Actualizado en Febrero de 2011

HUVH

INDICACIONES SOBRE EL USO DE GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CRÍTICO

Andrea Martín[1], Pere Soler-Palacín[1], Montserrat Pujol[2], María Oliveras[3] Concepción Figueras[1].

[1]Unitat de Patologia Infecciosa i Inmunodeficiències Pediàtriques; [2]Servei de Cures Intensives Pediàtriques; [3]Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

ÍNDICE **PÁGINAS**

1. Introducción..... 3

2. Características de las gammaglobulinas..... 3

3. Indicaciones generales de tratamiento con gammaglobulina..... 5

4. Indicaciones de tratamiento con gammaglobulina en el paciente crítico

4.1 Sustitutivo en pacientes con pérdidas …… 6

4.2 Sepsis y otros procesos infecciosos 6

4.3 Miocarditis y post operado cardíaco 10

4.4 Patología neuromuscular: Guillain Barré y crisis miasténicas …11

4.5 Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) 12

-Neumonitis por CMV en el post TPH
-Hipogammaglobulinemia en el post TPH

4.6 Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) / Síndrome hemofagocítico(SHF) 13

4.7 Trasplante de órgano sólido (TOS) 13

4.8 Enfermedad de Kawasaki ……14

5. Dosis, premedicación, elección de GG, reacciones adversas ……15

6. Anexo I (presentaciones comerciales de GGIV disponibles en el hospital Vall d´Hebron) ……..17

7. Anexo II (niveles de evidencia y grados de recomendación) …….18

8. Anexo III (indicaciones del tratamiento con GGIV en el paciente crítico) …..19

9. Bibliografía 20

1. INTRODUCCIÓN

Los preparados con gammaglobulina (GG) se usaron por primera vez en terapéutica, como tratamiento sustitutivo de las Inmunodeficiencias Primarias (IDPs), en los años 50 utilizándose inicialmente la vía de administración intramuscular (IM); en los años 80 se desarrolló la administración intravenosa (IV) y a partir del año 2000 se dispone, en España, del preparado subcutáneo (SC).

El desarrollo tecnológico en cuanto al fraccionamiento del plasma ha permitido poder administrar grandes cantidades de GGIV y ampliar las indicaciones terapéuticas no solo a las IDPs, sino también a enfermedades autoinmunes (por su efecto inmunomodulador) y a ciertos procesos inflamatorios agudos (efecto antiinflamatorio).

En el paciente crítico, especialmente susceptible a presentar infecciones intercurrentes, el mantener unas cifras de inmunoglobulinas plasmáticas correctas como parte de su manejo se asocia a un mejor pronóstico.

2. CARACTERÍSTICAS DE LA GAMMAGLOBULINA INESPECÍFICA IM/IV/SC

Composición

Preparado de Ig G policlonal humana procedente de sangre de múltiples donantes (> 1000):

- Ig G (>95%)
- Ig A en muy pequeñas cantidades y trazas de Ig M, Ig D e Ig E
- Trazas de CD4 y CD8 solubles, moleculas HLA, citocinas

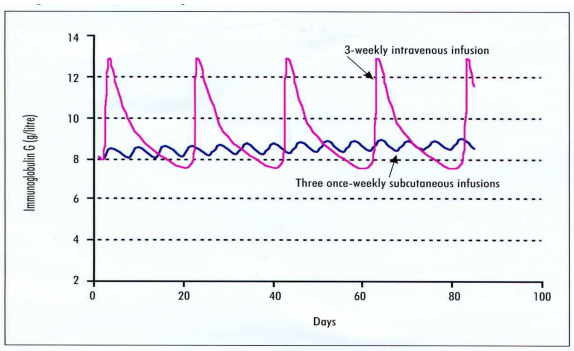
Biodisponibilidad[1]

- La vida media (Vm) de la GGIV es de unos 20-30 días (en individuos sanos), pero en determinadas situaciones, como en el caso de un paciente con quemaduras extensas y en el post trasplantado de progenitores hematopoyéticos (TPH), la Vm se acorta llegando incluso a los 2-6 días.

- Existe una gran variabilidad intra e interpersonal con una farmacocinética poco conocida.

- Los estudios muestran en el caso de la administración IV (cada 21-28 días), una rápida disminución de los niveles post infusión (1-7 días), seguido de un periodo de descenso menos pronunciado. En el caso de la administración SC (semanal), los niveles se mantienen más estables. **(Figura 1).**

Figura 1. ***Farmacocinética de la administración por vía IV y SC de las gammaglobulinas***



Extraído de: Pharmacotherapy 2006;26:813-27.

Mecanismo de acción[2]

1. Actividad antígeno específica: gracias a los anticuerpos que contiene, los cuales cumplen funciones de opsonización, neutralización y activación del complemento.

2. Actividad inmunomoduladora/antiinfecciosa:

a) Bloqueo y modulación de receptores celulares (Fcγ)

b) Inhibición de la acción del sistema de complemento.

c) Neutralización antiidiotípica de auto o aloanticuerpos patógenos

d) Regulación de la producción de autoanticuerpos por Linfocitos B

e) Catabolismo acelerado de autoanticuerpos patógenos

f) Regulación de la apoptosis

g) Modulación de la producción de citocinas: anticuerpos anti-IL1, INFγ, TGF-β

h) Anticuerpos frente a TCR, HLA-I, HLA II, LFA-1 (ligando de molécula de adhesión) y súper antígenos.

Cifras de inmunoglobulinas plasmáticas según edad:

GRUPOS DE EDAD	Ig G (mg/dL)	Ig A (mg/dL)	Ig M (mg/dL)
RECIEN NACIDO (termino)	610-1.540	1-4	6-30
3 MESES	170-560	5-50	30-100
6 MESES	200-670	8-70	30-100
1 AÑO	330-1.160	10-100	40-170
2-6 AÑOS	400-1.100	10-160	50-180
7-12 AÑOS	600-1.230	30-200	50-200
ADULTOS	700-1600	70-400	40-230

3. INDICACIONES GENERALES DE TRATAMIENTO CON GG

Tratamiento sustitutivo:

- Inmunodeficiencias Primarias (IDPs)
- Inmunodeficiencias Secundarias (VIH, quemaduras,…)

Tratamiento inmunomodulador/antiinflamatorio:

- Trastornos hematológicos
- Enfermedades neurológicas
- Enfermedades reumatológicas
- Enfermedades dermatológicas
- Procesos infecciosos

4. INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON GG EN EL PACIENTE CRÍTICO[3]

A continuación se describen las diferentes indicaciones en las entidades potencialmente más prevalentes en la UCI-P de nuestro centro, con los niveles de evidencia y grados de recomendación de cada una de ellas (**Anexo II y III**)

4.1 SUSTITUTIVO EN PACIENTES CON PÉRDIDAS
4.2 SEPSIS Y OTROS PROCESOS INFECCIOSOS
4.3 MIOCARDITIS Y POST OPERADO CARDIACO
4.4 PATOLOGÍA NEUROMUSCULAR: SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ Y CRISIS MIASTÉNICAS
4.5 TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)
4.6 LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA (LHH) / SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO (SHF)
4.7 TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS)
4.8 ENFERMEDAD DE KAWASAKI

4.1. SUSTITUTIVO EN PACIENTES CON PÉRDIDAS

- Paciente quemado[4]: en pacientes con superficie corporal quemada superior al 15% y de profundidad igual o superior al 2º grado se observa una disminución en los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas hasta las 32 horas después de la quemadura, excepto la IgG que continua disminuyendo hasta como mínimo las 40 horas. Por ello, recomendamos una determinación de inmunoglobulinas a las 24-48h y administrar GGIV (400 mg/Kg) si los valores de IgG resultan inferiores a los normales según edad. La periodicidad de monitorización posterior de niveles de Igs será variable dependiendo de la situación del paciente. En algunos casos se requerirá administración semanal de GGIV.

- Paciente sometido a diálisis peritoneal o afecto de quilotórax, síndrome nefrótico o linfangiectasia intestinal: son condiciones que también pueden asociar hipogammaglobulinemia importante, por lo que en ocasiones a los pacientes que se encuentran estas situaciones, a pesar de no presentar un defecto intrínseco del sistema inmunitario, se les administra tratamiento sustitutivo con GGIV. Deberá individualizarse su uso.

4.2. SEPSIS Y OTROS PROCESOS INFECCIOSOS

Varias son las hipótesis sobre el mecanismo de acción de la GGIV en la **sepsis**:

A. Mejora de la actividad bactericida por:
- Neutralización y opsonización de anticuerpos Ig G e Ig M
- Estimulación de fagocitosis y neutralización de toxinas bacterianas.

B. Disminución de la liberación de citocinas proinflamatorias procedentes de células activadas por superantígenos o endotoxinas.

C. Preparaciones enriquecidas con Ig M podrían activar mejor el complemento (no disponibles actualmente en nuestro país).

Revisando en la literatura el uso de GG en la sepsis, no existen datos concluyentes que la recomienden de manera sistemática. En un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control y multicéntrico con un total de 653 pacientes adultos con una sepsis grave (score APACHE II de 20 a 30) en el que de manera aleatorizada recibían GGIV (día 0: 600 mg/Kg y día 1: 300 mg/Kg con dosis total de 900 mg/Kg) o placebo, no se

vió una reducción significativa en la mortalidad (día 28) en el grupo que recibió GGIV respecto a placebo[5].

Cuatro meta-análisis de estudios aleatorizados encontraron que la administración coadyuvante de GGIV suponía una disminución de la mortalidad comparado con el grupo placebo o aquel que no recibía terapia coadyuvante [6-9]. La reducción en la mortalidad parece que fue mejor si se utilizaban preparados de GGIV enriquecidos con Ig A o Ig M[8]. De todos modos existen limitaciones (heterogeneicidad) en todos los meta-análisis y dos de ellos demostraron que esta disminución en la mortalidad no se objetivaba si sólo se analizaban los estudios con un diseño estadístico correcto [7,9].

Recomendación[3]

Con todos estos datos no existe suficiente evidencia para recomendar de manera rutinaria la administración de GGIV en pacientes con sepsis. (grado A de recomendación, nivel I de evidencia)

De todos modos, en caso de demostrarse una hipogammaglobulinemia (según edad) en el paciente crítico, se recomienda la administración de GGIV (400mg/Kg) hasta obtener cifras plasmáticas de Ig G > 500-600 mg/dL.

Si no se dispone de unos niveles de Ig G de manera precoz, se podría sospechar una hipogammaglobulinemia si existe un mínimo gap proteína – albúmina pudiéndose indicar la administración de GGIV en este caso, previa extracción de niveles.

Otros procesos infecciosos:

Enfermedad invasiva por Streptococcus pyogenes / Síndrome shock tóxico estreptocócico-SSTS

Existen varios estudios[10,11] que sugieren que el uso de GGIV como tratamiento coadyuvante es beneficioso en el caso de la enfermedad invasiva por *S. pyogenes*. Su efecto se produciría por una neutralización de toxinas (super antígenos) y opsonización bacteriana. Aunque los resultados no son estadísticamente significativos, en un estudio doble ciego, multicéntrico en adultos[11], demostró un descenso en la mortalidad del grupo tratado con GGIV respecto al placebo (10% vs 36%)

Recomendación[3]

La GGIV (2 g/Kg)[12] sólo se recomienda en casos graves y si otros tratamientos no han sido eficaces (grado C de recomendación, nivel III de evidencia)

Síndrome del shock tóxico estafilocócico

En opiniones de expertos[13] y en una reciente guía clínica realizada en pacientes pediátricos afectos de quemaduras[14] sugieren que el uso de GGIV (neutralizador de toxinas) como tratamiento coadyuvante en casos graves y refractarios al tratamiento instaurado podría ser beneficioso.

Recomendación[3]
La GGIV (2 g/Kg)[12] solo se recomienda si otros tratamientos no han sido eficaces (grado C de recomendación, nivel III de evidencia)

Sepsis estafilococica necrotizante asociada a la leucocidina Panton Valentine (LPV)

Hay casos descritos en la literatura[15,16,17] que sugieren que el uso de GGIV en casos graves de neumonía necrotizante por *Staphylococcus aureus* PVL positivo junto con el tratamiento habitual instaurado, podría ser beneficioso.

Recomendación[3]
La GGIV sólo se recomienda si otros tratamientos no han sido eficaces (grado C de recomendación, nivel III de evidencia)

Colitis grave o recurrente por Clostridium difficile[18]

Varias publicaciones (3 series de casos, un estudio retrospectivo caso-control y 5 casos clínicos) describen el uso de GGIV para la colitis grave o recurrente por *C. difficile*. Destaca que en varios de los casos descritos presentaban como comorbilidad una hipogammaglobulinemia.

De la revisión de estas publicaciones podemos concluir que no existe suficiente evidencia para apoyar el uso de GGIV de manera sistemática en el tratamiento de la colitis grave por *C.difficile,* ya que el único estudio caso-control[19] no demuestra diferencias significativas entre ambos grupos.

Recomendación[3]
La GGIV (300-400 mg/Kg)[18] sólo se recomienda si otros tratamientos no han sido eficaces o son inapropiados (grado C de recomendación, nivel III de evidencia)

Necrolisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Jonhson

Diferentes estudios[20,21] aconsejan la administración temprana de GGIV para facilitar la resolución del cuadro y disminuir las complicaciones, sobre todo en aquellos casos en los que esté contraindicado el uso de corticosteroides o tratamiento inmunosupresor y en aquellos casos de mayor gravedad.

Recomendación[3]
La GGIV (2 g/Kg)[12] sólo se recomienda si otros tratamientos están contraindicados o en aquellos casos con grave compromiso del paciente (grado B de recomendación, nivel IIa de evidencia)

Tos ferina

Ver recomendaciones específicas (protocolo de UCIP pendiente de validación)

4.3. MIOCARDITIS Y POST OPERADO CARDIACO

En el caso de la **miocarditis** se describen varios estudios:

1. Estudio en el que se compara la función ventricular izquierda en pacientes afectos de miocarditis aguda, entre el grupo que recibe terapia con GGIV (2 g/Kg) y grupo control (no recibe GGIV). Se objetiva una mejoría en la función ventricular izquierda y una mayor supervivencia en el grupo que recibe GGIV pero sin diferencias estadísticamente significativas[22].
2. En la revisión de la Cochrane de los estudios que comparan la evolución de pacientes con miocarditis aguda de probable origen viral entre el grupo tratado con GGIV y el grupo no tratado, no se pueden obtener conclusiones debido a la limitación de los estudios (2 revisores independientes, y no se realiza un meta-análisis ya que sólo se dispone de un estudio relevante y no hay estudios aleatorizados en pediatría).

Recomendación[23]
La GGIV (2g/Kg)[22] sólo se recomienda en casos graves y si otros tratamientos no han sido eficaces (grado C de recomendación, nivel III de evidencia)

Diferentes estudios evaluan el beneficio del uso de GGIV en el **post operado cardiaco con síndrome de respuesta inflamatoria.**

1. Ensayo clínico aleatorizado, controlado doble ciego y multicéntrico con inclusión de 6984 pacientes (244 con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica -SIRS- grave (score APACHE II $\geq$ 28). De manera aleatorizada se asignan los pacientes a dos grupos: placebo (tratamiento con albúmina) *vs* tratamiento con GGIV (900 mg/Kg totales repartidos en 2 días). Se evalua la mortalidad a los 28 días no encontrando diferencias significativas entre estos 2 grupos[24].
2. Estudio retrospectivo caso-control. Se incluyen 66 pacientes que desarrollan una sepsis en el postoperatorio y se dividen en 2 grupos: grupo placebo (tratamiento convencional) y grupo GGIV (tratamiento convencional + Inmunoglobulina enriquecida con Ig M). No se objetivan diferencias significativas en cuanto a la mortalidad en ambos grupos[25].
3.

Recomendación[3]
No se puede recomendar el uso de GGIV de manera rutinaria en el tratamiento del paciente postoperado cardíaco con síndrome de respuesta inflamatoria por no existir suficiente evidencia con estudios de calidad

4.4. PATOLOGÍA NEUROMUSCULAR:

1. Guillain Barre (GB): una revisión sistemática de la Cochrane encontró seis estudios aleatorizados, en los cuales se comparaba la administración de GGIV *vs* plasmaféresis en pacientes afectos de GB[26] . Un metaanálisis de 5 estudios que incluían 536 pacientes (la mayoría adultos) afectos de GB de menos de 2 semanas de evolución y con problemas en la deambulación, sugería que el tratamiento con GGIV tenía un efecto equivalente a la plasmaféresis y con mejor tolerabilidad.

Recomendación[3]
La GGIV (2g/Kg dividida en 2-5 días)[12] se recomienda para el GB cuando existe una importante afectación (grado A de recomendación, nivel Ia de evidencia) y de manera precoz (antes de las 2 semanas); la plasmaféresis es una alternativa.

2. Crisis miasténicas: una revisión sistemática de la Cochrane encontró seis estudios aleatorizados en los que se evaluaba el posible beneficio a corto plazo del uso de GGIV en crisis miasténicas, demostrando equivalencia entre el uso de GGIV o plasmaféresis sin diferencia entre la administración de una dosis de GGIV a 1g/Kg respecto a dos dosis de 1g/kg en dos días consecutivos[27].

Recomendación[3]
La GGIV (1 g/Kg)[12] se recomienda en las crisis miasténicas cuando existe una importante afectación y que requiera hospitalización; (grado B de recomendación, nivel Ia de evidencia); la plasmaféresis es una alternativa.

4.5. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

1. Neumonitis por CMV en el post TPH

Diferentes estudios sugieren un mayor beneficio al combinar GGIV al tratamiento con ganciclovir[28]

Recomendación[3]

La GGIV (200 mg/Kg cada 48h)[28] junto con ganciclovir, es el tratamiento de elección de la neumonitis por CMV en el post TPH (grado A de recomendación, nivel Ib de evidencia)

2. Hipogammaglobulinemia en el post TPH :

Recomendación[3]

Se recomienda la administración de GGIV (400 mg/kg una vez por semana) en los casos de hipogammaglobulinemia post TPH (grado B de recomendación, nivel IIb de evidencia)

4.6. LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA (LHH) / SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO (SHF)

El uso de GGIV está recomendada como parte del tratamiento de soporte de esta entidad[29] junto con los otros tratamientos recomendados (antivirales, antibacterianos, corticoides…). No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados. Sólo se dispone de datos a partir de pequeñas series de casos.

Recomendación[3]
Se recomienda la administración de GGIV (2g/Kg)[12] como parte del tratamiento de soporte (grado C de recomendación, nivel III de evidencia)

4.7. TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Existen estudios que han demostrado una mayor supervivencia al año en los pacientes post trasplantados cardíacos con hipogammaglobulinemia que recibían tratamiento con GGIV[30].

Recomendación
Se recomienda la administración de GGIV (400mg/kg)[30] como parte del tratamiento de soporte (grado B de recomendación, nivel IIa de evidencia)

En el caso del trasplante renal, parece que la combinación de GGIV, plasmaféresis y el tratamiento inmunosupresor habitual, se relaciona con una disminución de rechazo agudo humoral principalmente en pacientes altamente sensibilizados[31].

Recomendación
En el trasplante renal la administración de GGIV (2g/kg)[31] puede resultar beneficioso en el tratamiento del rechazo agudo humoral (grado C de recomendación, nivel III de evidencia)

4.8. ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Se recomienda la administración de GGIV tan pronto como se establezca el diagnóstico (entre los 5-10 días desde el inicio de la fiebre). Algunos pacientes requieren una segunda dosis de GGIV si no hay respuesta o hay una recaída en las siguientes 48 horas.

Recomendación[3]
La administración de GGIV (2g/kg) junto con la aspirina, es el tratamiento de elección para la enfermedad de Kawasaki (grado A de recomendación, nivel Ia de evidencia)

4. DOSIS, PREMEDICACIÓN, ELECCIÓN DE GGIV, REACCIONES ADVERSAS.

1.Dosis

-La dosis de GGIV indicada es: 200-800 mg/Kg cada 21-28 días (sustitutiva).
1-2 g/Kg (inmunomoduladora/antiinflamatoria)

2.Premedicación

De manera rutinaria no está indicada, excepto en aquellos pacientes que ya la han recibido en administraciones anteriores debido a su patología de base (post trasplantados de progenitores hematopoyéticos…) o en pacientes de alto riesgo. En estos casos se puede premedicar la administración de GGIV con difenhidramina y/o, metilprednisolona (si reacciones anafilactoides previas) o paracetamol y/o una carga de volumen (SF a 10 cc/kg) (si previamente han presentado en otras administraciones cefalea, fiebre,...).

3.Elección de la GGIV

No existen diferencias significativas entre las diferentes GGIV a nivel de eficacia, presentando diferencias menores en su perfil de seguridad a corto y medio plazo. Algunas condiciones del paciente pueden determinar la elección de la presentación de la GGIV a administrar. Si se quiere minimizar la administración de líquidos, se puede elegir una GGIV al 10 % en vez de al 5%; si se quiere minimizar el aporte de azúcares escoger aquellas que incorporan L-prolina en vez de sacarosa).

Es muy importante no modificar, excepto en caso de mala tolerancia, alergia,... el preparado utilizado en las diferentes infusiones, puesto que este hecho se asocia a un mayor riesgo de reacciones adversas.

4.Reacciones adversas

Actuación ante una reacción adversa durante la infusión (ver tabla adjunta):

1. Suspender la infusión
2. Según clínica administración de: antihistamínico, broncodilatadores, corticoides, antitérmicos, adrenalina.
3. Sólo se reiniciará la infusión de GGIV, y a menor velocidad de la inicial, si el paciente está asintomático, la reacción ha sido como máximo moderada y se valora como superior el beneficio al riesgo de continuar con su infusión.

Tabla. Posibles reacciones adversas en relación con la administración de GGIV

Leves	Moderadas	Graves
Cefalea	Cefalea	Meningitis aséptica
Escalofríos	Erupción cutánea	Fallo renal agudo
Nauseas	Neutropenia	Infarto cerebral
Vómitos	Artritis	Infarto miocardio
Fiebre	Flebitis	Hiperviscosidad
Temblores	Enfermedad del suero	Trombosis
Enrojecimiento facial	Eccema	Vasculitis
Hipertensión	Reacción anfilactoide	Anemia hemolítica
Hipotensión	Necrosis zona de infusión	Anafilaxia

ANEXO I

PRESENTACIONES COMERCIALES DE GGIV DISPONIBLES EN EL HOSPITAL VALL D´HEBRON

Preparado (marca comercial)	Concen-tración	Velocidad infusión*	Consideraciones	Precio (euros)/g#
FLEBOGAMMA®	5%	Inicial: 0,6 ml/Kg/h Màxima: 2,4 ml/Kg/h	Contenido en IgA: < 0,05 mg/ml Estabilizante: D-sorbitol: 5% Atención a la velocidad de infusión	40.30-43.10
GAMMAGARD®	5%	Inicial: 0,5 ml/Kg/h Màxima: 4 ml/Kg/h En infusions repetidas, si buena tolerancia, máximo 8 ml/kg/h	Contenido en IgA: < 0,0022 mg/ml Reservada para DIgA o Ac anti IgA Estabilizantes: Glicina, albúmina, cloruro sódico (8,5 mg/ml)§, glucosa: 2%	47.8-61.64
KIOVIG®	10%	Inicial: 0,25 ml/Kg/h¥ Màxima: 6 ml/Kg/h En infusions repetidas, si buena tolerancia, máximo 8 ml/kg/h	Contenido en IgA: < 0,14 mg/ml Estabilizante: Glicina. Atención a la velocidad de infusión	45.5-63.8
OCTAGAMOCTA®£	5%	Inicial: 1 ml/Kg/h Màxima: 5 ml/Kg/h	Contenido en IgA: < 0,1 mg/ml Estabilizante: Maltosa: 10% Poca experiencia en nuestro centro	47.83-53.13
PRIVIGEN®	10%	Inicial: 0,3 ml/Kg/h Màxima: 4.8 ml/Kg/h En infusions repetidas, si buena tolerancia, máximo 7.2 ml/kg/h	Contenido en IgA: < 0,025 mg/ml Estabilizante: l-prolina	45-61.5

* *Según ficha técnica.*

\# *Variable según presentación*

§ *8,5 mg de NaCl equivalen a 2,9 mEq de sodio/g de IGIV*

¥ *Se recomienda iniciar la 1ª infusión a la mitad de la velocidad recomendada por ficha técnica 0,5 ml/kg/h por experiencia en nuestro Centro.*

£ *Actualmente retirada del mercado por indicación de la EMEA*

Abreviaturas:; *DIgA:* déficit Ig A; *Ac:* anticuerpos

ANEXO II

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

(Adaptado de: *US Department of Health and Human Services Agency for Healthcare Policy and Research (AHPCR) system)*

	NIVELES DE EVIDENCIA
Ia	Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados
Ib	Al menos 1 ensayo clínico aleatorizado y controlado
IIa	Al menos 1 ensayo clínico controlado sin aleatorizar
IIb	Al menos 1 estudio casi experimental (o no experimental)
III	Estudios descriptivos no experimentales (cohortes o caso-control de alta calidad)
IV	Opiniones de expertos basadas en experiencia clínica. Informes de comité de expertos. Series de casos (cohortes o caso-control de baja calidad)

	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
A	Requiere al menos un estudio controlado y aleatorizado de buena calidad y consistencia y que defina una recomendación específica (nivel de evidencia Ia, Ib).
B	Requiere estudios clínicos bien diseñados pero no aleatorizados (nivel de evidencia IIa, IIb).
C	Requiere la evidencia obtenida de comité de expertos y opiniones de profesionales reconocidos en la materia. Ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de buena calidad (nivel de evidencia III, IV).

ANEXO III

INDICACIONES DE GGIV EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CRÍTICO

INDICACIONES	GRADO DE EVIDENCIA	DOSIS
En pacientes con pérdidas de GG	-	400 mg/Kg si valores IgG< 400mg/dL o inferiores a la normalidad por edad.
Sepsis	No existe recomendación basada en la evidencia	400 mg/Kg si valores IgG< 500mg/dL o inferiores a la normalidad por edad.
Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes* / Síndrome shock tóxico Estreptocócico-SSTS	C,III	1 g/Kg x 2 días
Síndrome del shock tóxico estafilocócico	C,III	1 g/Kg x 2 días
Sepsis estafilocócica necrotizante asociada a la leucocidina Panton Valentine (LPV)	C,III	1 g/kg x 2 días
Colitis grave o recurrente por *Clostridium difficile*	C,III	300-400 mg/Kg
Tos ferina		1 g/Kg x 2 días
Necrolisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Jonhson	B,IIa	1 g/Kg x 2 días
Post operado cardiaco y SIRS	No existe recomendación basada en la evidencia	-
Miocarditis	C,III	1 g/Kg x 2 días
Guillain Barré	A, Ia → Eficacia similar a plasmaféresis	1 g/Kg x 2 días
Miastenia Gravis	B, Ia → Eficacia similar a plasmaféresis	1 g/Kg x 1 ó 2 días
Neumonitis por CMV en el post TPH	A, Ib	200 mg/Kg/48 horas
Hipogammaglobulinemia en el post TPH	B, IIb	400 mg/Kg/semana
Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) / síndrome hemofagocítico (SHF)	C, III	1 g/Kg x 2 días
Trasplante cardíaco con hipoGG	B, IIa	400 mg/Kg
Rechazo agudo humoral en el trasplante renal	C, III	1 g/Kg x 2 días
Enfermedad de Kawasaki	A, Ia	1 g/Kg x 2 días

BIBLIOGRAFÍA

1. Koleba T, Ensom MH. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: a sistematic review. Pharmacotherapy 2006;26:813-27.
2. Berrón R, Espinosa F, Márquez MP, Sainos A, Marfil J, Selva J et al. Consenso de expertos en el uso terapeútico actual de la inmunoglobulina intravenosa. Revista Alergia México 2005;52:42-50.
3. Provan D, Nokes JC, Agrawal S, Winer J, Wood P. Clinical Guidelines for immunoglobulin use. Second Edition. May 2008.
4. A qualitative and quantitative analysis of protein loss in human burn wounds. Lehnhardt M, Jafari HJ, Druecke D, Steinstraesser L, Steineau HU , Klatte W et al. Burns 2005;31:159-67.
5. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE et al.Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. Crit Care Med 2007;35:2693-701.
6. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Rev 2000;2.
7. Pildal J, Gotzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. Clin Infect Dis 2004;39:38-46.
8. 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;35:2677-85.
9. 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;35:2686-92.
10. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome–a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. Clin Infect Dis 1999;28:800–7.
11. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J et al; StreptIg Study Group. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2003;37:333–40.
12. Commonwealth of Australia 2007. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Disponible en www.nba.gov.au
13. Toxic shock syndrome. In: Red Book Online:The Report of the Committee on InfectiousDiseases. American Academy of Pediatrics 2000. http://aapredbook.aappublications.org/
14. Young AE, Thornton KL. Toxic shock syndrome in burns: diagnosis and management. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2007;92:97–100.
15. Morgan MS. Diagnosis and treatment of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. Int J Antimicrob Agents 2007;30:289–96.

16. Hampson FG, Hancock SW, Primhak RA.Disseminated sepsis due to a Panton-Valentine leukocidin producing strain of community acquired meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and use of intravenous immunoglobulin therapy. Arch Dis Child 2006;91:201.
17. Salliot C, Zeller V, Puechal X et al.Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus infections: report of 4 French cases. Scand J Infect Dis 2006;38:192–5.
18. O'Horo J, Safdar N. The role of immunoglobulin for the treatment of Clostridium difficile infection: a systematic review. Int J Infect Dis 2009;13:663-7.
19. 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;35:131-7.
20. Prins C, Vittorio C, Padilla RS et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: a retrospective, multicenter study. Dermatology 2003;207:96–9.
21. 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.
22. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M et al.Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. Circulation 1994;89:252-7.
23. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.J Allergy Clin Immunol. 2006 Apr;117(4 Suppl):S525-53.
24. 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):716-23.
25. 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;19:440-5.
26. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2010;6:CD002063.
27. Gajdos P, Chevret S, Toyka K Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2008;23:CD002277.
28. Ljungman P, Engelhard D, Link H 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;14:831–5.

29. Henter J-I, Horne AC, Arico M et al for the Histiocyte Society. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;48:124–31.
30. 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;39:2385-8.
31. 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;66:350-8.