima: 4,8 ml/kg/h | Contingut en IgA: < 0,1 mg/ml Estabilizant: D-sorbitol | 48,3 |
| Gammagard® | Liofilitzat; es prepara solució 5% (0,5; 2,5; 5; 10 g) | Inicial: 0,5 ml/kg/h Màxima: 4 ml/kg/h En infusions repetides, si hi ha bona tolerància, màxim 8 ml/kg/h | Contingut en IgA: < 0,0022 mg/ml Reservada per a DlgA o Ac anti IgA Estabilitzants: glicina, albúmina, clorur sòdic (8,5 mg/ml) ² , glucosa: 2% | 64 |
| Intratec® | Solució 5% (1; 2,5; 5; 10 g) | Inicial: 1,4 ml/kg/h Màxima: 1,9 ml/kg/h | Contingut en IgA: < 2 mg/ml Estabilizant: glicina | 42 |
| Kiovig® | Solució 10% (1; 2,5; 5; 10; 20 g) | Inicial: 0,5 ml/kg/h Màxima: 6 ml/kg/h En infusions repetides, si hi ha bona tolerància, màxim 8 ml/kg/h | Contingut en IgA: < 0,14 mg/ml Estabilizant: glicina | 40,9 |
| Octagamocta® | Solució 10% (2; 5; 10; 20 g) | Inicial: 0,6 ml/kg/h Màxima: 7,2 ml/kg/h | Contingut en IgA: < 0,1 mg/ml Estabilizant: maltosa 10% | 40,9 |
| Privigen® | Solució 10% (2,5; 5; 10; 20 g) | Inicial: 0,3 ml/kg/h Màxima: 4,8 ml/kg/h En infusions repetides, si hi ha bona tolerància, màxim 7,2 ml/kg/h | Contingut en IgA: < 0,025 mg/ml Estabilizant: L-prolina | 40,9 |

¹ Preu expressat en PVL (preu venda laboratori). ² 8,5 mg de NaCl equivalen a 2,9 mEq de sodi/g d'IGIV. DlgA: dèficit IgA; Ac: anticossos.

Reaccions adverses relacionades amb l'administració

Les possibles reaccions adverses a l'administració d'IGIV es resumeixen a la Taula III.

L'actuació davant d'una reacció adversa durant la infusió ha de ser, en primer lloc, suspendre la infusió. Segons la clínica i la gravetat de la reacció, caldrà administrar antihistamítics, broncodilatadors, corticoides, antitèrmics o adrenalina.

Només es reiniciarà la infusió d'IGIV, i a una velocitat més baixa de la inicial, si el pacient està asimptomàtic, si la reacció ha estat com a màxim moderada i es valora com a superior el benefici al risc de continuar amb la infusió.

TAULA IV

Possibles reaccions adverses en relació amb l'administració d'IGIV

| Lleus | Moderades | Greus |
|--------------|-----------------------------|---------------------|
| Cefalea | Cefalea | Meningitis asèptica |
| Calfred | Erupció cutània | Fracàs renal agut |
| Nàusees | Neutropènia | Infart cerebral |
| Vòmits | Artritis | Infart de miocardi |
| Febre | Flebitis | Hiperviscositat |
| Tremolors | Malaltia del sèrum | Trombosi |
| Rubor facial | Èczema | Vasculitis |
| Hipertensió | Reacció anafilactoide | Anèmia hemolítica |
| Hipotensió | Necrosi a la zona d'infusió | Anafilaxi |

Consideració final

La IGIV és un hemoderivat procedent de sang de múltiples donants humans, amb un complex procés de fraccionament i purificació per obtenir-lo i una sèrie d'etapes d'inactivació/eliminació vírica per tal de garantir la qualitat i la seguretat dels productes. No obstant això, el risc de transmissió d'agents infecciosos no es pot excloure totalment. Per tant, és imprescindible conèixer en profunditat les indicacions del tractament amb IGIV i avaluar el benefici/risc en cada pacient.

ANNEX I

Nivells d'evidència i graus de recomanacions

| Nivells d'evidència | |
|------------------------|--|
| Ia | Metaanàlisi d'assajos clínics aleatoritzats i controlats. |
| Ib | Almenys 1 assaig clínic aleatoritzat. |
| IIa | Almenys 1 assaig clínic controlat sense aleatoritzar. |
| IIb | Almenys 1 estudi quasi experimental (o no experimental). |
| III | Estudis descriptius no experimentals (cohorts o cas-control d'alta qualitat). |
| IV | Opinions d'experts basades en l'experiència clínica. Informes de comitès d'experts. |
| Graus de recomanacions | |
| A | Requereix com a mínim un estudi controlat i aleatoritzat de bona qualitat i consistència, i que defineixi una recomanació específica (nivells d'evidència Ia i Ib). |
| B | Requereix estudis clínics ben dissenyats, però no aleatoritzats (nivells d'evidència IIa i IIb). |
| C | Requereix l'evidència obtinguda per un comitè d'experts i opinions de professionals reconeguts en la matèria. Absència d'estudis clínics directament aplicats i de bona qualitat (nivells d'evidència III i IV). |

Bibliografia

- Gelfand EW. Intravenous Immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 2012; 367: 2.015-2.025.
- Koleba T, Ensom MH. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 813-827.
- Berrón R, Espinosa F, Márquez MP, Sainos A, Marfil J, Selva J et al. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. *Revista Alergia México* 2005; 52: 42-50.
- Provan D, Nokes JC, Agrawal S, Winer J, Wood P. Clinical Guidelines for immunoglobulin use (2a ed.). Londres: Departament de Salut, 2008.
- Lehnhardt M, Jafari HJ, Duecke D, Steintraesser L, Steineau HU, Klatte W et al. A qualitative and quantitative analysis of protein loss in human burn wounds. *Burns* 2005; 31: 159-167.
- Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE et al. Scorebased immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITs study. *Crit Care Med* 2007; 35: 2.693-2.701.
- Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
- Pildal J, Gotzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 38-46.
- Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 2.677-2.685.
- Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35: 2.686-2.692.
- Commonwealth of Australia 2007. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Disponible a: www.nba.gov.au. Accessible a la xarxa [data de consulta: 30-11-2011]. Disponible a: <http://www.nba.gov.au>.
- Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome - A comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 800-807.
- Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P et al. Streptococcal Study Group. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 333-340.
- Toxic shock syndrome. A: Red Book Online: The Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics 2000.[data de consulta: 30-11-2011]. Disponible a: <http://aapredbook.aappublications.org/>.
- Young AE, Thornton KL. Toxic shock syndrome in burns: diagnosis and management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007; 92: 97-100.
- Morgan MS. Diagnosis and treatment of Pantón-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 289-296.
- Hampson FG, Hancock SW, Primhak RA. Disseminated sepsis due to a Pantón-Valentine leukocidin producing strain of community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and use of intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child* 2006; 91: 201.
- Salliot C, Zeller V, Puechal X, Manceron V, Sire S, Varache N et al. Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* infections: report of 4 French cases. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 192-195.
- O'Horo J, Safdar N. The role of immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 663-667.
- Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, Paterson DL, Vergis EN, Shannon WD, et al. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Infect Control* 2007; 35: 131-137.
- Prins C, Vittorio C, Padilla RS, Hunziker T, Itin P, Förster J et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: a retrospective, multicenter study. *Dermatology* 2003; 207: 96-99.
- Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: the University of Miami Experience. *Arch Dermatol* 2003; 139: 39-43.
- Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M et al. Gammaglobulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994; 89: 252-257.

24. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Crumley E, Klassen TP. Immunoglobulina intravenosa para la miocarditis viral presunta en niños y adultos (revisió Cochrane traduïda). A: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008; 4. Oxford: Update Software Ltd. Accessible a al xarxa [data de consulta : 30-11-2011]. Disponible a: <http://www.update-software.com> (traduïda de The Cochrane Library, 2008; 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
25. Werdan K, Pilz G, Müller-Werdan U, Maas Enriquez M, Schmitt DV, Mohr FW et al. Early Supplemental Severe SIRS Treatment With IVIG in Score-Identified High-Risk Patients After Cardiac Surgery (ESSICS) Study Group. Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome--the ESSICS study. *Crit Care Med* 2008; Mar 36(3): 716-723.
26. Buda S, Riefolo A, Biscione R, Goretti E, Cattabriga I, Grillone G et al. Clinical experience with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins in a group of patients affected by sepsis after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 440-445.
27. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: CD002063.
28. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD002277.
29. Ljungman P, Engelhard D, Link H, Biron P, Brandt L, Brunet S et al. Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 831-835.
30. Henter JI, Horne AC, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S et al., for the Histiocyte Society. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-131.
31. Carbone J, Sarmiento E, Palomo J, Fernandez-Yañez J, Muñoz P, Bouza E et al. The potential impact of substitutive therapy with intravenous immunoglobulin on the outcome of heart transplant recipients with infections. *Transplant Proc* 2007; 39: 2.385-2.388.
32. Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, Greenberg A, Butterly DW, Howell DN et al. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol* 2005; 66: 350-358.
33. Valdivia C, Caracseghi F, Oliveras M, Soler-Palacin P, Martin-Nalda A, Clemente S et al. Does the change of IVIG commercial brand imply a higher risk of adverse effects? XIVth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Istanbul, 6-9 d'octubre de 2010.