



SEGUNDA EDICIÓN (2008)  
Y ACTUALIZACIÓN (2011)

# Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas

Adaptación para España



## **Editor**

Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (GEMEH),  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

© de la traducción y adaptación de la versión para España: SEFH.

© de la versión original británica: Crown Copyright, Department of Health.

Con la colaboración de

**GRIFOLS**

ISBN: 13 978-84-695-6647-3

Depósito Legal: B. 33.594-2012

## **Soporte y edición:**

Letramédica, SCP

Dr. Pablo Stajnsznajder

Dr. Adolfo Cassan

Pau Claris, 105

08009 Barcelona

19515psh@comb.cat

---

# Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas

**Segunda edición, mayo 2008**

*IVIg Guideline Development Group  
of the IVIg Expert Working Group*

**Dr. Drew Provan**

Haematology, Chair,  
Barts and the London NHS Trust

**Dr. Tim JC Nokes**

Haematology,  
Plymouth Hospitals NHS Trust

**Dr. Samir Agrawal**

Haemato-oncology,  
Barts and the London NHS Trust

**Dr. John Winer**

Neurology,  
University Hospital Birmingham NHS  
Foundation Trust

**Dr. Phil Wood**

Immunology  
Leeds Teaching Hospitals NHS Trust

**Actualización de la segunda  
edición, julio 2011**

*Second Edition Update  
Working Group*

**Dr. Jennie Wimperis**

Consultant Haematologist,  
Norfolk and Norwich NHS Trust

**Dr. Michael Lunn**

Consultant Neurologist,  
National Hospital for Neurology and  
Neurosurgery

**Dr. Alison Jones**

Consultant Immunologist,  
Great Ormond Street Hospital

**Dr. Richard Herriot**

Consultant Immunologist,  
NHS Grampian

**Dr. Philip Wood**

Consultant Immunologist,  
Leeds Teaching Hospitals NHS Trust

**Dr. Denise O'Shaughnessy**

Blood Policy,  
Department of Health

**Mr. Malcolm Qualie**

Pharmaceutical Advisor,  
Department of Health

## Equipo editorial de la SEFH

### **Montoro Ronsano, José Bruno (Coordinador)**

Adjunto del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

### **Juárez Giménez, Juan Carlos**

Adjunto del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

### **Padullés Zamora, Núria**

Adjunta del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

### **Pérez Robles, Tamara**

Farmacéutica Residente FIR cuarto año, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario La Paz, Madrid

## Supervisión general

### **Bosó Ribelles, Virginia**

Adjunta del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

### **González Piñeiro, Sara**

Adjunta del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Gerencia de Gestión Integrada, Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, A Coruña

### **Jódar Masanés, Ramón J.**

Jefe del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

### **Mendarte Barrenechea, Luis**

Adjunto del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital de Basurto, Bilbao

### **Montoro Ronsano, José Bruno**

Adjunto del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

### **Pérez Blanco, José Luis**

Adjunto del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

### **Pérez Maroto, María Teresa**

Adjunta del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara

### **Poveda Andrés, José Luis**

Jefe del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

### **Prada Lobato, Jesús María**

Adjunto del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

### **Romero Garrido, José Antonio**

Adjunto del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario La Paz, Madrid

# Prólogo

Contar con una información objetiva, basada en la evidencia disponible, es el mejor instrumento para asegurar la calidad de la farmacoterapia que se aplica en los pacientes y la eficiencia en el uso de recursos sanitarios.

Con esta filosofía surge la presente guía, cuyo documento madre fue elaborado por el Departamento de Salud del Reino Unido y cuya concreción supone la sistematización de la información disponible para garantizar la mejor práctica en el uso de inmunoglobulinas intravenosas.

Aun más, la *Guía* no sólo sintetiza la fuerza de la evidencia para cada indicación de uso de las inmunoglobulinas intravenosas, sino que aporta un elemento de máximo valor, esto es, la priorización de utilización. Este hecho es especialmente relevante, por cuanto permite conocer el posicionamiento del organismo público frente a otras alternativas terapéuticas.

Agradezco a todo el equipo de redacción por su participación en el largo proceso que supone adecuar una guía de práctica de nuestro entorno asistencial.

¡Enhorabuena por la obra realizada!

**José Luis Poveda Andrés**

Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria  
Valencia, febrero de 2012

## Presentación

La *Guía Clínica para el Uso de Inmunoglobulinas* es un documento que se ha obtenido mediante la traducción al español de la obra *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use, 2nd Edition 2008*, junto con la *2nd Edition Update, 2011*, editadas por el *Department of Health* (DH) británico, así como por su adaptación al contexto social y sanitario español.

La *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use* surge como respuesta a la clara necesidad de ofrecer una adecuada orientación sobre el uso más apropiado de las inmunoglobulinas IV (IgIV) en el marco conceptual de la práctica clínica basada en la evidencia y está orientada a facilitar una atención homogénea y consistente para todos los pacientes.

Los preparados de IgIV aparecieron a principios de la década de los 80, como terapia sustitutiva en inmunodeficiencias primarias, cuando la tecnología fraccionadora del plasma permitió el desarrollo de suspensiones de IgG monoméricas aptas para su administración IV. Hoy en día, las IgIV se emplean en numerosas patologías tratadas en muchas especialidades médicas, como procesos autoinmunes e inflamatorios agudos, y tanto en indicaciones aprobadas como no aprobadas (*off-label*).

Las IgIV representan, además, una opción terapéutica de elevado coste económico y de disponibilidad limitada. Debido a ello, aunque existan datos que apoyen su eficacia, su utilización debe evaluarse cuidadosamente, no sólo frente a hipotéticos problemas de suministro, sino también a riesgos potenciales que puede entrañar su empleo, especialmente en situaciones clínicas en las que existen otras alternativas terapéuticas. En este sentido, la necesidad de introducir un instrumento de racionalización que garantice el adecuado equilibrio oferta-demanda se hace aun más evidente: se trata en definitiva, de contemplar que el empleo óptimo de las IgIV implica una priorización de las indicaciones, comenzando por las inmunodeficiencias primarias, en las que no hay alternativa terapéutica, y por la población pediátrica, que es más vulnerable.

En el año 2007, el DH británico comunicó a los profesionales médicos la puesta en marcha del *Programa de gestión de la demanda de inmunoglobulinas*, la edición de la *Guía clínica nacional sobre uso de inmunoglobulinas* y –a partir del año siguiente– la operatividad de la *Base de datos nacional sobre inmunoglobulinas*. Para consensuar objetivos y desarrollar procesos para la elaboración de la *Guía*, se creó específicamente el *Guideline Development Group (GDG)*. Dada la magnitud de la empresa y la existencia previa de guías de alta calidad, con recomendaciones basadas en la evidencia para las distintas especialidades y enfermedades, el GDG no estimó factible llevar a cabo una revisión bibliográfica sistemática y decidió que la *Guía* se basara en las directrices sobre la administración de IgIV ya publicadas. El documento resultante se remitió al *Expert Working Group (EWG)* para su revisión y opinión. Además, la evidencia se valoró según el *US Department of Health and Human Services Agency for Healthcare Policy and Research (AHPCR)*. Finalmente, y tras formalizar un proceso de revisión pública independiente, el DH publicó la *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use, 2nd Edition*, en mayo de 2008, con el compromiso de abordar una actualización de la misma de forma bianual desde 2009. Fruto de dicha actualización es la *2nd Edition Update, 2011*, aparecida en julio de 2011.

El Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (GEMEH) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), en su posicionamiento respecto del empleo de la IgIV, coincide plenamente en la vocación expresada en la justificación de la obra *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use*, en lo que se refiere a la necesidad de ofrecer una orientación para el uso más apropiado de las IgIV, dentro de la práctica clínica basada en la evidencia. Del mismo modo, reconoce el extraordinario esfuerzo intelectual y organizativo realizado por el DH en la definición del marco conceptual que conlleva la *Guía*, así como en la exhaustiva descripción de entidades clínicas, lo que hace de la *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use*, con toda probabilidad, el instrumento más útil y completo para el uso adecuado de la IgIV en nuestro entorno.

Por esta razón, el GEMEH, antes que pretender imitar la *Guía*, se propuso el objetivo de hacerla llegar a todos los profesionales de la salud en España a través de la preparación de una versión autorizada en español y de su difusión por todo el ámbito territorial de su influencia. Fruto de esta iniciativa y de esta vocación es la presente *Guía Clínica para el Uso de Inmunoglobulinas*.

**Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados  
de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria**



## Índice

<b>SEGUNDA EDICIÓN, MAYO 2008</b> .....	7
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	8
Objetivos de la Guía clínica nacional sobre IgIV .....	8
Gestión de la demanda de IgIV .....	9
Antecedentes y métodos .....	9
Estrategia de búsqueda .....	10
Niveles de evidencia y grados de recomendación .....	11
Actualización de la guía de 2008 .....	11
Priorización de las recomendaciones de tratamiento .....	12
Procedimiento para la actualización de la guía .....	13
Investigaciones futuras .....	13
Preparados de inmunoglobulinas e indicaciones aprobadas .....	13
Recomendaciones para los farmacéuticos: ajuste de las dosis .....	13
Pacientes crónicos .....	15
<b>TABLAS RESUMEN</b> .....	17
Resumen de recomendaciones .....	17
Resumen de indicaciones grises .....	23
Indicaciones en las que el uso de IgIV no está recomendado .....	27
<b>INMUNOLOGÍA</b> .....	28
Imunodeficiencias primarias .....	28
Enfermedad de Kawasaki .....	30
Indicaciones grises .....	31
Déficit de anticuerpos secundario tras farmacoterapia .....	31
<b>HEMATOLOGÍA</b> .....	32
Anemia hemolítica autoinmune .....	32
Aplasia eritrocitaria adquirida .....	32
Enfermedad hemolítica fetal y neonatal (ictericia hemolítica isoimmune en neonatos) .....	33
Hemofilia adquirida .....	33
Linfocitosis hemofagocítica/síndrome hemofagocítico .....	34
Púrpura postransfusional .....	34
Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) .....	34
Síndrome de Evans .....	36

Trombocitopenia aloinmune .....	36
Trombocitopenia asociada a infección por VIH en adultos .....	37
Trombocitopenia autoinmune .....	37
Indicaciones grises .....	38
Anemia/pancitopenia aplásica .....	38
Aplasia eritrocitaria adquirida .....	38
Enfermedad de von Willebrand adquirida .....	38
Hiperhemólisis postransfusional (generalmente en pacientes con drepanocitosis) .....	38
Lupus eritematoso sistémico con inmunocitopenias secundarias .....	38
Neutropenia autoinmune .....	39
Profilaxis postexposición a infección viral en que las inyecciones intramusculares están contraindicadas o tratamiento de la infección viral cuando no se dispone de inmunoglobulinas específicas .....	39
Síndrome hemolítico-urémico .....	39
<b>HEMATO-ONCOLOGÍA</b> .....	40
Concentraciones séricas de IgG bajas tras TCMH .....	40
Leucemia linfocítica crónica .....	40
Linfocitosis hemofagocítica/síndrome hemofagocítico .....	40
Mieloma múltiple .....	41
Indicaciones grises .....	41
Enfermedad de injerto contra huésped tras TMO o TCMH alogénicos .....	41
Infección tras TMO o TCMH alogénicos .....	42
Síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, cambios cutáneos) .....	42
<b>NEUROLOGÍA</b> .....	43
Dermatomiositis .....	43
Miastenia gravis .....	44
Neuropatía desmielinizante asociada a paraproteínas .....	44
Neuropatía motora multifocal .....	45
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica .....	46
Síndrome de Guillain-Barré .....	47
Síndrome de la persona rígida .....	47
Síndrome de Rasmussen .....	47
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton .....	47
Indicaciones grises .....	48
Disautonomía idiopática aguda .....	48

Encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff .....	48
Encefalitis límbica no neoplásica asociada a anticuerpos anticanales de potasio .....	48
Encefalomielitis diseminada aguda .....	49
Epilepsia infantil refractaria al tratamiento .....	49
Infarto cerebral con anticuerpos antifosfolípido .....	49
Neuromiotonía .....	49
Neuropatía proximal diabética autoinmune .....	49
Neuropatía vasculítica .....	50
Polimiositis .....	50
Síndrome PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a infección estreptocócica en la edad pediátrica) .....	50
Síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, cambios cutáneos) .....	50
Síndromes paraneoplásicos .....	50
Vasculitis del sistema nervioso central (SNC) .....	50
<b>DERMATOLOGÍA</b> .....	52
Dermatomiositis .....	52
Enfermedades inmunoampollosas .....	52
Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson .....	53
Indicaciones grises .....	53
Dermatitis atópica/eccema .....	53
Pioderma gangrenoso .....	54
Urticaria .....	54
<b>PEDIATRÍA</b> .....	56
Enfermedad de Kawasaki .....	56
Enfermedad hemolítica fetal y neonatal (ictericia hemolítica isoimmune en neonatos ..	56
Hidropesía fetal .....	57
Infección relacionada con toxinas en cuidados intensivos pediátricos .....	57
Púrpura trombocitopénica idiopática (< 16 años) .....	58
Reumatología pediátrica .....	58
Trombocitopenia aloimmune .....	59
Indicaciones grises .....	60
Artritis idiopática juvenil sistémica .....	60
Epilepsia infantil refractaria al tratamiento .....	60
Lupus eritematoso sistémico juvenil .....	60
Otras vasculitis sistémicas .....	61

Síndrome PANDAS .....	61
<b>REUMATOLOGÍA</b> .....	62
Reumatología del adulto .....	62
Dermatomiositis .....	62
Reumatología pediátrica .....	62
Dermatomiositis juvenil .....	62
Enfermedad de Kawasaki .....	63
Indicaciones grises .....	63
Artritis idiopática juvenil sistémica .....	63
Lupus eritematoso sistémico .....	64
Lupus eritematoso sistémico con inmunocitopenias secundarias .....	64
Lupus eritematoso sistémico juvenil .....	64
Polimiositis .....	64
Síndrome antifosfolípido catastrófico .....	64
Vasculitis sistémicas y trastornos por ANCA .....	65
<b>ENFERMEDADES INFECCIOSAS</b> .....	66
Colitis grave o recurrente por <i>Clostridium difficile</i> .....	66
Enfermedad invasiva grave por estreptococos del grupo A .....	66
Sepsis estafilocócica necrosante (asociada a leucocidina de Pantón-Valentine [LPV]) .....	67
Síndrome de shock tóxico por estafilococos .....	67
Indicaciones grises .....	67
Profilaxis postexposición a infección viral en que las inyecciones intramusculares están contraindicadas o tratamiento de la infección viral cuando no se dispone de inmunoglobulinas específicas .....	68
<b>TRASPLANTES</b> .....	69
Neumonitis postrasplante inducida por CMV .....	69
Indicaciones grises .....	69
Trasplante con anticuerpos incompatibles .....	69
Tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos y el rechazo resistente a esteroides tras trasplante de órgano sólido .....	69
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	71
<b>DECLARACIÓN</b> .....	71
<b>EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE IGUALDAD</b> .....	71
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	72
<b>APÉNDICE 1</b> .....	88
<b>APÉNDICE 2</b> .....	90

<b>APÉNDICE 3</b> .....	91
<b>APÉNDICE 4</b> .....	92
<b>APÉNDICE 5</b> .....	93
<b>ACTUALIZACIÓN DE LA SEGUNDA EDICIÓN, JULIO 2011</b> .....	96
<b>TABLA RESUMEN DE PATOLOGÍAS PARA LAS CUALES EL USO DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA ES APROPIADO</b> .....	97
<b>RESUMEN EJECUTIVO</b> .....	99
Criterios de selección para el uso apropiado de inmunoglobulinas .....	99
Criterios de eficacia para evaluar el éxito del tratamiento .....	99
Modificaciones en las indicaciones existentes e inclusión de nuevas indicaciones .....	100
Gestión de inmunoglobulinas .....	101
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	102
Información de la <i>Base de datos nacional sobre inmunoglobulinas</i> .....	102
Cambios en el código cromático de priorización utilizado en el <i>Programa de gestión de la demanda</i> .....	103
Asignación automática de priorización roja y azul .....	103
Indicaciones grises .....	103
Reclasificación de las patologías .....	104
Introducción de criterios de selección y resultados clínicos específicos en el <i>Programa de gestión de la demanda</i> .....	105
Criterios de selección .....	105
Resultados de eficacia .....	106
Definiciones de la duración del tratamiento con inmunoglobulinas .....	106
Dosificación de inmunoglobulinas recomendada .....	107
Dosificación de inmunoglobulinas ajustada al peso corporal ideal .....	108
Estudio piloto de Australia Occidental .....	109
Corporación de hospitales de Estados Unidos .....	109
Centro Médico de la Universidad del Estado de Ohio, Columbus, Ohio .....	109
Velocidad de infusión de la inmunoglobulina intravenosa .....	110
Administración subcutánea .....	111
<b>TABLAS RESUMEN</b> .....	114
<b>RESUMEN DE INDICACIONES GRISES</b> .....	127
Indicaciones retiradas del código gris .....	128

<b>INDICACIONES PARA LAS QUE EL USO DE IGIV NO ESTÁ RECOMENDADO ..</b>	128
<b>PÁGINAS DE REEMPLAZO .....</b>	129
<b>INMUNOLOGÍA</b> (sustituye información relevante de páginas 28-30) .....	130
Imunodeficiencias primarias (asociadas a déficits significativos de anticuerpos) ..	130
Otros trastornos específicos .....	132
Timoma con inmunodeficiencia (Síndrome de Good) .....	132
Imunodeficiencias combinadas que requieren trasplante de células madre	
hematopoyéticas .....	132
Déficit de anticuerpos específicos .....	133
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia .....	133
Déficit secundario de anticuerpos .....	134
<b>HEMATOLOGÍA</b> .....	137
Inhibidores de factores de la coagulación (actualización de página 33, sustituye a «Hemofilia adquirida») .....	137
Enfermedad hemolítica fetal y neonatal (ictericia hemolítica isoimmune en neonatos) (actualización de página 33) .....	139
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI) (actualización de página 34) .....	140
<b>NEUROLOGÍA</b> .....	143
Introducción (sustituye información relevante de página 43) .....	143
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (actualización de página 46) .....	144
Miopatías inflamatorias (actualización de página 43) .....	146
<b>TRASPLANTES</b> (actualización de páginas 69-70) .....	148
Trasplante con anticuerpos incompatibles (TAI) .....	148
Rechazo mediado por anticuerpos (RMA) .....	148
Neumonitis viral .....	149

SEGUNDA EDICIÓN,  
MAYO 2008

**Guía clínica  
para  
el uso de  
inmunoglobulinas**

## INTRODUCCIÓN

Los preparados de inmunoglobulinas (Ig) empezaron a utilizarse con fines terapéuticos en la década de los 50, en concreto como terapia sustitutiva en inmunodeficiencias primarias. Sin embargo, no fue hasta hace unos 30 años cuando los avances tecnológicos en el fraccionamiento del plasma permitieron el desarrollo de suspensiones de IgG monoméricas aptas para su administración intravenosa (IgIV). Actualmente, gracias a la posibilidad de administrar grandes cantidades de IgIV, su uso se ha convertido en una importante opción terapéutica en diversas indicaciones clínicas, además de las ya mencionadas inmunodeficiencias primarias. De esta manera, a día de hoy, los preparados de IgIV se emplean en numerosas patologías, como los procesos autoinmunes e inflamatorios agudos, a la par que su prescripción en indicaciones no aprobadas (*off-label*) se extiende a casi todas las especialidades médicas.

El uso de IgIV puede constituir una opción terapéutica de elevado coste económico en situaciones clínicas en las que también están indicadas otras intervenciones. Sin embargo, aunque existan datos que apoyen la eficacia potencial de las IgIV, su utilización debería evaluarse cuidadosamente, no sólo debido a los hipotéticos problemas de suministro, sino también a los riesgos potenciales que entraña. Así, por ejemplo, su administración en mujeres embarazadas puede desencadenar reacciones anafilactoides

que comporten un compromiso fetal agudo. Por otra parte, entre los años 1980 y 2000 se notificaron una serie de casos de transmisión de hepatitis C atribuibles a IgIV, aunque desde de la introducción de la estandarización de las medidas de inactivación viral y los cribados de segunda y tercera generación para los donantes no se han vuelto a referir nuevos contagios por esta vía. No obstante, el riesgo potencial de aparición de nuevos virus u otros agentes infecciosos desconocidos obliga a que se siga llevando a cabo una supervisión y un seguimiento constantes.

En este documento, el término IgIV se emplea para designar el *pool*-promedio de inmunoglobulina humana normal. Según el volumen requerido, la administración de ésta puede realizarse por vía intravenosa o bien subcutánea. En este documento, el término IgIV no incluye las inmunoglobulinas hiperinmunes o específicas. Sin embargo, en ciertos casos en los que no se disponga de la inmunoglobulina hiperinmune apropiada, puede recurrirse al empleo de IgIV.

### Objetivos de la Guía clínica nacional sobre IgIV

Hace tiempo que se venía percibiendo una clara necesidad de ofrecer una orientación sobre el uso apropiado de IgIV en un marco que promoviera la práctica clínica basada en la evidencia y que estuviera destinada a facilitar una atención homogénea a los pacientes.



El objetivo general de esta guía es distinto del que tienen otras guías sobre enfermedades específicas que ofrecen recomendaciones sobre la forma idónea de tratarlas. En concreto, el principal objetivo de esta guía es asegurar una práctica óptima en el uso de IgIV en todas las indicaciones sobre la base de la evidencia disponible y la opinión de expertos.

Aunque algunas de las nuevas indicaciones de IgIV se fundamentan en una evidencia clínica sólida, muchas otras se basan en referencias relativamente dispersas o bien en informes de casos aislados, ya sea debido a la falta de datos procedentes de ensayos o bien a que la baja prevalencia de una determinada enfermedad impide llevar a cabo ensayos controlados aleatorizados (ECA) apropiados. Por otra parte, en otras indicaciones, las inmunoglobulinas se utilizan a pesar de que se cuenta con evidencia de que son ineficaces. Con todo, más allá de estas diferencias, las recomendaciones sobre el uso de inmunoglobulinas que se ofrecen en esta guía reflejan la base de la evidencia disponible. Por lo demás, en los casos en que ha sido posible, esta guía también menciona tratamientos alternativos, pues esta información forma parte de sus objetivos. Conviene advertir que tales alternativas terapéuticas no se acompañan de recomendaciones graduadas y que se exponen simplemente en orden alfabético, con objeto de no generar una percepción de jerarquización.

## **Gestión de la demanda de IgIV**

Puesto que el suministro de IgIV es limitado y cabe esperar que a medio plazo la demanda supere la provisión, resulta evidente que no sólo es necesario incrementar el suministro, sino también introducir un proceso de racionalización que garantice la consecución de un equilibrio adecuado entre la oferta y la demanda. En particular, es muy importante tener presente que, en los pacientes con inmunodeficiencias, la IgIV sigue constituyendo la única opción de tratamiento y que, en ciertos casos, puede salvarles la vida, por lo que nunca debe comprometerse su suministro para tales pacientes, ni siquiera en situaciones de desabastecimiento. También la población pediátrica debe constituir una prioridad terapéutica en este tipo de circunstancias. En definitiva, para lograr un uso óptimo de IgIV es indispensable contemplar un segundo factor: la priorización de las indicaciones. Así pues, en esta guía se ofrece una clasificación priorizada de las indicaciones de IgIV.

## **Antecedentes y métodos**

En el año 2007, el *Department of Health* (DH) del Reino Unido envió una carta abierta a los profesionales médicos en la que comunicaba la puesta en marcha del *Programa de gestión de la demanda de inmunoglobulinas*, la edición de la *Guía clínica nacional sobre uso de inmunoglobulinas* y –a

partir del año siguiente— la operatividad de la *Base de datos nacional sobre inmunoglobulinas*.

A fin de consensuar los objetivos y desarrollar de forma prospectiva los procesos que conducirían a la elaboración de esta guía, y teniendo siempre presente la necesidad de ofrecer directrices consensuadas para la prescripción de IgIV, se creó específicamente el *Guideline Development Group (Grupo de desarrollo de la guía [GDG])* (ver Apéndice 1). Dada la enorme magnitud de esta empresa y el escaso tiempo con el que se contaba, el GDG no estimó factible llevar a cabo una revisión bibliográfica sistemática en la que se valorase toda la evidencia sobre IgIV disponible en relación con cada indicación de tratamiento. Por el contrario, habida cuenta de la existencia de guías de alta calidad y que proporcionan recomendaciones basadas en la evidencia y derivadas de revisiones bibliográficas sistemáticas para las distintas especialidades y enfermedades, el GDG decidió que esta guía se basara en directrices sobre la administración de IgIV ya publicadas, complementándolas, en caso necesario, con las revisiones Cochrane que resultaran de interés.

### **Estrategia de búsqueda**

Se efectuó una búsqueda en una base de datos electrónica (PubMed) utilizando los términos «(*guidelin\** OR *statement* OR *recommendatio\**) AND (*intravenous* OR *IV*)

AND (*immunoglobuli\** OR *gammaglobuli\** OR *gamma-globuli\**)» con objeto de identificar los artículos publicados entre enero de 1999 y noviembre de 2006. También se llevó a cabo una búsqueda manual sobre la bibliografía de ciertos artículos publicados en revistas con el fin de localizar inclusiones adicionales y, asimismo, se consultaron los sitios web de sociedades médicas referidas en *abstracts*, en este caso con el objeto de identificar otras guías de interés o más recientes. Por último, se realizó una búsqueda electrónica en Internet (utilizando Google). Para valorar el interés de los artículos encontrados, se empleó una estrategia de jerarquización: primero se analizaban el título y el *abstract*, y después se revisaba el artículo publicado. Sólo se tuvieron en cuenta los artículos que ofrecían recomendaciones específicas para la administración de IgIV, mientras que los demás se descartaron, pues se consideró que no ofrecían una información de interés.

Para la elaboración de esta guía se tuvieron en cuenta las recomendaciones específicas sobre el uso de IgIV, incluyendo cualquier referencia al nivel y grado de evidencia, así como al sistema empleado para la determinación de estos parámetros. Sobre esta base se redactó el borrador de un documento sumario en el que se identificaron las indicaciones valoradas y se compararon las recomendaciones contenidas en cada directriz. Mediante una serie de conferencias telefónicas se revisaron las áreas de discrepancia entre las directrices y se llegó

a un consenso. Por último, se designaron cuatro miembros del GDG con el fin de que dirigieran los grupos de indicaciones predefinidos y se decidió que su opinión fuera irrevocable en situaciones de falta de certeza.

### **Niveles de evidencia y grados de recomendación**

En primer lugar, se elaboró un resumen de la evidencia presentada para cada indicación. Los miembros del GDG revisaron de forma independiente el documento resultante, examinaron las áreas de desacuerdo y llegaron a un consenso mediante conferencias telefónicas. Sobre esta base se redactó un documento sumario que se remitió al *Expert Working Group (Grupo de trabajo de expertos [GTE])* y a un pequeño número de expertos externos con objeto de que lo revisaran y aportasen sus opiniones. En el Apéndice 2 se exponen los datos de los miembros del GTE. La evidencia presentada en el documento sumario se valoró y graduó en función de la fuerza de la evidencia de apoyo en que se basa el sistema del *US Department of Health and Human Services Agency for Healthcare Policy and Research (AHPCR)* (ver Apéndice 3).

Dado que, en general, se cuenta con pocos ensayos aleatorizados sobre las indicaciones no aprobadas, muchas de las recomen-

daciones sobre las indicaciones de este tipo que se formulan en esta guía se basan únicamente en opiniones de expertos. Cuando la evidencia de una recomendación resultaba insuficiente, se optó por catalogarla arbitrariamente como «indicación gris» (*grey indication*). Además, en los casos en que existen tratamientos alternativos apropiados, se decidió incluir sugerencias que reflejasen la práctica clínica, aunque sin valorar la evidencia a su favor. En la Tabla 1 se resumen las definiciones de las recomendaciones incluidas en la guía clínica, mientras que en la Tabla 2 se exponen las definiciones de tratamiento a corto y a largo plazo.

### **Actualización de la guía de 2008**

Para asegurar una consulta generalizada, efectiva y transparente sobre el contenido de esta guía, el DH decidió formalizar el proceso de revisión en el año 2008. Los organismos solicitantes, que se registraron como «partes interesadas» (en el Apéndice 4 se ofrece la lista), aportaron comentarios sobre el documento. Posteriormente, el GTE revisó todos los comentarios, y los cambios considerados pertinentes se introdujeron en las directrices. Los comentarios de las partes interesadas y la respuesta del GTE se publicaron en [www.intravenousimmunoglobulin.org](http://www.intravenousimmunoglobulin.org) a mediados de mayo de 2008. El 30 de mayo de 2008, el DH publicó esta segunda versión de la guía sobre IgIV.

Tabla 1. Recomendaciones de la guía clínica

<b>SÍ</b>	Se recomienda la administración de inmunoglobulinas en todos los casos
<b>NO</b>	No se recomienda la administración de inmunoglobulinas
<b>SELECTIVO</b>	Se recomienda la administración de inmunoglobulinas para esta indicación en algunos casos. La selección puede relacionarse con la gravedad de la enfermedad o la probabilidad de respuesta

Tabla 2. Tratamiento a corto y a largo plazo

<b>A corto plazo</b>	Tratamiento a corto plazo, hace referencia a un solo ciclo de tratamiento, que puede incluir una serie de tres dosis únicas. Una dosis única se define como la dosificación apropiada para la indicación de la enfermedad (generalmente en g/kg), que puede fraccionarse y administrarse durante 1-5 días
<b>A largo plazo</b>	Tratamiento a medio o largo plazo, consta de uno o más ciclos de IgIV, tanto si los ciclos posteriores se pueden prever por el diagnóstico antes del inicio del tratamiento, como si se deciden después de la respuesta a un solo ciclo de prueba

### **Priorización de las recomendaciones de tratamiento**

En esta segunda edición de la guía realizada en 2008, se ha introducido, como parte de la gestión de la demanda de IgIV, una clasificación de las indicaciones de las inmunoglobulinas en función de su priorización. En concreto, en las recomendaciones de la guía se utiliza ahora un código cromático: el rojo hace referencia a una enfermedad para la que se considera que el tratamiento constituye la máxima prioridad –puesto que en ausencia de éste existe un riesgo vital–, mientras que el azul repre-

senta una enfermedad sobre la que se ha acumulado una base razonable de evidencia, pero para la que existen otras opciones de tratamiento, por lo que el uso de IgIV, en situaciones de desabastecimiento, tendría que reconsiderarse. Por su parte, el color gris hace referencia a aquellas indicaciones –las mencionadas «indicaciones grises»– para las que existe una base de evidencia débil, en general porque la enfermedad es rara; en estos casos, el tratamiento con IgIV debería considerarse en cada paciente de forma individual antes de que se tome la decisión de priorizarlo o no frente a otras demandas.

### **Procedimiento para la actualización de la guía**

Esta guía clínica se revisará y actualizará de forma regular y predefinida. El objetivo central del Programa de gestión de la demanda es asegurar una provisión adecuada de IgIV, de forma que ésta no se deniegue a los pacientes en los que proporcionaría un beneficio clínico. Dada la naturaleza singularmente amplia de esta guía, cabía esperar que la primera reedición fuera controvertida, especialmente al revisarla junto con el Programa de gestión de la demanda de inmunoglobulinas. Por consiguiente, la intención era revisar y actualizar este documento anualmente en los dos primeros años, y a partir de 2009, cada dos años.

### **Investigaciones futuras**

Un rasgo característico de esta guía es el predominio de recomendaciones de grado bajo y evidencia de nivel bajo en muchas indicaciones para las que se prescriben IgIV. Evidentemente, es necesario llevar a cabo nuevas investigaciones. En el Apéndice 5 se enumeran algunas cuestiones que se deberían tener en cuenta en estas futuras investigaciones.

### **Preparados de inmunoglobulinas e indicaciones aprobadas**

La inmunoglobulina es un preparado estéril de anticuerpos concentrados (inmuno-

globulinas) recuperados a partir de *pools* de plasma humano procedentes de donantes sanos. En la Tabla 3 se exponen los preparados de inmunoglobulinas aprobados actualmente en España (año 2012), tanto los de IgIV como los que se administran por vía subcutánea.

### **Recomendaciones para los farmacéuticos: ajuste de las dosis**

Para minimizar la cantidad de IgIV empleada en tratamientos en adultos, se recomienda redondear a la baja la dosis hasta el vial entero más próximo. En pacientes pediátricos, cuando la dosis sea menor de un vial, debería redondearse al alta hasta el vial entero de tamaño más apropiado.

#### **Recomendación**

En un esfuerzo para ahorrar volúmenes de fármaco, se recomienda a los farmacéuticos y prescriptores que, en pacientes adultos, «redondeen a la baja» la dosis hasta el vial entero más próximo.

La dosis inmunomoduladora estándar para adultos (establecida de forma empírica) es de 2 g/kg, aunque en la práctica se usan distintos regímenes, tanto para prevenir las complicaciones como por la comodidad del paciente; además, las dosis se pueden reducir en algunas patologías y en poblacio-

Tabla 3. Preparados de inmunoglobulinas aprobados en España (año 2012)

Especialidad Farmacéutica	Laboratorio fabricante/fecha última revisión de FT	Velocidad inicial <sup>a</sup> -máxima <sup>b</sup> (ml/kg/h)	Purificación	Aditivos	Presentación
Flebogamma®	Instituto Grifols, S.A./julio 2009	0,6-2,4	PEG, CII, pasteurización	D-sorbitol	Solución 5% 0,5, 2,5, 5, 10 g
Flebogamma® DIF	Instituto Grifols, S.A./setiembre 2012	100 mg/ml: 0,6-4,8 50 mg/ml: 0,6-6	PEG, CII, pasteurización, solvente/detergente, nanofiltración	D-sorbitol	Solución 10% 100 mg/ml: 5, 10, 20 g  Solución 5% 50 mg/ml: 0,5, 2,5, 5, 10, 20 g
Gammagard® S/D	Baxter, S.L./mayo 2010	0,5-4	CII, diafiltración, solvente/detergente	Albúmina, glucosa, glicina, Na Cl	Liofilizado 0,5, 2,5, 5, 10 g
Hizentra®	CSL Behring GmbH/mayo 2012	15-25 ml/h por punto de infusión (máximo 4 puntos de infusión, máximo 50 ml/h para todas la infusiones combinadas). Si la dosis > 25 ml, dividir la dosis en distintos puntos de infusión	CII, pH 4,8, nanofiltración	L-prolina, polisorbato 80	Solución 20% 1, 2, 3, 4 g
Intratect®	Biotest Medical, S.L.U./mayo 2010	1,4-1,9	CII, ultra y diafiltración, nanofiltración, solvente/detergente	Glicina	Solución 5% 1, 2,5, 5, 10 g
Kiovig® S/D	Baxter, S.L./enero 2011	0,5-6	CII, diafiltración, pH 4,25, solvente/detergente	Glicina	Solución 10% 1, 2,5, 5, 10, 20 g
Octagamocta®	Octapharma, S.A./agosto 2012	100 mg/ml: 0,6-7,2 50 mg/ml: 1-5	CII, diafiltración, pH 4, solvente/detergente	Maltosa, octoxynol, TNBP	Solución 5% 2,5; 5; 10; 25 g  Solución 10% 2, 5, 10, 20 g

continúa ➡

➡ continuación					
Especialidad Farmacéutica	Laboratorio fabricante/fecha última revisión de FT	Velocidad inicial <sup>a</sup> -máxima <sup>b</sup> (ml/kg/h)	Purificación	Aditivos	Presentación
Privigen®	CSL Behring, GmbH/agosto 2011	0,3-4,8	CII, pH 4,8, nanofiltración	L-prolina	Solución 10% 5, 10, 20 g
Vivaglobin®	CSL Behring, GmbH/diciembre 2011	≤ 20 ml/h por punto de infusión (máximo 3 mg/kg/min = 1,13 mg/kg/h para todas las infusiones combinadas). Si la dosis es > 15 ml, dividir la dosis en distintos puntos de infusión (adultos: máximo 6 puntos; niños < 45 kg: máximo 3; ≥ 65 años: máximo 4)	Precipitación con etanol y alcohol/pH, ultra y diafiltración, nanofiltración, pasteurización, solvente/detergente	Glicina, Na Cl	Solución 16% 0,48, 1,6, 3,2 g

<sup>a</sup> 30 primeros minutos de la infusión.

<sup>b</sup> Si se tolera la velocidad inicial, se puede aumentar gradualmente la velocidad de infusión hasta llegar a la velocidad máxima.

CII: cromatografía de intercambio iónico; FT: ficha técnica; PEG: polietilenglicol; TNBP: éter tri-n-butilfosfato.

nes pediátricas. A menudo, la dosis de 2 g/kg se administra de forma fraccionada en cinco infusiones de 0,4 g/kg al día, aunque algunos clínicos prefieren administrarla en dos dosis de 1 g/kg al día. En general, la infusión durante dos días no se asocia a más reacciones adversas que la infusión durante cinco días. Además, mediante la pauta de dosificación durante dos días se puede prevenir un deterioro rápido en pacientes con procesos agudos y minimizar los efectos de la interrupción del tratamiento en los que presentan trastornos crónicos. En cuanto a

la dosis de sustitución para los pacientes con inmunodeficiencias, es distinta de la dosis inmunomoduladora, y además debe ajustarse según las características de cada paciente. En general, esta guía no ofrece recomendaciones específicas de dosificación.

## Pacientes crónicos

Aunque el principio activo en las IgIV –es decir, las inmunoglobulinas purificadas– es el mismo en las distintas marcas comer-



ciales, existen diferencias considerables en los procesos de fabricación empleados, lo que implica que los preparados específicos existentes no siempre pueden intercambiarse.

Inclusive los tampones, estabilizadores y diluyentes empleados presentan diferencias, que también pueden dar lugar a efectos distintos en cada paciente. Por razones de seguridad, se recomienda la política de mantener la misma marca comercial de IgIV durante el tratamiento a largo plazo.

Todos los pacientes que reciben IgIV a largo plazo deberían someterse a un control anual en el que se reevalúe la gravedad de

su patología y se establezca la mejor opción de tratamiento. Esta revisión debería entenderse como un aspecto de la práctica clínica habitual.

### **Recomendación**

Los farmacéuticos y prescriptores seguirán la política de mantener la misma marca comercial para los pacientes que reciban IgIV a largo plazo.

En línea con las normas de buena práctica clínica, todos los pacientes deben someterse a una revisión anual en la que se evalúe la eficacia del tratamiento.



## TABLAS RESUMEN

<b>Resumen de recomendaciones</b>				
Patología	¿Recomendado?		Grado de recomendación/ Nivel de evidencia	Alternativas
	Corto plazo	Largo plazo		
<b>Inmunología</b>				
Inmunodeficiencias primarias	SELECTIVO	SÍ	B, IIb	Ninguna
Déficit de producción de anticuerpos específicos	NO	SELECTIVO	C, III	Antibióticos (tratamiento y profilaxis), higiene meticulosa
Enfermedad de Kawasaki	SÍ	NO	A, Ia	Ninguna
<b>Hematología</b>				
Anemia hemolítica autoinmune	SELECTIVO	NO	C, III	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, rituximab, esplenectomía
Aplasia eritrocitaria adquirida provocada por parvovirus B19	SELECTIVO	NO	C, III	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores
Enfermedad hemolítica fetal y neonatal (ictericia hemolítica isoimmune en neonatos)	SELECTIVO	NO	C, III	Fototerapia
Hemofilia autoinmune (adquirida)	SELECTIVO	NO	C, III	Corticosteroides, FEIBA, otros agentes inmunosupresores, factor VIIa recombinante, rituximab
Linfocitosis hemofagocítica/síndrome hemofagocítico	SELECTIVO	NO	C, III	Corticosteroides + inmunomodulación + agentes antimicrobianos
continúa ➔				

➡ Hematología continuación

Patología	¿Recomendado?		Grado de recomendación/ Nivel de evidencia	Alternativas
	Corto plazo	Largo plazo		
Púrpura postransfusional	SELECTIVO	NO	C, III	Corticosteroides, plasmaféresis
Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos	SELECTIVO	NO	A, Ia	Anti-D(Rh <sub>0</sub> ), corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, rituximab, esplenectomía
Púrpura trombocitopénica idiopática pediátrica (< 16 años)	SELECTIVO	NO	A, Ib	Anti-D(Rh <sub>0</sub> ), corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, rituximab
Síndrome de Evans	SELECTIVO	NO	C, III	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores
Trombocitopenia aloinmune: terapia fetal (tratamiento a la madre)	SÍ	NO	C, III	Corticosteroides
Trombocitopenia aloinmune: tratamiento para neonatos	SELECTIVO	NO	C, III	Plaquetas HPA-1a negativas y HPA-5b negativas o HPA-compatibles específicas
Trombocitopenia asociada a infección por VIH en adultos	SELECTIVO	NO	A, Ib	Anti-D(Rh <sub>0</sub> ), terapia antirretroviral individualizada
Trombocitopenia autoinmune (ver PTI)	SELECTIVO	NO	A, Ia	Ver PTI

continúa ➡

➡ continuación

Patología	¿Recomendado?		Grado de recomendación/ Nivel de evidencia	Alternativas
	Corto plazo	Largo plazo		
<b>Hemato-oncología</b>				
Concentraciones séricas de IgG bajas tras TCMH debido a neoplasia	SÍ	SELECTIVO	B, IIb	Ninguna
Leucemia linfocítica crónica	NO	SELECTIVO	A, Ib	Profilaxis con antibióticos
Linfocitosis hemofagocítica/ síndrome hemofagocítico	SELECTIVO	NO	C, III	Corticosteroides + inmunomodulación + agentes antimicrobianos
Mieloma múltiple	NO	SELECTIVO	A, Ib	Antibióticos (tratamiento/profilaxis), inmunización
<b>Neurología</b>				
Dermatomiositis	SELECTIVO	SELECTIVO	B, IIa	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis
Miastenia gravis	SELECTIVO	SELECTIVO	B, Ia	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis
Neuropatía desmielinizante asociada a paraproteínas (IgG o IgA)	SELECTIVO	SELECTIVO	A, Ia	Corticosteroides, plasmaféresis
Neuropatía desmielinizante asociada a paraproteínas (IgM)	NO	SELECTIVO	A, Ib	Corticosteroides, plasmaféresis

continúa ➡

➡ Neurología continuación				
Patología	¿Recomendado?		Grado de recomendación/ Nivel de evidencia	Alternativas
	Corto plazo	Largo plazo		
Neuropatía motora multifocal	SELECTIVO	SELECTIVO	A, Ia	No hay alternativas demostradas
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	SELECTIVO	SELECTIVO	A, Ia	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis
Síndrome de Guillain-Barré	SELECTIVO	NO	A, Ia	Plasmaféresis
Síndrome de la persona rígida	NO	SELECTIVO	A, Ib	Corticosteroides, plasmaféresis, tratamiento sintomático
Síndrome de Rasmussen	NO	SELECTIVO	B, IIb	Tratamiento antiepiléptico combinado
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	SELECTIVO	SELECTIVO	A, Ib	3,4-DAP ± piridostigmina, otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis
Dermatología				
Dermatomiositis	SELECTIVO	SELECTIVO	B, IIa	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis
Enfermedades inmunoampollosas	SELECTIVO	SELECTIVO	C, III	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson	SÍ	SELECTIVO	B, IIa	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores
				continúa ➡

➡ continuación				
Patología	¿Recomendado?		Grado de recomendación/ Nivel de evidencia	Alternativas
	Corto plazo	Largo plazo		
<b>Pediatría</b>				
Enfermedad de Kawasaki	SÍ	NO	A, Ia	Ninguna
Enfermedad hemolítica fetal y neonatal (ictericia hemolítica neonatal isoimmune )	SELECTIVO	NO	C, III	Fototerapia
Hidropesía fetal	SELECTIVO	NO	Ninguno, IV	Ninguna
Infección relacionada con toxinas en cuidados intensivos pediátricos	SELECTIVO	NO	C, III	Antibióticos
Púrpura trombocitopénica idiopática (< 16 años)	SELECTIVO	NO	A, Ia	Anti-D(Rh0), corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, rituximab
Trombocitopenia aloimmune: tratamiento para neonatos	SELECTIVO	NO	C, III	Plaquetas HPA-1a negativas y HPA-5b negativas o HPA-compatibles específicas
<b>Reumatología pediátrica</b>				
Enfermedad de Kawasaki	SÍ	NO	A, Ia	Ninguna
Dermatomiositis juvenil	SELECTIVO	SELECTIVO	B, IIa	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis
continúa ➡				

➡ continuación				
Patología	¿Recomendado?		Grado de recomendación/ Nivel de evidencia	Alternativas
	Corto plazo	Largo plazo		
<b>Reumatología del adulto</b>				
Dermatomiositis	SELECTIVO	SELECTIVO	B, IIa	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis
<b>Enfermedades infecciosas</b>				
Colitis grave o recurrente por <i>Clostridium difficile</i>	SELECTIVO	NO	C, III	Antibióticos, colectomía
Enfermedad invasiva grave por estreptococos del grupo A	SELECTIVO	NO	B, Ib	Proteína C activada, antibióticos
Sepsis estafilocócica necrotizante (asociada a LPV)	SELECTIVO	NO	C, III	Proteína C activada, antibióticos
Síndrome de shock tóxico por estafilococos	SELECTIVO	NO	C, III	Antibióticos
<b>Trasplantes</b>				
Neumonitis postrasplante inducida por citomegalovirus	SÍ	NO	A, Ib	Ganciclovir

El rojo significa que la terapia recomendada se considera de la más alta prioridad debido a la amenaza vital que supone la ausencia de tratamiento. El azul indica una enfermedad para la cual existe una base de evidencia razonable pero para la que se dispone de otras opciones terapéuticas; el uso de inmunoglobulinas en estas indicaciones debería modificarse en períodos de desabastecimiento.

DAP: diaminopiridina; FEIBA: *factor eight inhibitor bypassing agent* (agentes con actividad de corrección del inhibidor del factor VIII); HPA: antígeno plaquetario humano; LPV: leucocidina de Panton-Valentine; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<b>Resumen de indicaciones grises</b>		
<b>Patología</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Alternativas</b>
<b>Inmunología</b>		
Déficit de anticuerpos secundario		Profilaxis con antibióticos
<b>Hematología</b>		
Anemia /pancitopenia aplásica por inmunoglobulina antilinfocítica o ciclosporina A	III	Inmunoglobulina antitimocítica
Aplasia eritrocitaria adquirida NO debida a parvovirus B19	III	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores
Enfermedad de von Willebrand adquirida	III	Corticosteroides, desmopresina, factor VIII/FvW, otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis
Hiperhemólisis postransfusional (generalmente en pacientes con drepanocitosis)	IV	Corticosteroides
Lupus eritematoso sistémico con inmunocitopenias secundarias	III	Según el tipo y la gravedad de la citopenia
Neutropenia autoinmune por agente inmunosupresor	III	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores
Profilaxis postexposición a infección viral si está contraindicada la inyección intramuscular o tratamiento de la infección viral si no se dispone de inmunoglobulinas hiperinmunes	IV	Ninguna
Síndrome urémico-hemolítico	III	Tratamiento de apoyo, plasmaféresis
<b>Hemato-oncología</b>		
Enfermedad de injerto contra huésped tras TMO o TCMH alogénicos	Ib	Agente(s) inmunosupresor(es)
Infección tras TMO o TCMH alogénicos	Ia	Antibióticos, ganciclovir
continúa ➡		

➡ Hemato-oncología continuación		
Patología	Nivel de evidencia	Alternativas
POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, cambios cutáneos)	III	TMO autólogo, radioterapia local, melfalán ± corticosteroides, cirugía
<b>Neurología</b>		
Disautonomía idiopática aguda	III	Plasmaféresis, tratamiento sintomático
Encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff	III	Corticosteroides, plasmaféresis
Encefalomielitis diseminada aguda	III	Corticosteroides, plasmaféresis
Encefalitis límbica no neoplásica asociada a anticuerpos anticanales de potasio	III	Corticosteroides, plasmaféresis
Epilepsia infantil refractaria al tratamiento	III	Tratamiento antiepiléptico combinado
Infarto cerebral con anticuerpos antifosfolípido	III	Anticoagulantes, terapia antiplaquetaria
Neuromiotonía	III	Corticosteroides con otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis, tratamiento sintomático
Neuropatía proximal diabética autoinmune	III	No hay alternativas terapéuticas probadas, pero podrían indicarse corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis
Neuropatía vasculítica por agentes inmunosupresores	III	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores
PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a infección estreptocócica en la edad pediátrica)	III	Ninguna establecida
POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, cambios cutáneos)	III	TMO autólogo, radioterapia local, melfalán ± corticosteroides, cirugía
continúa ➡		



➡ Neurología continuación		
Patología	Nivel de evidencia	Alternativas
Polimiositis	III	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis
Síndromes paraneoplásicos	III	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores
Vasculitis del sistema nervioso central	IIb	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores
Dermatología		
Dermatitis atópica/eccema	IIa	Corticosteroides tópicos, otros agentes inmunosupresores
Pioderma gangrenoso	III	Agente(s) inmunosupresor(es)
Urticaria	Ib	Antihistamínicos, corticosteroides, ciclosporina, antagonistas H <sub>2</sub> , antidepresivos tricíclicos
Pediatria		
Epilepsia infantil refractaria al tratamiento	III	Tratamiento antiepiléptico combinado
PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a infección estreptocócica en la edad pediátrica)		Ninguna establecida
Reumatología pediátrica		
Artritis idiopática juvenil sistémica	III	Agente(s) inmunosupresor(es)
Lupus eritematoso sistémico juvenil	III	Antipalúdicos, corticosteroides, otros agentes inmunosupresores
Otras vasculitis sistémicas	III	Agente(s) inmunosupresor(es)
Reumatología del adulto		
Lupus eritematoso sistémico	III	Agente(s) inmunosupresor(es)
Lupus eritematoso sistémico con inmunocitopenias secundarias	III	Según el tipo y la gravedad de la citopenia
continúa ➡		

➡ Reumatología del adulto continuación		
Patología	Nivel de evidencia	Alternativas
Polimiositis	III	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores, plasmaféresis
Síndrome antifosfolipídico catastrófico (tratamiento de apoyo)	III	Anticoagulantes, plasmaféresis
Vasculitis sistémicas y trastornos por ANCA	III	Agente(s) inmunosupresor(es)
Enfermedades infecciosas		
Profilaxis postexposición a infección viral en que las inyecciones intramusculares están contraindicadas o tratamiento de la infección viral cuando no se dispone de inmunoglobulinas específicas	IV	Ninguna
Trasplantes		
Trasplante con anticuerpos incompatibles	Ib	Ninguna
Tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos tras trasplante de órgano sólido	Ib	Corticosteroides, plasmaféresis, rituximab, anticuerpos antilinfocitos T citolíticos, globulina antitimocítica policlonal

Las indicaciones grises son aquellas que se basan en una evidencia débil, en muchos casos porque la patología es rara. El tratamiento con IgIV debería considerarse en cada caso particular, antes de tomar la decisión de priorizarlo o no frente a otras demandas.

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; IgIV: inmunoglobulinas intravenosas; TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas; TMO: trasplante de médula ósea.

## Indicaciones en las que el uso de IgIV no está recomendado

La prescripción de IgIV no está recomendada en las siguientes patologías, que se describen como «indicaciones negras» (*black indications*) en el *Plan de gestión de la demanda para el uso de inmunoglobulinas*.

Especialidad	Indicación
<b>Inmunología</b>	Inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH en niños
<b>Hemato-oncología</b>	Trasplante de médula ósea
<b>Neurología</b>	Adrenoleucodistrofia Enfermedad de Alzheimer Esclerosis lateral amiotrófica Esclerosis múltiple Miositis por cuerpos de inclusión Neuropatía asociada a enfermedad crítica Síndrome de fatiga crónica
<b>Reumatología</b>	Artritis reumatoide Miositis por cuerpos de inclusión
<b>Enfermedades infecciosas</b>	Sepsis en la unidad de cuidados intensivos no relacionada con toxinas específicas o <i>Clostridium difficile</i> Sepsis neonatal (prevención o tratamiento)
<b>Otras</b>	Asma Enfermedad de Graves oftálmica Fracaso de FIV Pérdida gestacional recurrente Uveítis autoinmune

FIV: fecundación in vitro; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## INMUNOLOGÍA

*(Actualizado en páginas 130-136)*

### Inmunodeficiencias primarias

#### *En ausencia de necesidad de trasplante de médula ósea*

Las inmunodeficiencias primarias incluyen tanto los déficits de anticuerpos como los déficits combinados de linfocitos T y B que dan lugar a una producción insuficiente de anticuerpos. Los pacientes en los que se demuestra un déficit significativo de anticuerpos y que experimentan infecciones recurrentes/graves/persistentes deben recibir una terapia sustitutiva con inmunoglobulinas.

En los pacientes con inmunodeficiencias humorales graves, la IgIV es indispensable para la supervivencia. En ensayos controlados y estudios retrospectivos se demuestra que la IgIV reduce la frecuencia e intensidad de las infecciones agudas y crónicas<sup>1-3</sup>. En niños, los análisis retrospectivos sugieren que el número y la gravedad de las complicaciones infecciosas se correlacionan inversamente con la dosis de IgIV<sup>3,4</sup>.

En los síndromes de hiper-IgM, dos series amplias han demostrado que los pacientes que reciben terapia con inmunoglobulinas por vía intramuscular experimentan un menor riesgo de meningitis y neumonía<sup>5,6</sup>. En pacientes con inmunodeficiencia variable común (IDVC), se demostró que la ad-

ministración de IgIV reduce sustancialmente la incidencia de enfermedades agudas y la necesidad de terapia con antibióticos en comparación con el período pretratamiento<sup>7</sup>. En otros estudios, se ha constatado una reducción de la incidencia de neumonía<sup>8</sup> y un retraso en la progresión de la neumo-patía<sup>9</sup>.

Los resultados de pequeños estudios abiertos e informes de casos sugieren que el uso de IgIV puede ser beneficioso en el síndrome de hiper-IgE<sup>10,11</sup>.

En relación con el síndrome de Wiskott-Aldrich, un pequeño estudio indica que la IgIV puede reducir el riesgo de infección y promover un aumento del recuento plaquetario<sup>12</sup>.

No existe ningún tratamiento alternativo al uso de inmunoglobulinas como componente central en el manejo de los déficits graves de anticuerpos. La administración de IgIV es adecuada en pacientes con concentraciones séricas de IgG reducidas, concentraciones bajas de IgA y/o IgM y antecedentes clínicos de infecciones bacterianas. Cuando resulte adecuado, y con objeto de justificar el empleo de IgIV, se debe demostrar la incapacidad para producir anticuerpos con normalidad tras una prueba de inmunización. La dosificación inicial debe ser de 0,4-0,6 g/kg/mes, con los reajustes necesarios para mantener la concentración de IgG mínima dentro del intervalo normal. Se puede mejorar la respuesta pulmonar manteniendo

do unas concentraciones mínimas de IgG más elevadas<sup>13</sup>. En algunos pacientes se pueden requerir dosis superiores de IgIV.

La administración subcutánea de inmunoglobulina es equivalente, desde un punto de vista terapéutico, a la terapia intravenosa (IV)<sup>14,15</sup>, por lo que puede considerarse como opción de primera línea. Puede utilizarse cuando el paciente tiene venas de difícil acceso, presenta reacciones adversas a los productos IV o prefiere dicha vía de administración.

Es posible que los pacientes con un déficit parcial de anticuerpos y síntomas entre leves y moderados no requieran una terapia regular con IgIV. A menudo, los pacientes con un déficit de las subclases IgA o IgG pueden ser tratados sin IgIV. Por su parte, los pacientes con una producción anómala de anticuerpos específicos e infecciones graves pueden beneficiarse del uso de IgIV, aunque a veces se consigue un control satisfactorio mediante la combinación de medidas preventivas y el tratamiento antibiótico adecuado.

### **Trasplante de células madre hematopoyéticas en las inmunodeficiencias primarias**

En los pacientes con inmunodeficiencias primarias, el antecedente de una infección preexistente reduce las probabilidades de éxito del trasplante de células madre hema-

topoyéticas (TCMH). En este grupo de alto riesgo, deben tomarse medidas de protección contra las infecciones inmediatamente después de que se establezca el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Este tratamiento debe incluir el empleo de IgIV. El tratamiento con IgIV debe mantenerse después del trasplante, hasta que se restablezca la normalidad en la producción de linfocitos B y/o de anticuerpos.

#### **Recomendación**

En los pacientes con un déficit grave de anticuerpos, las concentraciones mínimas de IgG deben mantenerse dentro del intervalo normal mediante la administración de IgIV como profilaxis contra las infecciones (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb).

En presencia de déficits específicos de anticuerpos, se recomienda la terapia con IgIV cuando fracasa el tratamiento antibiótico profiláctico y/o se desarrollan infecciones bacterianas graves o recurrentes (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

### **Concentraciones séricas de IgG bajas tras TCMH**

Los pacientes con linfocitos B no funcionales tras un TCMH por cáncer deben tratarse como si fueran agammaglobulinémicos<sup>16</sup>.

La terapia con IgIV puede ajustarse para mantener las concentraciones mínimas de IgG dentro del intervalo normal.

### **Recomendación**

En los pacientes con concentraciones séricas de IgG bajas tras TCMH, se recomienda IgIV (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb).

### **Concentraciones séricas de IgG bajas por ausencia de linfocitos B en timoma**

Los pacientes con ausencia de linfocitos B funcionales circulantes asociada a timoma benigno o maligno deben tratarse como si fueran agammaglobulinémicos, ya que las infecciones pueden suponer un riesgo vital. La dosis de IgIV debe ajustarse con el objeto de mantener las concentraciones de IgG mínimas dentro del intervalo normal.

### **Recomendación**

En los pacientes con ausencia de linfocitos B funcionales circulantes asociada a timoma benigno o maligno, se recomienda IgIV (recomendación de grado B, nivel de evidencia III).

## **Enfermedad de Kawasaki**

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de causa desconocida que afecta principalmente a niños pequeños. Los niños de origen japonés o coreano presentan un alto riesgo de desarrollarla.

Se cuenta con suficiente evidencia científica, procedente de metaanálisis y ensayos multicéntricos prospectivos, que avala la administración de IgIV en la enfermedad de Kawasaki. En un metaanálisis de ECA se apoyaba el uso de la administración de una dosis única de IgIV de 2 g/kg, ya que con esta pauta se conseguía reducir de forma significativa el desarrollo de alteraciones arteriales coronarias 30 días después del diagnóstico<sup>17</sup>. No se apreciaron diferencias entre los distintos productos de IgIV. En otro metaanálisis ( $n > 3.400$  pacientes), se demostró que mediante una única dosis alta de IgIV se obtenían mejores resultados que con otras pautas de IgIV en lo que respecta a la prevención de aneurismas coronarios<sup>18</sup>.

Los pacientes deben recibir esta única dosis de 2 g/kg tan pronto como se establezca el diagnóstico (5-10 días después de la aparición de la fiebre), junto con dosis altas de ácido acetilsalicílico. Los pacientes que no responden a esta primera dosis o que sufren una recaída en las 48 horas siguientes requieren una segunda dosis. Si tras ésta no se logra una respuesta, se recomienda proceder a la siguiente opción de tratamien-

to, que consiste en la administración IV de corticosteroides a dosis altas.

### **Recomendación**

En la enfermedad de Kawasaki, el tratamiento de elección es la administración de IgIV junto con ácido acetilsalicílico (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia).

### **Indicaciones grises**

No se dispone de la evidencia científica suficiente para efectuar recomendaciones en

relación con el uso de IgIV en algunas patologías que son raras o sobre las que se tiene un escaso conocimiento.

### ***Déficit de anticuerpos secundario tras farmacoterapia***

La hipogammaglobulinemia irreversible tras tratamiento farmacológico y otras patologías que son causa de déficit secundario de anticuerpos pueden tratarse con IgIV en los casos en que no responden a los antibióticos profilácticos y cursan con infecciones graves o recurrentes que generan un cuadro clínico complejo.

## HEMATOLOGÍA

### Anemia hemolítica autoinmune

Aunque hay numerosos informes de casos aislados sobre el beneficio que proporciona la IgIV en la anemia hemolítica autoinmune<sup>19-21</sup>, su uso sólo debe considerarse cuando los corticosteroides hayan fracasado como tratamiento de primera línea<sup>22</sup>. La IgIV puede administrarse –siempre en combinación con otras terapias– en pacientes con hemólisis clínicamente significativa y positiva para la prueba directa de antiglobulina, fracaso o contraindicación del tratamiento convencional, indicios de mejor respuesta con una concentración de hemoglobina pretratamiento en el intervalo de 6-7 g/dl y hepatoesplenomegalia. Otras opciones terapéuticas son los agentes inmunosupresores, el rituximab y la esplenectomía.

#### Recomendación

En los pacientes con anemia hemolítica autoinmune, sólo se recomienda IgIV cuando haya fracasado el tratamiento con corticosteroides (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

### Aplasia eritrocitaria adquirida

En un ensayo no controlado y en varios informes de casos se ha demostrado que el uso de IgIV puede ser útil en la aplasia eritrocitaria adquirida provocada por parvovirus

B19 en los casos en que no haya respuesta al tratamiento con corticosteroides<sup>23-29</sup>.

En concreto, la terapia con IgIV está justificada en los pacientes con infección por parvovirus B19 confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y sin otras causas de aplasia eritrocitaria persistente, con médula ósea compatible con aplasia eritrocitaria persistente, con un estado de inmunodeficiencia crónica (p. ej., por infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] o por neoplasia hematológica maligna) o bien con anemia clínicamente significativa o dependiente de transfusiones y en los que, además, no haya habido respuesta al tratamiento con corticosteroides. En los pacientes que sufren una primera recidiva, la administración de IgIV debe repetirse; sin embargo, frente a una segunda recidiva, es adecuado instaurar una terapia de mantenimiento.

La aplasia eritrocitaria y la infección por parvovirus B19 pueden provocar hidropesía fetal. Sin embargo, a veces no se dispone del tiempo suficiente para demostrar que éstas son las causas de tal alteración, incluso conociéndose que la madre está infectada por dicho virus. En estos niños, la administración de IgIV puede estar justificada.

#### Recomendación

En los pacientes con aplasia eritrocitaria provocada por parvovirus B19, se recomienda IgIV (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).



## Enfermedad hemolítica fetal y neonatal (ictericia hemolítica isoimmune en neonatos)

(Actualizado en página 139)

La enfermedad hemolítica fetal y neonatal (EHN) presenta una gravedad variable. El objetivo del tratamiento es prevenir la encefalopatía por bilirrubina, que causa ictericia nuclear (*kernicterus*) y tiene efectos muy perjudiciales. La ictericia nuclear comporta una mortalidad del 10% y una morbilidad a largo plazo del 70% (coreoatetosis, parálisis cerebral, deterioro de la audición)<sup>30</sup>.

En dos revisiones sistemáticas se demostró que la administración de IgIV reducía significativamente la necesidad de exanguinotransfusión en neonatos con EHN<sup>31,32</sup>. Sin embargo, dado que este procedimiento se asocia a morbimortalidad<sup>33</sup>, se justifica la administración de IgIV como una opción terapéutica en los pacientes con EHN e hiperbilirrubinemia progresiva (tal como se define en las guías correspondientes), incluso en los casos en los que se indica una fototerapia intensiva.

### Recomendación

En casos seleccionados de EHN con hiperbilirrubinemia progresiva puede recurrirse a la administración de IgIV (recomendación de grado B, nivel de evidencia III).

## Hemofilia adquirida

(Actualizado en página 137)

En varias series e informes de casos se ha encontrado evidencia de que los pacientes con anticuerpos contra los factores de la coagulación VIII o IX que no responden a la terapia inmunosupresora podrían beneficiarse de la administración de IgIV a dosis altas<sup>34-37</sup>. En concreto, el uso de IgIV –en combinación con otra terapia inmunosupresora y tratamiento sustitutivo con factor VIII o factor IX– puede resultar adecuado en los pacientes con hemorragias que representen un riesgo vital o que pongan en riesgo sus extremidades y que, además, no hayan respondido a otros tratamientos (corticosteroides y ciclofosfamida u otros fármacos inmunosupresores, agentes con actividad de corrección del inhibidor del factor VIII [*factor eight inhibitor bypassing activity*, FEIBA], factor VIIa recombinante, rituximab).

### Recomendación

En la hemofilia autoinmune, sólo se recomienda IgIV en los pacientes que presentan una hemorragia que representa un riesgo vital o pone en riesgo sus extremidades y que no hayan respondido a otros tratamientos (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## **Linfocitosis hemofagocítica/ síndrome hemofagocítico**

En varias series e informes de casos se ha demostrado que la administración de IgIV –en combinación con otros tratamientos (corticosteroides a dosis altas, terapias antivirales o inmunomoduladoras)– resulta beneficiosa para tratar el síndrome hemofagocítico (SHF) asociado a virus<sup>38-41</sup>. En concreto, se recomienda el uso de IgIV en los pacientes con linfocitosis hemofagocítica (LHH)/SHF como parte de la terapia de apoyo, que incluye profilaxis antibiótica y antifúngica, así como la adición de un agente antiviral si hay infección vírica persistente. En estos pacientes, la terapia de apoyo está indicada tanto como tratamiento inicial como de continuación<sup>42</sup>.

### **Recomendación**

En los pacientes con LHH/SHF agudo, se recomienda IgIV como parte de la terapia de apoyo (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## **Púrpura postransfusional**

En algunos informes de casos se ha observado que la terapia combinada de corticosteroides e IgIV proporciona un beneficio en la púrpura postransfusional<sup>43-48</sup>, pero no se han realizado ensayos controlados

al respecto. Pese a ello, debido al pronóstico potencialmente mortal de este cuadro clínico, a su excepcionalidad y a la falta de evidencia de cualquier otro tratamiento efectivo, la administración de IgIV constituye la terapia recomendada en los pacientes que presentan sangrado y descenso de plaquetas después de 2-14 días de realizada una transfusión (casi siempre se trata de mujeres caucásicas HPA-1a-negativas expuestas anteriormente a antígeno HPA-1a durante el embarazo o por transfusión). Entre los tratamientos alternativos se incluyen el uso de corticosteroides y el recambio plasmático.

### **Recomendación**

En los pacientes con púrpura postransfusional que presentan sangrado y descenso de plaquetas 2-14 días después de la transfusión, la terapia recomendada es la administración de IgIV (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## **Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)**

*(Actualizado en página 140)*

### **Pediátrica (< 16 años)**

La PTI en niños es un trastorno poco común y generalmente benigno que no requiere tratamiento, más allá de una expli-

cación y un asesoramiento detallados, pues en la mayoría de los casos no cursa con hemorragias graves. Alrededor del 80% de los niños con PTI se recuperan espontáneamente en un período de 6-8 semanas<sup>49</sup>. Durante la fase inicial, los niños no deberían recibir tratamiento, sino tan sólo ser sometidos a observación. En los casos en que se requiera, el tratamiento debe consistir en Ig anti-D(Rh<sub>0</sub>), corticosteroides orales o parenterales a dosis altas, o bien rituximab. El uso de IgIV debe reservarse para el tratamiento de urgencia de hemorragias graves y para los niños que se sometan a procedimientos con riesgo de sangrado.

### Recomendación

En niños con PTI, sólo se recomienda IgIV para el tratamiento de urgencia de hemorragias graves y para aquellos que se sometan a procedimientos con riesgo de sangrado (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib).

### En adultos

Está bien documentado el hecho de que, en los adultos con PTI, la administración de IgIV produce un incremento del número de plaquetas<sup>50-53</sup>. Además, en diversos ECA se ha demostrado que en estos pacientes se consiguen resultados clínicos superiores mediante la administración de

IgIV a dosis altas que con el uso de corticosteroides sistémicos<sup>50,53</sup>.

La administración de IgIV está recomendada en pacientes con hemorragia persistente o potencialmente mortal y un recuento plaquetario bajo, así como en aquellos en los que ni en el frotis de sangre periférica ni en los antecedentes se aprecia otra causa de trombocitopenia. Por otra parte, el uso de IgIV también está justificado en los pacientes con hemorragias que no responden al tratamiento con corticosteroides y/o Ig anti-D(Rh<sub>0</sub>) y cuando estas terapias son inadecuadas. Entre los posibles tratamientos alternativos se incluye el uso de Ig anti-D(Rh<sub>0</sub>), azatioprina, corticosteroides orales, ciclosporina y rituximab.

En pacientes adultos con PTI, la transfusión de plaquetas está indicada en situaciones de emergencia, debido a que produce una elevación más rápida del recuento plaquetario, aunque su beneficio es de corta duración. Por ello, en casos de menor urgencia pueden utilizarse IgIV, corticosteroides IV u otros agentes inmunosupresores IV (ciclofosfamida o vincristina). Como tratamiento de segunda línea (postesplenectomía) se incluye el uso de danazol, agentes inmunosupresores y alcaloides de la vinca.

No se han publicado ensayos en los que se haya comparado el uso de corticosteroides frente a la administración de IgIV en el embarazo<sup>49</sup>, por lo que se dispone de pocos datos que permitan diferenciar el tratamien-

to que deben recibir las mujeres embarazadas del que reciben otras pacientes<sup>54</sup>. En las mujeres con PTI embarazadas, los corticosteroides constituyen el tratamiento estándar, mientras que la administración de IgIV se justifica cuando se prevé que la terapia será prolongada, en las pacientes que no responden a los corticosteroides y cuando éstos son inadecuados.

### **Recomendación**

En los adultos con PTI grave y recuento de plaquetas bajo, el uso de IgIV constituye una modalidad de tratamiento importante y útil (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia).

## **Síndrome de Evans**

En algunas series e informes de casos se señala que la administración de IgIV es útil en el síndrome de Evans, principalmente como parte de la terapia inmunosupresora combinada con corticosteroides y fármacos citotóxicos, como ciclofosfamida<sup>22,55-63</sup>. Dado el carácter excepcional del síndrome de Evans, se justifica que en estos pacientes la IgIV se indique como parte de una terapia inmunosupresora combinada. Entre las alternativas terapéuticas se incluyen los corticosteroides y otros agentes inmunosupresores.

### **Recomendación**

Dado el carácter excepcional del síndrome de Evans, la IgIV puede administrarse como parte de una terapia inmunosupresora combinada, junto con corticosteroides y fármacos citotóxicos (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## **Trombocitopenia aloinmune**

### **Fetal**

La trombocitopenia aloinmune es un trastorno fetal grave que deriva de la incompatibilidad plaquetas-antígenos entre la madre y el feto y que se presenta en madres que ya han dado a luz a un niño con trombocitopenia aloinmune neonatal (TAIN). Como, por un lado, se ha demostrado que existe un riesgo significativo de muerte fetal tras la transfusión intrauterina de plaquetas<sup>64</sup> y, por otro, en una extensa serie de casos sobre la administración prenatal de IgIV<sup>65</sup>, así como en un análisis retrospectivo de datos de embarazos recopilados prospectivamente, se ha observado que la terapia con IgIV aumenta la tasa de nacidos vivos<sup>66</sup>, la administración de IgIV –sola o combinada con corticosteroides– se ha convertido en el tratamiento sistemático de primera línea en las embarazadas que presentan estos antecedentes.

## Neonatal

En algunas series de casos con base biológica fundamentada y en informes de casos aislados, se ha demostrado que el uso de IgIV en neonatos con trombocitopenia grave secundaria a TAIN es eficaz<sup>67-69</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que con esta terapia el incremento del recuento plaquetario se producirá con cierta lentitud, mientras que tras la administración de plaquetas seleccionadas HPA-1a y 5b-negativas, ocurrirá, en la mayoría de los pacientes, de forma inmediata. Si no se puede disponer con la suficiente rapidez de plaquetas HPA-1a y HPA-5b-negativas, está justificada la administración de plaquetas incompatibles, que también proporciona, en un porcentaje significativo de los pacientes, un beneficio inmediato<sup>70</sup>. La administración de IgIV, a una dosis inicial de 1 g/kg<sup>71</sup>, podría ser beneficiosa en neonatos que presentan este cuadro, aunque debe reservarse para los casos en los que no se dispone de plaquetas o éstas no resultan adecuadas.

### Recomendación

En la trombocitopenia aloinmune fetal, se recomienda IgIV como primera opción terapéutica (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

En la TAIN, sólo se recomienda IgIV en caso de que otros tratamientos fracasen, no estén disponibles o resulten inadecuados (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## Trombocitopenia asociada a infección por VIH en adultos

En un ensayo aleatorizado cruzado se demostró que todos los pacientes respondían a la terapia con IgIV<sup>72</sup>, y en un estudio no aleatorizado se observó una respuesta a dosis bajas de IgIV<sup>73</sup>. La IgIV puede utilizarse en los pacientes trombocitopénicos con sangrado significativo y déficit de Ig anti-D(Rh<sub>0</sub>) en los sujetos Rh(D)-positivos. Las opciones alternativas incluyen la administración de Ig anti-D(Rh<sub>0</sub>) y la terapia antirretroviral individualizada, pues en estos casos el uso de corticosteroides es controvertido.

### Recomendación

En los pacientes VIH-positivos con trombocitopenia y sangrado significativo en los que otros tratamientos hayan fracasado o no sean adecuados, el uso de IgIV constituye una opción terapéutica (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib).

## Trombocitopenia autoinmune

Véase «Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)».

## **Indicaciones grises**

No se dispone de la evidencia científica suficiente para efectuar recomendaciones en relación con el uso de IgIV en algunas patologías que son raras o sobre las que se tiene un escaso conocimiento.

### ***Anemia/pancitopenia aplásica***

La evidencia disponible sobre el uso de IgIV en la anemia aplásica procede de informes de casos y es contradictoria<sup>74,75</sup>. Los tratamientos de elección incluyen la administración de gammaglobulina antitimocítica/gammaglobulina antilinfocitaria y ciclosporina A.

### ***Aplasia eritrocitaria adquirida***

Los informes de casos en los que se ha utilizado IgIV en la aplasia eritrocitaria adquirida por causas distintas de la infección por parvovirus B19 no apoyan su administración en este contexto<sup>76-81</sup>. El tratamiento debería consistir en la administración de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores.

### ***Enfermedad de von Willebrand adquirida***

A pesar de que desde 1968 se han descrito 200 casos de enfermedad de von Willebrand

adquirida, no se dispone de estudios retrospectivos o prospectivos aleatorizados, ni tampoco de una estrategia de tratamiento que sea fiable y efectiva en la mayoría de los pacientes<sup>82</sup>.

### ***Hiperhemólisis postransfusional (generalmente en pacientes con drepanocitosis)***

La hiperhemólisis postransfusional es una forma atípica y grave de reacción transfusional hemolítica retardada en la que se destruyen tanto los eritrocitos autólogos como los del donante. Se ha informado que en este cuadro clínico –descrito principalmente, aunque no de forma exclusiva, en la drepanocitosis–, la administración combinada de IgIV y corticosteroides puede resultar beneficiosa<sup>83,84</sup>.

### ***Lupus eritematoso sistémico con inmunocitopenias secundarias***

Para las recomendaciones de tratamiento de las inmunocitopenias secundarias, véanse las recomendaciones para las citopenias pertinentes en esta sección (p. ej., para la anemia hemolítica autoinmune, véase la página 32; para el síndrome de Evans, véase la página 36 u otras secciones; para la trombocitopenia autoinmune, véase la página 37; para el síndrome antifosfolipídico catastrófico [SAFC], véase la página 64).

### ***Neutropenia autoinmune***

En varias series cortas de pacientes con neutropenia autoinmune tratados con IgIV se han observado respuestas clínicas<sup>19,85-87</sup>. Algunos informes de casos aislados también sugieren su utilidad en la neutropenia tras trasplante de médula ósea (TMO), que podría ser de naturaleza autoinmune<sup>56,47,88</sup>. No está claro si la administración de IgIV ofrece alguna ventaja respecto al tratamiento con corticosteroides u otros agentes inmunosupresores.

### ***Profilaxis postexposición a infección viral en que las inyecciones intramusculares están contraindicadas o tratamiento de la infección viral cuando no se dispone de inmunoglobulinas específicas***

En casos excepcionales, puede utilizarse IgIV –en vez de inmunoglobulina intramus-

cular– para la profilaxis postexposición frente a ciertos virus (p. ej., sarampión, varicela-zóster, tétanos), aunque esta elección sólo se justifica en los casos en que están contraindicadas las inyecciones intramusculares de inmunoglobulinas específicas (p. ej., por trombocitopenia grave o trastorno hemorrágico). Por otra parte, las IgIV pueden utilizarse para tratar infecciones virales cuando no se dispone de la inmunoglobulina específica apropiada.

### ***Síndrome hemolítico-urémico***

Diversos Informes y series de casos aportan evidencia contradictoria acerca de la utilidad de la administración de IgIV en el síndrome hemolítico-urémico<sup>83,84,89-93</sup>. En la mayoría de los casos (generalmente, enfermedad asociada a diarrea), el tratamiento de elección consiste en cuidados de apoyo. Por otra parte, se considera preferible el recambio plasmático a la administración de IgIV.



## HEMATO-ONCOLOGÍA

En esta guía se presupone el hecho de que el tratamiento preventivo antibacteriano, antiviral y antifúngico estándar se ajusta al tipo de quimioinmunoterapia que recibe cada paciente. En cuanto a la IgIV, no se dispone de evidencia convincente sobre la eficacia de su uso en la reducción de la frecuencia y la gravedad de las infecciones víricas o fúngicas en las situaciones clínicas que se abordan en esta sección.

### Concentraciones séricas de IgG bajas tras TCMH

Los pacientes con linfocitos B no funcionales tras un TCMH por cáncer deben tratarse como si fueran agammaglobulinémicos<sup>16</sup>. La terapia con IgIV puede ajustarse para mantener las concentraciones de IgG mínimas dentro del intervalo normal.

#### Recomendación

En los pacientes con concentraciones séricas de IgG bajas tras TCMH, se recomienda IgIV (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb).

### Leucemia linfocítica crónica

La administración de IgIV es probablemente beneficiosa en cuanto a la reducción del número

de infecciones bacterianas en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC). En la mayoría de los casos descritos, la IgIV se administró a pacientes con concentraciones séricas de IgG < 5 g/l con infecciones graves<sup>94-96</sup>.

La IgIV puede administrarse a pacientes con concentraciones de IgG reducidas y falta de respuesta a la inmunización en quienes la profilaxis antibiótica ha resultado ineficaz. Todos los pacientes deben someterse a una revisión al cabo de un año, de manera que en los casos en que no se haya conseguido disminuir el número de episodios infecciosos y los días de hospitalización, el tratamiento con IgIV deberá interrumpirse.

#### Recomendación

En los pacientes con LLC y concentraciones séricas de IgG bajas, es probable que la administración de IgIV resulte beneficiosa para reducir las infecciones, incluso cuando se realiza una profilaxis con un antibiótico adecuado según el tipo de infección y los microorganismos aislados con anterioridad (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib).

### Linfocitosis hemofagocítica/síndrome hemofagocítico

En varias series e informes de casos se ha demostrado que la administración de IgIV



–en combinación con otros tratamientos (corticosteroides a dosis altas, terapias antivirales o inmunomoduladoras)– resulta beneficiosa para tratar el síndrome hemofagocítico (SHF) asociado a virus<sup>38-41</sup>. En concreto, se recomienda el uso de IgIV en los pacientes con linfocitosis hemofagocítica (LHH)/SHF como parte de la terapia de apoyo, que incluye la profilaxis antibiótica y antifúngica, así como la adición de un agente antiviral si hay infección vírica persistente. En estos pacientes, la terapia de apoyo está indicada tanto como tratamiento inicial como de continuación<sup>61</sup>.

### Recomendación

En los pacientes con LHH/SHF agudo, se recomienda IgIV como parte de la terapia de soporte (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## Mieloma múltiple

En un ECA multicéntrico se observó que la administración de IgIV reducía las infecciones bacterianas graves en pacientes con mieloma múltiple en fase estacionaria, supresión de IgG e infecciones recurrentes<sup>97</sup>. Estos pacientes pueden recibir IgIV durante 6-12 meses. Las alternativas terapéuticas, reservadas para los casos en los que no se considera adecuado el uso de IgIV, incluyen el uso de antibióticos (profilácticos o terapéuticos) y la inmunización.

### Recomendación

En los pacientes con mieloma múltiple en fase estacionaria, la administración de IgIV es probablemente beneficiosa, aunque sólo en presencia de infecciones recurrentes (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib).

## Indicaciones grises

No se dispone de la evidencia científica suficiente para efectuar recomendaciones en relación con el uso de IgIV en algunas patologías que son raras o sobre las que se tiene un escaso conocimiento.

### *Enfermedad de injerto contra huésped tras TMO o TCMH alogénicos*

En un ensayo aleatorizado controlado con placebo en pacientes que recibieron médula de hermanos con HLA idéntico, no se observó que la administración de IgIV resultase beneficiosa en lo que respecta a la incidencia de infecciones, neumonía intersticial, enfermedad injerto contra huésped (EICH), mortalidad relacionada con el trasplante o supervivencia global, sino que, al contrario, se apreció un mayor riesgo de enfermedad venooclusiva grave<sup>98</sup>. Para prevenir la EICH debe administrarse terapia inmunosupresora.

### ***Infección tras TMO o TCMH alogénicos***

En dos amplios metaanálisis en los que se revisó la eficacia de la administración de IgIV para la prevención de infecciones tras TMO alogénico se llegó a conclusiones divergentes<sup>99,100</sup>. La mayoría de los ensayos revisados se habían llevado a cabo antes de que se dispusiera de tratamiento efectivo frente a citomegalovirus (CMV), y ninguno de ellos fue controlado con placebo. Las alternativas terapéuticas para prevenir o tratar las infecciones incluyen antibióticos y ganciclovir.

### ***Síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, cambios cutáneos)***

No se han efectuado ensayos controlados sobre el tratamiento de la neuropatía en el síndrome POEMS. No hay evidencia de que la IgIV, el recambio plasmático u otros agentes inmunosupresores sean eficaces en régimen de monoterapia<sup>101</sup>. La cirugía y la radioterapia local constituyen tratamientos posibles, aunque también pueden considerarse el uso de melfalán, con o sin corticosteroides, y el trasplante autólogo de médula ósea.

## NEUROLOGÍA

(Actualizado en página 143)

La eficacia de la IgIV en el tratamiento de pacientes con enfermedades neuromusculares mediadas por mecanismos autoinmunes específicos se ha demostrado en diversos ensayos clínicos controlados. Sin embargo, antes de seleccionar una terapia con IgIV en un paciente con alguna de estas patologías, se debe evaluar su coste y seguridad, y asimismo comparar su previsible beneficio con el que ofrecen otros tratamientos alternativos.

A menudo se prescribe IgIV a pesar de que el recambio plasmático puede tener una eficacia similar. Ello se debe a que las IgIV suelen contar con una mayor disponibilidad en la mayoría de los centros médicos y a que su administración no requiere la colocación de un catéter venoso permanente, mientras que el recambio plasmático no es tan accesible, requiere personal altamente cualificado para llevarse a cabo y en ciertos cuadros clínicos, como ocurre en el síndrome de Guillain-Barré (SGB) con afectación autonómica, puede provocar más efectos adversos. Sin embargo, si bien en el pasado el coste de ambas terapias era equivalente, en la actualidad el de las IgIV es notablemente más elevado.

## Dermatomiositis

(Actualizado en página 146)

En varios estudios, tanto controlados como abiertos, se ha demostrado que la administración de IgIV es efectiva en la dermatomiositis<sup>102-104</sup>. En una revisión sistemática Cochrane<sup>105</sup> se identificó un ECA en el que se habían utilizado IgIV para la enfermedad de inicio en la edad adulta y se consiguió una mejoría significativa de la fuerza durante un período de tres meses<sup>102</sup>. En esa misma revisión se identificó una serie de casos de pacientes con dermatomiositis juvenil refractaria en los que la terapia adyuvante con IgIV había producido una mejoría<sup>104</sup>. No se ha estudiado la administración de IgIV en el tratamiento a largo plazo (> 3 meses).

Las IgIV pueden utilizarse cuando otras opciones de tratamiento hayan fracasado o no sean adecuadas, y también en las formas agresivas de la enfermedad que requieran hospitalización y afecten a la musculatura respiratoria y bulbar. Los tratamientos alternativos incluyen los corticosteroides, otros agentes inmunosupresores y el recambio plasmático.

### Recomendación

En pacientes con dermatomiositis resistente al tratamiento o con enfermedad agresiva, la administración de IgIV es adecuada (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIa).

## Miastenia gravis

En un reciente estudio aleatorizado, ciego y controlado con placebo llevado a cabo en pacientes con debilidad progresiva, se demostró que la administración de 2 g/kg de IgIV producía una mejoría clínicamente significativa en la escala Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Score for Disease Severity en el día 14, y que esta mejoría se mantenía en el día 28<sup>106</sup>. En cuanto a las exacerbaciones de la miastenia gravis, en una revisión sistemática<sup>107</sup> de dos ensayos se llegó a la conclusión de que la IgIV producía un beneficio comparable al del recambio plasmático, aunque con una mejor tolerabilidad<sup>108,109</sup>; en cambio, en un tercer ensayo aleatorizado y controlado con placebo no se logró demostrar un efecto significativo después de seis semanas<sup>110</sup>. En estudios observacionales, se ha referido que la administración de IgIV parecía beneficiosa en las crisis miasténicas<sup>111</sup>, en la miastenia juvenil<sup>112</sup> y en la preparación de los pacientes miasténicos para cirugía<sup>113,114</sup>. En un ensayo aleatorizado, se observó que el efecto de la administración de 1 g/kg de IgIV no difería significativamente del obtenido con dosis de 2 g/kg<sup>115</sup>. En la revisión sistemática Cochrane se llegó a la conclusión de que no hay evidencia suficiente para determinar si la administración de IgIV es eficaz en la miastenia crónica<sup>107</sup>.

La IgIV está recomendada en los pacientes con miastenia gravis autoinmune asociada a crisis miasténicas cuando el tratamiento

con corticosteroides u otros agentes inmunosupresores ha fracasado o es inadecuado y cuando se requiera la hospitalización del enfermo a causa de la debilidad muscular. El recambio plasmático constituye un tratamiento alternativo.

### Recomendación

En la miastenia gravis, sólo se recomienda IgIV cuando el cuadro es lo suficientemente intenso como para requerir la hospitalización del paciente. El recambio plasmático constituye una alternativa terapéutica (recomendación de grado B, nivel de evidencia Ia).

## Neuropatía desmielinizante asociada a paraproteínas

### Neuropatía desmielinizante paraproteinémica asociada a IgG o IgA

Los pacientes que presentan «neuropatía similar a PDIC» (*CIDP-like neuropathy*) deben tratarse como si tuvieran polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)<sup>116</sup>.

En diversos ECA llevados a cabo rigurosamente en pacientes con PDIC, se demostró que las IgIV tenían un efecto superior al placebo en la mejoría de la discapacidad en el plazo de 2-6 semanas y que su efica-

cia era similar a la del recambio plasmático y la prednisolona<sup>117-121</sup>. En una revisión sistemática Cochrane no se encontraron diferencias significativas en los parámetros de eficacia entre las IgIV y el recambio plasmático, ni entre las IgIV y los corticosteroides<sup>122</sup>. Y en un amplio estudio reciente se demostró que la administración de IgIV purificadas por cromatografía era efectiva en el tratamiento de la PDIC, tanto a corto como a largo plazo<sup>123</sup>.

Los pacientes con «neuropatía similar a PDIC» pueden ser tratados con IgIV. Los ciclos repetidos deben ajustarse en función de las necesidades individuales. Los tratamientos alternativos incluyen el uso de corticosteroides y el recambio plasmático.

### **Recomendación**

En la «neuropatía similar a PDIC», se recomienda IgIV (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia), aunque la elección entre IgIV, corticosteroides o recambio plasmático debe evaluarse de forma individualizada.

### **Neuropatía desmielinizante paraproteinémica asociada a IgM**

Se cuenta con dos ensayos aleatorizados sobre IgIV en la neuropatía desmielinizante paraproteinémica asociada a IgM<sup>124</sup>. En ambos casos, se trató de ensayos cruzados en

los que la administración de IgIV se comparó con placebo. En el primero, dos de 11 pacientes presentaron incrementos significativos de la fuerza, y otro experimentó mejoría en la sensibilidad<sup>125</sup>. En el segundo ensayo se incluyó a 22 pacientes, y a las cuatro semanas se observó una mejoría en 10 pacientes del grupo IgIV y en cuatro del grupo control; además, la mejoría media de la discapacidad fue mayor en el grupo de tratamiento<sup>126</sup>. Conviene tener en cuenta que esta patología a menudo es leve y no siempre requiere tratamiento.

Puede considerarse la administración de IgIV en los pacientes que presentan una discapacidad significativa por neuropatía desmielinizante paraproteinémica asociada a IgM. Los corticosteroides y el recambio plasmático constituyen alternativas terapéuticas.

### **Recomendación**

En la neuropatía desmielinizante paraproteinémica asociada a IgM, la administración de IgIV sólo puede considerarse en los pacientes que presentan una discapacidad significativa (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib).

### **Neuropatía motora multifocal**

En varios ensayos clínicos cruzados, aleatorizados, doble ciego y controlados con

placebo se demostró que la administración de IgIV constituye un tratamiento eficaz en la neuropatía motora multifocal (NMM)<sup>127-131</sup>. En un estudio de seguimiento se comprobó que la administración de IgIV proporciona un beneficio a largo plazo en lo que respecta a fuerza muscular y discapacidad de las extremidades superiores<sup>132</sup>. La NMM no responde al recambio plasmático y podría exacerbarse tanto con éste como con corticosteroides. Actualmente se considera que la administración de IgIV es el tratamiento más seguro, pudiéndose combinar con otros agentes inmunosupresores, aunque no se ha demostrado la eficacia de éstos<sup>133,134</sup>. Si el tratamiento inicial resulta efectivo, para los ciclos posteriores podría plantearse un reajuste a la baja de la dosis, adaptándola a las necesidades individuales.

### **Recomendación**

En los pacientes con NMM que requieren tratamiento, se recomienda IgIV (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia).

## **Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica**

**(Actualizado en página 144)**

En diversos ECA llevados a cabo rigurosamente en pacientes con PDIC, se demostró que las IgIV tenían un efecto superior al

placebo en la mejoría de la discapacidad en el plazo de 2-6 semanas y que su eficacia era similar a la del recambio plasmático y la prednisolona<sup>117-121</sup>. En una revisión sistemática Cochrane no se encontraron diferencias significativas en los parámetros de eficacia entre las IgIV y el recambio plasmático, ni entre las IgIV y los corticosteroides<sup>122</sup>. Y en un amplio estudio reciente se demostró que la administración de IgIV purificadas por cromatografía era efectiva en el tratamiento de la PDIC, tanto a corto como a largo plazo<sup>123</sup>.

Los pacientes con diagnóstico probable o definitivo de PDIC según las International Peripheral Nerve Society Guidelines<sup>135</sup> pueden ser tratados con IgIV. Los ciclos repetidos deben ajustarse en función de las necesidades individuales. Los tratamientos alternativos incluyen el uso de corticosteroides y el recambio plasmático.

### **Recomendación**

En la PDIC, se recomienda IgIV (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia), aunque la elección entre IgIV, corticosteroides o recambio plasmático debe evaluarse de forma individualizada.

## Síndrome de Guillain-Barré

En una revisión sistemática Cochrane<sup>136</sup> de ECA se identificaron seis estudios en los que se había comparado la administración de IgIV con el recambio plasmático en el SGB. En un metaanálisis de cinco ensayos, con un total de 536 pacientes (la mayoría de ellos adultos) que eran incapaces de caminar sin ayuda y padecían el trastorno desde hacía menos de dos semanas, se demostró que la administración de IgIV tenía un efecto equivalente al del recambio plasmático, pero una mejor tolerabilidad. En cambio, la evidencia que apoya la administración de IgIV en niños con SGB es limitada.

### Recomendación

En el SGB con discapacidad significativa, se recomienda IgIV (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia), y el recambio plasmático constituye una alternativa. El tratamiento debe iniciarse cuanto antes, preferiblemente durante las dos primeras semanas.

## Síndrome de la persona rígida

En un ensayo aleatorizado cruzado se sugiere que las IgIV son probablemente beneficiosas en el síndrome de la persona rígida<sup>137</sup>. Puede considerarse la administración de IgIV cuando los corticosteroides, el re-

cambio plasmático y los tratamientos sintomáticos no hayan sido efectivos.

### Recomendación

En el síndrome de la persona rígida, se recomienda IgIV cuando hayan fracasado las demás opciones de tratamiento (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib).

## Síndrome de Rasmussen

Se dispone de informes alentadores sobre la administración de IgIV para el tratamiento del síndrome de Rasmussen<sup>138-140</sup>.

### Recomendación

En el síndrome de Rasmussen, la administración de IgIV puede considerarse cuando hayan fracasado todas las demás opciones de tratamiento (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb).

## Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

En una revisión sistemática Cochrane se encontró escasa evidencia procedente de ECA que demostrara que la 3,4-diaminopiridina o las IgIV mejoran la fuerza muscular o las



amplitudes de los potenciales de acción muscular compuestos en los pacientes con síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE)<sup>141</sup>. En un ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, la administración de IgIV produjo una mejoría clínica inicial<sup>142</sup>. En varios informes de casos y estudios no controlados se ha referido una respuesta similar y la ausencia de efectos adversos graves<sup>143-145</sup>. Entre los tratamientos iniciales se incluyen el uso de 3,4-diaminopiridina con o sin piridostigmina, los agentes inmunosupresores y el recambio plasmático.

Los candidatos a tratamiento con IgIV son los pacientes con debilidad acusada que no responden a la administración de anticolinesterasas y 3,4-diaminopiridina.

### **Recomendación**

En el SMLE, debe considerarse la administración de IgIV cuando otros tratamientos hayan fracasado o sean inadecuados (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib).

### **Indicaciones grises**

No se dispone de la evidencia científica suficiente para efectuar recomendaciones en relación con el uso de IgIV en algunas patologías que son raras o sobre las que se tiene un escaso conocimiento.

### ***Disautonomía idiopática aguda***

Aunque en algunas series e informes de casos se sugiere que la administración de IgIV podría ser beneficiosa en la disautonomía idiopática aguda<sup>146-149</sup>, no hay evidencia suficiente para hacer recomendaciones. En el abordaje de esta enfermedad es importante el tratamiento sintomático, que puede incluir el recambio plasmático.

### ***Encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff***

La encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff, una variante del SGB, se asocia a signos de la neurona motora superior y alteración de la conciencia. Una revisión Cochrane no identificó ningún ensayo prospectivo controlado sobre inmunoterapia, ni aleatorizado ni no aleatorizado<sup>150</sup>, pero se han publicado informes de casos en los que se emplearon IgIV<sup>151</sup>. Puede considerarse el uso de corticosteroides o el recambio plasmático.

### ***Encefalitis límbica no neoplásica asociada a anticuerpos anticanales de potasio***

No se cuenta con ECA sobre la encefalitis límbica no neoplásica asociada a anticuerpos anticanales de potasio, pero las series de casos publicadas sugieren que diversas intervenciones inmunomoduladoras, entre



ellas la administración de IgIV, el recambio plasmático y los corticosteroides, proporcionan resultados alentadores<sup>152,153</sup>.

### ***Encefalomiелitis diseminada aguda***

Se cuenta con alguna evidencia aislada que sugiere que la administración de IgIV podría proporcionar un beneficio en la encefalomiелitis diseminada aguda<sup>154</sup>, sobre todo en los pacientes que no hayan respondido a corticosteroides a dosis altas<sup>155</sup>.

### ***Epilepsia infantil refractaria al tratamiento***

La mayor parte de la evidencia disponible sobre el beneficio que proporcionan las IgIV en la epilepsia infantil refractaria al tratamiento (síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West, encefalopatía mioclónica temprana, síndrome de Landau-Kleffner) procede de series abiertas no controladas o de informes de casos<sup>156-159</sup>. En dos ensayos aleatorizados controlados con placebo realizados en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, se han comunicado resultados discrepantes<sup>160,161</sup>. Se cuenta con pocos estudios fiables en los que se demuestre un beneficio sustancial del tratamiento con IgIV en estos síndromes. Se considera que el tratamiento antiepiléptico combinado es adecuado.

### ***Infarto cerebral con anticuerpos antifosfolípido***

En informes aislados se refiere una mejoría después de la administración de IgIV<sup>18</sup>, pero los datos son insuficientes para hacer cualquier recomendación. Puede considerarse el uso de agentes anticoagulantes y la terapia antiplaquetaria.

### ***Neuromiotonía***

En un estudio de un solo caso se sugiere que la administración de IgIV puede ser beneficiosa en la neuromiotonía<sup>162</sup>. Entre los tratamientos recomendados se incluyen la carbamazepina, la lamotrigina, la fenitoína y el valproato sódico (solos o en combinación), los corticosteroides en combinación con otros agentes inmunosupresores y el recambio plasmático.

### ***Neuropatía proximal diabética autoinmune***

Este trastorno suele mejorar espontáneamente, de modo que es difícil juzgar los informes de mejoría de la fuerza y el funcionamiento referidos a la administración de IgIV<sup>163,164</sup>. No hay un tratamiento constatado para este trastorno, pero entre las opciones terapéuticas que se han probado se incluyen los corticosteroides, otros agentes inmunosupresores y el recambio plasmático.

**Neuropatía vasculítica**

En informes de casos individuales se ofrece información insuficiente para recomendar la administración de IgIV<sup>165-167</sup>. Los tratamientos alternativos incluyen corticosteroides y otros agentes inmunosupresores.

**Polimiositis**

No se dispone de ensayos controlados sobre la polimiositis<sup>168</sup>. Entre los tratamientos aceptados se incluyen los corticosteroides, otros agentes inmunosupresores y el recambio plasmático.

**Síndrome PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a infección estreptocócica en la edad pediátrica)**

En un único estudio, de casos y controles, se han constatado beneficios del recambio plasmático y la administración de IgIV (una sola dosis) en el síndrome PANDAS<sup>169</sup>. No hay tratamientos establecidos para esta patología.

**Síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, cambios cutáneos)**

No se han efectuado ensayos controlados sobre el tratamiento de la neuropatía en el

síndrome POEMS. No hay evidencia de que la IgIV, el recambio plasmático u otros agentes inmunosupresores sean eficaces en régimen de monoterapia<sup>101</sup>. La cirugía y la radioterapia local constituyen tratamientos posibles, aunque también pueden considerarse el uso de melfalán, con o sin corticosteroides, y el trasplante autólogo de médula ósea.

**Síndromes paraneoplásicos**

No se cuenta con ensayos aleatorizados sobre la encefalomielitis paraneoplásica, la encefalitis límbica, la degeneración cerebelosa, la neuropatía periférica ni el síndrome de opsoclonía-mioclónia, debido a la excepcionalidad de estas patologías. En informes de casos y algunas pequeñas series se aportan resultados contradictorios. Resulta imposible interpretar estos informes aislados, ya que los síndromes paraneoplásicos pueden estabilizarse o mejorar espontáneamente. Mediante la administración de IgIV se ha obtenido un beneficio escaso, quizás con la única excepción del síndrome de opsoclonía-mioclónia<sup>18</sup>.

**Vasculitis del sistema nervioso central (SNC)**

En algunos ECA a simple ciego se apoya la administración de IgIV en las manifestaciones no neurológicas de la vasculitis de pequeños vasos y en el lupus renal. Tam-

bién se ha hecho una recomendación, aunque no bien fundamentada, para utilizar IgIV en el síndrome de anticuerpos antifosfolípido. Sin embargo, en ausencia de datos fiables, no puede recomendarse el uso sistemático de IgIV para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas ais-

ladas de tales procesos<sup>170</sup>. En trastornos como la encefalopatía de Hashimoto y la arteritis de células gigantes, suele obtenerse respuesta a los tratamientos convencionales<sup>157</sup>. La terapia adecuada incluye corticosteroides y otros agentes inmunosupresores.

## DERMATOLOGÍA

### Dermatomiositis

En varios estudios, tanto controlados como abiertos, se ha demostrado que la administración de IgIV es efectiva en la dermatomiositis<sup>102-104</sup>. En una revisión sistemática Cochrane<sup>105</sup> se identificó un ECA en el que se habían utilizado IgIV para la enfermedad de inicio en la edad adulta y se consiguió una mejoría significativa de la fuerza durante un período de tres meses<sup>102</sup>. En esa misma revisión se identificó una serie de casos de pacientes con dermatomiositis juvenil refractaria en los que la terapia adyuvante con IgIV había producido una mejoría<sup>104</sup>. No se ha estudiado la administración de IgIV en el tratamiento a largo plazo (> 3 meses).

Las IgIV pueden utilizarse cuando otras opciones de tratamiento hayan fracasado o no sean adecuadas, y también en las formas agresivas de la enfermedad que requieran hospitalización y afecten a la musculatura respiratoria y bulbar. Los tratamientos alternativos incluyen los corticosteroides, otros agentes inmunosupresores y el recambio plasmático.

#### *Recomendación*

En pacientes con dermatomiositis resistente al tratamiento o con enfermedad agresiva, la administración de IgIV es adecuada (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIa).

### Enfermedades inmunoampollosas

Las enfermedades inmunoampollosas o inmunobullosas varían en cuanto a presentación clínica y tienen diferentes características histopatológicas e inmunológicas. Con frecuencia se asocian a una morbilidad importante, y algunas, si no se instaura un tratamiento, pueden ser mortales.

En ensayos abiertos no controlados realizados en pacientes con pénfigoide ampolloso se observó que la administración de IgIV, como tratamiento de último recurso, proporcionaba cierto beneficio<sup>171-174</sup>. También se ha comprobado que esta medida proporciona beneficio terapéutico en el pénfigo foliáceo<sup>175</sup> y el pénfigo vulgar<sup>176,177</sup>. Otras enfermedades vesiculares autoinmunes en las que se ha descrito un beneficio de la terapia con IgIV son la epidermólisis ampollosa adquirida y la enfermedad por IgA lineal<sup>178</sup>. Toda la información publicada procede de estudios prospectivos abiertos o de informes de casos. Es improbable que se lleven a cabo ensayos controlados en estas patologías raras. En pacientes con en-

fermedades graves de esta categoría, la terapia con IgIV puede considerarse cuando el uso de corticosteroides, el recambio plasmático y la administración de otros agentes inmunosupresores (micofenolato, ciclosporina y azatioprina) no sean efectivos o resulten inapropiados.

### **Recomendación**

Se considera que en los pacientes gravemente afectados, en los que la terapia combinada convencional con corticosteroides y agentes adyuvantes ha fracasado o es inadecuada, la administración de IgIV constituye un tratamiento efectivo (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## **Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson**

La necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson son trastornos potencialmente mortales. En informes de casos aislados y estudios multicéntricos prospectivos y retrospectivos se ha demostrado que la administración precoz de IgIV en dosis altas mejora el pronóstico y reduce la mortalidad de estas enfermedades<sup>179</sup>. Aunque existen informes contradictorios<sup>180</sup>, la mayor parte de la evidencia disponible apoya la administración de IgIV a dosis altas como intervención terapéutica precoz, debido al riesgo de mortalidad<sup>181</sup>. En los pacientes con

necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson, la administración de IgIV es adecuada cuando existen contraindicaciones para corticosteroides o agentes inmunosupresores y cuando la enfermedad representa un riesgo vital.

### **Recomendación**

En la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, se recomienda IgIV cuando otros tratamientos están contraindicados o la enfermedad representa un riesgo vital (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIa).

## **Indicaciones grises**

No se dispone de la evidencia científica suficiente para efectuar recomendaciones en relación con el uso de IgIV en algunas patologías que son raras o sobre las que se tiene un escaso conocimiento.

### ***Dermatitis atópica/eccema***

La administración de IgIV se ha probado en pequeños ensayos abiertos y no controlados realizados en pacientes con dermatitis atópica que no habían respondido a los regímenes terapéuticos convencionales<sup>182-184</sup>. Sólo en un ensayo aleatorizado, de pequeño tamaño ( $n = 10$ ) y con evaluado-

res ciegos, el uso sistemático de IgIV no demostró beneficios en pacientes con dermatitis atópica<sup>185</sup>. El uso de corticosteroides tópicos se considera un tratamiento adecuado.

En tres estudios pequeños en los que se utilizó IgIV en pacientes con eccema no se observó una efectividad destacable<sup>186-188</sup>. Sin embargo, algunos de los pacientes que participaron en tales ensayos eran resistentes no sólo a los tratamientos tópicos, sino también a los corticosteroides sistémicos y/o la azatioprina<sup>186,187</sup>. La administración de IgIV se asoció a hipertensión, hematuria e incremento transitorio de la creatinina sérica, así como a una reacción similar a la enfermedad del suero<sup>186</sup>.

En los pacientes con eccema atópico refractario al tratamiento convencional, se recomienda la ciclosporina como primera elección<sup>189</sup>, seguida de la azatioprina. En cuanto a los corticosteroides sistémicos, pese a emplearse con frecuencia en la práctica clínica, no se han evaluado adecuadamente en estudios controlados. En la información publicada no se apoya la administración de IgIV.

### ***Pioderma gangrenoso***

En la mayoría de los seis casos descritos, los pacientes recibieron IgIV a dosis altas como tratamiento adyuvante, consiguiéndose una respuesta favorable que se man-

tuvo durante varias semanas a pesar de que con otros tratamientos se había fracasado<sup>190-195</sup>. En los casos de hipogammaglobulinemia también se ha referido una mejoría gracias a la terapia de sustitución con IgIV<sup>196,197</sup>. El tratamiento con IgIV puede considerarse adecuado en casos seleccionados de pioderma gangrenoso grave que no hayan respondido a todos los demás tratamientos, en especial cuando exista compromiso de órganos o estructuras vitales y en los pacientes en los que estén contraindicados los inmunosupresores.

### ***Urticaria***

La urticaria afecta a una quinta parte de la población en algún momento de su vida. Tanto la urticaria aguda como la crónica están causadas por la liberación de histamina por parte de los mastocitos. Una tercera parte de los pacientes con urticaria crónica (de más de seis semanas de duración) podrían tener una enfermedad autoinmune<sup>198-200</sup>.

En un informe sobre cinco pacientes que presentaban urticaria crónica como primer signo de IDVC, se observó que mediante la administración de IgIV se conseguía una mejoría sintomática<sup>201</sup>. Por otro lado, se ha comunicado que, de un total de 10 pacientes con urticaria crónica autoinmune grave que apenas habían respondido al tratamiento convencional y que recibieron IgIV a dosis de 0,4 g/kg/día durante cinco días, en nueve se obtuvo un beneficio clínico: en tres, re-

misiones completas prolongadas (tres años de seguimiento); en dos, remisiones completas transitorias, y en cuatro, una mejoría sintomática<sup>202</sup>. Sin embargo, en otro informe sobre tres pacientes con urticaria crónica grave no se registró un beneficio similar<sup>203</sup>. En un informe de un solo caso, mediante el tratamiento con dosis bajas de IgIV se observó una mejoría en un paciente con urticaria negativo en la prueba del suero autólogo<sup>204</sup>. En un ensayo abierto so-

bre urticaria por presión retardada, una tercera parte de los pacientes reclutados alcanzaron la remisión, otra tercera parte experimentaron un cierto beneficio y el resto no respondieron<sup>205</sup>. Los datos actuales son insuficientes para recomendar la administración sistemática de IgIV en pacientes con urticaria. Entre los tratamientos recomendados se incluyen los antihistamínicos, los antagonistas H<sub>2</sub>, los antidepresivos tricíclicos, los corticosteroides y la ciclosporina.

## PEDIATRÍA

### Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de causa desconocida que afecta principalmente a niños pequeños. Los niños de origen japonés o coreano presentan un alto riesgo de desarrollarla.

Se cuenta con suficiente evidencia científica, procedente de metaanálisis y ensayos multicéntricos prospectivos, que avala la administración de IgIV en la enfermedad de Kawasaki. En un metaanálisis de ECA se apoyaba el uso de la administración de una dosis única de IgIV de 2 g/kg, ya que con esta pauta se conseguía reducir de forma significativa el desarrollo de alteraciones arteriales coronarias 30 días después del diagnóstico<sup>17</sup>. No se apreciaron diferencias entre los distintos productos de IgIV. En otro metaanálisis ( $n > 3.400$  pacientes), se demostró que mediante una única dosis alta de IgIV se obtenían mejores resultados que con otras pautas de IgIV en lo que respecta a la prevención de aneurismas coronarios<sup>18</sup>.

Los pacientes deben recibir esta única dosis de 2 g/kg tan pronto como se establezca el diagnóstico (5-10 días después de la aparición de la fiebre), junto con dosis altas de ácido acetilsalicílico. Los pacientes que no responden a esta primera dosis o que sufren una recaída en las 48 horas siguientes requieren una segunda dosis. Si tras ésta

no se logra una respuesta, se recomienda proceder a la siguiente opción de tratamiento, que consiste en la administración IV de corticosteroides a dosis altas.

#### Recomendación

En la enfermedad de Kawasaki, el tratamiento de elección es la administración de IgIV junto con ácido acetilsalicílico (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia).

### Enfermedad hemolítica fetal y neonatal (ictericia hemolítica isoimmune en neonatos)

La EHN presenta una gravedad variable. El objetivo del tratamiento es prevenir la encefalopatía por bilirrubina, que causa ictericia nuclear (*kernicterus*) y tiene efectos muy perjudiciales. La ictericia nuclear comporta una mortalidad del 10% y una morbilidad a largo plazo del 70% (coreoatetosis, parálisis cerebral, deterioro de la audición)<sup>30</sup>.

En dos revisiones sistemáticas se demostró que la administración de IgIV reducía significativamente la necesidad de exanguinotransfusión en neonatos con EHN<sup>31,32</sup>. Sin embargo, dado que este procedimiento se asocia a morbimortalidad<sup>33</sup>, se justifica la administración de IgIV como una opción terapéutica en los pacientes con EHN e hi-



perbilirrubinemia progresiva (tal como se define en las guías correspondientes), incluso en los casos en los que se indica una fototerapia intensiva.

### **Recomendación**

En casos seleccionados de EHN con hiperbilirrubinemia progresiva puede recurrirse a la administración de IgIV (recomendación de grado B, nivel de evidencia III).

## **Hidropesía fetal**

La hidropesía fetal puede ser causada por una aplasia eritrocitaria. Los estudios en adultos indican que la administración de IgIV puede ser útil en la aplasia eritrocitaria adquirida secundaria a infección por parvovirus B19<sup>23-29</sup>. Sin embargo, en la práctica, a veces no se dispone del tiempo suficiente para demostrar que ésta es la causa de una hidropesía fetal, incluso conociéndose que la madre es portadora de este virus. Por ello, teniendo en cuenta la necesidad de instaurar un tratamiento urgente, pueden utilizarse IgIV en caso de hidropesía fetal presuntamente relacionada con infección por parvovirus B19.

### **Recomendación**

En los pacientes con hidropesía fetal presuntamente relacionada con infección por parvovirus B19, se recomienda IgIV (recomendación de grado D, nivel de evidencia IV). (Nota: La recomendación de grado D implica que al menos existe evidencia moderada de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios que genera superan a los beneficios.)

## **Infección relacionada con toxinas en cuidados intensivos pediátricos**

Aunque las infecciones por toxinas son relativamente infrecuentes en los niños, comportan una cierta mortalidad. Se dispone de escasos datos específicos para las poblaciones pediátricas<sup>206</sup>, pero los estudios experimentales indican que la administración de IgIV puede neutralizar toxinas de superantígenos y opsonizar bacterias que no se erradican de forma adecuada mediante la terapia antibiótica o la cirugía solas<sup>207-209</sup>. Los estudios en adultos sugieren que la administración de IgIV puede ser útil en pacientes con infecciones relacionadas con toxinas cuando ya se hayan ensayado otras opciones de tratamiento<sup>18,210-215</sup>. Puede considerarse la administración de IgIV en niños con infecciones graves relacionadas con toxinas que no mejoren con el tratamiento estándar óptimo. La proteína C activada

no constituye una alternativa adecuada en niños.

### **Recomendación**

En niños con infecciones graves relacionadas con toxinas que no mejoran con el tratamiento estándar óptimo, se recomienda IgIV (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## **Púrpura trombocitopenica idiopática (< 16 años)**

La PTI en niños es un trastorno poco común y generalmente benigno que no requiere tratamiento, más allá de una explicación y un asesoramiento detallados, pues en la mayoría de los casos no cursa con hemorragias graves. Alrededor del 80% de los niños con PTI se recuperan espontáneamente en un período de 6-8 semanas<sup>49</sup>. Durante la fase inicial, los niños no deberían recibir tratamiento, sino tan sólo ser sometidos a observación. En los casos en que se requiera, el tratamiento debe consistir en Ig anti-D(Rh<sub>0</sub>), corticosteroides orales o parenterales a dosis altas, o bien rituximab. El uso de IgIV debe reservarse para el tratamiento de urgencia de hemorragias graves y para los niños que se sometan a procedimientos con riesgo de sangrado.

### **Recomendación**

En niños con PTI, sólo se recomienda IgIV para el tratamiento de urgencia de hemorragias graves y para aquellos que se sometan a procedimientos con riesgo de sangrado (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib).

## **Reumatología pediátrica**

### **Enfermedad de Kawasaki**

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de causa desconocida que afecta principalmente a niños pequeños. Los niños de origen japonés o coreano presentan un alto riesgo de desarrollarla.

Se cuenta con suficiente evidencia científica, procedente de metaanálisis y ensayos multicéntricos prospectivos, que avala la administración de IgIV en la enfermedad de Kawasaki. En un metaanálisis de ECA se apoyaba el uso de la administración de una dosis única de IgIV de 2 g/kg, ya que con esta pauta se conseguía reducir de forma significativa el desarrollo de alteraciones arteriales coronarias 30 días después del diagnóstico<sup>17</sup>. No se apreciaron diferencias entre los distintos productos de IgIV. En otro metaanálisis ( $n > 3.400$  pacientes), se demostró que mediante una única dosis alta de IgIV se obtenían mejores resultados que con otras pautas de IgIV en lo que res-

pecta a la prevención de aneurismas coronarios<sup>18</sup>.

Los pacientes deben recibir esta única dosis de 2 g/kg tan pronto como se establezca el diagnóstico (5-10 días después de la aparición de la fiebre), junto con dosis altas de ácido acetilsalicílico. Los pacientes que no responden a esta primera dosis o que sufren una recaída en las 48 horas siguientes requieren una segunda dosis. Si tras ésta no se logra una respuesta, se recomienda proceder a la siguiente opción de tratamiento, que consiste en la administración IV de corticosteroides a dosis altas.

### Recomendación

En la enfermedad de Kawasaki, el tratamiento de elección es la administración de IgIV junto con ácido acetilsalicílico (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia).

### Dermatomiositis juvenil

Se cuenta con diversos estudios de casos que aportan evidencia sobre la eficacia de la administración de IgIV en la práctica pediátrica<sup>103,216-220</sup> y que han sido objeto de análisis en una revisión minuciosa<sup>221</sup>. En todos los casos en los que se utilizó IgIV en las fases iniciales de la patología, los pacientes notificaron una mejoría en la fuerza muscular y en las alteraciones cutáneas. Los

tratamientos alternativos incluyen el uso de corticosteroides, otros agentes inmunosupresores y recambio plasmático.

### Recomendación

En pacientes con dermatomiositis resistente al tratamiento o con enfermedad agresiva, la administración de IgIV es adecuada (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIa).

### Trombocitopenia aloinmune

En algunas series de casos con base biológica fundamentada y en informes de casos aislados, se ha demostrado que el uso de IgIV en neonatos con trombocitopenia grave secundaria a TAIN es eficaz<sup>67-69</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que con esta terapia el incremento del recuento plaquetario se producirá con cierta lentitud, mientras que tras la administración de plaquetas seleccionadas HPA-1a y 5b-negativas, ocurrirá, en la mayoría de los pacientes, de forma inmediata. Si no se puede disponer con la suficiente rapidez de plaquetas HPA-1a y HPA-5b-negativas, está justificada la administración de plaquetas incompatibles, que también proporciona, en un porcentaje significativo de los pacientes, un beneficio inmediato<sup>70</sup>. La administración de IgIV, a una dosis inicial de 1 g/kg<sup>71</sup>, podría ser beneficiosa en neonatos que presentan este cuadro, aunque debe reservarse para los casos

en los que no se dispone de plaquetas o éstas no resultan adecuadas.

### **Recomendación**

En la TAIN, sólo se recomienda IgIV en caso de que otros tratamientos fracasen, no estén disponibles o resulten inadecuados (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

### **Indicaciones grises**

No se dispone de la evidencia científica suficiente para efectuar recomendaciones en relación con el uso de IgIV en algunas patologías que son raras o sobre las que se tiene un escaso conocimiento.

#### ***Artritis idiopática juvenil sistémica***

Existe controversia sobre el papel que puede desempeñar la IgIV en la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)<sup>222</sup>. En un estudio abierto de 27 pacientes con AIJs, el uso de IgIV se asoció a una reducción significativa de los síntomas sistémicos y un menor consumo de esteroides. Las IgIV pueden ocupar un lugar en el manejo terapéutico de la AIJs, pero el tratamiento de elección consiste en la administración de inmunosupresores<sup>223</sup>.

#### ***Epilepsia infantil refractaria al tratamiento***

La mayor parte de la evidencia disponible sobre el beneficio que proporcionan las IgIV en la epilepsia infantil refractaria al tratamiento (síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West, encefalopatía mioclónica temprana, síndrome de Landau-Kleffner) procede de series abiertas no controladas o de informes de casos<sup>156-159</sup>. En dos ensayos aleatorizados controlados con placebo realizados en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, se han comunicado resultados discrepantes<sup>160,161</sup>. Se cuenta con pocos estudios fiables en los que se demuestre un beneficio sustancial del tratamiento con IgIV en estos síndromes. Se considera que el tratamiento antiepiléptico combinado es adecuado.

#### ***Lupus eritematoso sistémico juvenil***

No hay ensayos aleatorizados que apoyen la administración de IgIV en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) juvenil. El tratamiento convencional consiste en el uso de antipalúdicos, corticosteroides y agentes inmunosupresores. El rituximab y el micofenolato mofetilo pueden tener un papel en el tratamiento en los casos en que no hay respuesta a las terapias convencionales. Las IgIV pueden utilizarse en casos de sepsis potencialmente mortal asociada a LES, citopenias graves asociadas a LES, inmunodeficiencia asociada a LES y SAFAC aso-

ciado a LES, siempre según las recomendaciones para estos trastornos.

### **Otras vasculitis sistémicas**

En un ensayo abierto sobre un total de 16 pacientes, la administración de IgIV indujo remisión en 15 de ellos (en ocho de forma sostenida y en siete, transitoria)<sup>224</sup>. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo en el que participaron pacientes tratados previamente que presentaban vasculitis sistémica asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y actividad persistente de la enfermedad, se investigó la eficacia de un solo ciclo de una dosis de IgIV de 2 g/kg: 17 fueron asignados al grupo de tratamiento con IgIV y 17 al grupo

placebo. Mediante este único ciclo de IgIV se consiguió reducir la actividad de la enfermedad, aunque este efecto no se mantuvo más allá de tres meses<sup>225</sup>. Todavía no se ha aclarado cuál es el papel de la administración de la IgIV en la esclerosis sistémica-esclerodermia<sup>226</sup>. El tratamiento de elección consiste en la administración de inmunosupresores.

### **Síndrome PANDAS**

En un único estudio, de casos y controles, se han constatado beneficios del recambio plasmático y la administración de IgIV (una sola dosis) en el síndrome PANDAS<sup>169</sup>. No hay tratamientos establecidos para esta patología.

## REUMATOLOGÍA

### Reumatología del adulto

#### *Dermatomiositis*

En varios estudios, tanto controlados como abiertos, se ha demostrado que la administración de IgIV es efectiva en la dermatomiositis<sup>102-104</sup>. En una revisión sistemática Cochrane<sup>105</sup> se identificó un ECA en el que se habían utilizado IgIV para la enfermedad de inicio en la edad adulta y se consiguió una mejoría significativa de la fuerza durante un período de tres meses<sup>102</sup>. En esa misma revisión se identificó una serie de casos de pacientes con dermatomiositis juvenil refractaria en los que la terapia adyuvante con IgIV había producido una mejoría<sup>104</sup>. No se ha estudiado la administración de IgIV en el tratamiento a largo plazo (> 3 meses).

Las IgIV pueden utilizarse cuando otras opciones de tratamiento hayan fracasado o no sean adecuadas, y también en las formas agresivas de la enfermedad que requieran hospitalización y afecten a la musculatura respiratoria y bulbar. Los tratamientos alternativos incluyen los corticosteroides, otros agentes inmunosupresores y el recambio plasmático.

#### *Recomendación*

En pacientes con dermatomiositis resistente al tratamiento o con enfermedad agresiva, la administración de IgIV es adecuada (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIa).

### Reumatología pediátrica

#### *Dermatomiositis juvenil*

Se cuenta con diversos estudios de casos que aportan evidencia sobre la eficacia de la administración de IgIV en la práctica pediátrica<sup>103,216-220</sup> y que han sido objeto de análisis en una revisión minuciosa<sup>221</sup>. En todos los casos en los que se utilizó IgIV en las fases iniciales de la patología, los pacientes notificaron una mejoría en la fuerza muscular y en las alteraciones cutáneas. Los tratamientos alternativos incluyen el uso de corticosteroides, otros agentes inmunosupresores y recambio plasmático.

#### *Recomendación*

En pacientes con dermatomiositis resistente al tratamiento o con enfermedad agresiva, la administración de IgIV es adecuada (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIa).

### **Enfermedad de Kawasaki**

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de causa desconocida que afecta principalmente a niños pequeños. Los niños de origen japonés o coreano presentan un alto riesgo de desarrollarla.

Se cuenta con suficiente evidencia científica, procedente de metaanálisis y ensayos multicéntricos prospectivos, que avala la administración de IgIV en la enfermedad de Kawasaki. En un metaanálisis de ECA se apoyaba el uso de la administración de una dosis única de IgIV de 2 g/kg, ya que con esta pauta se conseguía reducir de forma significativa el desarrollo de alteraciones arteriales coronarias 30 días después del diagnóstico<sup>17</sup>. No se apreciaron diferencias entre los distintos productos de IgIV. En otro metaanálisis ( $n > 3.400$  pacientes), se demostró que mediante una única dosis alta de IgIV se obtenían mejores resultados que con otras pautas de IgIV en lo que respecta a la prevención de aneurismas coronarios<sup>18</sup>.

Los pacientes deben recibir esta única dosis de 2 g/kg tan pronto como se establezca el diagnóstico (5-10 días después de la aparición de la fiebre), junto con dosis altas de ácido acetilsalicílico. Los pacientes que no responden a esta primera dosis o que sufren una recaída en las 48 horas siguientes requieren una segunda dosis. Si tras ésta no se logra una respuesta, se recomienda

proceder a la siguiente opción de tratamiento, que consiste en la administración IV de corticosteroides a dosis altas.

#### **Recomendación**

En la enfermedad de Kawasaki, el tratamiento de elección es la administración de IgIV junto con ácido acetilsalicílico (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia).

### **Indicaciones grises**

No se dispone de la evidencia científica suficiente para efectuar recomendaciones en relación con el uso de IgIV en algunas patologías que son raras o sobre las que se tiene un escaso conocimiento.

#### **Artritis idiopática juvenil sistémica**

Existe controversia sobre el papel que puede desempeñar la IgIV en la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)<sup>222</sup>. En un estudio abierto de 27 pacientes con AIJs, el uso de IgIV se asoció a una reducción significativa de los síntomas sistémicos y un menor consumo de esteroides. Las IgIV pueden ocupar un lugar en el manejo terapéutico de la AIJs, pero el tratamiento de elección consiste en la administración de inmunosupresores<sup>223</sup>.



### ***Lupus eritematoso sistémico***

En un pequeño estudio retrospectivo ( $n = 59$ ), se observó que mediante la administración de IgIV se conseguía una mejoría transitoria en el 65% de los pacientes con LES evaluados<sup>227</sup>. En varios informes de casos se ha demostrado que la administración de IgIV a dosis altas se asocia a la resolución de la enfermedad en pacientes con LES con compromiso de órganos específicos, como riñón<sup>228,229</sup>, miocardio<sup>230</sup>, sistema nervioso<sup>231</sup> y médula ósea<sup>232</sup>, como así también de múltiples órganos<sup>233</sup>. Sin embargo, hay que tener precaución a la hora de utilizar IgIV en estos pacientes, no sólo debido a los potenciales efectos tromboembólicos, sino también a que se han referido casos de azoemia. El tratamiento de elección es la administración de inmunosupresores.

### ***Lupus eritematoso sistémico con inmunocitopenias secundarias***

Para las recomendaciones de tratamiento de las citopenias autoinmunes asociadas a LES, véanse las entradas pertinentes (p. ej., para la anemia hemolítica autoinmune, véase la página 32; para el síndrome de Evans, véase la página 36; para la trombocitopenia, véase la página 37; para el SAFC, véase la página 64).

### ***Lupus eritematoso sistémico juvenil***

No hay ensayos aleatorizados que apoyen la administración de IgIV en el tratamiento del LES juvenil. El tratamiento convencional consiste en el uso de antipalúdicos, corticosteroides y agentes inmunosupresores. El rituximab y el micofenolato mofetilo pueden tener un papel en el tratamiento en los casos en que no hay respuesta a las terapias convencionales. Las IgIV pueden utilizarse en casos de sepsis potencialmente mortal asociada a LES, citopenias graves asociadas a LES, inmunodeficiencia asociada a LES y SAFC asociado a LES, siempre según las recomendaciones para estos trastornos.

### ***Polimiositis***

No se dispone de ensayos controlados sobre la polimiositis<sup>168</sup>. Entre los tratamientos aceptados se incluyen los corticosteroides, otros agentes inmunosupresores y el recambio plasmático.

### ***Síndrome antifosfolípido catastrófico***

El SAFC es un trastorno a menudo mortal que se caracteriza por múltiples episodios trombóticos arteriales y venosos que evolucionan con rapidez. La inmunosupresión, especialmente con ciclofosfamida, aumenta el riesgo de que se presente un desenla-



ce fatal. En un amplio estudio basado en registros se sugiere que el tratamiento combinado de recambio plasmático o IgIV, junto con anticoagulación intensiva y terapia de apoyo, podría ser beneficioso<sup>234</sup>.

### ***Vasculitis sistémicas y trastornos por ANCA***

En un ensayo abierto sobre un total de 16 pacientes, la administración de IgIV indujo remisión en 15 de ellos (en ocho de forma sostenida y en siete transitoria)<sup>224</sup>. En un ensayo aleatorizado controlado con pla-

cebo en el que participaron pacientes tratados previamente que presentaban vasculitis sistémica asociada a ANCA y actividad persistente de la enfermedad, se investigó la eficacia de un solo ciclo de una dosis de IgIV de 2 g/kg: 17 fueron asignados al grupo de tratamiento con IgIV y 17 al grupo placebo. Mediante este único ciclo de IgIV se consiguió reducir la actividad de la enfermedad, aunque este efecto no se mantuvo más allá de tres meses<sup>225</sup>. Todavía no se ha aclarado cuál es el papel de la administración de la IgIV en la esclerosis sistémica-esclerodermia<sup>226</sup>. El tratamiento de elección consiste en la administración de inmunosupresores.

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS

### Colitis grave o recurrente por *Clostridium difficile*

En pocos estudios clínicos se apoya el uso de IgIV como adyuvante de la terapia con los agentes antimicrobianos convencionales en los pacientes con colitis fulminante por *C. difficile* en los que la cirugía está contraindicada<sup>235,236</sup>. Por otra parte, en una pequeña serie de casos se ha demostrado que la IgIV puede ser útil en la diarrea multirrecurrente asociada a *C. difficile*<sup>237</sup>. Puede considerarse el uso de IgIV en la colitis grave o multirrecurrente por *C. difficile*, junto con la antibioterapia apropiada, cuando mediante otras opciones terapéuticas no se haya obtenido una respuesta satisfactoria.

#### Recomendación

En la colitis grave o multirrecurrente por *C. difficile*, sólo se recomienda IgIV cuando todos los demás tratamientos hayan fracasado o sean inadecuados (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

### Enfermedad invasiva grave por estreptococos del grupo A

En numerosos informes de casos, en un estudio retrospectivo caso-control y en un ECA se sugiere que las IgIV son beneficiosas en la enfermedad invasiva grave por estreptococos del grupo A<sup>210,211</sup>. Por otra parte, los estudios experimentales indican que la administración de IgIV puede neutralizar toxinas de superantígenos y opsonizar bacterias que no se erradican de forma adecuada mediante la terapia antibiótica o la cirugía solas<sup>207-209</sup>. Aunque los resultados del ECA no alcanzaron significación estadística por deficiencias en el reclutamiento, en el grupo de tratamiento con IgIV se observó una mejoría de los parámetros de fallo orgánico y la mortalidad fue menor que en el grupo placebo (1/10 frente a 4/11)<sup>211</sup>. En los casos en que no se obtiene una respuesta mediante el empleo de los agentes antimicrobianos neutralizadores de toxinas adecuados, el control del foco infeccioso y el tratamiento de la sepsis, puede añadirse el uso de IgIV.

#### Recomendación

En los pacientes con enfermedad invasiva grave por estreptococos del grupo A, sólo se recomienda IgIV cuando hayan fracasado otras estrategias terapéuticas (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## Sepsis estafilocócica necrosante (asociada a leucocidina de Pantón-Valentine [LPV])

La LPV se asocia a infección pulmonar estafilocócica necrosante grave, alcanzando una tasa de mortalidad del 75%. En algunos informes se sugiere que la administración de IgIV proporciona beneficio en casos graves de neumonía estafilocócica necrosante asociada a LPV<sup>213-215</sup>. Puede considerarse el uso de IgIV en las infecciones necrosantes asociadas a LPV con *S. aureus*-positivo como un medida añadida a la terapia de apoyo de cuidados intensivos, la antibioterapia a dosis altas y el control del foco infeccioso cuando con otras opciones terapéuticas no se haya conseguido un resultado satisfactorio.

### Recomendación

En la sepsis estafilocócica necrosante asociada a LPV, se recomienda IgIV cuando hayan fracasado todos los demás tratamientos (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## Síndrome de shock tóxico por estafilococos

Las toxinas superantígenos producidas por ciertas cepas de *Staphylococcus aureus* plantean un riesgo particular en los pacientes jóvenes inmunodeprimidos. La opinión de

expertos apoya el uso de IgIV en el síndrome de shock tóxico (SST) estafilocócico, a condición de que se hayan probado todos los demás tratamientos<sup>18,212</sup>. En una reciente guía práctica se recomendaba la administración de IgIV en niños con SST secundario a pequeñas quemaduras<sup>206</sup>. Puede emplearse IgIV en el SST producido a consecuencia de infecciones refractarias a varias horas de terapia intensiva, en presencia de un foco que no pueda drenarse o cuando exista oliguria persistente con edema pulmonar. La administración de IgIV debe llevarse a cabo junto con la de antimicrobianos neutralizadores de toxinas adecuados, el control del foco infeccioso y el tratamiento de la sepsis.

### Recomendación

En el SST estafilocócico, se recomienda IgIV para cuando hayan fracasado otros tratamientos (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## Indicaciones grises

No se dispone de la evidencia científica suficiente para efectuar recomendaciones en relación con el uso de IgIV en algunas patologías que son raras o sobre las que se tiene un escaso conocimiento.

***Profilaxis postexposición a infección viral en que las inyecciones intramusculares están contraindicadas o tratamiento de la infección viral cuando no se dispone de inmunoglobulinas específicas***

En casos excepcionales, puede utilizarse IgIV –en vez de inmunoglobulina intramuscular– para la profilaxis postexposición

frente a ciertos virus (p. ej., sarampión, varicela-zóster, tétanos), aunque esta elección sólo se justifica en los casos en que están contraindicadas las inyecciones intramusculares de inmunoglobulinas específicas (p. ej., por trombocitopenia grave o trastorno hemorrágico). Por otra parte, las IgIV pueden utilizarse para tratar infecciones virales cuando no se dispone de la inmunoglobulina específica apropiada.

*Actualizado en página 148*

## TRASPLANTES

### Neumonitis postrasplante inducida por CMV

En varias series cortas en pacientes inmunodeprimidos con neumonitis por CMV se hace referencia al tratamiento con dosis altas de IgIV<sup>238,239</sup> o con títulos altos de IgIV policlonal anti-CMV (IgIV-CMV)<sup>240</sup>. La tasa de supervivencia no mejoró con ninguno de los tratamientos por separado, pero sí con la combinación de dosis altas de IgIV y ganciclovir<sup>238</sup>. También resultó superior con la combinación de IgIV-CMV y ganciclovir con respecto a la que cabía esperar con otros regímenes terapéuticos<sup>240</sup>.

En la neumonitis por CMV confirmada puede utilizarse IgIV junto con ganciclovir.

#### **Recomendación**

En la neumonitis inducida por CMV, el tratamiento de elección es la administración de IgIV en combinación con ganciclovir (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib).

### Indicaciones grises

No se dispone de la evidencia científica suficiente para efectuar recomendaciones en relación con el uso de IgIV en algunas pa-

tologías que son raras o sobre las que se tiene un escaso conocimiento.

### *Trasplante con anticuerpos incompatibles*

En un ensayo aleatorizado en el que participaron más de 100 pacientes, se demostró que la administración de IgIV era superior a placebo en lo que respecta a la reducción de las concentraciones de anticuerpos anti-HLA y la mejora de las tasas de trasplante en pacientes altamente sensibilizados<sup>241</sup>.

### *Tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos y el rechazo resistente a esteroides tras trasplante de órgano sólido*

Sobre el rechazo mediado por anticuerpos (RMA) tras trasplante de órganos sólidos no se ha comunicado ningún caso de recuperación espontánea, de manera que, si no se consigue revertir, esta complicación conduce inevitablemente al fallo del órgano trasplantado.

Se han obtenido algunos resultados alentadores, incluyendo algunos procedentes de ECA, en los que se evidencia que el recambio plasmático, seguido de la administración de IgIV, proporciona un beneficio moderado en pacientes trasplantados de riñón con RMA resistente a esteroides<sup>242-245</sup>, aunque el número de pacientes aleatorizados

no era elevado. Sin embargo, en análisis farmacoeconómicos se sugiere que las IgIV podrían ser ventajosa<sup>246</sup>.

En algunos casos, el RMA puede revertirse mediante el uso de esteroides, recambio

plasmático, rituximab, anticuerpos anti-linfocitos T citolíticos (muromonab-CD3 [OKT3]) o preparados policlonales, como la globulina antitimocítica, pero todas estas alternativas pueden dar lugar a complicaciones<sup>247,248</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer la ayuda recibida en la preparación de esta guía, especialmente de la Dra. Denise O'Shaughnessy, Consejera Especial, Department of Health. Los autores reconocen la contribución del Dr. Kam Nanuwa, Deloitte, en la gestión del proceso de desarrollo y revisión, así como la asistencia editorial proporcionada por la Dra. Lucy Hyatt y el Dr. Aidan McManus (MMRx Consulting).

## DECLARACIÓN

Aunque se considera que la información y el asesoramiento contenidos en esta guía eran ciertos y precisos en el momento de entrar en prensa, ni los autores ni los editores pueden aceptar ninguna responsabilidad legal por cualesquiera errores u omisiones que se hayan cometido.

## EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE IGUALDAD

En un examen inicial del impacto de igualdad se consideró la repercusión que podrían tener estas nuevas directrices sobre inmunoglobulinas en las personas según su edad, discapacidad, raza, religión y creencias, sexo y orientación sexual. El examen reveló que no era necesaria una evaluación del impacto de igualdad para estas directrices sobre inmunoglobulinas. Por consiguiente, se decidió que no se realizaría ninguna evaluación de este tipo en relación con la estrategia aquí recomendada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley RH et al. Use of intravenous gamma-globulin in antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;22:60-7.
2. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:145-56.
3. Quartier P, Debre M, De Blic J et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999;134:589-96.
4. Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 1992;146:335-9.
5. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:373-84.
6. Quartier P, Bustamante J, Sanal O et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to activation-induced cytidine deaminase deficiency. *Clin Immunol* 2004;110:22-9.
7. Aghamohammadi A, Moin M, Farhoudi A et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;40:113-8.
8. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001-4.
9. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-53.
10. Bilora F, Petrobelli F, Boccioletti V, Pomerri F. Moderate-dose intravenous immunoglobulin treatment of Job's syndrome. Case report. *Minerva Med* 2000;91:113-6.
11. Wakim M, Alazard M, Yajima A et al. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:153-8.
12. Litzman J, Jones A, Hann I et al. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch Dis Child* 1996;75:436-9.
13. Roifman CM, Schroeder H, Berger M et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomised double-blind trial. *Int Immunopharmacol* 2003;3:1325-33.
14. Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 1995; 345:365-9.
15. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20:94-100.



16. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR 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;117(4 Suppl):S525–53. Erratum (dosage error in text) in: *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1483.
17. Oates-Whitehead R, Baumer J, Haines L et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD004000.
18. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-61.
19. Kurtzberg J, Friedman HS, Chaffee S et al. Efficacy of intravenous gamma globulin in autoimmune-mediated pediatric blood dyscrasias. *Am J Med* 1987;83:4-9.
20. Besa EC. Rapid transient reversal of anemia and long-term effects of maintenance intravenous immunoglobulin for autoimmune hemolytic anemia in patients with lymphoproliferative disorders. *Am J Med* 1988;84:691-8.
21. Hilgartner MW, Bussel J. Use of intravenous gamma globulin for the treatment of autoimmune neutropenia of childhood and autoimmune hemolytic anemia. *Am J Med* 1987;83:25-9.
22. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol* 1993;44:237-42.
23. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with HIV-1: a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med* 1990;113:926-33.
24. Ramratnam B, Gollerkeri A, Schiffman FJ et al. Management of persistent B19 parvovirus infection in AIDS. *Br J Haematol* 1995;91: 90-2.
25. Koduri PR, Kumapley R, Khokha ND, Patel AR. Red cell aplasia caused by PV B19 in AIDS: use of IVIG. *Ann Hematol* 1997;75: 67-8.
26. Sharma VR, Fleming DR, Slone SP et al. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. *Blood* 2000;96:1184-6.
27. Koduri PR, Kumapley R, Valladares J, Teter C. Chronic pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of IVIG – a report of eight patients. *Am J Hematol* 1999;61: 16-20.
28. Mylonakis E, Dickinson BP, Mileno MD et al. Persistent parvovirus B19 related anemia of seven years duration in an HIV-infected patient: CR associated with highly active anti retroviral therapy. *Am J Hematol* 1999;60: 164-6.
29. Baldus M, Möller M, Walter H et al. A case of pure red cell aplasia: follow up on different immunosuppressive regimens. *Clin Investig* 1994;72:1051-5.
30. Ip S, Chung M, Kulig J et al; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based

- review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinaemia. *Pediatrics* 2004;114:e130-53.
31. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database of Sys Rev* 2002;(3):CD003313.
  32. Gottstein R, Cooke R. Intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F6-10.
  33. Anderson D, Ali K, Blanchette V et al. Guidelines on the Use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21:S9-59.
  34. Bossi P, Cabane J, Ninet J et al. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med* 1998;105:400-8.
  35. Sultan Y. Acquired hemophilia and its treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8(suppl 1):S15-8.
  36. Gianella-Borradori A, Hirt A, Luthy A et al. Haemophilia due to factor VIII inhibitors in a patient suffering from an autoimmune disease: treatment with intravenous immunoglobulin. A case report. *Blut* 1984;48:403-7.
  37. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1984;2:765-8.
  38. Ningsanond V. Infection associated hemophagocytic syndrome: a report of 50 children. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1141-9.
  39. Kaneko M, Kuwabara S, Hatakeyama A et al. Guillian Barré and virus associated hemophagocytic syndromes contracted simultaneously following Epstein-Barr viral infection. *Neurology* 1997;49:870-1.
  40. Su IJ, Wang CH, Cheng AL, Chen RL. Hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated T-lymphoproliferative disorders: disease spectrum, pathogenesis, and management. *Leuk Lymphoma* 1995;19:401-6.
  41. Takeoka Y, Hino M, Oiso N et al. Virus associated hemophagocytic syndrome due to rubella virus and varicella-zoster virus dual infection in patient with adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2001;8:361-4.
  42. 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.
  43. Ziman A, Klapper E, Pepkowitz S et al. A second case of post-transfusion purpura caused by HPA-5a antibodies: successful treatment with intravenous immunoglobulin. *Vox Sang* 2002;83:165-6.
  44. Evenson DA, Stroncek DF, Pulkrabek S et al. Posttransfusion purpura following bone marrow transplantation. *Transfusion* 1995;35:688-93.
  45. Kroll H, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Clinical and serologic studies in 34 patients with post-transfusion purpura. *Beitr Infusionsther* 1992;30:403-7.
  46. Song S, Crow AR, Freedman J, Lazarus AH. Monoclonal IgG can ameliorate immune thrombocytopenia in a murine model of ITP: an alternative to IVIG. *Blood* 2003;101:3708-13.

47. Kumar R, Ghali A, Ekaldious AW et al. Posttransfusion purpura: case report. *Ann Hematol* 2001;80:488-91.
48. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. High-dose IgG for post-transfusion purpura-revisited. *Blut* 1988;57:163-7.
49. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenia purpura in adults, children and pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-96.
50. Godeau B, Chevret S, Varet B et al. 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;359:23-9.
51. Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. Randomised study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:139-44.
52. Tarantino MD. Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia purpura in children. *Semin Hematol* 2000;37:35-41.
53. Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H et al. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2000;72:376-83.
54. George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. [www.hematology.org/policy/guidelines/idiopathic.cfm](http://www.hematology.org/policy/guidelines/idiopathic.cfm)
55. Khouri IF, Ippoliti C, Gajewski J et al. Neutropenias following allogeneic bone marrow transplantation: response to therapy with high-dose intravenous immunoglobulin. *Am J Hematol* 1996;52:313-5.
56. Klumpp TR, Herman JH. Autoimmune neutropenia after bone marrow transplantation. *Blood* 1993;82:1035.
57. Bolis S, Marozzi A, Rossini F et al. High dose intravenous immunoglobulin (IVIg) in Evans' syndrome. *Allergologia et Immunopathologia* 1991;19:186.
58. Scaradavou A, Bussel J. Evan's syndrome. Results of a pilot study utilizing a multi-agent treatment protocol. *J Ped Hem Onc* 1995;17:290-5.
59. Chang DK, Yoo DH, Kim TH et al. Induction of remission with intravenous immunoglobulin and cyclophosphamide in steroid-resistant Evan's syndrome associated with dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2001; 20:63-6.
60. Gombakis N, Trahana M, Athanassiou M et al. Evans syndrome: successful management with multi-agent treatment including intermediate-dose intravenous cyclophosphamide. *J Ped Hem Onc* 1999;21:248-9.
61. Nuss R, Wang W. Intravenous gamma globulin for thrombocytopenia in children with Evans syndrome. *Am J Ped Hem Onc* 1987;9:164-7.
62. Petrides PE, Hiller E. Autoimmune hemolytic anemia combined with idiopathic thrombocytopenia (Evan's syndrome).

- Sustained remission in a patient following high-dose intravenous gamma-globulin therapy. *Clinical Investigator* 1992;70:38-9.
63. Qureshi S, Zaman S Iqbal J. Intravenous immunoglobulin G therapy in Evans syndrome. *J Pakistan Med Assoc* 2000;50:321-3.
64. Overton TG, Duncan KR, Jolly M et al. Serial aggressive platelet transfusion for fetal alloimmune thrombocytopenia: platelet dynamics and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:826-31.
65. Radder CM, Brand A, Kanhai HH. A less invasive treatment strategy to prevent intracranial hemorrhage in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:683-8.
66. van den Akker ES, Oepkes D, Lopriore E, Brand A, Kanhai HH. Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. *Br J Obstet Gynaecol* 2007; 114:469-73.
67. Sideropoulos D, Straume B. The treatment of neonatal isoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin (IgG i.v.). *Blut* 1984;48:383-6.
68. Derycke M, Dreyfus M, Ropert JC, Tchernia G.. Intravenous immunoglobulin for neonatal isoimmune thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 1985;60:667-9.
69. Suarez CR, Anderson C. High-dose intravenous gammaglobulin (IVIg) in neonatal immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1987;26:247-53.
70. Kiefel V, Bassler D, Kroll H et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood* 2006;107:3761-3.
71. Bussell JB. Alloimmune thrombocytopenia in the fetus and newborn. *Sem Thromb Hemost* 2001;27:245-52.
72. Jahnke L, Applebaum S, Sherman LA et al. An evaluation of IVIG in the treatment of HIV-associated TCP. *Transfusion* 1994;34:759-64.
73. Majluf-Cruz A, Luna-Casta O, Huitron S, Nieto-Cisneros L. Usefulness of a low dose IVIG regimen for the treatment of TCP associated with AIDS. *Am J Hematol* 1998;59:127-32.
74. Kaptan K, Beyan C, Ural AU et al. Successful treatment of severe aplastic anemia associated with human parvovirus B19 and Epstein-Barr virus in a healthy subject with allo-BMT. *Am J Hematol* 2001;67:252-5.
75. Bergen GA, Sakalosky PE, Sinnott JT. Transient aplastic anemia caused by parvovirus B19 infection in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 1996;15: 843-5.
76. Larroche C, Mouthon L, Casadevall N et al. Successful treatment of thymoma associated PRCS with IVIG. *Eur J Hematol* 2000;65:74-6.
77. Linardaki GD, Boki KA, Fertakis A, Tzioufas AG. Pure red cell aplasia as presentation of SLE: antibodies to erythropoietin. *Scand J Rheumatol* 1999;28:189-91.
78. Huang JL, Hung IJ, Chen LC et al. Successfully treated sulphasalazine-induced fulminant hepatic failure, thrombocytopenia and erythroid hypoplasia with IV immunoglobulin. *Clin Rheumatol* 1998; 17:349-52.
79. Mant MJ. Chronic idiopathic PRCA: successful treatment during pregnancy and durable response to IV immunoglobulin. *J Intern Med* 1994;236:593-5.

80. Ohashi K, Akiyama H, Takamoto S et al. Treatment of pure red cell aplasia after major ABO incompatible bone marrow transplantation resistant to EPO. Bone Marrow transplantation team. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:335-6.
81. Needleman SW. Durable remission of pure red cell aplasia after treatment with high dose IV gammaglobulin and prednisone. *Am J Hematol* 1989;32:236-7.
82. Federici AB. Therapeutic approaches to acquired von Willebrand syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:347-54.
83. Win N, Yeghen T, Needs M et al. Use of intravenous immunoglobulin and intravenous methylprednisolone in hyperhaemolysis syndrome in sickle cell disease. *Hematology* 2004;9:433-6.
84. Cullis JO, Win N, Dudley JM, Kaye T. Posttransfusion hyperhaemolysis in a patient with sickle cell disease: use of steroids and intravenous immunoglobulin to prevent further red cell destruction. *Vox Sang* 1995;69:355-7.
85. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91:181-6.
86. Christensen RD, Brown MS, Hall DC et al. Effect on neutrophil kinetics and serum opsonic capacity of intravenous administration of immune globulin to neonates with clinical signs of early-onset sepsis. *J Pediatr* 1991;118:606-14.
87. Bussel J, Lalezari P, Hilgartner M et al. Reversal of neutropenia with intravenous gammaglobulin in autoimmune neutropenia of infancy. *Blood* 1983;62:398-400.
88. Mascarin M, Ventura A. Anti-Rh(D) immunoglobulin for autoimmune neutropenia of infancy. *Acta Paediatr* 1993;82:142-4.
89. Finazzi G, Bellavita P, Fallanga A et al. Inefficacy of IV immunoglobulin in patients with low-risk TTP/HUS. *Am J Hematol* 1992;41:165-9.
90. Robson WL et al. The use of intravenous gammaglobulin in the treatment of typical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1991;5:289-92.
91. Diamond JR. Hemolytic uremic syndrome/ thrombotic thrombocytopenic purpura (HUS/ TTP) complicating adult Still's disease: remission induced with intravenous immunoglobulin G. *J Nephrol* 1997;10:253-7.
92. van der Lelie H, Baars JW, Rodenhuis S et al. Hemolytic uremic syndrome after high dose chemotherapy with autologous stem cell support. *Cancer* 1995;76:2338-42.
93. Hochstetler LA, Flanigan MJ, Lager DJ. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: the role of IgG administration as initial therapy. *Am J Kidney Disease* 1994;23:444-50.
94. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319:902-7.
95. Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1991;325:81-6.
96. Chapel H, Dicato M, Gamm H et al. Immunoglobulin replacement in patients with

- chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol* 1994;88: 209-12.
97. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994;343:1059-63.
98. Cordonnier C, Chevret S, Legrand M et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med* 2003;139:8-18.
99. Bass EB, Powe NR, Goodman SN et al. Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:273-82.
100. Guglielmo BJ, Wong-Beringer A, Linker CA. Immune globulin therapy in allogeneic bone marrow transplant: a critical review. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:499-510.
101. Hadden RDM, Nobile-Orazio E, Sommer C et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinaemic demyelinating neuropathies: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurology* 2006;13: 809-18.
102. Dalakas MC. Update on the use of intravenous immune globulin in the treatment of patients with inflammatory muscle disease. *J Clin Immunol* 1995;15:70S-5.
103. Cherin P, Piette JC, Wechsler B et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol* 1994;21:1092-7.
104. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis—four year review of nine cases. *Arch Dis Child* 1995;72:25-8.
105. Choy EHS, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003643.
106. Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68:837-41.
107. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2): CD002277.
108. Gajdos P, Chevret S, Clair B et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol* 1997;41:789-96.
109. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001;25:967-73.
110. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26:549-52.
111. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS et al. Plasma exchange versus intravenous



- immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999;52:629-32.
112. Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, Nigro MA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 2000;22:40-3.
113. Perez Nellar J, Dominguez AM, Llorens-Figueroa JA et al. A comparative study of intravenous immunoglobulin and plasmapheresis preoperatively in myasthenia. *Rev Neurol* 2001;33:413-6.
114. Huang CS, Hsu HS, Kao KP et al. Intravenous immunoglobulin in the preparation of thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2003;108:136-8.
115. Gajdos P, Tranchant C, Clair B et al; Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005;62:1689-93.
116. Allen D, Lunn MP, Niermeijer J, Nobile-Orazio E. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1): CD005376.
117. van Doorn PA, Brand A, Strengers PF et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1990;40:209-12.
118. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36: 838-45.
119. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119(suppl):1067-77.
120. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56: 445-9.
121. van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *Lancet Neurol* 2002;1:491-8.
122. van Schaik IN, Winer JB, De Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001797.
123. Hughes RA, Donofrio P, Brill V et al; ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-44.
124. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55:1256-62.
125. Leger JM, Chassande B, Musset L et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001;124: 145-53.

126. van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain* 2002;125:1875-86.
127. van Doorn PA, van der Meche FG. IVIg treatment improves multifocal motor neuropathy: easy to start but difficult to stop. *Neurology* 2000;55:1246-7.
128. Latov N, Chaudhry V, Koski CL et al. Use of intravenous gamma globulins in neuroimmunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(suppl):S126-32.
129. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006;(2):CD002827.
130. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996;40:792-5.
131. Comi G, Roveri L, Swan A et al; Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002;249:1370-7.
132. van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004429.
133. Azulay JP, Blin O, Pouget J et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1994;44:429-32.
134. van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:248-52.
135. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2007;10:220-8.
136. Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002063.
137. Dalakas MC, Fujii M, Li M et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1870-6.
138. Villani F, Spreafico R, Farina L et al. Positive response to immunomodulatory therapy in an adult patient with Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2001;56:248-50.
139. Granata T. Rasmussen's syndrome. *Neurol Sci* 2003;24(suppl 4):S239-43.
140. Hart YM, Cortez M, Andermann F et al. Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology* 1994;44:1030-6.
141. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003279.



142. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47: 678-83.
143. Muchnik S, Losavio AS, Vidal A et al. Long-term followup of Lambert-Eaton syndrome treated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20:674-8.
144. Peterlin BL, Flood W, Kothari MJ. Use of intravenous immunoglobulin in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102:682-4.
145. Rich MM, Teener JW, Bird SJ. Treatment of Lambert-Eaton syndrome with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20: 614-5.
146. Yoshimaru K, Nakazato Y, Tamura N, Yamamoto T, Naitou S, Shimazu K. [A case of acute idiopathic autonomic neuropathy improved by intravenous immunoglobulin]. *Rinsho Shinkeigaku* 2006;46:332-4.
147. Quan D, Rich MM, Bird SJ. Acute idiopathic dysautonomia: electrophysiology and response to intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000;54:770-1.
148. Dupond JL, Gil H, Bouhaddi M et al. Acute dysautonomia secondary to autoimmune diseases: efficacy of intravenous immunoglobulin and correlation with a stimulation of plasma norepinephrine levels. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:733-6.
149. Smit AA, Vermeulen M, Koelman JH, Wieling W. Unusual recovery from acute panautonomic neuropathy after immunoglobulin therapy. *Mayo Clin Proc* 1997;72:333-5.
150. Overell JR, Hsieh ST, Odaka M et al. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD004761.
151. Fox RJ, Kasner SE, Galetta SL, Chalela JA. Treatment of Bickerstaff's brainstem encephalitis with immune globulin. *J Neurol Sci* 2000;178:88-90.
152. Vincent A, Buckley C, Schott JM et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-12.
153. Jacob S, Irani SR, Rajabally YA et al. Hypothermia in VGKC antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:202-4.
154. Kleiman M, Brunquell P. Acute disseminated encephalomyelitis: response to intravenous immunoglobulin. *J Child Neurol* 1995;10:481-3.
155. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M et al. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000;54:1370-2.
156. Gross-Tsur V, Shalev RS, Kazir E et al. Intravenous high-dose gammaglobulins for intractable childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1993;88:204-9.
157. van Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in cryptogenic West and Lennox-Gastaut syndrome; an add-on study. *Eur J Pediatr* 1994;153:762-9.
158. Espinosa Zacarias J, Gutierrez Moctezuma J, Villegas Pena H, Olmos GDAG. Intravenous treatment with immunoglobulins in epileptic

- syndromes which are difficult to control. *Rev Neurol* 2002;34:816-9.
159. Deda G, Caksen H. Atypical benign partial epilepsy of childhood (pseudo-Lennox syndrome): report of two brothers. *Neurol India* 2002;50:337-9.
160. Illum N, Taudorf K, Heilmann C et al. Intravenous immunoglobulin: a single-blind trial in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Neuropediatrics* 1990;21:87-90.
161. van Rijckevorsel-Harmant K, Delire M, Schmitz-Moorman W, Wieser HG. Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. Results of the first double-blind/dose finding clinical study. *Int J Clin Lab Res* 1994;24:162-6.
162. Alessi G, De Reuck J, De Bleecker J, Vancayzeele S. Successful immunoglobulin treatment in a patient with neuromyotonia. *Clin Neurol Neurosurgery* 2000;102:173-5.
163. Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC. Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 1995;52:1053-61.
164. Jaradeh SS, Prieto TE, Lobeck LJ. Progressive polyradiculoneuropathy in diabetes: correlation with variables and clinical outcome after immunotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:607-12.
165. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004;291:2367-75.
166. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular disease: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004;102:177-93.
167. Levy Y, Uziel Y, Zandman G et al. Response of vasculitic peripheral neuropathy to intravenous immunoglobulin. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:779-86.
168. Association of British Neurologists. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. Revised July 2005. <http://www.theabn.org/documents/IVIg-Guidelines-2005.pdf>.
169. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354:1153-8.
170. Wiles CM, Brown P, Chapel H et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:440-8.
171. Fontaine J, Joly P, Roujeau JC. Treatment of bullous pemphigoid. *J Dermatol* 2003;30:83-90.
172. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:825-35.
173. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:679-90.
174. Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Treatment of oral pemphigoid with intravenous immunoglobulin as monotherapy. Long-term follow-up: influence of treatment on antibody titres to human alpha6 integrin. *Clin Exp Immunol* 2002;129:533-40.

175. Ahmed AR, Sami N. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with pemphigus foliaceus unresponsive to conventional therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:42-9.
176. Sami N, Qureshi A, Ruocco E, Ahmed AR. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2002; 138:1158-62.
177. Bystryn JC, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:358-63.
178. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of the autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:127-31.
179. 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.
180. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003;139:33-6.
181. 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.
182. Jolles S, Sewell C, Webster D et al. Adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin treatment for resistant atopic dermatitis: efficacy and effects on intracellular cytokine levels and CD4 counts. *Acta Derm Venereol* 2003;83:433-7.
183. Jolles S, Hughes J, Rustin M. The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin: a report of three patients and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000;142:551-4.
184. Kimata H. High dose gammaglobulin treatment for atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1994;70:335-6.
185. Paul C, Lahfa M, Bachelez H et al. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:518-22.
186. Wakim M, Alazard M, Yajima A et al. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:153-8.
187. Jolles S, Sewell C, Webster D et al. Adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin treatment for resistant atopic dermatitis: efficacy and effects on intracellular cytokine levels and CD4 counts. *Acta Derm Venereol* 2003;83:433-7.
188. Paul C, Lahfa M, Bachelez H et al. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:518-22.
189. Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M. Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2007;87:100-11.
190. Budde M, Gusek-Schneider GC, Mayer U, Seitz B. Annular crystalline keratopathy in association with immunoglobulin therapy for pyoderma gangrenosum. *Cornea* 2003; 22:82-5.

191. Dobson CM, Parslew RA, Evans S. Superficial granulomatous pyoderma treated with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:456-60.
192. Dirschka T, Kastner U, Behrens S, Altmeyer P. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous human immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:789-90.
193. Hagman JH, Carrozzo AM, Campione E et al. The use of high-dose immunoglobulin in the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat* 2001;12:19-22.
194. Gleichmann US, Otte HG, Korfer R, Stadler R. Post-traumatic pyoderma gangrenosum: combination therapy with intravenous immunoglobulins and systemic corticosteroids. *Hautarzt* 1999;50:879-83.
195. Gupta AK, Shear NH, Sauder DN. Efficacy of human intravenous immune globulin in pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:140-2.
196. Bloom D, Fisher D, Dannenberg M. Pyoderma gangrenosum associated with hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 1958;77:412-21.
197. Marcussen PV. Hypogammaglobulinemia in pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol* 1955;24:275-80.
198. Greaves MW. Pathophysiology of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:3-9.
199. Fiebiger E, Maurer D, Holub H et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 1995;96:2606-12.
200. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1056-62.
201. Altschul A, Cunningham-Rundles C. Chronic urticaria and angioedema as the first presentations of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:664-5.
202. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101-6.
203. Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Allergy* 2000;55:1099-101.
204. Kroiss M, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. The effectiveness of low-dose intravenous immunoglobulin in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2000;80:225.
205. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003;149:836-40.
206. Young AE, Thornton KL. Toxic shock syndrome in burns: diagnosis and management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92:ep97-100.
207. Norrby-Teglund A, Kaul R, Low DE et al. Plasma from patients with severe invasive group A streptococcal infections treated with normal polyspecific IgG inhibits streptococcal superantigen-induced T cell proliferation and cytokine production. *J Immunol* 1996;156:3057-64.

208. Basma H, Norrby-Teglund A, McGeer A et al. Oposonic antibodies to the surface M protein of group A streptococci in pooled normal immunoglobulins (IVIG): potential impact on the clinical efficacy of IVIG therapy for severe invasive group A streptococcal infections. *Infect Immun* 1998;66:2279-83.
209. Sriskandan S, Ferguson M, Elliot V et al. Human intravenous immunoglobulin for experimental streptococcal toxic shock: bacterial clearance and modulation of inflammation. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:117-24.
210. 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.
211. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J et al; Streptlg 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.
212. Toxic shock syndrome. In: Red Book Online: The Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics 2000. <http://aapredbook.aappublications.org/>
213. Morgan MS. Diagnosis and treatment of Pantón-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:289-96.
214. Hampson FG, Hancock SW, Primhak RA. Disseminated sepsis due to a Pantón-Valentine leukocidin producing strain of community acquired meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and use of intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child* 2006;91:201.
215. Salliot C, Zeller V, Puechal X et al. Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* infections: report of 4 French cases. *Scand J Infect Dis* 2006;38:192-5.
216. Lang BA, Laxer RM, Murphy G, Silverman ED, Roifman CM. Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. *Am J Med* 1991;91:169-72.
217. Collet E, Dalac S, Maerens B, Courtois JM, Izac M, Lambert D. Juvenile dermatomyositis: treatment with intravenous gammaglobulin. *Br J Dermatol* 1994;130:231-4.
218. Roifman CM. Use of intravenous immune globulin in the therapy of children with rheumatological diseases. *J Clin Immunol* 1995;15(6 Suppl):42S-51S.
219. Tsai MJ, Lai CC, Lin SC, Chiang BL, Chou CC, Hsieh KH. Intravenous immunoglobulin therapy in juvenile dermatomyositis. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1997;38:111-5.
220. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, Silverman E, Feldman BM. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J Rheumatol*. 2000;27:2498-503.
221. Zipitis CS, Baildam EM, Ramanan AV. Treatment approaches to juvenile dermatomyositis. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1509-15.
222. Prieur AM. Intravenous immunoglobulins in Still's disease: still controversial, still unproven. *J Rheumatol* 1996;23:797-800.

223. Uziel Y, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. IVIG therapy in systemic onset JRA: a follow-up study. *J Rheumatol* 1996;23:910-8.
224. Jayne DR, Esnault VL, Lockwood CM. ANCA anti-idiotypic antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. *J Autoimmun* 1993;6:207-19.
225. Jayne DR, Chapel H, Adu D et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000;93:433-9.
226. Rutter A, Luger TA. Intravenous immunoglobulin: an emerging treatment for immune-mediated skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:713-9.
227. Arnal C, Piette JC, Leone J et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol* 2002;29:75-83.
228. Meissner M, Sherer Y, Levy Y et al. Intravenous immunoglobulin therapy in a patient with lupus serositis and nephritis. *Rheumatol Int* 2000;19:199-201.
229. Silvestris F, D'Amore O, Cafforio P et al. Intravenous immune globulin therapy of lupus nephritis: use of pathogenic anti-DNA-reactive IgG. *Clin Exp Immunol* 1996;104(suppl 1):91-7.
230. Levy Y, Sherer Y, George J et al. Serologic and clinical response to treatment of systemic vasculitis and associated autoimmune disease with intravenous immunoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:231-8.
231. Lesprit P, Mouloud F, Bierling P et al. Prolonged remission of SLE-associated polyradiculoneuropathy after a single course of intravenous immunoglobulin. *Scand J Rheumatol* 1996;25:177-9.
232. Aharon A, Levy Y, Bar-Dayyan Y et al. Successful treatment of early secondary myelofibrosis in SLE with IVIG. *Lupus* 1997;6:408-11.
233. Aharon A, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Autoimmune multiorgan involvement in elderly men is it SLE? *Clin Rheumatol* 1994;13:631-4.
234. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Font J, Asherson RA; European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2568-76.
235. Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut* 1997;41:366-70.
236. McPherson S, Rees CJ, Ellis R et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis Colon Rectum* 2006;49:640-5.
237. Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:882-4.
238. Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 1988;109:777-82.



239. 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.
240. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS et al. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1988;109:783-8.
241. Jordan SC, Tyan D, Stablein D et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3256-62.
242. Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S et al. Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* 2003;76:631-6.
243. Casadei DH, del CRM, Opelz G et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* 2001;71:53-8.
244. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 2000;70:887-95.
245. Schweitzer EJ, Wilson JS, Fernandez-Vina M et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation* 2000;70:1531-6.
246. Jordan S, Cunningham-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety, and cost implications. *Am J Transplant* 2003;3:653-64.
247. Kusne S, Shapiro R, Fung J. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:187-203.
248. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005;80:1233-43.

## APÉNDICE 1

### Administración de inmunoglobulinas intravenosas en enfermedades humanas

#### *Grupo de Trabajo de Expertos (GTE) en inmunoglobulinas intravenosas (IgIV)*

#### Objetivos del Grupo de Desarrollo de la Guía (GDG)

##### *Antecedentes*

Durante los últimos 20 años, la administración de IgIV se ha convertido en una terapia importante en medicina clínica. Aunque las IgIV se desarrollaron originalmente para emplearse como terapia de sustitución de anticuerpos, se ha demostrado que su uso tiene otros beneficios clínicos. Algunas de estas nuevas indicaciones se basan en una evidencia clínica sólida, pero otros de los empleos propuestos se basan en datos relativamente escasos o informes aislados. Dado que existe un suministro limitado de los preparados de IgIV actualmente disponibles, y puesto que cabe esperar que la demanda supere al suministro en un futuro próximo, hay una necesidad acuciante de desarrollar guías transversales entre especialidades para asegurar un uso de IgIV apropiado y basado en la evidencia.

#### Objetivos

El cometido de este subgrupo del GTE se definió prospectivamente en una reunión celebrada en el Department of Health el 9 de octubre de 2006.

- El objetivo general de la guía es proporcionar recomendaciones para una prescripción racional de IgIV. Esto no incluye una valoración de la rentabilidad, sino que se basa en la necesidad clínica.
- Esta guía identifica, cuando es posible, tratamientos alternativos a la administración de IgIV, y describe su eficacia relativa (si corresponde).
- La guía incluye recomendaciones para diversas especialidades y ofrece una descripción clara de los pacientes a los que deberían aplicarse.

#### *Desarrollo de la guía*

Esta guía surge de un consenso de opiniones de expertos y no se fundamenta en una valoración independiente de la base de evi-



dencia. Más bien, se basa en una valoración independiente de las guías actuales y actualizadas sobre el uso de IgIV.

En el desarrollo de la guía hay una participación multidisciplinaria.

El GDG incluye a expertos de las cuatro principales especialidades médicas que habitualmente prescriben IgIV (inmunología, neurología, hematología y hemato-oncología). Los miembros del GDG son:

- Dr. Drew Provan (hematología, presidente)
- Dr. Phil Wood (inmunología)
- Dr. J. B. Winer (neurología)
- Dr. Tim Nokes (hematología)
- Dr. Samir Agrawal (hemato-oncología)

El desarrollo de la guía se basa en:

- Una revisión sistemática de la bibliografía para identificar guías sobre IgIV basadas en la evidencia.
- Documentación y resumen de áreas de acuerdo/discrepancia entre guías.
- Redacción de recomendaciones resumidas para el uso de IgIV.
- Redacción de recomendaciones resumidas para el uso de alternativas a IgIV.

Se reconoce que este planteamiento para la elaboración de guías no es tan riguroso como llevar a cabo una valoración sistemática independiente de la base de evidencia clínica. Sin embargo, puesto que existen guías de alta calidad, como las de la Association of British Neurologists, que reflejan la base de la evidencia clínica, y dada la necesidad urgente de contar con directrices sobre el uso de IgIV que cubran diversas especialidades, el Department of Health sugirió que este planteamiento de revisión sistemática de guías era el más idóneo.

### **Proceso**

Las guías se identifican mediante una revisión sistemática.

Se descartan los manuscritos irrelevantes y se extraen las recomendaciones de las guías revisadas. Se redacta un documento sumario. Se utilizan las conferencias telefónicas para alcanzar el consenso y revisar áreas de desacuerdo entre las guías. Se deciden las acciones requeridas para resolver los desacuerdos/discrepancias, y después de una ulterior comunicación/conferencia telefónica, se elabora una declaración de consenso del GDG para su presentación al GTE principal.

## APÉNDICE 2

### Grupo de Trabajo de Expertos (GTE) en IgIV

Catherine Howell <sup>a</sup>	Enfermera <sup>b</sup>	National Blood Service
Dra. Alison Jones	Inmunóloga	Great Ormond Street Hospital NHS Trust
Dr. Michael Lunn	Neurólogo	University College London Hospitals NHS Trust
Dra. Mary Reilly	Neuróloga	University College London Hospitals NHS Trust
Dra. Helen Chapel	Inmunóloga – PID <sup>c</sup>	Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust
Dr. Samir Agrawal	Hamato-oncólogo	Barts and the London NHS Trust
Dr. Tim Nokes	Hematólogo	Plymouth Hospitals NHS Trust
Dr. John Winer	Neurólogo	University Hosp. Birmingham NHS Foundation Trust
Dr. Philip Wood	Inmunólogo	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust
Dr. Drew Provan	Hematólogo	Barts and the London NHS Trust
Evelyn Frank	Farmacéutica	University College London Hospitals NHS Trust
Prof. Richard Hughes	Neurólogo	Kings College Hospitals NHS Trust
Dra. Denise O'Shaughnessy	Hematóloga	Department of Health Blood Policy Unit
Prof. Carrock Sewell	Inmunólogo	North Lincolnshire and Goole NHS Trust
Dr. Khaled El-Ghariani	Plasmaféresis	National Blood Service
Peter Sharrott <sup>a</sup>	Farmacéutico	Pharmaceutical Marketing Support Group (PMSG)
Kevan Wind <sup>a</sup>	Farmacéutico	Pharmaceutical Marketing Support Group (PMSG)

<sup>a</sup> Sólo un año.

<sup>b</sup> Directora de Coordinación de Transfusiones

<sup>c</sup> Primary Immunodeficiency Disorders (PID)

## APÉNDICE 3

### Clasificación de los niveles de evidencia

---

<b>Ia</b>	Evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados.
<b>Ib</b>	Evidencia obtenida de al menos un ensayo controlado aleatorizado.
<b>IIa</b>	Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización.
<b>IIb</b>	Evidencia obtenida de al menos un estudio casi experimental bien diseñado de otro tipo.
<b>III</b>	Evidencia obtenida de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos.
<b>IV</b>	Evidencia obtenida de informes de comités u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas.

---

### Clasificación de los grados de recomendación

---

<b>A.</b>	Requiere al menos un ensayo controlado aleatorizado como parte de un corpus bibliográfico congruente y de buena calidad general que aborde la recomendación específica. (Niveles de evidencia Ia, Ib)
<b>B.</b>	Requiere la disponibilidad de estudios clínicos bien ejecutados, aunque no de ensayos clínicos aleatorizados, sobre el tema de la recomendación. (Niveles de evidencia IIa, IIb)
<b>C.</b>	Requiere evidencia obtenida de informes de comités u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables. (Niveles de evidencia III, IV)

---

## APÉNDICE 4

### Partes interesadas en el proceso de revisión de la Guía

1. **Charles Hay**, UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation
2. **Christopher Hughan**, Primary Immunodeficiency Association
3. **Christopher Watson**, British Transplantation Society
4. **Debra Anderson**, GBS Support Group
5. **Edward Freestone**, Commissioner
6. **Gavin Cleary**, British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology
7. **Greg Williams**, British Burn Association
8. **Hazel Bell**, British Association of Dermatologists
9. **Helen Booth**, Royal College of Paediatrics and Child Health
10. **John Grainger**, ITP Support Association
11. **Karen Reeves**, Association of British Neurologists
12. **Katy Lewis**, British Society of Rheumatology
13. **Marina Morgan**, Association of Clinical Pathologists
14. **Marina Morgan**, Association of Medical Microbiologists
15. **Matthew Thalanany**, Commissioner
16. **Patrick Carrington**, Royal College of Pathology
17. **Patrick Carrington**, British Society for Haematology
18. **Paul East**, Baxter
19. **Paula Blackmore**, Grifols
20. **Peter Macnaughton**, Intensive Care Society
21. **Philip Wood**, UK Primary Immunodeficiency Network
22. **Richard Smith**, Royal College of Ophthalmologists
23. **Robert Fox**, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
24. **Ruth Gottstein**, British Association of Perinatal Medicine
25. **Shiranee Sriskandan**, British Infection Society
26. **Simon Land**, Royal College of Physicians
27. **Sue Davidson**, Kawasaki Syndrome Support Group
28. **Suresh Chandran**, Commissioner
29. **Tracey Guise**, British Society for Antimicrobial Chemotherapy

## APÉNDICE 5

### Áreas sugeridas de investigación

Muchas indicaciones en las que se utilizan inmunoglobulinas se basan en una evidencia muy escasa, de manera que a menudo la terapia se prescribe sobre la base a una evidencia anecdótica. La siguiente lista de proyectos de investigación sugeridos se ha elaborado durante el proceso de revisión. Sin embargo, conviene señalar que no es exhaustiva.

Siempre que sea posible, la administración de inmunoglobulinas como último recurso o en circunstancias excepcionales debería documentarse en series de casos. Estas recopilaciones de casos secuenciales infrecuentes serían de un valor inestimable. Todos estos casos se incluirán en la base de datos.

#### Inmunología

1. Dosificación óptima para **inmunodeficiencias primarias** y tratamiento racional de **déficits de anticuerpos específicos**. Necesidad de acordar criterios de resultados para diseñar un buen estudio.

#### Hematología

2. Estudio de la dosificación y la duración de la administración para la **anemia hemolítica autoinmune**.
3. Estudio comparativo directo con rituximab en la **anemia hemolítica autoinmune**.
4. International Neonatal Immunotherapy Study (INIS): un ensayo prospectivo en curso, aleatorizado y controlado con placebo, en una población objetivo de 5.000 neonatos, que está diseñado para aportar evidencia definitiva sobre el papel de la administración de IgIV en la sepsis neonatal.

#### Neurología

5. Efectividad de dosis adicionales de IgIV para el **síndrome de Guillain-Barré**, con estratificación para demostrar la rentabilidad a largo plazo por lo que respecta a reducción de la discapacidad.
6. Eficacia de la administración de IgIV para el **síndrome de Guillain-Barré leve** (con deambulación).
7. Eficacia de la terapia combinada de IgIV e inmunosupresores para la **polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica**, con estratificación para intentar identificar al 20% de los pacientes que se benefician de la administración de IgIV y demostrar los beneficios en lo que respecta a reducción de la discapacidad.
8. Eficacia de los inmunosupresores para tratar y reducir la necesidad de IgIV en la **neuropatía motora multifocal**.

9. Estudio comparativo directo con rituximab en la **neuropatía motora multifocal**, con estratificación para intentar identificar al 60% de los pacientes que se benefician de la administración IgIV y demostrar los beneficios en lo que respecta a reducción de la discapacidad.
10. Efectividad de la inmunoglobulina subcutánea como alternativa más cómoda y económica de la IgIV en pacientes con **neuropatía motora multifocal** o **polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica** que dependen de IgIV.
11. Recopilación de datos de eficacia en nuevas **enfermedades raras mediadas por autoanticuerpos** (p. ej., síndrome de la persona rígida, encefalitis límbica, etc.); estudio para determinar los factores que predicen la respuesta a IgIV.
12. Eficacia de la administración de IgIV para el **síndrome de Miller Fisher**.
13. Eficacia de la administración de IgIV para la **neuropatía proximal diabética autoinmune**.
14. Eficacia de la administración de IgIV para la **encefalitis límbica no neoplásica asociada a anticuerpos anticanales de potasio**.
15. Eficacia de la administración de IgIV para el **síndrome de Rasmussen**.

#### Dermatología

16. Uso de IgIV como agente ahorrador de esteroides en el **penfigoide** y la **epidermólisis ampollosa adquirida**.
17. Estudio para determinar los factores que predicen la respuesta a IgIV en el **penfigoide**.
18. Estudio comparativo directo con rituximab en **enfermedades cutáneas ampollosas**.

#### Pediatría

19. El International Neonatal Immunotherapy Study (INIS), un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo en una población objetivo de 5.000 neonatos, está diseñado para aportar evidencia definitiva sobre el papel de la administración IgIV en la **sepsis neonatal**; el estudio se está llevando a cabo en Liverpool.

#### Reumatología

20. **Lupus eritematoso sistémico**: la Dra. María Cuadrado ha remitido recientemente un resumen al American College of Rheumatology (se revisará el próximo año).
21. **Dermatomiositis**: estudio para determinar los factores que predicen la respuesta a IgIV.

#### Enfermedades infecciosas

22. Son necesarios ECA de alta calidad y potencia adecuada para valorar el impacto de la IgIV en la **sepsis grave** en el contexto de UCI generales.
23. Uso de la IgIV para el tratamiento de la **colitis grave por C. difficile**.

#### Trasplantes

24. Debería definirse mejor el valor relativo de las dosis bajas y altas de IgIV en el **trasplante con anticuerpos incompatibles (TAI)**.

25. Estudios previos de TAI en trasplantes de órganos procedentes de donantes cadáver han producido tasas de supervivencia global del injerto menores que las obtenidas en trasplantes realizados en ausencia de anticuerpos donante-específicos. Deberían hacerse esfuerzos para ajustar los tratamientos disponibles actualmente o introducir nuevos tratamientos que permitan que los trasplantes a partir de donantes cadáver se practiquen con una tasa de éxito similar a la de los trasplantes no complicados. Esto puede incluir estudios aleatorizados sobre la administración de IgIV y rituximab.

ACTUALIZACIÓN DE  
LA SEGUNDA EDICIÓN,  
JULIO 2011

Guía clínica  
para  
el uso de  
inmunoglobulinas



## TABLA RESUMEN DE PATOLOGÍAS PARA LAS CUALES EL USO DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA ES APROPIADO

Patología	Corta duración	Larga duración
<b>Estados de déficit primario y secundario de anticuerpos</b>		
Inmunodeficiencias primarias		●
Timoma con inmunodeficiencia		●
TCMH en las inmunodeficiencias primarias		●
Déficit de anticuerpos específicos		●
Déficit secundario de anticuerpos (por cualquier causa)		●
<b>Hematología</b>		
Anemia hemolítica autoinmune	●	
Aplasia eritrocitaria adquirida	●	
Enfermedad hemolítica neonatal	●	
Inhibidores de factores de la coagulación (aloanticuerpos y autoanticuerpos)	●	
Púrpura postransfusional	●	
Púrpura trombocitopénica inmune (aguda y persistente, excluye la crónica <sup>a</sup> )	●	
Síndrome hemofagocítico	●	
Trombocitopenia aloinmune (fetal-materna/neonatal)		●
<b>Neurología</b>		
Miastenia gravis (incluye el síndrome miasténico de Lambert-Eaton)	●	
Miopatías inflamatorias		●
Neuropatía desmielinizante asociada a paraproteínas (IgG, IgM o IgA)	●	●
Neuropatía motora multifocal		●
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica <sup>b</sup>	●	●
continúa ➡		

➡ *Tabla resumen de patologías para las cuales el uso de inmunoglobulina intravenosa es apropiado continuación*

Patología	Corta duración	Larga duración
Síndrome de Guillain-Barré	●	
Síndrome de la persona rígida		●
Síndrome de Rasmussen		●
<b>Otras</b>		
Bloqueo cardíaco congénito autoinmune	●	
Colitis grave o recurrente por <i>Clostridium difficile</i>	●	
Enfermedad de Kawasaki	●	
Enfermedades inmunoampollosas		●
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson	●	
Sepsis estafilocócica necrosante (asociada a leucocidina de Pantón-Valentine [LPV])	●	
Síndrome de shock tóxico por estafilococos o estreptococos	●	
Trasplante (de órgano sólido)	●	
Uveítis autoinmune	●	

<sup>a</sup> La púrpura trombocitopénica inmune crónica es una indicación gris.

<sup>b</sup> Debe existir riesgo vital para que se ingrese con código rojo en la base de datos.

TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas

## RESUMEN EJECUTIVO

La *Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas* se comenzó a implementar en 2008, tras una elaboración basada en la revisión de la evidencia disponible y exhaustivas consultas con los médicos y otras partes interesadas. Esta actualización cumple el compromiso, asumido en la segunda edición de la guía, de llevar a cabo una revisión bianual a partir de 2009. Es importante tener en cuenta que la segunda edición de la guía se mantiene vigente y que esta actualización debe usarse junto con ella.

Esta actualización no constituye una revisión de todo el contenido de la segunda edición de la guía, sino que se centra en tres áreas clave: la definición de los criterios de selección para el uso apropiado de inmunoglobulinas, la determinación de los criterios de eficacia para evaluar el éxito del tratamiento y la reasignación de las indicaciones existentes e inclusión de nuevas indicaciones.

### Criterios de selección para el uso apropiado de inmunoglobulinas

En la segunda edición de la guía no se ofrecían criterios de selección explícitos para el uso adecuado de inmunoglobulinas. Sin embargo, la revisión de la *National Immunoglobulin Database (Base de datos nacional sobre inmunoglobulinas)* mostró

que un volumen considerable de inmunoglobulinas se utilizaba en pacientes en los que no se había establecido un diagnóstico específico, y ello, evidentemente, constituye un motivo de preocupación. Por esta razón, y a fin de paliar esta situación, en esta actualización se definen los criterios que deben cumplirse antes de proceder al uso de inmunoglobulinas, entre los que se incluyen las características y la gravedad de la enfermedad y el hecho de que otros tratamientos hayan resultado ineficaces. Estas pautas reflejan el enfoque adoptado por la National Blood Authority de Australia para definir la prescripción adecuada de inmunoglobulinas.

### Criterios de eficacia para evaluar el éxito del tratamiento

La guía publicada en 2008 no incluía el seguimiento de la eficacia del tratamiento con inmunoglobulinas, pero alentaba a los *Grupos de evaluación de inmunoglobulinas* (GEI) a que solicitaran parámetros que permitieran evaluar los resultados de esta terapia. En cambio, esta actualización ofrece variables de eficacia que deben evaluarse en todas las indicaciones (excepto en las inmunodeficiencias primarias), siendo deseable que incluso todas las indicaciones grises lleguen a disponer de parámetros de eficacia clínica y de monitorización definidos en cada caso individual. Asimismo, se pretende que los resultados obtenidos cumplan un papel importante en el proce-

so de toma de decisiones del GEI cuando se solicite continuar el tratamiento con inmunoglobulinas más allá de las terapias a corto y a largo plazo definidas en esta actualización. Esta modificación refleja el cambio de enfoque, a uno más amplio, que ha experimentado el National Health Service (NHS) del Reino Unido con respecto a los resultados clínicos, tal como se ha presentado en el NHS Outcomes Framework (*Marco de resultados del NHS*).

### **Modificaciones en las indicaciones existentes e inclusión de nuevas indicaciones**

Los profesionales que proponían cambios en las indicaciones ya existentes tuvieron que remitir nueva evidencia al *Update Working Group* (*Grupo de trabajo de la actualización* [GTA]). Sin embargo, la asignación de los códigos cromáticos rojo, azul o gris a las patologías no sólo se basó en el nivel de evidencia presentado, sino también en la opinión de expertos y la disponibilidad de tratamientos o enfoques terapéuticos alternativos eficaces. Así, por ejemplo, la British Transplantation Society (BTS) insistió en asignar el color azul a determinados casos definidos de trasplante pese a la limitada evidencia de alta calidad con que se contaba para algunos de estos cuadros clínicos, pero el GTA aceptó la opinión de la BTS. En relación con el síndrome de dolor regional crónico, a pesar de que un estudio

pequeño aleatorizado aportase evidencia de beneficio, el GTA acordó que el tratamiento con inmunoglobulinas constituyera una nueva indicación sólo para los casos refractarios al tratamiento convencional. En concreto, esta enfermedad se ha añadido a la lista de indicaciones grises, puesto que quedan por responder numerosos interrogantes importantes con respecto a las dosis óptimas y la duración del tratamiento. En definitiva, la responsabilidad de decidir si el tratamiento con inmunoglobulinas es apropiado en cada caso en particular recae en el GEI local y en el *Primary Care Trust* (PCT), que es el grupo especializado en la gestión de inmunoglobulinas.

Mientras que algunas indicaciones grises se han actualizado, otras se han eliminado, puesto que sus prescripciones registradas en la base de datos fueron escasas o nulas. En esta actualización, las indicaciones grises se clasifican como trastornos mediados por mecanismos autoinmunes (inmunomediados) o bien como probablemente inmunomediados, para los cuales la evidencia de la eficacia del tratamiento con inmunoglobulina es pobre o inexistente.

Durante el proceso de revisión de las indicaciones rojas y azules se identificaron varias entidades patológicas que obedecen a una misma fisiopatología subyacente y se habían clasificado por separado en la edición de 2008, de manera que en esta actualización se han agrupado bajo un mismo título.

## Gestión de inmunoglobulinas

El objetivo central de estas directrices es asegurar una prescripción de inmunoglobulinas coherente con la evidencia disponible y restringida a los pacientes para los que no existen tratamientos alternativos y a aquellos que tienen más probabilidades de

experimentar una mejoría. Sin embargo, para los gestores de recursos sanitarios, la relación coste-eficacia y la viabilidad financiera constituyen aspectos importantes a la hora de acordar las prescripciones con los GEI. Los distintos aspectos involucrados en la gestión de inmunoglobulinas se han expuesto en otro documento.

## INTRODUCCIÓN

Esta actualización de la *Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas* del Department of Health (DH) del Reino Unido cumple con el compromiso, asumido en la segunda edición de 2008, de llevar a cabo una revisión bianual a partir de 2009. Para llevar a cabo esta revisión tuvieron en cuenta las novedades en la evidencia clínica que respaldan el tratamiento con inmunoglobulinas, los hallazgos de la *Base de datos nacional sobre inmunoglobulinas* (número de referencia ROCR/OR/0221) y un cambio en el enfoque del NHS con respecto a los resultados clínicos, tal como se ha presentado en el *Marco de resultados del NHS*. Para elaborar esta revisión, el DH ha realizado consultas exhaustivas, y las modificaciones se introdujeron tras deliberar detenidamente tanto con los médicos como con los gestores de la demanda de inmunoglobulinas (ver apartado siguiente).

### Información de la *Base de datos nacional sobre inmunoglobulinas*

El *Programa de gestión de la demanda de inmunoglobulinas* del DH fue un estudio clave de la revisión de 2006, en el que analizaron qué factores eran esenciales para garantizar el suministro de inmunoglobulinas. En dicha revisión se recomendaron dos líneas de trabajo complementarias, una destinada a garantizar el suministro y otra a

estructurar el proceso de demanda (el *Programa de gestión de la demanda*). El *Programa de gestión de la demanda* se terminó de implementar a finales de mayo de 2008, cuando el DH publicó la segunda edición de la *Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas* y el *Plan de gestión de la demanda para el uso de inmunoglobulinas* (referencias Gateway 10012 y 10013). La *Base de datos nacional sobre inmunoglobulinas* se puso en marcha el 2 junio de 2008. Estos documentos y la *Base de datos nacional sobre inmunoglobulinas* están disponibles en [www.ivig.nhs.uk](http://www.ivig.nhs.uk).

La primera revisión de la *Base de datos nacional sobre inmunoglobulinas*, que se publicó en enero de 2010, contenía datos sobre la prescripción de inmunoglobulinas en 5.119 pacientes y ofrecía una visión única y detallada sobre la prescripción de inmunoglobulinas en Inglaterra y, por primera vez, se presentaba como punto de partida sobre el uso de inmunoglobulinas. Ello representó un gran paso hacia la creación del *Programa de gestión de la demanda* y, más concretamente, ayudó a comprender mejor el uso apropiado de este tratamiento en todas las indicaciones. En general, los datos revelaron que la prescripción y el control del tratamiento con inmunoglobulinas se realizaban de forma adecuada en una amplia variedad de patologías, y que en la mayoría de los casos estas prácticas se apoyaban en la evidencia. La revisión también identificó una serie de cuestiones relativas al *Programa de gestión de la demanda*,

que asimismo se abordan en esta actualización.

### **Cambios en el código cromático de priorización utilizado en el Programa de gestión de la demanda**

#### **Asignación automática de priorización roja y azul**

El *Programa de gestión de la demanda* introdujo un código cromático que refleja las prioridades del tratamiento con inmunoglobulinas en épocas de desabastecimiento en función de la disponibilidad de tratamientos alternativos y la solidez de la evidencia disponible. La revisión de la base de datos reveló que muchas enfermedades estaban asignadas a una priorización incorrecta. En particular, se detectaron muchos casos de asignación errónea a los códigos rojo y azul.

El código *rojo* hace referencia a enfermedades para las que se considera que el tratamiento constituye la máxima prioridad, puesto que en ausencia de éste existe un riesgo vital. Se mantiene la intención de que los PCT prioricen el suministro para estas patologías de alta prioridad en épocas de desabastecimiento de inmunoglobulinas, en especial en pacientes con inmunodeficiencias primarias. A partir de este momento, y con el fin de garantizar una priorización correcta, la base de datos asignará de

forma automática el código cromático correspondiente cuando se dé de alta a un paciente, en función de las características de éste.

Los GEI de los PCT deben continuar gestionando la demanda local de inmunoglobulinas y, en épocas de desabastecimiento, sigue correspondiendo a los GEI locales encargarse de identificar las indicaciones rojas como aquellas con una mayor necesidad de inmunoglobulina desde un punto de vista clínico.

La base de datos también asignará de forma automática el código *azul* a las enfermedades, pero en estos casos la prescripción seguirá requiriendo la aprobación previa del GEI.

#### **Indicaciones grises**

Las *indicaciones grises* son aquellas que se basan en una evidencia débil, a menudo debido a que la patología es rara. El tratamiento con inmunoglobulinas requiere la aprobación del GEI local y del PCT. Tal como se había especificado en el *Programa de gestión de la demanda de inmunoglobulinas*, la necesidad de tratamiento debe considerarse en cada caso individual, y también tiene que establecerse su prioridad frente a otras demandas de inmunoglobulina, en especial en épocas de desabastecimiento.

No es posible ni necesario enumerar todas las enfermedades para las que se podrían prescribir inmunoglobulinas. Es importante reiterar que las patologías que no aparecen en la guía deben considerarse como indicación gris. La revisión de la base de datos reveló que se prescribían inmunoglobulinas en un elevado número de casos en ausencia de un diagnóstico específico. Aunque la enfermedad no aparezca en la lista, deben registrarse en la base de datos tanto el diagnóstico como los criterios de eficacia pactados.

En esta actualización, las indicaciones grises se presentan como trastornos inmunomediados con escasa evidencia de eficacia del tratamiento con inmunoglobulinas o bien como presuntos trastornos inmunomediados con poca o ninguna evidencia de eficacia. Es un hecho aceptado que la falta de evidencia podría deberse a la baja frecuencia de estas patologías. El GEI local y el PCT siguen siendo los responsables de decidir si el tratamiento con inmunoglobulinas es apropiado en cada caso individual.

### **Reclasificación de las patologías**

#### **1. Cambio de código gris a código azul**

En la revisión de la base de datos se identificaron dos de las 10 indicaciones principales de inmunoglobulinas que tenían código gris (déficits secundarios de anticuerpos y rechazo mediado por anticuerpos tras trasplante de órgano sólido). A pesar de la limi-

tada base de evidencia, los administradores de varios PCT han permitido la preaprobación del uso de inmunoglobulina para estas indicaciones. Ello obligó a revisar en detalle estas indicaciones y a reevaluar la base de evidencia.

*Déficits secundarios de anticuerpos.* Tal como señalaron numerosas partes interesadas, los déficits secundarios de anticuerpos constituyen un área clave de revisión. En la edición anterior, estos trastornos se presentaban bajo el encabezado de farmacoterapia inmunosupresora, junto con algunos procesos hematológicos malignos, como la leucemia linfocítica crónica, dejando de lado otros procesos malignos de linfocitos B maduros, como el linfoma no Hodgkin. Estos trastornos se han incluido en una sola indicación. Esta revisión determinó que el uso de inmunoglobulinas para estas indicaciones es apropiado y se les asigna el código azul.

*Rechazo mediado por anticuerpos tras trasplante de órganos sólidos y trasplante con anticuerpos incompatibles.* Estas entidades se agrupan ahora, con código azul, en un nuevo y único grupo: «Trasplante (órgano sólido)».

*Enfermedad de von Willebrand adquirida.* Esta patología se incluye ahora, junto con la hemofilia adquirida, bajo el epígrafe «Inhibidores de factores de la coagulación», que aparece en la lista de uso apropiado de inmunoglobulinas. El uso de inmunoglobulinas debe cumplir unos criterios de selec-



ción, incluyendo el hecho de que estos trastornos hemorrágicos raros y graves deben tratarse en un centro de atención especializado en hemofilia.

*Polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión.* Estas patologías se clasifican ahora, junto con la dermatomiositis, en el grupo de patologías generales correspondiente a las miopatías inflamatorias y poseen criterios de selección estrictos.

*Hiperhemólisis postransfusional.* Ahora se clasifica bajo el encabezado más general de anemia hemolítica.

*Lupus eritematoso sistémico (LES) con inmunocitopenias secundarias.* Este trastorno debe considerarse bajo el epígrafe más apropiado de citopenia inmune.

## 2. Cambio de código azul a código rojo

*Déficit de anticuerpos específicos.* Dado que se acepta que éste es un trastorno causado por un déficit de anticuerpos primario, se ha reclasificado como indicación roja (para casos que requieren terapia sustitutiva con inmunoglobulinas).

*Enfermedad hemolítica neonatal.* Se ha actualizado siguiendo las recomendaciones de la guía clínica del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de 1998 sobre ictericia neonatal<sup>1</sup>.

## Introducción de criterios de selección y resultados clínicos específicos en el Programa de gestión de la demanda

### Criterios de selección

En la revisión de la base de datos también se planteó una cuestión importante con respecto al diagnóstico, ya que se constató que se administraban inmunoglobulinas en un gran número de pacientes sin diagnóstico específico registrado (13% del uso total de inmunoglobulinas registrado). Este hallazgo, evidentemente, causó preocupación entre los gestores de recursos sanitarios, pero también reveló que era necesario demostrar la mejoría clínica del paciente con el uso de inmunoglobulinas, de manera que la base de datos fuera lo suficientemente robusta para justificar la financiación del empleo de esta medicación.

Los comentarios adicionales de los gestores reflejaban una amplia aceptación del sistema empleado en Australia (en el que cada indicación de inmunoglobulinas se asocia a unos criterios de selección específicos), en particular en lo referente a la necesidad de utilizar inmunoglobulinas como tratamiento de segunda o tercera línea en enfermedades para las que hay numerosas alternativas terapéuticas. En esta actualización se ha adoptado este enfoque de emplear criterios de selección para cada indicación aprobada de inmunoglobulina. Con ello se eliminará en gran medida la necesidad de

que el grupo de expertos tome decisiones con respecto a la prescripción, lo cual reducirá la carga para los GEI y permitirá que éstos se centren más en la evaluación del resultado clínico.

### **Resultados de eficacia**

La base de datos no tuvo éxito en lo que se refiere al registro de datos sobre la eficacia de las inmunoglobulinas. Por ello, se recomendó a los grupos de expertos que solicitaran hasta tres parámetros para poder determinar la eficacia del tratamiento en cada paciente (p. ej., recuento de plaquetas en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune [PTI]). El propósito de esta medida era obtener datos preliminares sobre eficacia para diversas patologías (con la plena aceptación de que la falta de criterios diagnósticos y otros problemas determinarían que el análisis resultase muy rudimentario), a la vez que ofrecer información a los grupos de expertos sobre la calidad de sus decisiones. Por ejemplo, si los grupos de expertos aprobaban repetidas veces indicaciones priorizadas como grises según el *Programa de gestión de la demanda* y el tratamiento resultaba ser mayoritariamente ineficaz, la revisión de estos resultados mejoraría la toma de decisiones del GEI.

Con estos antecedentes, se decidió introducir la evaluación de resultados de eficacia clínica para la mayoría de las indicaciones. Como se ha mencionado, la falta de registro de los resultados de eficacia en la base de datos podría conducir a que los gestores denegaran los pagos. Se espera que los resultados de eficacia cumplan un papel importante en el proceso de toma de decisiones de los GEI cuando se solicite la continuación del tratamiento con inmunoglobulinas fuera de las indicaciones a corto y a largo plazo que se definen en la siguiente sección.

### **Definiciones de la duración del tratamiento con inmunoglobulinas**

En esta actualización se precisan las definiciones del tratamiento a corto y a largo plazo, pues en la actualidad cada indicación de inmunoglobulinas se aprueba en función de la necesidad de instaurar un tratamiento a corto ( $\leq 3$  meses) o a largo plazo ( $\geq 3$  meses). Los GEI y los administradores tomarán conjuntamente las decisiones sobre la duración del tratamiento.

<p><b>Tratamiento a corto plazo</b> Prescripción de tres dosis de hasta 2 g/kg, administradas a intervalos apropiados</p>	<p>≤ 3 meses El episodio de tratamiento finaliza a los tres meses</p> <p>El reinicio del tratamiento se registrará en la <i>Base de datos nacional sobre inmunoglobulinas</i> como un nuevo episodio de tratamiento basado en una nueva decisión del grupo de expertos. Lo que se desea es que la decisión del GEI se fundamente en las mediciones del resultado clínico registradas en la base de datos</p>
<p><b>Tratamiento a largo plazo</b></p>	<p>≥ 3 meses El tratamiento se debería reevaluar cada año</p> <p>El reinicio del tratamiento se registrará en la <i>Base de datos nacional sobre inmunoglobulinas</i> como un nuevo episodio de tratamiento basado en una nueva decisión del grupo de expertos. Lo que se desea es que la decisión del GEI se fundamente en las mediciones del resultado registradas en la base de datos<sup>a</sup></p>

<sup>a</sup> Las inmunodeficiencias primarias están exentas del cese del financiamiento al cabo de un año.

## Dosificación de inmunoglobulinas recomendada

La segunda edición de esta guía no presentaba recomendaciones de dosificación específicas. Es un hecho ampliamente aceptado que la dosis inmunomoduladora estándar de 2 g/kg suele fraccionarse en cinco infusiones diarias de 0,4 g/kg, aunque algunos médicos prefieren utilizar dos dosis diarias de 1 g/kg cada una. Debido a que los registros de infusión de la base de datos estaban incompletos, no fue posible interpretar completamente los datos ni descifrar las pautas de dosificación que se habían utilizado. Esta actualización ofrece recomendaciones específicas de dosificación para cada una de las patologías para las cuales la prescrip-

ción se considera adecuada, con el objetivo de que la dosificación de inmunoglobulinas empleada se registre en la base de datos nacional.

En cuanto a las enfermedades que requieren tratamiento a largo plazo, no se ha definido la dosificación de «mantenimiento» necesaria para mantener la respuesta terapéutica en un paciente con respuesta comprobada a una dosis inmunomoduladora estándar de inmunoglobulina intravenosa (IgIV). En esta actualización, las recomendaciones de dosificación para algunas indicaciones neurológicas incluyen el «tiempo hasta la recaída», que se define como el intervalo que debe haber entre las dosis. Este enfoque se respalda en datos recientes del Programa de

Oxford para terapia inmunomoduladora con inmunoglobulinas, que fue creado para revisar el tratamiento con inmunoglobulinas en la neuropatía motora multifocal (NMM) y la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). En vista de la incertidumbre con respecto a la remisión y la progresión de la PDIC y la NMM, en el Programa de Oxford se revisó de manera regular la dosis y la frecuencia de infusión, demostrándose que el aumento del intervalo entre infusiones tenía buenos resultados en algunos pacientes y permitía interrumpir el tratamiento<sup>2</sup>.

En el estudio también se observó que no era posible predecir con exactitud la dosis ni el intervalo entre infusiones que permitirían mantener a todos los pacientes asintomáticos. Sin embargo, los autores sugirieron una guía empírica: si el tiempo de respuesta es inferior a seis semanas, podría ser necesaria una infusión de 1 g/kg cada tres semanas; si es de 6-8 semanas, de 0,5 g/kg cada tres semanas, y si es más prolongada, de 0,25 g/kg cada tres semanas.

### **Recomendación**

En los pacientes que reciben dosis inmunomoduladoras a largo plazo, se debe intentar reducir la dosis incrementando el intervalo, reduciendo la dosis o bien empleando ambas estrategias.

## **Dosificación de inmunoglobulinas ajustada al peso corporal ideal**

Existe un gran interés en el uso de una dosificación de inmunoglobulina ajustada al peso corporal ideal. Tal interés se basa en la opinión de que la dosis de fármacos con intervalo terapéutico estrecho suele ajustarse según la superficie corporal o bien usando otra fórmula que tenga en cuenta el exceso de tejido adiposo pobremente perfundido. Se considera que el hecho de usar agentes biológicos en su dosis efectiva más baja no sólo es razonable, sino que también podría contribuir a reducir al mínimo los efectos secundarios, pues algunos de éstos parecen ser dependientes de la dosis. Esta medida contribuiría a ahorrar cantidades importantes de inmunoglobulina.

En la primera edición de esta guía se incluía la recomendación de usar una dosificación ajustada al peso corporal ideal, en base a la pauta de dosificación empleada en un destacado centro de neurología de Londres (véase más adelante); sin embargo, esta recomendación se eliminó en la segunda edición. Aunque algunos informes respaldan este enfoque, la base de evidencia es muy limitada y demasiado débil para permitir una recomendación firme. A continuación se expone el cálculo –incluido en la primera edición de la guía– para determinar la dosis ajustada según el peso corporal ideal (no se aplica un límite máximo):

**Cálculo del peso corporal ideal (PCI) (kg):**

PCI para varones =  $50 + [2,3 \times (\text{talla en pulgadas} - 60)]$

PCI para mujeres =  $45,5 + [2,3 \times (\text{talla en pulgadas} - 60)]$

**Cálculo del peso que determina la dosis (PDD) (kg):**

$PDD = PCI + 0,4 [\text{peso corporal real (kg)} - PCI]$

**Uso del PCI para calcular la dosis de IgIV necesaria**

Para calcular el peso que determina la dosis, se puede emplear una calculadora online en: <http://www.transfusionontario.org/dose/>

**Estudio piloto de Australia Occidental**

En Australia Occidental se realizó un estudio piloto con el fin de reducir la dosis de inmunoglobulinas en pacientes obesos. En este ensayo, se administró inmunoglobulina a 30 pacientes con sobrepeso usando las ecuaciones mencionadas anteriormente, publicadas en la primera edición de la guía del Reino Unido, sin que se apreciara en esta cohorte una reducción de la eficacia tras la dosis inicial. Ello proporciona evidencia de que la utilización de la menor dosis efectiva de inmunoglobulinas en determinados pacientes constituye una fórmula eficaz, tanto para minimizar los efectos secundarios como para reducir el consumo de este escaso recurso.

**Corporación de hospitales de Estados Unidos**

La Hospital Corporation of America, uno de los mayores proveedores de servicios de salud de Estados Unidos, exige que todas las dosis de IgIV se basen en el peso corporal ideal y se redondeen al tamaño de vial más aproximado (excepto en los neonatos), tomando como base la fórmula especificada en la primera edición de la guía del DH.

**Centro Médico de la Universidad del Estado de Ohio, Columbus, Ohio**

En el Ohio State University Medical Centre se usa regularmente la dosificación de inmunoglobulina ajustada al peso corporal ideal en pacientes obesos: confían en que éste es un método práctico, que tiene una buena relación coste-eficacia y que toma en consideración el incremento de la distribución en el exceso de líquidos corporales en los pacientes obesos aunque no contabiliza el aumento en el tejido adiposo. Esta institución recomienda calcular el peso corporal ajustado a partir del PCI (véase anteriormente la ecuación del PCI tomada de la primera edición de la guía) utilizando la siguiente ecuación: peso corporal ajustado (kg) =  $PCI + 0,5 [\text{peso corporal real (kg)} - IMC]$ .

Este parámetro de peso corporal ajustado se utiliza si el paciente tiene un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  o si el peso

real del paciente es superior al 20% del PCI. Si las dosis calculadas se encuentran entre dos tamaños de vial, se redondean hasta el vial entero más próximo. La dosis redondeada debe estar dentro del 10% de la dosis calculada.

### Recomendación

Para pacientes con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o bien con peso real superior al 20% del PCI, se debe considerar la posibilidad de utilizar una dosificación de inmunoglobulina ajustada al peso corporal.

## Velocidad de infusión de la inmunoglobulina intravenosa

La velocidad inicial de la infusión intravenosa es baja, pero si el producto es bien to-

lerado, el ritmo de administración puede aumentarse, tal como se especifica en la ficha técnica. En la ficha técnica de determinados productos se especifica que en la inmunodeficiencia primaria (IDP), si el paciente tolera la velocidad más alta, el ritmo de administración puede incrementarse. Las velocidades de infusión más altas pueden resultar más cómodas para los pacientes y reducir tanto el tiempo de atención de enfermería como la necesidad de recursos hospitalarios. En la siguiente tabla se presentan las velocidades de infusión para cada una de las inmunoglobulinas aprobadas. La inmunoglobulina debe administrarse siguiendo las recomendaciones del fabricante.

La siguiente tabla presenta las velocidades de infusión y el tiempo de infusión a la velocidad máxima para una dosis de 1 g/kg en una persona que pesa 70 kg.

Producto	Velocidades de infusión		Tiempo de infusión de 70 g en minutos a velocidad máxima
	Inicial	Máxima	
Flebogamma® (Grifols)	0,01-0,02 ml/kg/min durante 30 minutos	0,04 ml/kg/min	500
Flebogamma® DIF 5 (Grifols)	0,01-0,02 ml/kg/min durante 30 minutos	0,1 ml/kg/min	200
Flebogamma® DIF 10 (Grifols)	0,01 ml/kg/min durante 30 minutos	0,08 ml/kg/min	125

continúa ➔

➡ continuación			
Producto	Velocidades de infusión		Tiempo de infusión de 70 g en minutos a velocidad máxima
	Inicial	Máxima	
<b>Gammagard® (Baxter)</b>	0,5 ml/kg/h durante 30 minutos	4 ml/kg/hora	300
<b>Intratect® (Biotest)</b>	1,4 ml/kg/h durante 30 minutos	1,9 ml/kg/h	632
<b>Kiovig® (Baxter)</b>	0,5 ml/kg/h durante 30 minutos	6 ml/kg/h (8 ml/kg/h en IDP)	100
<b>Octagamocta® 5 (Octapharma)</b>	1 ml/kg/h durante 30 minutos	5 ml/kg/h	240
<b>Octagamocta® 10 (Octapharma)</b>	0,01-0,02 ml/kg/min durante 30 minutos	0,12 ml/kg/min	83
<b>Privigen® (CSL Behring)</b>	0,3 ml/kg/h durante 30 minutos	4,8 ml/kg/h (7,2 ml/kg/h en IDP)	125

## Administración subcutánea

La inyección subcutánea de inmunoglobulina (IgSC) como terapia sustitutiva para la inmunodeficiencia primaria y como terapia inmunomoduladora para algunas enfermedades autoinmunes, como las neuropatías periféricas, puede constituir una alternativa segura, efectiva y conveniente al tratamiento intravenoso. La administración subcutánea ofrece ventajas que pueden ser importantes para muchos pacientes<sup>3</sup>.

Aunque la IgSC suele administrarse semanalmente mediante bomba de infusión, la

inyección rápida podría resultar más cómoda y, según evidencias recientes, constituye un método seguro y eficaz. Setenta y cuatro pacientes con inmunodeficiencia primaria recibieron una dosis media total de IgSC de 32 g/mes, dividida en tres dosis semanales de promedio<sup>4</sup>. El volumen varió de 3 a 20 ml por sitio de inyección y se administró, según la práctica habitual, en 5-20 minutos. Las concentraciones medias de IgG sérica no difirieron significativamente en comparación con las de los pacientes que recibieron infusión, y sólo fue necesario interrumpir el tratamiento en dos pacientes, debido a reacciones adversas.

Datos recientes sugieren que es preferible individualizar la posología en base a las concentraciones séricas de IgG y la respuesta clínica, en lugar de utilizar para ello parámetros farmacocinéticos poblacionales<sup>5</sup>. Los hallazgos del Programa de Oxford de autoinfusión domiciliaria para PDIC y NMM también sugieren que las dosis de inmunoglobulina y la concentración sérica mínima de IgG deben individualizarse en cada paciente<sup>2</sup>.

### **Recomendación**

Cuando sea clínicamente apropiado, los médicos prescriptores deben considerar las ventajas relativas de la administración intravenosa y por vía subcutánea para cada paciente que requiera tratamiento con inmunoglobulinas.

**Tabla. Preparados de inmunoglobulina subcutánea aprobados en España**

Vivaglobin® (CSL Behring)

Hizentra® (CSL Behring)



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NICE clinical guideline 98. Neonatal Jaundice. Nice, 2010.
2. Lucas M, Hugh-Jones K, Welby A, et al. Immunomodulatory therapy to achieve maximum efficacy: doses, monitoring, compliance, and self-infusion at home. *J Clin Immunol* 2010;30 Suppl 1:S84-9.
3. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2004;112:1-7.
4. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J Clin Immunol* 2010;30:301-7.
5. Berger M, Rojavin M, Kiessling P, Zenker O. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2011;139:133-41.

## TABLAS RESUMEN

ESTADOS DE DÉFICIT PRIMARIO Y SECUNDARIO DE ANTICUERPOS						
Patología	C	L	Criterios de selección	Evaluación de resultados	Dosificación	
Inmunodeficiencias primarias (asociadas a déficits significativos de anticuerpos)		●	Un inmunólogo clínico debe establecer el diagnóstico específico de IDP	No se requiere	Comenzar con 0,4-0,6 g/kg/mes; puede ser necesario aumentar la dosis según el resultado clínico	
Timoma con inmunodeficiencia		●	Depleción intensa de linfocitos B y/o déficit significativo de anticuerpos	No se requiere	Comenzar con 0,4-0,6 g/kg/mes; puede ser necesario aumentar la dosis según el resultado clínico	
TCMH en las inmunodeficiencias primarias		●	Pacientes con IDP sometidos a TCMH	No se requiere	Comenzar con 0,4-0,6 g/kg/mes; puede ser necesario aumentar la dosis según el resultado clínico	
Déficit de anticuerpos específicos		●	Aprobación por un inmunólogo clínico, E Infecciones bacterianas graves, persistentes, oportunistas o recurrentes a pesar de la antibioticoterapia oral continua durante tres meses, Y Falta de respuesta documentada a la administración de vacuna antineumocócica no conjugada u otra vacuna de polisacáridos	No se requiere	Comenzar con 0,4-0,6 g/kg/mes; puede ser necesario aumentar la dosis según el resultado clínico	

continúa 

➔ *Estados de déficit primario y secundario de anticuerpos continuación*


Patología	C	L	Criterios de selección	Evaluación de resultados	Dosificación
Déficit secundario de anticuerpos (por cualquier causa)		●	<p>La causa subyacente de la hipogammaglobulinemia no puede revertirse o la reversión está contraindicada, <b>O</b></p> <p>Hipogammaglobulinemia asociada a linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple u otro proceso maligno de linfocitos B relevante confirmado por un hematólogo, <b>E</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Infección bacteriana aguda o recurrente a pesar de antibioterapia oral continua durante tres meses</li> <li>– IgG &lt; 5 g/l (excepto paraproteína)</li> <li>– Falta de respuesta documentada a la administración de vacuna antineumocócica no conjugada u otra vacuna de polisacáridos</li> </ul>	Reducción del número de infecciones y de los días de hospitalización*	0,4 g/kg/mes modificada para alcanzar una concentración mínima de IgG equivalente al menos al límite inferior del intervalo de referencia de IgG sérica específico para la edad

\* Los parámetros de la base de datos incluirán el registro del número de infecciones y días en el hospital antes del tratamiento y luego, cada seis meses.

C: corta duración; L: larga duración; IDP: inmunodeficiencia primaria; TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas.

HEMATOLOGÍA						
Patología	C	L	Criterios de selección	Resultados para revisión	Dosificación	
Anemia hemolítica autoinmune (incluye el síndrome de Evans y la hiperhemólisis posttransfusional)	●		Anemia sintomática o grave (Hb < 6 g/dl, excepto en pacientes con comorbilidades) o trombocitopenia (síndrome de Evans, plaquetas < $20 \times 10^9/l$ ) refractaria al tratamiento convencional con corticosteroides (o si los corticosteroides están contraindicados), <b>O</b> Como medida para ganar tiempo antes de la esplenectomía	Corrección de la anemia/ trombocitopenia	Hasta 2 g/kg en dosis única o fraccionada	
Aplasia eritrocitaria adquirida	●		Pacientes con infección por parvovirus B19 confirmada mediante PCR, <b>Y</b> Fracaso de otros tratamientos (corticosteroides y al menos otra terapia inmunosupresora)  En casos de hidropesía fetal, si es probable que se asocie a infección por parvovirus B19	Corrección de la anemia	2 g/kg en 2-5 dosis fraccionadas; repetir en una recaída y en una segunda recaída	
Enfermedad hemolítica neonatal	●		Como adyuvante a la fototerapia continua múltiple en casos de enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh o ABO (ver la guía del NICE de 1998)	Registrar la bilirrubina Registrar la edad gestacional Evitar exanguinotransfusión	0,5 g/kg en cuatro horas	

continúa 

 Hematología continuación					
Patología	C	L	Criterios de selección	Resultados para revisión	Dosificación
Inhibidores de factores de la coagulación* (aloanticuerpos y autoanticuerpos)  <b>En pacientes con estos trastornos hemorrágicos graves, la IgIV sólo debe prescribirse en un centro de cuidado integral para la hemofilia</b>	●		<b>Hemofilia adquirida</b> Hemorragia que representa un riesgo vital <b>Y</b> que no haya respondido a otros tratamientos  <b>Síndrome de von Willebrand autoinmune</b> Hemorragia que representa un riesgo vital <b>Y</b> que no haya respondido a otros tratamientos <b>O</b> antes de procedimientos invasivos	Descenso de las concentraciones de los inhibidores pertinentes Elevación de las concentraciones de los factores correspondientes	Tratamiento inicial: 0,4 g/kg/día en cinco días o 1 g/kg/día en dos días
Púrpura postransfusional	●		Trombocitopenia grave súbita 5-10 días postransfusión de componentes de la sangre, <b>Y</b> Sangrado activo (casi siempre ocurre en mujeres caucásicas HPA-1a negativas expuestas anteriormente a antígeno HPA-1a durante el embarazo o por transfusión)	Resolución de la hemorragia Aumento del recuento plaquetario	2 g/kg en dosis fraccionadas en 2-5 días consecutivos
Púrpura trombocitopénica inmune aguda	●		Si los corticosteroides están contraindicados o se requiere una respuesta más rápida; Si no hay respuesta a los corticosteroides y cuando otros tratamientos estén contraindicados; Antes de una cirugía para alcanzar un recuento de plaquetas seguro; En niños (< 16 años), como tratamiento de urgencia o antes de un procedimiento con riesgo de hemorragia	Resolución de la hemorragia Aumento del recuento plaquetario	Administrar 1 g/kg (0,8-1 en niños) en infusión única, que se repetirá más adelante si el recuento plaquetario no ha respondido

continúa 

Hematología continuación					
Patología	C	L	Criterios de selección	Resultados para revisión	Dosificación
Púrpura trombocitopénica inmune persistente	●		En casos sintomáticos refractarios a todos los demás tratamientos, la administración de IgIV es apropiada sólo para el tratamiento de urgencia, p. ej., hemorragia potencialmente mortal y/o en un área crítica	Resolución de la hemorragia Aumento del recuento plaquetario	Administrar una infusión única de 1 g/kg (0,8-1 en niños), que se debe repetir más adelante si el recuento plaquetario no ha respondido
Síndrome hemofagocítico	●		Diagnóstico por un hematólogo especialista en base a biopsia de médula ósea, Y Pancitopenia	Corrección de la pancitopenia Supervivencia	Hasta 2 g/kg en dosis única o fraccionada
Trombocitopenia aloinmune (fetal-materna/neonatal)		●	Sospecha clínica en el período prenatal o neonatal en base a las características clínicas y de laboratorio: Trombocitopenia o hemorragia espontánea en el feto; ● Trombocitopenia con o sin hemorragia en el neonato; ● Muerte fetal de causa desconocida en un embarazo anterior y presencia de aloanticuerpos específicos contra las plaquetas maternas que son causantes conocidos o presuntos de esta patología (frecuentemente HIPA-1a o HIPA-5b)	Aumento del recuento plaquetario (neonatal) Resultado satisfactorio del embarazo	Materna: 1 g/kg por semana durante todo el embarazo Neonatal: 1 g/kg; en algunas ocasiones, si la trombocitopenia persiste, se requiere más de una dosis

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.


NEUROLOGÍA					
Patología	C	L	Criterios de selección	Resultados para revisión	Dosificación
Miastenia gravis (MG) (incluye el síndrome miasténico de Lambert-Eaton [SMLE])	●		Diagnóstico de MG o SMLE por un neurólogo; <b>O</b> Exacerbación aguda (crisis miasténica); <b>U</b> Otros tratamientos inmunosupresores que son ineficaces/inapropiados; <b>O</b> Debilidad que requiere hospitalización; <b>O</b> Antes de cirugía y/o timectomía	Mejoría de la fatigabilidad y la debilidad empleando cualquiera de las siguientes mediciones preespecificadas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de abducción del brazo hacia delante (hasta 5 minutos)</li> <li>• Puntuación cuantitativa de la miastenia gravis (Duke)</li> <li>• Función respiratoria (p. ej., capacidad vital forzada)</li> <li>• Variación de una puntuación muscular miasténica</li> </ul>	2 g/kg administrados en 2-5 días
Miopatías inflamatorias <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dermatomiositis (DM),</li> <li>– Polimiositis (PM)</li> <li>– Miositis por cuerpos de inclusión (MCI)</li> </ul>		●	Diagnóstico de miositis por un neurólogo, reumatólogo o inmunólogo de: Pacientes con PM o DM con debilidad muscular significativa; <b>O</b> Disfagia y falta de respuesta a corticosteroides y otros agentes inmunosupresores; <b>O</b> Pacientes con MCI con disfagia que afecta a la nutrición ( <b>NO pacientes con MCI de progresión rápida</b> )	1. Mejoría en las puntuaciones funcionales (actividades de la vida cotidiana, [AVC]) o en las puntuaciones cuantitativas musculares <b>O</b> En la evaluación muscular del MRC; <b>O</b> en la prueba de levantarse y caminar 10 metros (en segundos) 2. Estabilización de la enfermedad definida por puntuaciones de AVC o puntuaciones musculares cuantitativas estables <b>O</b> la evaluación muscular del MRC <b>O</b> la prueba de levantarse y caminar 10 metros tras evidencia previa de deterioro en una de estas puntuaciones	Dos dosis de IgIV (2 g/kg administrados en varios días) con un intervalo de seis semanas; reiniciar en una recaída y repetir empleando el «tiempo hasta la recaída» como el intervalo entre ciclos de tratamiento

continúa 

➔ Neurología continuación						
Patología	C	L	Criterios de selección	Resultados para revisión	Dosificación	
Neuropatía desmielinizante asociada a paraproteínas (IgG, IgM o IgA)	●	●	<p>Diagnóstico por un neurólogo, <b>Y</b></p> <p>Deterioro funcional significativo que impide las actividades diarias normales;</p> <p><b>Y</b></p> <p>Otros tratamientos que han fracasado, están contraindicados o no son convenientes</p>	<p>Mejoría en cualquiera de las siguientes mediciones preespecificadas (registrar tres de cinco):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntuación del MRC (siete pares de músculos de las extremidades superiores e inferiores con puntuación 0-5, máxima 70)</li> <li>• Suma de la puntuación final sensitiva del INCAT</li> <li>• Escala ONLS</li> <li>• Levantarse y caminar 10 metros (en segundos)</li> <li>• Otra medición validada de discapacidad física</li> </ul>	<p>Dos dosis de IgIV (2 g/kg administrados en varios días) con un intervalo de seis semanas; reiniciar en una recaída y repetir empleando el «tiempo hasta la recaída» como el intervalo entre ciclos de tratamiento</p>	
Neuropatía motora multifocal (NMM)		●	<p>Diagnóstico por un neurólogo de NMM con o sin bloqueo de conducción persistente, <b>Y</b></p> <p>Deterioro funcional significativo que impide las actividades diarias normales</p>	<p>Mejoría de mediciones preespecificadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntuación de fuerza de 10 pares de músculos predefinidos, incluyendo seis músculos con mayor afectación neurofisiológica</li> <li>• Escala ONLS</li> <li>• Levantarse y caminar 10 metros (en segundos)</li> <li>• Otra medición validada de discapacidad física</li> </ul>	<p>Dos dosis de IgIV (2 g/kg administrados en varios días) con un intervalo de seis semanas; reiniciar en recaídas y repetir empleando el «tiempo hasta la recaída» como el intervalo entre ciclos de tratamiento (a menudo puede ser de cuatro semanas, pero las dosis necesarias podrían ser inferiores que para la PDIC)</p>	

continúa ➔



 <b>Neurología</b> continuación						
Patología	C	L	Criterios de selección	Resultados para revisión	Dosificación	
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	●	●	Diagnóstico probable o definitivo de PDIC por un neurólogo según las EFNS/International Peripheral Nerve Society Guidelines; <b>Y</b> Deterioro funcional significativo que dificulta las actividades cotidianas normales	Mejoría en cualquiera de las siguientes mediciones preespecificadas (registrar tres de cinco) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntuación del MRC (siete pares de músculos de las extremidades superiores e inferiores con puntuación 0-5, máxima 70)</li> <li>• Suma de la puntuación final sensitiva del INCAT</li> <li>• Escala ONLS</li> <li>• Levantarse y caminar 10 metros (en segundos)</li> <li>• Otra medición validada de discapacidad física</li> </ul>	Dos dosis de IgIV (2 g/kg administrados en varios días) con un intervalo de seis semanas; reiniciar en recaídas y repetir empleando el «tiempo hasta la recaída» como el intervalo entre ciclos de tratamiento (es decir, si un paciente tiene una recaída después de seis semanas, se administran 2 g/kg en varios días cada seis semanas)	
Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (incluye la encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff)	●		Diagnóstico de SGB (o una variante) en el hospital; <b>Y</b> Discapacidad física significativa (Grado 4 de Hughes), <b>O</b> Progresión de la enfermedad	Registrar el grado de discapacidad en el momento del diagnóstico	2 g/kg por lo general administrados en cinco días (no se recomienda acortar este período debido a la probabilidad de sobrecarga de líquido y problemas del sistema autónomo); la segunda dosis puede considerarse a los 14 días para pacientes que no responden o presentan deterioro tardío	

continúa 

Neurología continuación					
Patología	C	L	Criterios de selección	Resultados para revisión	Dosificación
Síndrome de la persona rígida		●	Documentación de autoanticuerpos contra GAD-65 o GAD-67	Reducción de la rigidez Levantarse y caminar 10 metros (en segundos) Número de espasmos por día	Dos dosis de IgIV (2 g/kg administrados en varios días) con un intervalo de seis semanas; reiniciar en una recaída y repetir empleando el «tiempo hasta la recaída» como el intervalo entre ciclos de tratamiento
Síndrome de Rasmussen		●	Cuando otros tratamientos (p. ej., corticosteroides) han fracasado	Reducción de la frecuencia de las convulsiones Mejoría del estado cognitivo	Dos dosis de IgIV (2 g/kg administrados en varios días) con un intervalo de seis semanas; reiniciar en una recaída y repetir empleando el «tiempo hasta la recaída» como el intervalo entre ciclos de tratamiento



EFNS: European Federation of Neurological Societies; INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; MRC: Medical Research Council; ONLS: Overall Neuropathy Limitations Scale.

OTRAS					
Patología	C	L	Criterios de selección	Resultados para revisión	Dosificación
Bloqueo cardíaco congénito autoinmune (anti-Ro) O Miocarditis pediátrica	●		La IgIV puede administrarse durante el embarazo cuando: Hay antecedentes de bloqueo cardíaco congénito autoinmune al menos en un embarazo anterior, <b>Y</b> Hay anticuerpos maternos anti-Ro y/o anti-La	Mejoría en el grado de bloqueo cardíaco en el momento del nacimiento	0,4 g/kg cada tres semanas hasta completar cinco tratamientos desde la semana de gestación 12 a la 24
Colitis grave o recurrente por <i>Clostridium difficile</i>	●		Para casos graves (recuento de leucocitos > 15, aumento agudo de la creatinina y/o signos/síntomas de colitis) que no responden a vancomicina oral (125 mg 4 veces al día), se recomienda vancomicina oral en dosis alta ± metronidazol IV (500 mg 3 veces al día); puede considerarse la adición de rifampicina oral (300 mg 2 veces al día) o IgIV. Si hay numerosas <b>recurrencias</b> , especialmente ante signos de desnutrición, debilitamiento, etc., considerar IgIV	Eliminación significativa de <i>C. difficile</i> Duración de la estancia hospitalaria	0,4 g/kg, en dosis única, y evaluar si conviene repetir
Enfermedad de Kawasaki	●		Diagnóstico clínico de la enfermedad de Kawasaki por un pediatra o inmunólogo	Resolución de la fiebre	2 g/kg en dosis única, administrada en 10-12 horas, junto con dosis altas de ácido acetilsalicílico; puede administrarse una segunda dosis si no hay respuesta, o ante una recaída en un plazo de 48 horas

continúa 

Otras continuación					
Patología	C	L	Criterios de selección	Resultados para revisión	Dosificación
Enfermedades inmunoampollosas		●	Afectación grave, <b>Y</b> La corticoterapia convencional con agentes adyuvantes ha fracasado o es inapropiada	Reducción de las recurrencias/recaídas de la enfermedad Reducción de la dosis/ interrupción de otro tratamiento Mejoría de la calidad de vida Resolución de las ampollas/ curación de la piel afectada Resolución del prurito	2 g/kg administrados en 2-5 días
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson	●		Diagnóstico por un dermatólogo; <b>Y</b> Superficie corporal comprometida > 10%; <b>Y</b> Cuando otros tratamientos están contraindicados; <b>O</b> La enfermedad supone un riesgo vital	Resolución de la enfermedad	2 g/kg, preferiblemente en dosis única, o fraccionada en tres días consecutivos
Sepsis estafilocócica necrosante (asociada a leucocidina de Pantón-Valentine [LPV])	●		Diagnóstico de SST por estreptococos o estafilococos, preferiblemente con aislamiento del microorganismo; <b>Y</b> El tratamiento antibiótico y otras medidas de sostén no logran una mejoría rápida; <b>Y</b> Riesgo vital	Mejoría del hemograma completo, fosfatasa alcalina, CPK Reducción de la estancia hospitalaria Supervivencia (sí/no)	2 g/kg en dosis única

continúa 

 <b>Otras continuación</b>					
<b>Patología</b>	<b>C</b>	<b>L</b>	<b>Criterios de selección</b>	<b>Resultados para revisión</b>	<b>Dosificación</b>
Síndrome de shock tóxico (SST) por estafilococos o estreptococos	●		Diagnóstico de SST por estreptococos o estafilococos, preferiblemente con aislamiento del microorganismo; <b>Y</b> El tratamiento antibiótico y otras medidas de sostén no logran una mejoría rápida; <b>Y</b> Riesgo vital	Mejoría del hemograma completo, fosfatasa alcalina, CPK Reducción de la estancia hospitalaria Supervivencia (sí/no)	2 g/kg en dosis única
Trasplante (de órgano sólido)	●		<b>Trasplante con anticuerpos incompatibles (TAI)</b> Pacientes que no pueden recibir un trasplante renal, cardíaco o pulmonar debido a anticuerpos incompatibles  <b>Rechazo mediado por anticuerpos (RMA)</b> Rechazo resistente a los corticosteroides o cuando otros tratamientos están contraindicados tras trasplante renal, cardíaco y/o pulmonar  <b>Neumonitis viral</b> Pacientes con neumonitis viral tras trasplante cardíaco y/o pulmonar (incluye los virus VHS, WZ, CMV, VSR, pero <i>no incluye</i> el virus de la gripe)	<b>TAI y RMA*</b> <i>Renal</i> - Tipo de trasplante renal - AED contra la clase HLA - Episodios de rechazo - Supervivencia del paciente - Supervivencia del injerto - Función renal = FGe (MDRD) <i>Cardiotorácico</i> - AED - Supervivencia del paciente - Duración de la estancia en la UCI y en el hospital - Función del injerto (corazón = fracción de eyección; pulmón = espirometría)	<b>TAI</b> Dosis de hasta 2 g/kg que se debe repetir según el nivel de AED; en desensibilización renal, 8-12 dosis de 0,1 g/kg  <b>RMA</b> Dosis de hasta 2 g/kg que se debe repetir en 2-3 dosis  <b>Neumonitis viral</b> 0,5 g/kg en 5 días
 continúa					

➔ Otras continuación					
Patología	C	L	Criterios de selección	Resultados para revisión	Dosificación
Uveítis autoinmune	●		Cuando hay riesgo para la visión	Neumonitis viral* <i>Cardiotóxico</i> – Tipo de virus – Resolución de los infiltrados radiológicos – Duración de la estancia hospitalaria – Supervivencia	1,5 g/kg/mes durante tres meses

\* Estos parámetros se revisarán al cabo de un año, y en ese momento se formularán criterios específicos para los resultados clínicos.

AED: anticuerpos específicos contra el donante; CMV: citomegalovirus; CPK: creatinina fosfoquinasa; FGe: filtrado glomerular estimado; MDRD: fórmula del estudio Modification of Diet in Renal Disease; UCI: unidad de cuidados intensivos; VHS: virus del herpes simple; VSR: virus sincitial respiratorio; VVZ: virus varicela-zóster.

## RESUMEN DE INDICACIONES GRISES

Las indicaciones grises son aquellas que se basan en una evidencia débil, en muchos casos debido a que la patología es rara. El tratamiento con inmunoglobulinas requiere

la aprobación tanto del GEI local como del PCT. Las patologías que no figuran en la guía deben considerarse como indicación gris. Incluso si la enfermedad no aparece en la lista, el diagnóstico y los criterios de eficacia aceptados localmente se deben registrar en la base de datos.

Trastornos inmunomediados con escasa evidencia de eficacia del tratamiento con inmunoglobulinas	Trastornos presuntamente inmunomediados con poca o ninguna evidencia de eficacia
<p>Artritis idiopática juvenil sistémica</p> <p>Encefalomielitis diseminada aguda (si no hubo respuesta a corticosteroides en dosis altas)</p> <p>Encefalitis autoinmune (incluye anticuerpos antirreceptores NMDA y anti-CPDV, entre otros)</p> <p>Epilepsia infantil refractaria al tratamiento</p> <p>Infarto cerebral con anticuerpos antifosfolípido</p> <p>Neuromiotonía</p> <p>Opsoclonía-mioclonía</p> <p>Pioderma gangrenoso</p> <p>Profilaxis postexposición en infecciones virales o por agentes patógenos en que las inyecciones intramusculares están contraindicadas, o tratamiento cuando no se dispone de inmunoglobulinas específicas</p> <p>PTI crónica</p> <p>Síndrome antifosfolipídico catastrófico</p> <p>Síndrome de dolor regional crónico</p> <p>Urticaria (grave, refractaria al tratamiento)</p> <p>Vasculitis del SNC</p> <p>Vasculitis sistémicas y trastornos por ANCA</p>	<p>Anemia/pancitopenia aplásica</p> <p>Aplasia eritrocitaria adquirida NO causada por parvovirus B19</p> <p>Dermatitis atópica/eccema</p> <p>Disautonomía idiopática aguda</p> <p>Dolor facial crónico</p> <p>LES sin inmunocitopenias secundarias (incluye el LES juvenil)</p> <p>Neutropenia autoinmune</p> <p>Neuropatía proximal diabética</p> <p>Síndrome hemolítico-urémico</p> <p>Síndrome PANDAS</p> <p>Síndrome POEMS</p> <p>Trastornos paraneoplásicos no mediados por linfocitos B o T</p>

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; CPDV: canales de potasio dependientes del voltaje; LES: lupus eritematoso sistémico; NMDA: *N*-metil-*D*-aspartato; PANDAS: trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a infección estreptocócica en la edad pediátrica; POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, cambios cutáneos; PTI: púrpura trombocitopénica inmune; SNC: sistema nervioso central.

### Indicaciones retiradas del código gris:

- Déficit secundario de anticuerpos (ahora azul)
- Enfermedad de injerto contra huésped (eliminada)
- Enfermedad de von Willebrand adquirida (ahora azul)
- Hiperhemólisis postransfusional (ahora con anemia hemolítica)
- Indicaciones para trasplante (ahora azul)
- Infección tras trasplante de médula ósea (TMO) o trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (incluida en indicaciones azules)
- LES con inmunocitopenias secundarias (incluida en las citopenias pertinentes)
- Polimiositis (ahora azul)

### INDICACIONES PARA LAS QUE EL USO DE IGIV NO ESTÁ RECOMENDADO

- Adrenoleucodistrofia
- Artritis reumatoide
- Asma
- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Graves oftálmica
- Esclerosis lateral amiotrófica
- Esclerosis múltiple
- Fracaso de la fecundación *in vitro*
- Inmunodeficiencia secundaria a infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en niños
- Neuropatía asociada a enfermedad crítica
- Pérdida gestacional recurrente
- Sepsis en la unidad de cuidados intensivos no relacionada con toxinas específicas o *Clostridium difficile*
- Sepsis neonatal (prevención o tratamiento)
- Síndrome de fatiga crónica
- Trasplante de médula ósea autólogo



**La siguiente sección contiene las páginas de reemplazo de la segunda edición**

---

**Actualización de las páginas 28-30****INMUNOLOGÍA****Inmunodeficiencias primarias (asociadas a déficits significativos de anticuerpos)**

Los déficits de anticuerpos pueden ser primarios, originados por una causa genética sospechada o conocida, o secundarios a otras enfermedades, fármacos y factores ambientales o iatrogénicos. Pueden ser trastornos aislados o asociados a déficit de otros componentes efectores del sistema inmunitario (déficits combinados). Los déficits de anticuerpos primarios y significativos representan, en conjunto, la mayor parte de los síndromes de inmunodeficiencia primaria que se encuentran en la práctica clínica<sup>1,2</sup>. Si bien el cuadro clínico característico corresponde al de una infección bacteriana recurrente o persistente, estos trastornos también se asocian a una variedad heterogénea de otras complicaciones infecciosas y no infecciosas, así como a una elevada incidencia de daño tisular estructural y crónico, en especial en el aparato respiratorio. La demora que a menudo se produce en la identificación de un déficit primario de anticuerpos genera problemas de salud agudos y crónicos, disminuyendo tanto la cali-

dad de vida como la esperanza de vida. El déficit primario de anticuerpos puede presentarse a cualquier edad.

En conjunto, los trastornos por déficit primario de anticuerpos representan por lo menos la mitad de los síndromes de inmunodeficiencia primaria. Se han establecido criterios diagnósticos consensuados a nivel internacional para algunas patologías<sup>3</sup>, pero para otras no hay criterios de definición de caso oficiales. Recientemente, se ha revisado la base de evidencia que sustenta el reconocimiento, diagnóstico y manejo del déficit de anticuerpos en la práctica clínica actual<sup>4</sup>. A continuación se presentan los trastornos que suelen requerir terapia sustitutiva con inmunoglobulinas como componente central de su manejo.

El diagnóstico de los déficits primarios, en particular, se retrasa o se pasa por alto con especial frecuencia<sup>1,5</sup>. Muchos pacientes debutan con daño tisular estructural, sobre todo pulmonar, que es esencialmente irreversible incluso cuando se aplica un tratamiento óptimo. Los objetivos del diagnóstico son: 1) identificar o excluir un déficit significativo de anticuerpos, 2) diferenciar entre patología primaria y secundaria y 3) definir, cuando sea posible, un diagnóstico preciso.

Frecuente	Menos frecuente
Grupo de inmunodeficiencia variable común (IDVC)	Defectos de la recombinación para el cambio de clase en el centro germinal («síndromes de hiper-IgM»)
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX)	Otro déficit primario de anticuerpos (ALX) (incluye trastornos inclasificables)
	Inmunodeficiencias combinadas (incluye inmunodeficiencia combinada grave [IDCG] y trastornos inclasificables)

Los objetivos del tratamiento son prevenir las complicaciones o retrasar la progresión de la enfermedad; optimizar la calidad de vida, la capacidad de trabajo y la esperanza de vida, y, en los niños, garantizar un crecimiento y desarrollo óptimos<sup>6</sup>.

La terapia sustitutiva con inmunoglobulina policlonal humana normal es el pilar fundamental del manejo de los trastornos por déficit primario de anticuerpos. No existen alternativas viables a este componente básico y esencial del tratamiento, en especial en pacientes con infecciones bacterianas graves, persistentes o recurrentes. **La mayoría de los pacientes requieren terapia sustitutiva durante toda la vida.** Los preparados existentes sustituyen sólo la IgG deficitaria y se administran mediante infusión intravenosa o subcutánea en un hospital o –cada vez con mayor frecuencia– en programas de tratamiento domiciliario. Los preparados para administración subcutánea o intravenosa son terapéuticamente equivalentes<sup>7</sup>. Todos los preparados pueden causar reacciones adversas relacio-

nadas con la infusión y se asocian a riesgos de transmisión de enfermedades, tanto reales (hepatitis C) como teóricos (variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob [vECJ]). La terapia sustitutiva prolonga la esperanza de vida y reduce la frecuencia y la gravedad de las infecciones, el uso de antibióticos y los ingresos hospitalarios<sup>4</sup>; sin embargo, los pacientes tratados continúan siendo susceptibles a infecciones intercurrentes esporádicas<sup>8</sup>. Aunque no se ha establecido la dosificación óptima ni las concentraciones deseables de IgG, se ha demostrado que las dosis más altas son más eficaces que los regímenes de dosis bajas para reducir las tasas de infección y el riesgo de daño tisular crónico. Sin embargo, incluso mediante un tratamiento aparentemente adecuado puede no conseguirse retrasar por completo la progresión de las complicaciones conocidas de la enfermedad, como la bronquiectasia<sup>9</sup>.

La terapia sustitutiva apunta por lo general a alcanzar una concentración sérica mínima de IgG, constante o previo a la infusión, den-

tro del intervalo normal (6-16 g/l). La evidencia indica que los mejores resultados, en particular en relación con las infecciones respiratorias agudas, se asocian a concentraciones séricas de IgG más altas, de al menos 10 g/l<sup>10</sup>. En general, las dosis iniciales deben ser de 0,4-0,6 g/kg/mes, pero algunos pacientes pueden necesitar dosis más altas a largo plazo. El objetivo de la terapia en casos individuales debe ser mejorar el resultado clínico, en lugar de alcanzar una determinada concentración sérica mínima de IgG<sup>11</sup>. Por lo general, en pacientes con lesión tisular estructural secundaria (en especial en las vías respiratorias) o enfermedades inflamatorias crónicas coexistentes, se deben administrar dosis más altas. La terapia continua con inmunoglobulinas requiere evaluaciones periódicas de los riesgos (incluida la necesidad de continuar el tratamiento).

### **Recomendación**

La terapia sustitutiva con inmunoglobulinas en pacientes con déficits primarios significativos y sintomáticos de la producción o la función de anticuerpos debe ajustarse a los resultados clínicos individuales, con el objetivo mínimo de mantener las concentraciones séricas de IgG dentro del intervalo normal para la edad (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb).

## **Otros trastornos específicos**

### ***Timoma con inmunodeficiencia (Síndrome de Good)***

El síndrome de Good es un trastorno complejo similar a la inmunodeficiencia variable común (IDVC) y caracterizado por timoma asociado a linfopenia grave de linfocitos B y déficit de anticuerpos cuantitativo o funcional. La frecuencia de las infecciones se correlaciona mejor con la depleción numérica de linfocitos B que con la hipogammaglobulinemia. Mediante la timectomía rara vez se logra restablecer las concentraciones normales de inmunoglobulinas, por lo que este síndrome podría clasificarse como déficit primario, en lugar de secundario, debiéndose tratar como otros déficits primarios de anticuerpos<sup>2,12</sup>.

### **Recomendación**

En los pacientes con timoma asociado a depleción grave de linfocitos B y/o déficit significativo de anticuerpos, se recomienda la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## **Inmunodeficiencias combinadas que requieren trasplante de células madre hematopoyéticas**

En este grupo de trastornos, entre los que se incluye la inmunodeficiencia combinada

grave y que afectan principalmente a niños, se requiere una terapia con inmunoglobulinas como medida central de profilaxis contra las infecciones, que debe instaurarse tan pronto como sea posible tras establecer el diagnóstico. En la situación de alto riesgo que representa una inmunodeficiencia primaria combinada, la presencia de infección preexistente reduce las probabilidades de éxito de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Tras el trasplante, el tratamiento con inmunoglobulinas debe continuar hasta restaurar la cifra de linfocitos B y la producción de anticuerpos. Algunos pacientes necesitan una terapia sustitutiva con inmunoglobulinas prolongada.

### Recomendación

La terapia sustitutiva con inmunoglobulinas debe considerarse como un complemento importante del trasplante de células madre hematopoyéticas en el manejo de algunas inmunodeficiencias primarias. La duración del tratamiento debe basarse en la reconstitución funcional de los linfocitos B tras el trasplante (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## Déficit de anticuerpos específicos

El déficit de anticuerpos específicos se caracteriza por la incapacidad para desarro-

llar respuestas humorales adecuadas frente a antígenos polisacáridos en presencia de inmunoglobulinas que, por lo demás, son normales<sup>13</sup>. La falta de consenso actual sobre criterios diagnósticos *in vitro* impide establecer una definición de caso sólida. Por lo tanto, aún no se han elaborado recomendaciones terapéuticas uniformes. La mayor parte de los casos parecen tener un fenotipo clínico relativamente leve (compuesto principalmente por infecciones respiratorias) que puede manejarse con profilaxis antibiótica y tratamiento agudo de las infecciones intercurrentes. La terapia sustitutiva con inmunoglobulinas se reserva para casos en que los antibióticos profilácticos no logran controlar la frecuencia o gravedad de las infecciones agudas.

### Recomendación

En pacientes con déficit de anticuerpos específicos, la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas se recomienda cuando la profilaxis antibiótica no logra prevenir infecciones intercurrentes graves, persistentes, oportunistas o recurrentes (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia

La hipogammaglobulinemia en los niños pequeños es a menudo transitoria y refleja un

retraso de la maduración del sistema inmunitario. En la mayoría de estos niños, las concentraciones de inmunoglobulinas alcanzan niveles normales hacia los cuatro años de edad, pero en una pequeña parte de los casos este proceso puede retrasarse hasta los 11 o 12 años de edad. La mayoría de estos niños se ven afectados por infecciones menores frecuentes, que pueden manejarse mediante la administración temprana y aguda de antibióticos o con una profilaxis antibiótica<sup>14</sup>. Sin embargo, en una pequeña proporción de estos casos, las infecciones son más graves y no pueden controlarse o prevenirse sólo con antibióticos. En tales circunstancias, se requiere la administración de inmunoglobulinas hasta que la producción endógena de anticuerpos se restablezca a niveles normales.

### **Recomendación**

En una pequeña proporción de niños con retraso fisiológico prolongado de la producción de inmunoglobulinas nativas puede ser necesaria la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas. En estos casos, la duración prevista de la terapia debería definirse antes del inicio del tratamiento activo (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

### **Déficit secundario de anticuerpos**

Los déficits secundarios de anticuerpos presentan una etiología variable (asociados a fármacos, procesos malignos, infecciones crónicas, estados de pérdida de proteínas, enfermedades inflamatorias sistémicas, traumatismos y factores iatrogénicos, como la esplenectomía).

Las infecciones asociadas a bajas concentraciones de anticuerpos parecen ser relativamente raras en los déficits secundarios, con las excepciones de la hipogammaglobulinemia relacionada con una enfermedad hematológica maligna, los casos ocasionales asociados a fármacos y, rara vez, el síndrome nefrótico<sup>15</sup>. La dosificación y la duración del tratamiento constituyen factores importantes en los déficits asociados a fármacos. El déficit puede volver a aparecer tras suspenderse el tratamiento farmacológico.

Los criterios de selección de IgIV para tratar la hipogammaglobulinemia vinculada con un proceso maligno hematológico incluyen el requisito de documentar la falta de respuesta de anticuerpos séricos a la provocación con vacuna antineumocócica no conjugada u otra vacuna de polisacáridos. Aunque este procedimiento puede parecer laborioso desde un punto de vista práctico, su finalidad es, simplemente, asegurar que la respuesta del paciente a la vacunación con un polisacárido se ha incluido en la evaluación de la terapia con IgIV. Por ejemplo, si un paciente recibió la vacuna antineumocó-

cica de polisacáridos tres meses antes y sus concentraciones de anticuerpos específicos son bajas, parecería razonable prescribir inmunoglobulina. Sin embargo, si el paciente fue vacunado muchos años antes, sería razonable repetir la vacunación y volver a evaluar la respuesta de anticuerpos funcionales antes de prescribir inmunoglobulina.

### Recomendación

En el déficit secundario de anticuerpos, se recomienda la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas si la causa subyacente de la hipogammaglobulinemia no puede revertirse o si su reversión está contraindicada, o también si se asocia a un proceso maligno de linfocitos B con infecciones graves provocadas por bacterias encapsuladas persistentes a pesar de la antibioticoterapia profiláctica (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eadles-Perner A-M, Gathmann B, Knerr V, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol* 2007;177:306-12.
2. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, et al. for the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:776-94.
3. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
4. Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2007;149:410-23.
5. Seymour B, Miles J, Haeney MR. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol* 2005;58:546-7.
6. Folds JD, Schmitz JL. Clinical and laboratory assessment of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(Suppl. 2): S702-11.
7. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin therapy. *J Clin Immunol* 2000;20:94-100.

8. Pettit SJ, Bourne H, Spickett GP. Survey of infection in patients receiving antibody replacement treatment for immune deficiency. *J Clin Pathol* 2002;55:577-80.
9. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1031-6.
10. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137:21-30.
11. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354-60.
12. Miyakis S, Pefanis A, Passam FH, et al. Thymoma with immunodeficiency (Good's syndrome): review of the literature apropos three cases. *Scand J Infect Dis* 2006;38:314-9.
13. Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, et al. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N Engl J Med* 1987;316:790-3.
14. Duse M, Iacobini M, Leonardi L, et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous immunoglobulin as first line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:349-53.
15. Jaffe EF, Lejtenyi MC, Noya FJD, Mazer BD. Secondary hypogammaglobulinemia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:141-63.



**Actualización de página 33, sustituye a «Hemofilia adquirida»**

## HEMATOLOGÍA

### Inhibidores de factores de la coagulación

En varias series e informes de casos se ha encontrado evidencia de que los pacientes con anticuerpos contra factores de la coagulación que no responden a la inmunosupresión podrían beneficiarse de la administración de IgIV a dosis altas<sup>1-5</sup>. En la enfermedad de von Willebrand adquirida, en una serie de casos del registro internacional se comunicó que la tercera parte de los 63 pacientes tratados con inmunoglobulina a dosis altas presentaron una respuesta buena<sup>6</sup>. Los diagnósticos de los pacientes que respondieron fueron trastornos linfoproliferativos, tumores sólidos y enfermedades autoinmunes. La eficacia de la IgIV parece aumentar cuando se usa en combinación con agentes inmunosupresores.

El uso de IgIV, en combinación con otra terapia inmunosupresora y la reposición de factores de la coagulación, puede resultar adecuado en los pacientes con hemorragias que representen un riesgo vital o que pongan en riesgo sus extremidades y que, ade-

más, no hayan respondido a otros tratamientos (corticosteroides y ciclofosfamida u otros fármacos inmunosupresores, agentes con actividad de corrección del inhibidor del factor VIII [*factor eight inhibitor bypassing activity*, FEIBA], factor VIIa recombinante, rituximab).

#### Recomendación

En estos trastornos hemorrágicos graves, el tratamiento con IgIV sólo debe realizarse en un centro especializado hemofilia.

La IgIV sólo se recomienda para pacientes con hemofilia adquirida y hemorragias que representen un riesgo para la vida y que, además, no hayan respondido a otros tratamientos (recomendación de grado C, nivel de evidencia III).

La IgIV sólo se recomienda para los pacientes con enfermedad de von Willebrand adquirida y hemorragias que representen un riesgo vital o que pongan en riesgo sus extremidades y que, además, no hayan respondido a otros tratamientos o bien antes de un procedimiento invasivo (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIa).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bossi P, Cabane J, Ninet J, et al. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med* 1998;105:400-8.
2. Sultan Y. Acquired hemophilia and its treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8(suppl 1):S15-8.
3. Gianella-Borradori A, Hirt A, Luthy A, et al. Haemophilia due to factor VIII inhibitors in a patient suffering from an autoimmune disease: treatment with intravenous immunoglobulin. A case report. *Blut* 1984;48:403-7.
4. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1984;2:765-8.
5. Yamamoto K, Takamatsu J, Saito H. Intravenous immunoglobulin therapy for acquired coagulation inhibitors: a critical review. *Int J Hematol* 2007;85:287-93.
6. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000;84:345-9.

### Actualización de página 33

## Enfermedad hemolítica fetal y neonatal (ictericia hemolítica isoimmune en neonatos)

La enfermedad hemolítica fetal y neonatal (EHN) presenta una gravedad variable. El objetivo del tratamiento es prevenir la encefalopatía por bilirrubina, que causa ictericia nuclear (*kernicterus*) y tiene efectos muy perjudiciales. La ictericia nuclear comporta una mortalidad del 10% y una morbilidad a largo plazo del 70% (coreoatetosis, parálisis cerebral, deterioro de la audición)<sup>1</sup>.

En dos revisiones sistemáticas se demostró que la administración de IgIV reducía significativamente la necesidad de exanguinotransfusión en neonatos con EHN<sup>2,3</sup>. Sin

embargo, dado que este procedimiento se asocia a morbilidad<sup>4</sup>, se justifica la administración de IgIV como una opción terapéutica en los pacientes con EHN e hiperbilirrubinemia progresiva (tal como se define en la guía del NICE de 1998), incluso en los casos en los que se indica una fototerapia intensiva.

### Recomendación

En pacientes con enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh o ABO, se recomienda administrar inmunoglobulina (0,5 g/kg en cuatro horas) como complemento de la fototerapia múltiple continua (guía del NICE de 1998) (recomendación de grado B, nivel de evidencia III).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ip S, Chung M, Kulig J et al; American Academy of Pediatrics Subcommittee. An evidence-based on review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinaemia. *Pediatrics* 2004;114:e130-53.
2. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database of Sys Rev*2002;(3):CD003313.
3. Gottstein R, Cooke R. Intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88: F6-10.
4. Anderson D, Ali K, Blanchette V et al. Guidelines on the Use of intravenous immunoglobulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21:S9-59.

### Actualización de página 34

## Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

En función de su duración, la PTI se clasifica en recién diagnosticada, persistente (3-12 meses de duración) y crónica ( $\geq 12$  meses de duración)<sup>1</sup>. En los pacientes que necesitan tratamiento, éste se debe individualizar teniendo en cuenta la presencia y gravedad de las hemorragias, las comorbilidades que predisponen a la hemorragia, las interacciones potenciales que podrían causar hemorragia, los fármacos para la PTI que pueden asociarse a un mayor riesgo de hemorragia, las expectativas del paciente, la celeridad con que se requiere la elevación del recuento de plaquetas y los posibles efectos secundarios. La directrices recientes de la American Society of Hematology hacen hincapié en que el objetivo del tratamiento (en niños o en adultos) es lograr un recuento de plaquetas que se asocie a una hemostasia adecuada, más que a un recuento «normal»<sup>2</sup>. El reciente International Consensus Report<sup>3</sup> ofrece una extensa revisión de las opciones terapéuticas para la PTI.

### Niños

La PTI en niños es un trastorno generalmente benigno que no requiere tratamiento, más allá de una explicación y un asesoramiento detallados, pues en la mayoría de

los casos no cursa con hemorragias graves. Alrededor del 80% de los niños con PTI se recuperan espontáneamente en un período de 6-8 semanas<sup>4</sup>. Los niños que no tienen hemorragias o tienen hemorragias leves (definidas por manifestaciones cutáneas, como hematomas y petequias), sólo necesitan ser sometidos a observación, con independencia del recuento de plaquetas.

### Recomendación

En niños con PTI, sólo se recomienda la administración de IgIV en aquellos que presentan síntomas moderados a graves (p. ej., hemorragia de las mucosas o presunta hemorragia interna) o antes de realizar procedimientos que puedan causar hemorragia (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib).

### Adultos

Está bien documentado el hecho de que, en los adultos con PTI, la administración de IgIV produce un incremento del número de plaquetas<sup>5-8</sup>. Además, en diversos ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos se ha demostrado que en estos pacientes se consiguen mejores resultados clínicos mediante la administración de IgIV a dosis altas que con el uso de corticosteroides sistémicos<sup>5,8</sup>.

Durante el embarazo, no hay evidencias de que un determinado valor de plaquetas sea «seguro», tanto antes del parto como en el período periparto; en general, las pacientes con recuentos de plaquetas de  $20\text{-}30 \times 10^9/\text{l}$  o más elevados no requieren tratamiento. El tratamiento puede indicarse en pacientes sintomáticas o que requieran un procedimiento quirúrgico. Ante la proximidad del parto, las pacientes pueden requerir un mayor recuento de plaquetas para permitir la realización de los procedimientos necesarios (p. ej., la anestesia epidural requiere un recuento plaquetario mínimo de  $75 \times 10^9/\text{l}$ , según recomiendan los anestesiólogos especializados en obstetricia; los hematólogos consideran que un recuento plaquetario de  $50 \times 10^9/\text{l}$  es suficiente para una cesárea).

### Recomendación

La administración de IgIV es apropiada antes de un procedimiento quirúrgico en pacientes que no hayan respondido a los corticosteroides (el recuento de plaquetas dependerá del tipo de cirugía: menor:  $> 50 \times 10^9/\text{l}$ ; mayor:  $> 80 \times 10^9/\text{l}$ ; crítica [SNC/espinal]:  $> 100 \times 10^9/\text{l}$ ) (recomendación de grado C, nivel de evidencia 4).

En pacientes embarazadas, la administración de IgIV se justifica si no han respondido a los corticosteroides o si éstos están contraindicados o producen efectos secundarios

significativos (recomendación de grado B, nivel de evidencia 2b).

### PTI aguda (diagnóstico reciente)

La administración de IgIV es apropiada en pacientes con PTI sintomática cuando los corticosteroides están contraindicados o se requiere una respuesta más rápida, como, por ejemplo, en casos de hemorragia potencialmente mortal y/o en un área crítica (recomendación de grado B, nivel de evidencia 2b).

La administración de IgIV se justifica en pacientes con PTI sintomática que no hayan respondido a los corticosteroides y cuando se consideran inapropiados otros tratamientos cuyo objetivo es mantener a los pacientes asintomáticos, como, por ejemplo, esplenectomía o inmunosupresión. En estos pacientes, el objetivo es alcanzar recuentos de plaquetas superiores a  $30 \times 10^9/\text{l}$  (recomendación de grado B, nivel de evidencia 2c).

### PTI persistente

La administración de IgIV se justifica en pacientes sintomáticos refractarios a todos los demás tratamientos sólo para el manejo de una urgencia, como, por ejemplo, una hemorragia potencialmente mortal y/o en un área crítica (recomendación de grado B, nivel de evidencia 2b).

No se dispone de evidencia para proponer una secuencia de tratamientos en pacientes con trombocitopenia recurrente o persistente asociada a hemorragia tras un primer ciclo de tratamiento con corticosteroides o IgIV.

Se debe administrar una dosis única de 1 g/kg (0,8-1 en niños) en infusión única, que se debe repetir más adelante si el recuento plaquetario no ha aumentado.

### PTI crónica

El tratamiento de por vida con IgIV ha de considerarse como medida excepcional, y se deben tener en cuenta otros enfoques (esplenectomía) y tratamientos (como rituximab, agonistas de los receptores de trombopoyetina).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-93.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190-207.
3. Provan D, Stasi R, Newland A, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
4. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenia purpura in adults, children and pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-96.
5. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. 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; 359:23-9.
6. Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. Randomised study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:139-44.
7. Tarantino MD. Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia purpura in children. *Semin Hematol* 2000;37:35-41.
8. Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, et al. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2000;72:376-83.

## Actualización de página 43

# NEUROLOGÍA

## Introducción

La eficacia de la IgIV en el tratamiento de pacientes con enfermedades neuromusculares mediadas por mecanismos autoinmunes específicos se ha documentado en ensayos clínicos controlados. Sin embargo, antes de seleccionar una terapia con IgIV en un paciente con alguna de estas patologías, se debe evaluar su coste y seguridad, y asimismo comparar su previsible beneficio con el que ofrecen otros tratamientos alternativos.

A menudo se prescribe IgIV a pesar de que el recambio plasmático puede tener una eficacia similar. Ello se debe a que las IgIV suelen gozar de una mayor disponibilidad en la mayoría de los centros médicos y a que su administración no requiere la colocación de un catéter venoso permanente, mientras que el recambio plasmático no es tan accesible, requiere personal altamente cualificado para llevarse a cabo y en ciertos cuadros clínicos, como ocurre en el síndrome de Guillain-Barré (SGB) con afectación autonómica, puede provocar más efectos adversos. Sin embargo, si bien en el pasado el coste de ambas terapias era equivalente, en la actualidad el de las IgIV es notablemente más elevado.

## Evaluación del resultado del tratamiento con inmunoglobulinas

La evaluación de los resultados del tratamiento con inmunoglobulinas en las enfermedades neuromusculares mediante criterios válidos, sensibles y claros es de gran interés entre los investigadores. Los criterios de valoración sugeridos para ensayos clínicos sobre enfermedades neuromusculares han sido publicados anteriormente<sup>1</sup>. Se está llevando a cabo un ensayo clínico destinado a redefinir estas variables, en el cual se destaca y alienta la participación del paciente y se incluye la cuantificación de la discapacidad usando métodos sensibles y pertinentes (véase <http://www.perinoms.org>). En esta actualización de la guía se sugieren resultados que reflejan, en la medida de lo posible, tanto el grado de deterioro como el de discapacidad. No todos los pacientes responderán a los tratamientos farmacológicos de la misma manera, y la mejoría o el deterioro pueden evaluarse en uno o varios dominios. La mejoría del paciente debe ser demostrable mediante mediciones de deterioro o de discapacidad, y asimismo cuantificable, reproducible y preespecificada.



### Actualización de página 46

## Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

La eficacia del tratamiento a corto plazo con inmunoglobulinas en pacientes con PDIC se ha documentado en numerosos estudios<sup>2</sup>. El ensayo ICE demostró que la IgIV produce efectos beneficiosos a corto plazo que persisten a largo plazo en pacientes con enfermedad activa<sup>3</sup>.

Para que el paciente mantenga la fuerza tan próxima a la normalidad como sea posible y no sufra recaídas, la IgIV se debe administrar ajustando empíricamente la dosis a la baja y con intervalos entre dosis individualizados (véase la tabla resumen). Este intervalo suele ser de alrededor de seis semanas en los pacientes con PDIC, pero en algunos pacientes puede ser más prolongado, mientras que en aquellos que tienen neuropatía motora multifocal con bloqueos de conducción (NMMBC) puede ser significativamente más corto. Si al cabo de un año el paciente se ha estabilizado gracias al tratamiento con IgIV, se habrán de realizar intentos razonables de reducción de la dosis, ya sea prolongando el intervalo entre dosis o bien reduciendo la dosis.

Existen evidencias de que el tratamiento con corticosteroides o IgIV puede conducir

a la remisión de la PDIC en alrededor del 40% de los pacientes en el primer año<sup>4,5</sup>. En los pacientes cuyo estado presente poca o ninguna variación, sería apropiado intentar reducir, suspender o retirar la IgIV en el plazo de un año.

Se considera justificada la realización de ECA con fármacos destinados a inactivar los procesos patológicos de la PDIC u otras neuropatías inflamatorias. Se ha planificado un estudio comparativo (Rituximab vs IVIG in CIDP Efficacy [RICE]) que examinará la evidencia en respaldo de un fármaco «biológico» para sustituir la IgIV. Un fármaco de este tipo podría representar beneficios económicos considerables para el sistema sanitario, puesto que permitiría reducir la hospitalización y ahorrar recursos, así como mejorar la calidad de vida del paciente y brindarle la posibilidad de trabajar.

### Recomendación

En la PDIC, la administración de IgIV se recomienda en pacientes con un deterioro significativo que impida realizar las actividades diarias normales (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia), aunque la elección entre corticosteroides, recambio plasmático o IgIV debe evaluarse de forma individualizada.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merkies IS, Lauria G. 131st ENMC international workshop: selection of outcome measures for peripheral neuropathy clinical trials 10-12 December 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2006; 16:149-56.
2. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD001797.
3. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-44.
4. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:245-53.
5. RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:158-64.

### Actualización de página 43, «Dermatomiositis»

## Miopatías inflamatorias

Las miopatías inflamatorias idiopáticas, conocidas en conjunto como miositis, pueden caracterizarse desde una perspectiva clínica por la presencia de debilidad y baja resistencia de los músculos esqueléticos, mientras que, desde una perspectiva histopatológica, se distinguen por la presencia de células inflamatorias en el tejido muscular<sup>1</sup>. Las diferencias en las características clínicas e histopatológicas definen distintos subtipos, clasificados frecuentemente como polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión esporádica<sup>1</sup>. Debido a la escasez de ensayos controlados, las recomendaciones terapéuticas se basan principalmente en la experiencia clínica y en ensayos clínicos abiertos<sup>2</sup>.

Los resultados de un ensayo clínico abierto sugieren que la IgIV es eficaz en la polimiositis<sup>3</sup>, y en estudios tanto controlados como abiertos se ha demostrado la efectividad de la IgIV en la dermatomiositis<sup>3,4</sup>. En una revisión sistemática Cochrane se identificó un ECA en el que la administración de IgIV combinada con fármacos inmunosupresores convencionales produjo una me-

joría significativa de la fuerza durante un período de tres meses en pacientes con dermatomiositis de inicio en la edad adulta<sup>4</sup>. En esa misma revisión se identificó una serie de casos de pacientes con dermatomiositis juvenil refractaria en los que la terapia adyuvante con IgIV había producido una mejoría<sup>5,6</sup>. No se ha estudiado la administración de IgIV en el tratamiento a largo plazo (> 3 meses). No se dispone de evidencia de la eficacia de la inmunoglobulina en la miositis por cuerpos de inclusión.

Las IgIV pueden utilizarse cuando otras opciones de tratamiento hayan fracasado o no sean adecuadas, y también en las formas agresivas de la enfermedad que requieran hospitalización y afecten a la musculatura respiratoria y bulbar. Los tratamientos alternativos incluyen los corticosteroides, otros agentes inmunosupresores y el recambio plasmático.

### Recomendación

En pacientes con enfermedad resistente al tratamiento o agresiva, la administración de IgIV es adecuada (recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zong M, Lundberg IE. Pathogenesis, classification and treatment of inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7: 297-306.
2. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:129-37.
3. Cherin P, Piette JC, Wechsler B, et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol* 1994;21:1092-7.
4. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329: 1993-2000.
5. Choy EHS, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD003643.
6. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis—four year review of nine cases. *Arch Dis Child* 1995;72:25-8.

**Actualización de páginas 69-70****TRASPLANTES****Trasplante con anticuerpos incompatibles (TAI)**

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron más de 100 pacientes, se demostró que la administración de IgIV era superior al placebo para reducir las concentraciones de anticuerpos anti-HLA y mejorar las tasas de trasplante en pacientes altamente sensibilizados<sup>1</sup>. En fecha más reciente, 76 pacientes sensibilizados a HLA que cumplían criterios estrictos de sensibilización recibieron trasplantes renales tras la desensibilización mediante la administración de IgIV en dosis de 2 g/kg (días 1 y 30) y rituximab (1 g en el día 15). El estudio constató efectos beneficiosos significativos en cuanto a la reducción de anticuerpos anti-HLA que lograron mejorar las tasas de trasplante, incluyendo los procedentes de donantes cadáver, con tasas aceptables de rechazo mediado por anticuerpos y de supervivencia a los 24 meses<sup>2</sup>.

**Recomendación**

Los pacientes con imposibilidad de recibir un trasplante renal, cardíaco o pulmonar debido a la presencia de anticuerpos incompatibles pueden recibir IgIV.

**Rechazo mediado por anticuerpos (RMA)**

El RMA en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos conduce inevitablemente al fallo del órgano trasplantado si la situación no se revierte, y no hay informes de recuperación espontánea del RMA. Se han obtenido algunos resultados alentadores, incluyendo algunos procedentes de ECA, en los que se evidencia que el recambio plasmático seguido de la administración de IgIV proporciona un beneficio moderado en pacientes con trasplante de riñón y RMA resistente a corticosteroides<sup>3-6</sup>, aunque el número de pacientes aleatorizados no era elevado. Sin embargo, en análisis farmacoeconómicos se sugiere que las IgIV podrían ser ventajosas<sup>7</sup>.

En un estudio reciente, se comparó la administración de IgIV, plasmaféresis y rituximab en 24 pacientes con RMA; 12 de ellos recibieron sólo dosis altas de IgIV, mientras que los otros 12 fueron tratados con una combinación de IgIV, recambio plasmático y rituximab. Al cabo de tres años, la supervivencia del aloinjerto fue del 50% en el grupo que recibió sólo IgIV y del 91,7% en el grupo que recibió tratamiento combinado<sup>8</sup>.

**Recomendación**

Los pacientes que presentan rechazo resistente a los corticosteroides o en los que otras terapias están contraindicadas tras un trasplante renal, cardíaco y/o pulmonar pueden recibir IgIV.

## Neumonitis viral

En varias series pequeñas de pacientes con inmunodeficiencia se han comunicado los resultados del tratamiento de la neumonitis por citomegalovirus (CMV) con IgIV a dosis altas<sup>9,10</sup> o IgIV policlonal anti-CMV (CMV-IgIV) a dosis altas<sup>11</sup>. La combinación de dosis altas de IgIV y ganciclovir mejoró la supervivencia, mejora que no tuvo lugar con ninguno de los dos tratamientos por separado<sup>9</sup>. Del mismo modo, la combinación de CMV-IgIV y ganciclovir dio como resultado una supervivencia más prolongada de lo que cabría esperar con otros regímenes terapéuticos<sup>11</sup>.

En una pequeña serie unicéntrica de pacientes trasplantados de corazón y pulmón con infección por el virus varicela-zóster diseminada grave, la infección se resolvió sin secuelas en cuatro pacientes que recibieron tratamiento en combinación con aciclovir intravenoso<sup>12</sup>.

### Recomendación

Los pacientes con neumonitis viral tras trasplante de corazón y/o pulmón (se incluyen los virus del herpes simple, varicela-zóster, citomegalovirus y sincitial respiratorio, pero *no se incluye* el virus de la gripe) pueden recibir IgIV.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3256-62.
2. Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89:1095-102.
3. Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, et al. Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* 2003;76:631-6.
4. Casadei DH, del C Rial M, Opelz G, et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* 2001;71:53-8.
5. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 2000;70:887-95.

6. Schweitzer EJ, Wilson JS, Fernandez-Vina M, et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation* 2000;70:1531-6.
7. Jordan S, Cunningham-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety, and cost implications. *Am J Transplant* 2003;3:653-64.
8. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009;9:1099-107.
9. Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 1988;109:777-82.
10. 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.
11. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, et al. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1988;109:783-8.
12. Carby M, Jones A, Burke M, Hall A, Banner NR. Varicella infection after heart and lung transplantation: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:399-402.



Con la colaboración de

**GRIFOLS**