

## Recomendaciones de la Guía Clínica para el uso de Inmunoglobulinas

# Inmunoglobulina humana inespecífica: cuándo y cómo usarla bien

**L**as inmunoglobulinas (Ig) son glicoproteínas que forman parte de la inmunidad humoral. Pueden encontrarse ancladas en la membrana de los linfocitos B o ser secretadas en forma de anticuerpos y distribuirse en el suero o en los líquidos tisulares.

Desde los años 80, los avances tecnológicos en el fraccionamiento del plasma han permitido el desarrollo de **preparados con altas concentraciones de Ig aptas para su administración intravenosa o subcutánea**. Las indicaciones aprobadas en ficha técnica, que salvo alguna excepción, son las mismas para todos los preparados de Ig comercializados se pueden agrupar en terapia de reposición y terapia inmunomoduladora (Tabla 1).

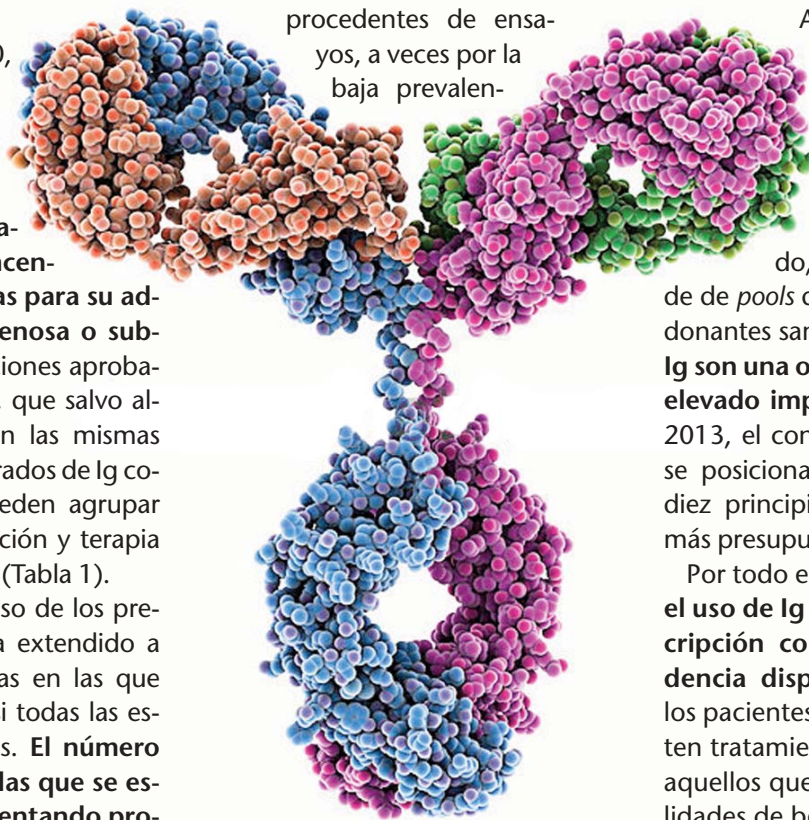
Actualmente, el uso de los preparados de Ig se ha extendido a numerosas patologías en las que están implicadas casi todas las especialidades médicas. **El número de indicaciones en las que se están usando ha aumentando progresivamente, y buena parte de ellas no se encuentran recogidas**

**en su ficha técnica** (se han contabilizado en la literatura más de 150 indicaciones no autorizadas). Aunque parte de estas indicaciones se sustentan en una evidencia clínica sólida, muchas otras se basan en referencias dispersas o informes de casos aislados, con falta de datos procedentes de ensayos, a veces por la baja prevalen-

cia de una enfermedad que dificulta la realización de estudios clínicos aleatorizados. Por otra parte hay algunas indicaciones en las que las Ig son usadas aun existiendo evidencia de que no son eficaces en ellas. En la Tabla 2 se recogen ejemplos de unas y otras.

Al problema del aumento de la demanda, se le suma que la oferta de Ig es limitada, ya que al tratarse de un medicamento hemoderivado, su suministro depende de *pools* de plasma humano de donantes sanos. Por otra parte, **las Ig son una opción terapéutica de elevado impacto económico**. En 2013, el consumo de Ig hizo que se posicionara como uno de los diez principios activos a los que más presupuesto se ha destinado.

Por todo ello, parece lógico que **el uso de Ig se base en una prescripción coherente con la evidencia disponible**, centrada en los pacientes para los que no existen tratamientos alternativos y en aquellos que tienen más probabilidades de beneficiarse de esta terapia.



Representación de la estructura molecular de la Inmunoglobulina

*Pasa a págs. 2-3*

EN ESTE NÚMERO:

**Alertas  
de Farmacovigilancia**

Reactivación de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor

4

**Tabla 1. Indicaciones aprobadas en ficha técnica**

<b>TERAPIA DE REPOSICIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agammaglobulinemias congénitas</li> <li>- Hipogammaglobulinemias congénitas</li> <li>- Inmunodeficiencia común variable</li> <li>- Inmunodeficiencias combinadas graves</li> <li>- Síndrome de Wiskott-Aldrich</li> </ul> </li> <li>Mieloma</li> <li>LLC con hipogammaglobulinemia 2ª grave e infecciones recurrentes</li> <li>SIDA congénito e infecciones bacterianas recurrentes</li> <li>Trasplante de médula ósea alogénico</li> </ul>
<b>TERAPIA INMUNOMODULADORA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocitopenia inmune primaria en pacientes:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Con alto riesgo de hemorragia</li> <li>- Antes de someterse a cirugía, para corregir el recuento de plaquetas</li> </ul> </li> <li>Síndrome de Guillain Barré</li> <li>Enfermedad de Kawasaki</li> <li>Neuropatía motora multifocal (solo para Kiovig®)</li> <li>Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (solo para Privigen®)</li> </ul>

**Tabla 2. Indicaciones en las que se usa Ig sin que exista eficacia demostrada en ellas**

EVIDENCIA CLÍNICA SÓLIDA	EVIDENCIA CLÍNICA DÉBIL	NO RECOMENDADAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Miastenia Gravis</li> <li>Dermatomiositis</li> <li>Síndrome Lambert-Eaton</li> <li>Aplasia eritrocitaria adquirida por parvovirus B19</li> <li>Trombocitopenia aloinmune</li> <li>Necrosis epidérmica tóxica</li> <li>Síndrome Stevens-Johnson</li> <li>Neumonitis postrasplante inducida por CMV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lupus eritematoso sistémico</li> <li>Neutropenia autoinmune</li> <li>Encefalopatía autoinmune</li> <li>Aplasia eritrocitaria adquirida no causada por parvovirus B19</li> <li>Artritis idiopática juvenil sistémica</li> <li>Dermatitis atópica</li> <li>Síndrome hemolítico-urémico</li> <li>Anemia aplásica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adrenoleucodistrofia</li> <li>Artritis reumatoide</li> <li>Esclerosis múltiple</li> <li>Alzheimer</li> <li>ELA</li> <li>Fracaso de la fecundación in vitro</li> <li>Enfermedad de Graves oftálmica</li> <li>TMO autólogo</li> <li>ID 2ª a infección por VIH en niños</li> <li>Sepsis neonatal</li> <li>Síndrome de fatiga crónica</li> </ul>

## Inmunoglobulina humana...

viene de pág. 1

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), a través del Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (GEMEH) llevó a cabo una traducción, actualización y adaptación al contexto de la terapéutica española de la obra Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use del Departa-

mento de Salud Británico, con el título de **Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas**.

(Disponible en: [http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia\\_Igb/Guia\\_Immunoglobulinas.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_Igb/Guia_Immunoglobulinas.pdf)). Esta versión española tiene publicada una segunda edición con una actualización desde 2011 y ha alcanzado destacada repercusión a nivel internacional, siendo elegida por el NICE británico como una de las 50 mejores guías clínicas del mundo.

A continuación mencionamos brevemente los aspectos de mayor interés tratados en esta Guía

### PRIORIDADES DE TRATAMIENTO Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

La Guía incorpora un **código cromático para establecer las prioridades de tratamiento** con Ig en función de la solidez de la evidencia disponible y de la posibilidad de alternativas (Tabla 3).

Además, la guía adopta el enfoque de emplear criterios de selección específicos para cada indicación de Ig, una vez cumplidos los criterios generales: diagnóstico específico por parte del especialista, descripción de las características y gravedad de la enfermedad y el hecho de que los tratamientos alternativos ha-

**ES UN HECHO ACEPTADO QUE LA DOSIS INMUNOMODULADORA ESTÁNDAR ES 2G/KG FRACCIONADA EN CINCO INFUSIONES DIARIAS DE 0,4G/KG, AUNQUE ALGUNOS ESPECIALISTAS PREFIEREN UTILIZAR DOS DOSIS DIARIAS DE 1G/KG**

yan resultado ineficaces (cuando se disponga de ellos).

### CRITERIOS DE EFICACIA

Como en las primeras ediciones de la guía no se hacía referencia al seguimiento de la eficacia, en su última actualización se determinaron a través de los grupos de expertos, hasta tres parámetros para cada una de las patologías que permitieran determinar la eficacia del tratamiento en cada paciente.

El propósito de esta medida es:

- Obtener datos de eficacia que contribuyan a esclarecer la aplicabilidad de las Ig en numerosas patologías.

- Ofrecer información a los grupos evaluadores sobre la calidad de sus decisiones. Por ejemplo, si de manera repetida se aprobaba el uso de Ig en "indicaciones grises" en las que el tratamiento resultaba ser mayormente ineficaz, la revisión de estos resultados mejoraría la toma de decisiones.
- Facilitar la toma de decisiones cuando se solicite la continuación de tratamiento con Ig fuera de las indicaciones aprobadas.

### CRITERIOS DE DOSIFICACIÓN

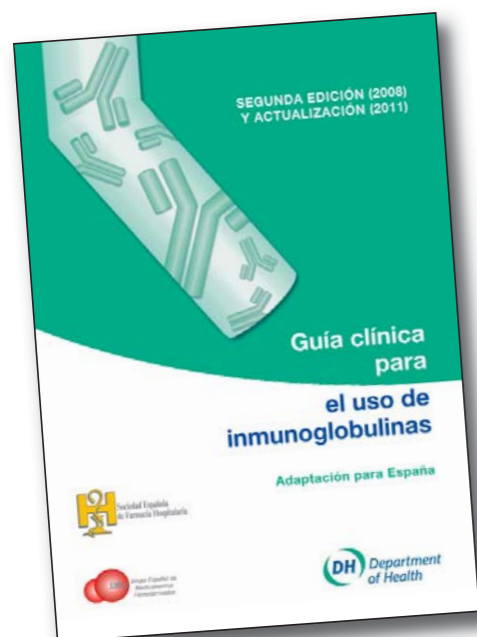
Es un hecho aceptado que **la dosis inmunomoduladora estándar es 2g/kg fraccionada en cinco infusiones diarias de 0,4g/kg, aunque algunos especialistas prefieren utilizar dos dosis diarias de 1g/kg**.

En pacientes obesos, actualmente existe un gran interés en la dosificación de Ig ajustada al peso corporal ideal. Estudios piloto avalan su eficacia y de hecho muchos hospitales aplican esta metodología de forma sistemática. El fundamento se basa en que la dosis de fármacos con intervalo terapéutico estrecho suele ajustarse según la superficie

Pasa a pág. 4

**Tabla 3. Prioridades de tratamiento con Ig**

CÓDIGO ROJO	Indicación para la que se considera que el tratamiento con Ig constituye la máxima prioridad. Su ausencia supondría un riesgo vital para el paciente.
CÓDIGO AZUL	Indicación con una base razonable de evidencia para la que existen otras alternativas de tratamiento. Su uso en situaciones de escaso abastecimiento debería reconsiderarse.
CÓDIGO GRIS	Indicación con una base de evidencia débil, en general porque la enfermedad es rara. Deberá considerarse el tratamiento de forma individualizada antes de priorizarlo o no a otras demandas.
CÓDIGO NEGRO	Indicación para la que no está recomendado su uso, bien porque no se ha establecido la eficacia o porque existen datos de falta de eficacia.



viene de pág. 3

corporal o bien usando otra fórmula que tenga en cuenta el exceso de tejido adiposo pobremente perfundido. Por otra parte, el uso de agentes biológicos a sus dosis efectivas más bajas puede minimizar los efectos secundarios, ya que alguno parece ser dependiente de la dosis. Además, esta medida contribuye a ahorrar grandes cantidades de Ig.

La guía propone como herramienta para calcular la dosis en función del peso ideal la calculadora online disponible en el siguiente enlace <http://www.transfusionontario.org/dose/>

En cuanto a patologías que requieren tratamiento a largo plazo se debe intentar incrementar el intervalo, reducir la dosis o bien emplear ambas estrategias.

**Ideal Body Weight Calculator**  
Enter Sex, Height & Weight then click "Calculate".  
Sex: Male  
Height: 175 cm (equals: 68.9 inches)  
Weight: 110 kilograms (equals: 242.5 pounds)  
Calculate using Devine formula [a]  
**Ideal Body Weight = 70.5 kg**  
Dosing Weight [b] (for obese or overweight patients) = 86.3 kg  
Clear the form Print the form

**IVIg Dose Calculator**  
Select Dosing, then click "Calculate".  
Dosing: 2 gram/kg  
Calculate using Dosing Weight [b]  
**IVIg Dose = 172.6 g**  
IVIg Dose Rounded to Nearest 5g  
**Rounded Dose = 175 g**

[a] Pei MP, Paloucek FD. The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother.* 2000 Sep;34(9):1066-9.  
**Ideal Body Weight (IBW).** Devine Formula is:  
Ideal Body Weight (male) = 50.0 kg + 2.3 kg (each inch > 5 feet)  
Ideal Body Weight (female) = 45.5 kg + 2.3 kg (each inch > 5 feet)  
[b] **Dosing Weight** is an adjusted body weight (of obese or overweight patients) and should only be used to calculate the dose of drugs for which there are recommendations specifying that the actual body weight should be adjusted for use in the dose calculation.  
Dosing Weight = IBW = [0.4 x (Actual - IBW)]  
exception: if Actual < IBW, then Dosing Weight = Actual  
www.transfusionontario.org

Captura de página de la calculadora online disponible en [www.transfusionontario.org/dose](http://www.transfusionontario.org/dose)

## Para recordar...

- 1 Los preparados de Ig son considerados una opción terapéutica útil en diversidad de patologías ya sea actuando como inmunomoduladores o como terapia de reposición.
- 2 Su uso en indicaciones no autorizadas ha experimentado un incremento notable en los últimos años, y en muchos casos es controvertido debido al cuestionable beneficio, a su elevado coste y a su disponibilidad limitada.
- 3 Es necesario asegurar una prescripción de Ig coherente con la evidencia disponible, priorizar sus indicaciones y aplicar criterios de selección y de eficacia para optimizar su uso, basándose en recomendaciones como las recogidas en la Guía Clínica recientemente publicada.

## ALERTAS DE FARMACOVIGILANCIA

### Reactivación de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor

En su Nota Informativa MUH (FV)11/2014 La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de un caso en España de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) con desenlace mortal en un paciente tratado con rituximab.

La reactivación del VHB asociado a quimioterapia "tradicional", anticuerpos monoclonales, anti-TNF y otros inmunosupresores (corticoides) es un hecho conocido. Puede ocurrir al inicio o a lo largo del tratamiento, pero es más frecuente al final de éste, y puede cursar desde una forma asintomática a una hepatitis fulminante. Parece que la frecuencia observada de la reactivación del VHB asociada a rituximab es superior que con la quimioterapia antineoplásica.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que vayan a prescribir tratamiento antineoplásico o inmunosupresor a sus pacientes:

- a) Realizar el cribado de VHB (HBsAg y anticuerpos anti-HBc)
- b) Seguir las recomendaciones establecidas por las asociaciones europea (EASL) y española (AEEH) para el estudio del hígado en sus guías de práctica clínica sobre manejo de infección crónica por VHB, que incluyen:
  - Vacunación en seronegativos.
  - Tratamiento con análogo de nucleótido en pacientes con:
    - HBsAg positivo.
    - HBSAg negativo, anti-HBc positivos y niveles de ADN viral en suero detectables.
    - Anti-HBc positivos, trasplantados de médula ósea o células madre.
    - HBsAg negativo, receptores de trasplante de hígado de donantes anti-HBc positivos.
    - HBsAg negativo, anti-HBc positivos, y ADN indetectable, en tratamiento con rituximab para neoplasias hematológicas si no se pueden garantizar mediciones periódicas de ADN.