Vall d'Hebron
Hospital
Servei de Farmacia
Centre d'informació de medicaments

IMD004 26/06/2006

RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

Las indicaciones aprobadas en España incluyen(1):

Immunodeficiencias

- Immunodeficiencia primaria, agammaglobulinemias primarias e hipogammaglobulinemias congénitas, inmunodeficiencias combinadas severas.
- Hipogammaglobulinemia secundaria (Flebogamma®) en pacientes con leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple con infecciones bacterianas recurrentes (Endobulin®, Gammagard®).
- Niños con SIDA que tengan infecciones bacterianas de repetición (Endobulin®).
- Tratamiento y profilaxis de enfermedades infecciosas cuando no este disponible la inmunoglobulina específica en los casos en que la primera estuviera indicada.

Tratamiento para modificar o controlar las respuesta inmunes del paciente:

- Púrpura trombocitopénica idiopática.
- Enfermedad de Kawasaki (Endobulin®, Gammagard®).
- Transplante alogénico de médula ósea (Endobulin®).
- Síndrome de Guillain-Barré (Gammagard®).
- Tratamiento prenatal y postnatal de la enfermedad hemolítica del recién nacido (incompatibilidad RH) (Endobulin®).
- Profilaxis de infecciones y de la enfermedad de injerto contra el huésped tras el trasplante de médula ósea (Poliglobyn N ®).

Evidencia científica de las indicaciones de las inmunoglobulinas intravenosas:

La utilización de inmunoglobulinas en las deficiencias primarias esta ampliamente establecida. Existen estudios que demuestran disminución del número de infecciones(2) y también se ha confirmado que la administración de dosis mas altas disminuye la duración y el número de las infecciones(3). En estos casos la evidencia disponible procede de estudios observacionales, revisiones u opinión de expertos(4),(5).

Existe evidencia procedente de meta-análisis en que se demuestra disminución de la mortalidad en neonatos con infección probada clínicamente(6). Sin embargo, la utilización profiláctica de inmunoglobulinas intravenosas en prematuros con niveles bajos de IgG, sin infección documentada no ha demostrado ser eficaz (7). Por otro lado un metaánalisis en que se evalúa la utilización de inmunoglobulinas para la prevención de la infección en prematuros o niños de bajo peso (>2,5 Kg) no ha demostrado disminución de la mortalidad ni otras variables aunque sí, reducción de un 3% de la sepsis y un 4% del riesgo de infección grave. Sin embargo, se concluye que la importancia clínica de estas reducciones es marginal y el coste de las inmunoglobulinas intravenosas hace que no se recomiende la utilización rutinaria la prevención de infección nosocomial. En la práctica se recomendará en prematuros o niños de bajo peso con alto riesgo de infección o sepsis (8).

También se ha realizado un ensayo clínico evaluando el uso de inmunoglobulinas intravenosas en el tratamiento y prevención del síndrome antifosfolípido observándose menor restricción del crecimiento fetal y reducción de más del 50% del ingreso a UCI neonatal (9). Este estudia confirma en una serie de 75 embarazos en que 6 embarazadas tratadas con IgG, 1 feto muere, 2 nacen prematuros y 3 obtienen niños a término (10).

En eventos infecciosos en adultos no se ha demostrado mayor eficacia de inmunoglobulina frente a placebo en la prevención de la infección en pacientes quemados, procesos infecciosos en UCI, en fibrosis quística y tampoco en el síndrome hemolítico-urémico (5). Sin embargo, sí que previene la infección en pacientes con procesos leucémicos y con mieloma múltiple (48).

Un ensayo clínico que incluye 42 pacientes demuestra disminución de infección por catéter y neumonías en pacientes politraumatizados pero no disminuye la estancia ni la supervivencia (11).

Un meta-análisis de 52 estudios reveló reducción significativa de la mortalidad tras la utilización de inmunoglobulinas como coadyuvante en el tratamiento del shock séptico que recoge 8856 pacientes RR=0,91(12).

Un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la eficacia de las inmunoglobulinas en el tratamiento de la fiebre reumática aguda concluyó que ésta no altera el curso de la enfermedad, aunque si se observa alguna mejora en la sintomatología (13).

En el tratamiento coadyuvante con inmunoglobulinas reduce el riesgo de infecciones fúngicas en pacientes transplantados de médula ósea (14). Sin embargo, en las guías de tratamiento de la Sociedad Americana de transplante de medula ósea no se contempla el uso rutinario de inmunoglobulinas en estas infecciones (15).

Algunas series de casos y en estudios no controlados han demostrado alguna eficacia de la administración de inmunoglobulinas intravenosas en diversos procesos dermatológicos con componente auto-inmune (16),(17):

- Penfigoide bulloso y otros penfigoides
- Lupus eritematoso sistémico
- Sindrome de Stevens Johnson y necrolisis tóxica epidermolítica

Además continúan publicándose casos sueltos en procesos dermatológicos con componente autoinmune: como excleromixedema (18), penfigoide bulloso (17 casos con un 70% de eficacia)(19),(20) o un caso más de eficacia en síndrome de Stevens-Johnson(21).

Las inmunoglobulinas intravenosas han demostrado diversa eficacia en procesos con componente auto-inmune que afectan al sistema neurológico y muscular(22). Así se dispone de meta-análisis y al menos 3 ensayos clínicos en que se han utilizado dosis altas de inmunoglobulinas con eficacia similar a plasmaferesis en el síndrome de Guillain-Barré (23),(23),(24); También con eficacia similar a plasmaferesis se dispone de 3 ensayos clínicos en polineuropatía desmielinizante (22)(25), En neuropatía multifocal motora se dispone de por lo menos 3 ensayos clínicos randomizados, doble ciego cruzados y controlados con placebo que engloban 5, 6 y 16 pacientes en que se demuestra eficacia de inmunoglobulina intravenosa(22) En dermatomiositis resistente a tratamiento con corticosteroides se dispone de un ensayo clínico doble-ciego, controlado con placebo y cruzado que demuestra eficacia de inmunoglobulina intravenosa(22). En el síndrome e Lambert-Eaton se dispone de un ensayo randomizado, doble ciego y cruzado que engloba 9 pacientes presentando 8 mejoras significativas(22)

En las crisis miasténicas altas dosis de inmunoglobulinas han mostrado eficacia comparable a la plasmaféresis en al menos un ensayo clínico y diversas series de casos que incluyen mas de 152 pacientes(22)(26). En polimiositis se dispone de al menos 20 casos reportados en que se observa una eficacia del orden del 65%.

En Esclerosis múltiple existen diversos ensayos clínicos que demuestran disminución de las exacerbaciones sin embargo no se ha podido demostrar retraso en la progresión de la enfermedad.

Epilepsia pediátrica resistente por síndromes de West, y Lennox-Gastaut y encefalopatía mioclónica temprana, un ensayo clínico que englobo 61 pacientes demostró reducción de las convulsiones en aproximadamente el 50% de los pacientes. Se ha recogido una serie de casos en que demuestra mejoría en 7 de 9 pacientes en el síndrome de Rasmussen (encefalitis crónica y epilepsia) y en 4 de ellos se mantuvo la mejora con el tratamiento don inmunoglobulina intravenosa(22). En el artículo de Latov y cols. (65) pueden encontrarse otros síndromes neurológicos en que se ha observado alguna eficacia en casos aislados con pocos pacientes.

Se ha obtenido falta de eficacia en la recuperación de la agudeza visual en pacientes con neuritis óptica como consecuencia de la administración de IgIV (27). Tampoco ha demostrado efecto en miositis de inclusión(28), esclerosis lateral amiotrófica, síndrome POEMS, degeneración paraneoplástica cerebelar, neuropatía sensitiva o encefalopatía (65).

En alteraciones hematológicas con componente autoinmue también son útiles las inmunoglobulinas intravenosas. Se han comparado dosis altas de inmunoglobulinas intravenosas con dosis altas de corticosteroides para el tratamiento de la púrpura trombocitopenia idiopática en niños(29), y adultos (73) encontrado eficacia similar para ambos tratamientos. En púrpuras resistentes o especialmente graves las inmunoglobulinas intravenosas constituyen el tratamiento de referencia junto con la inmunoglobulina anti-D o anti-Rh(30)(31). Las inmunoglobulinas intravenosas han sido eficaces en cuanto a disminución de la necesidad de transfusiones y duración de la estancia hospitalaria en el caso de ictericia hemolítica isoinmune en neonatos (32), sin embargo un meta-análisis que recoge el estudio anterior concluye que a pesar de los resultados favorables no se puede recomendar el uso de inmunoglobulinas de forma generalizada(33). Las inmunoglobulinas también se han utilizado en otras emergencias hematológicas como aplasia pura de células rojas, anemia hemolítica autoinmune, neutropenias autoinmunes y enfermedad de kawasaki(5) situaciones en las que se ha demostrado alguna eficacia aunque se dispone de evidencia limitada a series de casos y/o opiniones de expertos .

También se ha propuesto la utilización en nuevas situaciones clínicas así encontramos posible aplicabilidad de inmunoglobulina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y fracción de eyección ventricular < 40%(34). Se ha determinado que la utilización de dosis altas de inmunoglobulina es más efectiva en el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped en pacientes transplantados de medula ósea(35). También se ha demostrado más útil que OKT3 en rechazo agudo de transplante renal y dosis altas de inmunoglobulina son efectivas en rechazo agudo resistente a dosis altas de corticosteroides(36)(37)

Se ha descrito clara hipogammaglobulinemia en pacientes transplantados de pulmón y efectividad en la disminución de requerimientos de corticosteroides en pacientes asmáticos que requieren dosis elevadas de estos(38)(38)

TABLA RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Indicación	**Grado de evidencia**
Inmunodeficiencias primarias	Ib, IIb
SIDA pediátrico	Ib
Sepsis Neonatal en neonatos de bajo peso	Ia, Ib
Prevención de la Infección en Leucemia Linfocítica Crónica	Ib
Infecciones fúngicas en pacientes con TMO	Ib (IV, en las "Guidelines" de la sociedad americana de transplante de médula ósea MMWR 2000)
Infecciones en quemados, pacientes ingresados en UCI, Fibrosis Quística y politraumatizados	No efectiva (Ib)
Shock séptico	Disminución significativa de la mortalidad Ia
Dermatomiositis	Ib, III
Penfingoide bulboso y otros penfingoides	III
Lupus eritematoso sistémico	III
Síndrome de Stevens Johson y necrolisis tóxica epidermolítica	III
Esclerodermia	III
Guillain Barré	Eficacia similar a plasmaférisis, Ia
Miastenia grave	En crisis miasténicas, eficacia similar a plasmaféresis Ib
Polimiositis	III, IV
Epilepsia pediátrica resistente por síndormes de west y lennnox gastaut	IV
Neuritis óptica valorando recuperación de agudeza visual	Evidencia negativa
Púrpura trombocitopenica idiopática	III
Aplasia pura de células rojas(	III, IV
Anemia hemolítica autoinmune	III
Neutropenias autoinmunes	III
Trombocitopenia neonatal aloinmune	III, IV
Enfermedad de kawasaki	III
Síndrome hemolítico urémico	No efectiva, III

BIBLIOGRAFÍA

(1) Vallejo I; Socias MS; Lopez C; Mangues I; Marín JF y cols. Inmunoglobulinas de administración intravenosa. Actualización de sus indicaciones. Farm Hosp 1999; 23(5):271-258.
(2) Quartier P, Debre M, De Blic, de Sauverzac, Sayegh N. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. J Ped 1999, 134(5)
(3) Eijkhout H W, van der Meer JWM, Kallenber CGM, Weening RS, van Dissel JT et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infectious diseases in patients with primary hypogammaglobulinemia. Ann Intern Med 2001: 135: 165-174.
(4) Schwartz SA. Primary immune deficiencies: presentation diagnosis and management Pedatric clin North Am 2000,47(6): pág 1-12 http: //Home.mdconsult.com 22-11-01.
(5) Bjornson DC; Grabenstein JD y Drugdex editorial staff: Inmune globulin (última revisión 9/99) en Micromedex Healthcare series vol 103. Cad: 3/2000.
(6) Ohlsson A Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002 Oxford: Update Software.
(7) Sandberg K, Fasth A, Berger, A Eibl M, Isacson K, Lischka A, Pollak A Tessin y Thiringer K. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. J pediatr 2000 137:623-8.
(8) Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants (Cochrane Review). In: The cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
(9) Branch W Peaceman AM, Druzin M, Silver RM,Esplin MS, Spinnato J, Harger J A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immnune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy Am j Obstetr and Gynecol. 2000;182(1): mdconsult.com/ 22-11-01
(10) Hong DLT, Wechsler B, Bletry O, Vauthier-Brouzes D, Lefebvre, Piette JC A Study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 2001; 28: 2025-2030.
(11) Douzinas EE Pitardis MT, Louris G, et al: Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. Crit Care Med 2000; 28:8-15
(12) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JBV Intravenous immunoglobulin for trating sepsis and septic shock.(Cochrane Review). In: The Cochrane Library (4):2001.Oxford :Update software.
(13) Vos LM Wilson NJ Neutze JM, Whitlock RML, Ameratunga RV, Cairns LM, Lennon DR. Intravenous Immunoglobulin in Acute Rheumatic Fever A randomized Controlled Trial. Circulation 2001 103: 401-406

(14) Casadevall A, Pirofski LA. Adjuntive Immune therapy for fungal Infections. CID 2001: 33:1048-56
(15) MMWR 2000 49 RR10 PI-125
(16) Rutter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an aproach to treat severe immune mediated and autoimmune diseases of skin. J Am Acad Dermatol 2001 44:1010-2
(17) Colsky AS. Intravenous immunoglobulin in autoimmune an inflammatory dermatoses. Dermatol.Clinics2000; 18(3) 22/11/01. Pág 1-15
(18) Lister RK, Jolles S, Whittaker S, Black C, Forgacs I, Cramp M, Potter M, Rustin MHA.Scleromyxedema: Response to high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) J Am Acad Dermatol 2000:43(2):) en 22-11-01.
(19) Engineer L Ahmed AR. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of bullous pemphigoid: Analysis of current data. J Am Acad Dermatol 2001;44(1).
(20) Ahmed A R. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosupressive treatment: J Am Acad Dermatol 2001, 45(6):825-835
(21) Brett A, Phillips D, Lynn A W. Intravenous immunoglobulin therapy for Stevens-johnson Syndrome Sout. Med . 2001 94(3): 342-343.
(22) Latov N; Chaudhry V; Koski C.L; Lisak R.P; Apatoff B.R; Hahn A.F; Howard,Jr JF. Use of intravenous gamma globulins in neuroimmunologic diseases. J Allergy Clin Immunol. 2001; 128: s126-132.
(23) Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM Ulatowski JA, Krendel DA, Leshner RT. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. Neurology 1999; 52(3)
(24) Hughes RAC, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA.Intravenous immunoglobulin. For Guillain-Barré syndrome (cochrane Review) in: The Cochrane Library , Issue 4, 2001 Oxford: update Software
(25) Hughes R Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G Illa I Nobile Orazio E, et al. Randomized Controlled Trial of Intravenous immunoglobulin Versus Oral Prednisolone in chronic Inflammatory Demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 2001 50: 195-201.
(26) Qureshi A.L; Choudhry M.A; Akbar M.S. Mohammad Y; Chua H.C; Yahia A.M. et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. Neurology 1999; 52(3)
(27) Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. Neurolgy 2001 56: 1514-1522.
(28) Dalakas MC Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, y Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. Neurology 2001 56:323-327.
(29) Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(7):540-4.
(30) Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrere F, Zini JM, Bassompierre F, et all. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or

without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. Lancet. 2002 Jan 5;359(9300):23-9.

(31) Wolf HH, Davies SV, Borte M, Caulier MT, Williams PE, Bernuth HV, et all. Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies. Vox Sang. 2003;84(1):45-53.

(32) Alpay F, Sarici SU, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gokcay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. Acta Paediatr. 2000;89(3):371-2.

(33) Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune hemolytic jaundice in neonates(Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.

(34) Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Wikeby, L Andreassen AK, Ihlen H et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure Circulation, 2001 103 : 220-225.

(35) Winston DJ Antin JH Wolff SN, Bierer BE Small T Miller KB et al A multicenter double–blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft versus host diesase and infection after allogeneic bone marrow transplatation Bone Marrow transplantation 2001; 28: 187-196.

(36) Casadei DH, Rial MC, Opelz G, Colberg JC, Argento JA et al a randomized and prospective study compraing treatment with high dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid resistant rejection. Transplantation 2001; 71(1): 53-58

(37) Luke PPW Scantlebury VP Jordan ML Vivas CA Hakala TR Jain A et al. Reversal of steroid and antilymphocyte antibody resistat rejection using intravenous immunoglobulin IVIG in renal transplant recipients. Transplantation 2001 72(3): 419-422.

(38) Goldfarb NS, Avery RK, Goormastic M, Mehta A Schilz R et al Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients. Transplantation 71(2): 242-248.

(39) Salmun LM Barlan I Wolf HM, Eibl M, Twarog FJ, Geha RS, Schneider LC. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patitents with severe athsma: A double-blind placebo controlled randomized trial J Allergy an clin Immunol. 1999 103 (5)