

MONOGRAFÍA TÉCNICA DE LA S.E.F.H.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

2ª Edición



Grupo Español
de Medicamentos
Hemoderivados
de la SEFH



MONOGRAFÍA TÉCNICA DE LA S.E.F.H.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

2ª Edición

Autores

Núria Padullés Zamora

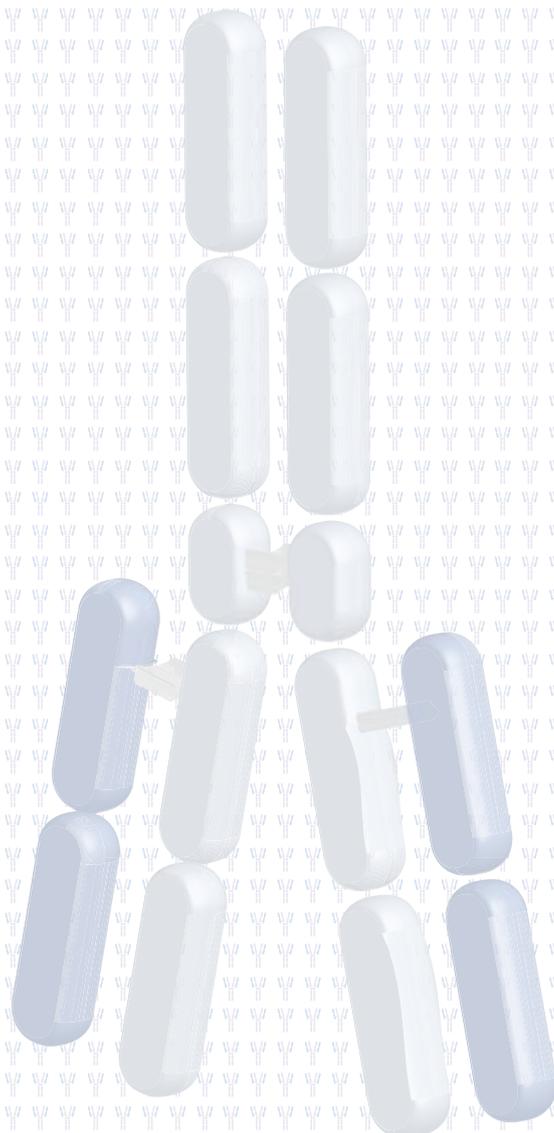
Ramón J. Jódar Masanes

J. Bruno Montoro Ronsano

Editor

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (GEMEH)



**Monografía técnica de la S.E.F.H.
2ª Edición**

**Características técnicas de las inmunoglobulinas
intravenosas comercializadas en España**

Autores

Núria Padullés Zamora
Ramón J. Jódar Masanes
J. Bruno Montoro Ronsano

Editor

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

Diseño gráfico y maquetación

Gina Rodríguez i Urgell

ISBN: 978-84-695-9108-6

Noviembre 2013

SUMARIO

	Página
Prólogo	7
1. Introducción	9
1.1 Aspectos inmunológicos	9
1.2. Métodos de obtención	11
1.2.1 Fraccionamiento	11
1.2.2 Purificación proteica	11
1.2.3 Inactivación	12
1.3 Farmacocinética	12
1.4 Normas de administración	12
2. Información complementaria	15
2.1 Seguridad. Inactivación vírica	15
2.1.1 Regulación	16
2.2 Métodos de obtención/presentación	17
2.3 Antecedentes terapéuticos	17
2.3.1 Aplicaciones clínicas	17
2.3.2 Indicaciones autorizadas	22
3. Características técnicas	23
3.1 Estándares de calidad	23
3.2 Metodología	25
3.3 Parámetros y técnicas analíticas	25
3.4 Resultados	27

Prólogo

Los preparados de inmunoglobulinas comenzaron a utilizarse con fines terapéuticos como terapia sustitutiva en inmunodeficiencias primarias. Sin embargo los nuevos avances en este campo, han evidenciado la importante opción terapéutica que suponen para tratar otras patologías. Este hecho, y el importante acervo científico generado con la utilización de estos medicamentos, han sido determinantes en la percepción de los profesionales sanitarios, en cuanto a la necesidad de formación continua y continuada en esta área terapéutica.

En este marco, el conocimiento de las características técnicas de las inmunoglobulinas intravenosas comercializadas en España, es fundamental para el farmacéutico de hospital, por cuanto permitirá el aumento de las competencias en el manejo de estos medicamentos, y es la base para la corresponsabilidad en el abordaje clínico.

En efecto, las especiales características en cuanto a los métodos de obtención, sus diferentes propiedades farmacocinéticas, la garantía en los métodos de inactivación vírica y sus específicas normas de administración ponen de manifiesto la necesidad de una información profunda de sus características técnicas.

Con esta obra, los farmacéuticos de hospitales y el resto de profesionales sanitarios están en mejores condiciones para trasladar en su modelo de garantías de competencias, el proceso de aprendizaje que supone disponer de información y adquirir conocimientos relevantes que implican mejorar la práctica asistencial.

Felicidades a los autores de la obra, por el trabajo realizado y por el altruismo que supone realizar este trabajo en beneficio de todos los pacientes.

Jose Luis Poveda Andrés
Presidente de la SEFH

1. Introducción

1.1

Aspectos inmunológicos

Los procesos inmunológicos están desencadenados por antígenos y consisten en dos tipos de respuesta inmunitaria estrechamente relacionadas y desencadenadas por antígenos: respuesta mediada por células (inmunidad celular) T y respuesta mediada por anticuerpos humorales (inmunidad humoral)^{1,2}.

Las inmunoglobulinas son glicoproteínas constituidas por cuatro cadenas de polipéptidos, dos pesadas y dos ligeras (Figura 1), unidas por puentes disulfuro (S-S).

Las cadenas pesadas (H) son idénticas entre ellas y cada una de ellas está formada por alrededor de 450 aminoácidos. Las cadenas ligeras (L), también idénticas entre ellas, están formadas por más de 200 aminoácidos. La región media de las dos cadenas pesadas también está unida por dos enlaces disulfuro y recibe el nombre de región bisagra. La flexibilidad de la región bisagra permite a un anticuerpo asumir una forma T o una forma Y. Los enlaces disulfuro constituyen dominios en forma de asa en el interior de las cadenas L y

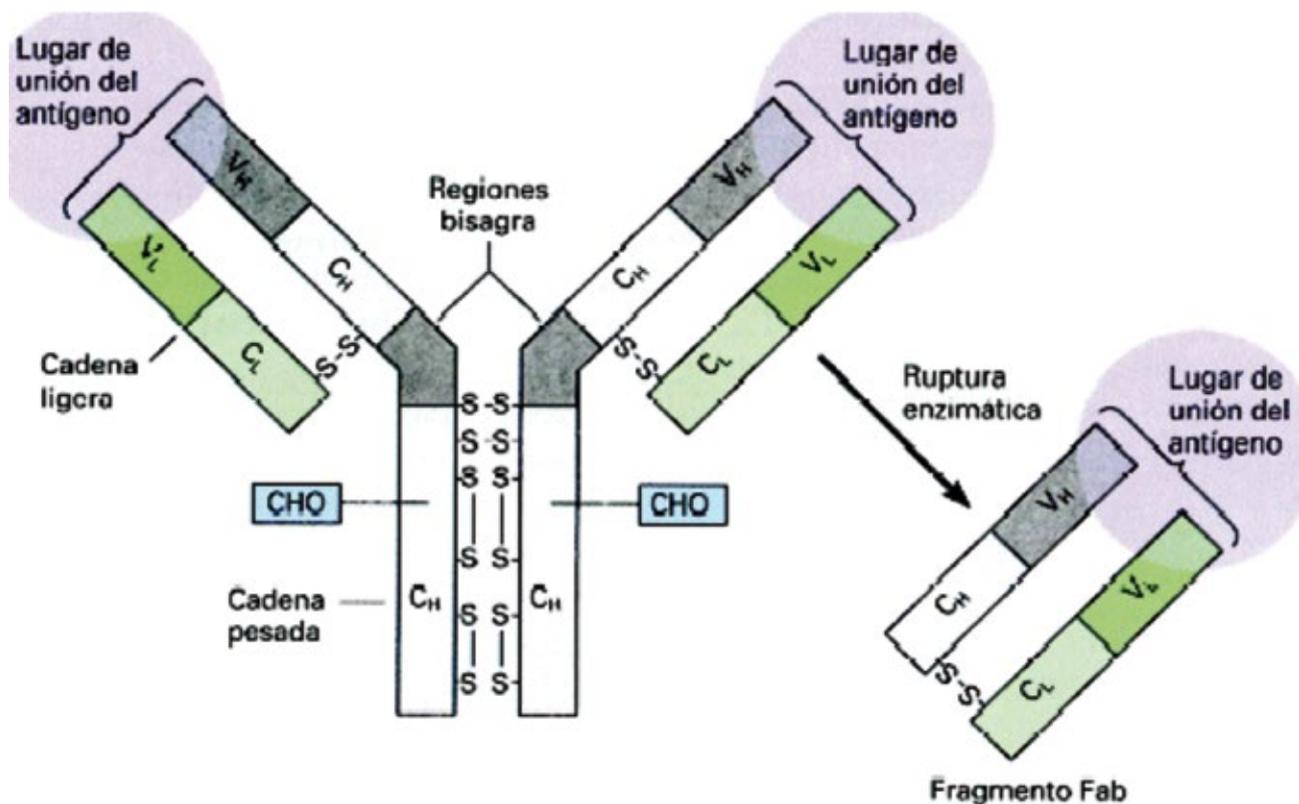


Figura 1. Estructura de las IgG. Texto Ilustrado de Biología Molecular e Ingeniería Génica. Conceptos, técnicas y aplicaciones en técnicas de la salud. Luque J, Herraez A. Ediciones Harcourt. Madrid, 2001.

H; cada dominio contiene alrededor de 110 aminoácidos y se pliega en una unidad separada. En cada cadena H o L se distinguen dos regiones: una hipervariable, en ambos extremos de las mismas, que es la zona de reconocimiento del antígeno (Fab) y una región constante (Fc o fragmento cristalizante), más inespecífica, relacionada con la activación del complemento, la fagocitosis, la producción de linfocinas y la estimulación de la proliferación de los linfocitos B. La región variable es distinta para cada tipo de inmunoglobulina y tiene dos lugares de unión al antígeno (bivalencia). La región variable es responsable del tipo de reacción antígeno-anticuerpo y su estructura sirve de base para distinguir entre las clases de inmunoglobulinas³.

Existen cinco clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, cada una de las cuales presenta una estructura y una actividad biológica específica.

La IgG es la más abundante (hasta un 80 % del total de inmunoglobulinas). Tiene un peso molecular de 150.000 D y un coeficiente de sedimentación de 7S. Atraviesa la placenta en cantidades importantes y es responsable de la protección inmunológica del recién nacido. Dentro de la clase IgG se diferencian cuatro subclases que difieren en la concentración, actividad de fragmento Fc, semivida plasmática y respuesta frente a los antígenos. La IgG1 es la subclase más abundante (61%). Las IgG1, 2 y 3 son necesarias para la bacteriolisis mediada por el complemento y la opsonización bacteriana, la IgG4 es necesaria para la inactivación de toxinas y la IgG3 es esencial en la neutralización vírica. La síntesis diaria de IgG en un individuo en estado de reposo inmunológico es de 2400 mg y la cantidad total en un adulto estándar es de 80 g aproximadamente.

La IgA representa el 13 % del total de las inmunoglobulinas. Tiene un peso molecular que oscila entre 170.000 y 720.000 D (distintas formas poliméricas). Se encuentra, específicamente, en secreciones serosas y mucosas. Existen dos subclases de IgA: IgA1 e IgA2, que difieren por la ausencia de una secuencia de 13 aminoácidos en la región en bisagra de la IgA2. En suero, la IgA representa la quinta parte de las inmunoglobulinas debido a su rápido catabolismo (semivida biológica de 3 a 6 días). La IgA1 monomérica es la forma predominante en sangre. La IgA con el componente secretorio (IgAS) interviene de forma crucial en la inmunidad innata al evitar la penetración de microorganismos y

de proteínas extrañas en la mucosa. También neutraliza toxinas y organismos infecciosos. La IgA sérica monomérica tiene actividad antiinflamatoria y es capaz de inhibir ciertas funciones como fagocitosis inducida por IgG, actividad bactericida, estallido respiratorio y liberación de citocinas.

La IgM tiene un elevado poder de neutralización de antígenos grandes circulantes y un papel fundamental en las infecciones bacterianas agudas. Representa el 6 % del total de las inmunoglobulinas, con un peso molecular de 950.000 D. La presencia de IgM específica frente a un agente infeccioso indica una infección reciente; ya que constituye el primer anticuerpo que se genera en la respuesta inmunológica (respuesta primaria aguda) y es un activador de la citólisis dependiente del complemento.

La IgD aparece en muy baja concentración (1 %), con un peso molecular de 185.000 D. La IgD sérica es considerada un marcador temprano de la activación de células B. Participa en la generación y mantenimiento de las células B de memoria, y se le señala una participación importante en la transición de un estado de susceptibilidad a la inducción de tolerancia de células B a uno de respuesta. Es un potente inductor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), de la interleucina 1 (IL-1) y de su receptor (IL-1R); también induce la liberación de IL-6 y IL-10.

La IgE tiene un peso molecular de 190.000 D y se encuentra elevada en la mayoría de procesos alérgicos y en la respuesta frente a parásitos⁴.

Las IgG, IgD e IgE están constituidas por una sola estructura en Y, a diferencia de la IgM que es pentamérica. La IgA está en forma de dímero en las secreciones, pero en la circulación se presenta como monomérica.

1.2 Métodos de obtención

1.2.1 Fraccionamiento

Las IgIV se obtienen del plasma de donantes sanos, a partir del fraccionamiento industrial del mismo, por precipitación en etanol en frío. En la segunda mitad de la década de los cuarenta el método de fraccionamiento de Cohn⁵ y la posterior purificación introducida por Oncley⁶ permitieron disponer de IgG para tratar o prevenir ciertas enfermedades infecciosas. Este método fue perfeccionado posteriormente por Kistler y Nitschmann⁷. Ambos procesos de fraccionamiento se basan en cinco variables: concentración de etanol, pH, fuerza iónica, temperatura y concentración proteica. La variación en la concentración de etanol modifica la constante dieléctrica de la mezcla proteica y permite obtener precipitaciones selectivas de proteínas. El procesamiento de plasma a bajas temperaturas impide que el etanol pueda desnaturar las proteínas. Al mismo tiempo, el etanol inhibe el posible crecimiento bacteriano durante el proceso y disminuye la presencia de pirógenos⁸. Sin embargo, con estos procedimientos las inmunoglobulinas obtenidas sólo eran aptas para administración por vía intramuscular, ya que por vía intravenosa producían reacciones adversas importantes debido a la presencia de sustancias vasoactivas, agregados de IgG y pequeñas cantidades de otras proteínas plasmáticas⁹.

Etapas del fraccionamiento

La primera etapa es la crioprecipitación¹⁰. El crioprecipitado se separa por centrifugación y a partir de esta fracción se pueden obtener concentrados altamente purificados de factor VIII, factor de von Willebrand, fibrinógeno y factor XIII. Una vez separado el crioprecipitado, al sobrenadante se añade etanol hasta el 8% (v/v) a temperaturas por debajo de 0°C, precipitando la fracción I (rica en fibrinógeno y fibronectina) que se separa por centrifugación. A partir del sobrenadante del crioprecipitado o del sobrenadante de la fracción I, se capturan los factores de coagulación mediante resinas de intercambio iónico¹¹. El eluido (complejo protrombínico) permite la obtención de factor IX, factor VII o trombina. Al sobrenadante de la fracción I se le añade más etanol hasta el 25% (v/v) y se baja la temperatura

a -5°C precipitando la fracción II y III, a partir de las que se obtienen las inmunoglobulinas por filtración. Del sobrenadante de la fracción II+III se obtiene antitrombina mediante cromatografía de afinidad a heparina. Si se aplica un cambio de pH el sobrenadante de la fracción II+III precipita la fracción IV-1, que se separa por centrifugación y a partir de la cual se obtiene alfa-1-antitripsina y antitrombina. De la última fracción (fracción V) se obtiene la albúmina.

1.2.2 Purificación proteica

Con el fin de evitar las reacciones adversas y aumentar la seguridad de la terapia con IgIV, a principios de los años 60 se empezaron a estudiar métodos de purificación, por métodos no agresivos, que permitieran su administración por vía intravenosa. Estos métodos de purificación proteica pueden ser de tres tipos:

- Métodos enzimáticos, con pepsina o tripsina. Este método también conocido como de primera generación, provoca la escisión de la inmunoglobulina en dos partes, con lo que el resultado final son fragmentos de la porción Fc y Fab de vida media corta de menos de 8 días y lógicamente con una capacidad neutralizante menor que si la estructura fuera intacta.
- Métodos químicos, con betapropiolactona, sulfonación o reducción. Este método altera parcialmente la estructura de la inmunoglobulina a nivel de los puentes disulfuro y las regiones *hinge* y *switch*. La vida media de la inmunoglobulina resultante suele ser menor de 15 días.
- Métodos no desnaturizantes. Estos procesos no alteran la molécula de la molécula de la inmunoglobulina y pueden ser de distintos tipos: dialfiltración, precipitación con polietilenglicol (PEG), cromatografía de intercambio iónico, estabilización de la IgG a pH bajo. La vida media de la inmunoglobulina resultante suele oscilar entre los 22-25 días.

Ninguno de los productos comercializados consiste exclusivamente en proteína. En general todos contienen estabilizantes destacando entre ellos los carbohidratos, el sorbitol (polialcohol), la glicina, la prolina o el cloru-

ro sódico. La albúmina también se adiciona a algunos productos liofilizados como estabilizante. El PEG puede estar presente en ciertas preparaciones como estabilizante o a veces puede aparecer como resto del proceso de purificación.

1.2.3 Inactivación

En 1995 las autoridades sanitarias requirieron la incorporación de etapas de eliminación vírica para aquellos productos que no las poseían y, específicamente, dos etapas para factores de coagulación, siempre que, en el proceso no existiesen otros pasos tecnológicos capaces de inactivar/eliminar las partículas patógenas (Directriz CPMP/BWP/269/95 de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, EMEA). Ver SEGURIDAD DE LAS IgIV. INACTIVACIÓN VÍRICA.

1.3 Farmacocinética

La semivida biológica de las IgIV es de 3 a 6 semanas^{9, 12, 13} y sigue una cinética de eliminación de primer orden. Las subclases de IgG también tienen una semivida de tres semanas aproximadamente, a excepción de la IgG3 que presenta una semivida de una semana⁹. La inmunoglobulina humana normal está disponible de forma inmediata y completa en la circulación del receptor después de la administración intravenosa. Tras la administración intravenosa, la IgIV se distribuye de forma relativamente rápida entre el plasma y el líquido extravascular, eliminándose las moléculas de IgG alteradas y los agregados de IgG (que constituyen inmunocomplejos)¹⁴. El equilibrio entre el compartimiento intravascular y el extravascular se alcanza a los 3-5 días. La concentración sérica de IgG disminuye al 50% del su pico inicial a la semana de su administración.

Debe tenerse en cuenta que la farmacocinética de las IgIV presenta una elevada variabilidad inter e intraindividual, y a pesar del elevado número de estudios publicados los resultados de los valores de aclaramiento y AUC son muy limitados y en la mayoría de ellos sólo muestran los valores de semivida biológica. La semivida biológica tras la infusión de IgIV observada en pa-

cientes con valores normales de Ig, púrpura trombocitopénica, paciente onco-hematológico y en neonatos de riesgo fue de 20-30 días y en pacientes trasplantados de médula ósea y quemados de 2-6 días. La variabilidad en los valores de semivida biológica es mayor en pacientes con valores anormales de IgG¹⁵.

1.4 Normas de Administración

Las Ig se pueden administrar por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa. Las diversas preparaciones comercializadas de IgIV se presentan como solución a excepción de Gammagard® S/D 5% que se presenta como liofilizado

La IgIV es la preparación de Ig más utilizada en la actualidad, por ser la forma de administración que –junto con los preparados para administración subcutánea– consigue una concentración IgG en sangre adecuada, con mayor rapidez y de manera más sostenida, y con una periodicidad de administración entre 21-28 días en la mayoría de los casos, frente a la administración semanal o bisemanal con las otras vías.

La IgIV se administra en perfusión intermitente y debe colocarse un filtro de 15 micras en la línea de infusión (preparados liofilizados), según las instrucciones concretas de velocidad, suministradas por los laboratorios fabricantes.

En caso de vacunación con virus vivos atenuados (como las vacunas antisarampión, antiparotiditis, antirubeola y antivariola), ésta debe realizarse como mínimo 14 días antes de la administración de las inmunoglobulinas o bien a partir de 3 meses después de la última dosis de inmunoglobulinas, ya que puede reducirse la eficacia de las vacunas. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta un año.

Es aconsejable monitorizar determinadas constantes vitales (presión sanguínea, frecuencia respiratoria, temperatura corporal) sobretodo al inicio de la administración. Las complicaciones están relacionadas con la velocidad de infusión y se basan en reacciones inflamatorias o anafilácticas: hipotensión arterial, escalofríos, cefalea, náuseas, vómitos, prurito, artralgia y

lumbalgia moderada. La tolerancia también depende de la existencia de agregados/dímeros de IgG (se puede prevenir formulando a bajo pH y/o añadiendo moléculas anfílicas que inhiben la interacción de los dominios hidrofóbicos de las moléculas de IgG¹⁶) que activarían el sistema del complemento. La presencia de dímeros en IgIV parece asociarse a cefaleas, fiebre y disminución de la tolerancia.

Las infusiones de IgIV deben realizarse sin mezclarlas con otras soluciones o medicamentos que el paciente pueda estar tomando concomitantemente. La velocidad de infusión y la dosis varían según el nivel de inmunoglobulina que se pretenda conseguir y según el paciente. En la Tabla 1 se muestran los ritmos de infusión recomendados para cada preparado de IgIV.

Especialidades Farmacéuticas de IgIV	Velocidad inicial (ml/kg/h)	Velocidad máxima (ml/kg/h)	Observaciones
KIOVIG® S/D ⁱ	0,5	6	Datos clínicos obtenidos de un número limitado de pacientes indican también que pacientes adultos con inmunodeficiencia primaria pueden tolerar hasta 8 ml/kg/h.
OCTAGAMOCTA® ⁱⁱ	0,6-1,0	- Presentación 100 mg/ml: 0,6 – 7,2 - Presentación 50 mg/ml: 1 - 5	Velocidad inicial de 0,6 a 1,2 ml/kg/h durante 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 0,12 ml/kg/minuto (7,2 ml/kg/h).
GAMMAGARD® S/D ⁱⁱⁱ	0,5	4	Los pacientes que toleren la solución de 50 mg/ml a 4 ml/kg/h pueden recibir una concentración al 10% empezando con una velocidad de 0,5 ml/kg/h. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad puede aumentarse gradualmente hasta una velocidad máxima de 8 ml/kg/h.
PRIVIGEN® ^{iv}	0,3	4,8	En un ensayo clínico en pacientes con inmunodeficiencia primaria, la velocidad máxima de infusión fue de 7,2 ml/kg/h.
FLEBOGAMMA® ^v	0,6-1,2	2,4	Si el paciente la tolera bien la infusión a 0,6-1,2 ml/kg/h, se pueden realizar incrementos graduales hasta un máximo de 2,4 ml/kg/h.
FLEBOGAMMA® ²² DIF ^{vi}	0,6	- Presentación 100 mg/ml: 4,8 - Presentación 50 mg/ml: 6	Si el paciente la tolera bien la infusión a 0,6 ml/kg/h, se pueden realizar incrementos graduales hasta un máximo de 4,8 ml/kg/h para la presentación de 100 mg/ml y hasta un máximo de 6 ml/kg/h para la presentación de 50 mg/ml.
INTRATECT® ^{vii}	1,4	1,9	Si el paciente la tolera bien la infusión a 0,6 ml/kg/h, se pueden realizar incrementos graduales hasta un máximo de 1,9 ml/kg/h.

Tabla 1. Ritmo de infusión recomendado de las diferentes preparaciones de IgIV disponibles en España.

ⁱ Ficha técnica de Kiovig® 100 mg/ml. Baxter AF. Enero 2006. Consultado: 07/08/2009.

ⁱⁱ Ficha técnica de Octagamocta® 50 mg/ml. Octapharma S.A. Diciembre 2007. Consultado: 07/08/2009.

ⁱⁱⁱ Ficha técnica de Gammagard® S/D. Bayer S.L. Junio 2000. Consultado: 07/08/2009.

^{iv} Ficha técnica de Privigen® 100 mg/ml. CSL Berhing GmbH. 25 Abril 2008. Consultado: 07/08/2009.

^v Ficha técnica de Flebogamma® IV 5%. Instituto Grifols S.A. Octubre 2004. Consultado: 07/08/2009.

^{vi} Ficha técnica de Flebogamma® DIF. Instituto Grifols S.A. Septiembre 2012. Consultado: 15/11/2012.

^{vii} Ficha técnica de Intratect®. Biotest Medical S.A. Mayo 2010. Consultado: 15/11/2012.

2. Información Complementaria

2.1

Seguridad. Inactivación vírica

La administración de IgIV, y de hemoderivados en general, conlleva -dado su origen biológico- el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas transfusionales. La transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) -en otros hemoderivados no IgIV- y de los virus de las hepatitis B y C, en la década de los 80 - inicio de los 90- ha dado lugar a esfuerzos importantes por parte de los fabricantes, autoridades reguladoras y científicos para reducir significativamente el número de accidentes de transmisión de estas patologías. Otros virus potencialmente transmisibles son el parvovirus B19 y el WNV (West Nile Virus). Sin embargo, en la práctica, no se producen transmisiones por productos correctamente tratados para la eliminación de virus desde la primera mitad de los 90. Actualmente, a pesar de la bajísima prevalencia en la población general y, por tanto entre la población de donantes, la mayor preocupación es la potencial transmisión de priones relacionados con la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD), ante la cual se han tomado ya medidas preventivas, como excluir donantes que hayan vivido durante un tiempo significativo en el Reino Unido, país en el que se confina muy mayoritariamente la prevalencia de la vCJD. La seguridad es un reto fundamental en la utilización de IgIV.

La metodología utilizada para asegurar la ausencia de virus consiste en una serie de medidas que incluyen:

- La selección de donantes.
- El análisis de las donaciones.
- La aplicación de métodos de fabricación reproducibles y procedimientos de inactivación vírica.
- La validación de estos procesos.

Los métodos de inactivación vírica empleados en las preparaciones comerciales de IgIV pueden ser de distintos tipos:

- Tratamiento por calor: pasteurización. Consiste en el calentamiento a 60°C, durante 10 horas, de la solución acuosa, en procesos intermedios y/o en la solución final, en presencia de estabilizantes. Este método inactiva tanto virus con envuelta lipídica como sin ella, sin que exista ningún efecto aparente sobre la IgG.
- Tratamiento químico: solvente-detergente. Se basa en la adición al preparado de un solvente orgánico (éter tri-n-butilfosfato [TNBP]), 0,3%, y un detergente no iónico (Tween-80, colato sódico o octoxynol [Tritón X-100]). Este método inactiva virus con envuelta lipídica.
- Nanofiltración: utiliza un filtro con un tamaño de poro inferior a 35 nm (en algunos casos de 20 nm) para eliminar agentes patógenos. Así se eliminan virus tanto con envoltura (generalmente entre 50 y 200 nm) como sin ella (generalmente entre 20 y 30 nm), sin que exista ningún efecto sobre la IgG (debido a su menor tamaño molecular) al ser un método pasivo²⁴. También tienen capacidad demostrada para la eliminación de priones.

La validación de los procedimientos de inactivación permite evaluar el grado de eliminación de la infectividad viral durante la fabricación^{25,26} y conlleva los siguientes pasos:

- Definición de las etapas de los métodos de preparación.
- Inoculación de los virus, en cantidades conocidas.
- Determinación de la reducción de la carga viral –pérdida de infectividad por la propia eliminación del virus en el proceso, o la inactivación de su infectividad– en los distintos pasos.
- Valoración de la reducción global en el producto final: el factor de reducción se define como el logaritmo de la relación entre la carga viral en el material antes y después de cada etapa. La validación debe estar hecha por un laboratorio especializado.

2.1.1 Regulación

- Directriz de medicamentos derivados de plasma, elaborada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)²⁷.
- Recomendaciones de la OMS^{28,29}.
- Directivas de la Unión Europea³⁰⁻³⁵. La Directiva Europea 2002/98/CE establece las normas de calidad y garantiza en todos los Estados miembros un nivel comparable de calidad y de seguridad en todos los pasos de la cadena de transfusión sanguínea y en el conjunto de las etapas desde la recogida hasta el empleo de la sangre humana y sus componentes.
- Posicionamiento de la EMA para la exclusión de donantes por residencia en países de acumulo de casos de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD)³⁶.

Especialidades farmacéuticas	Purificación	Aditivos	Presentación	Condiciones de conservación
KIOVIG® Baxter	CII, diafiltración pH 4,25 Solvente/detergente	Glicina	Solución 10% 1; 2,5; 5; 10; 20g	Conservar a una temperatura entre 2-8 °C. Si se conserva fuera de nevera a una temperatura inferior a los 25 °C es estable 12 meses. No congelar.
OCTAGAMOCTA® Octapharma	CII, diafiltración pH 4 Solvente/detergente	Maltosa, octoxynol, TNBP	Solución 5% 2,5; 5; 10; 2 g Solución 10% 2, 5, 10, 20g	Conservar a una temperatura entre 2-8 °C. Si se conserva fuera de nevera a una temperatura inferior a los 25 °C es estable 3 meses. No congelar.
GAMMAGARD® S/D Baxter	CII, diafiltración, solvente/detergente	Albúmina, glucosa, glicina, NaCl	Liofilizado 0,5; 2,5; 5; 10g	Conservar a una temperatura entre 2-8 °C. No congelar.
PRIVIGEN® CSL Behring	CII pH 4,8 Nanofiltración	L-prolina	Solución 10% 5; 10; 20g	Conservar a una temperatura no superior a los 25°C. No congelar.
FLEBOGAMMA® Grifols	PEG, CII, Pasteurización	D-sorbitol	Solución 5% 0,5; 2,5; 5; 10g	Conservar a una temperatura no superior a los 30°C. No congelar.
FLEBOGAMMA® DIF Grifols	PEG, CII, pasteurización, solvente/detergente, nanofiltración	D-sorbitol	Solución 10% 5; 10; 20g Solución 5%: 0,5; 2,5; 5; 10; 20g	Conservar a una temperatura no superior a los 30°C. No congelar.
INTRATECT®	CII, ultra y diafiltración, nanofiltración, solvente/detergente	Glicina	Solución 5% 1; 2,5; 5; 10g	Conservar a una temperatura no superior a los 25°C. No congelar.

PEG: polietilenglicol; CII: cromatografía de intercambio iónico; TNBP: éter tri-n-butilfosfato

Tabla 2. Métodos de purificación, aditivos y presentación

2.2 Métodos de Obtención/ Presentación

La información referente a los métodos de obtención de las distintas especialidades comerciales de IgIV, a las presentaciones y a las condiciones de conservación, se ha obtenido a partir de la ficha técnica de cada producto, de datos bibliográficos o a partir de la información facilitada por el propio fabricante.

La técnica común de todos los procesos de fabricación de IgIV es el fraccionamiento industrial del plasma por precipitación por etanol en frío. En la Tabla 2 se muestran los métodos de purificación, aditivos, presentación y condiciones de conservación de las inmunoglobulinas intravenosas comercializadas en España (Julio 2010).

2.3 Antecedentes terapéuticos

2.3.1 Aplicaciones clínicas

Las IgIV se han usado como tratamiento sustitutivo, pero también han demostrado beneficio en otras situaciones clínicas como resultado de su actividad anti-inflamatoria e inmunomoduladora. A pesar de su amplio uso, la bibliografía disponible en alguna de las indicaciones se limita a series de casos clínicos.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIA Y SECUNDARIA

Inmunodeficiencias primarias

El tratamiento sustitutivo con IgIV en inmunodeficiencias primarias está ampliamente establecido, siendo el objetivo fundamental de la terapia el prevenir los episodios de infecciones agudas, curar y evitar la aparición de complicaciones y controlar la progresión de las mismas cuando ya están establecidas^{37,38,39}. El objetivo del tratamiento es conseguir niveles séricos de IgG y de subclases de IgG lo más próximos a los valores de referencia (niveles séricos valle de IgG superiores o igual a 400-600 mg/dL. Para reducir la incidencia de infecciones pueden ser necesarios niveles superiores a 600-900 mg/dL)⁴⁰. La administración de IgIV ha demostrado su eficacia disminuyendo en número y severidad de

infecciones agudas y crónicas y una disminución en el uso de antibióticos en pacientes con agammaglobulinemia e inmunodeficiencia variable común (ICV), así como una disminución de la incidencia de neumonía y un enlentecimiento en la progresión de enfermedad pulmonar en ICV. El tratamiento sustitutivo con IgIV en el síndrome de hiper-IgM, síndrome de hiper-IgE e infecciones respiratorias recurrentes y pacientes afectos del síndrome de Wiskott-Aldrich, reduce el número de infecciones, así como ocurre en pacientes con déficit de IgA y/o IgM asociado a un defecto en la producción de IgG e infecciones bacterianas recurrentes³⁷. En pacientes afectos del síndrome de Wiskott -Aldrich se ha observado también un aumento en el número de plaquetas. Pacientes con déficit parcial y síntomas leves-moderados no deben recibir IgIV de forma regular; la administración de IgIV está indicada en casos de déficit específico asociados a infecciones graves o recurrentes y en los que la profilaxis antibiótica no es eficaz.

Inmunodeficiencia secundaria a leucemia linfocítica crónica B

En la inmunodeficiencia secundaria a leucemia linfocítica crónica B (LLC-B), la administración mensual de IgIV en pacientes con concentraciones séricas de IgG inferiores a 500 mg/dL, ha demostrado una disminución en el número de infecciones^{41,42}. Las IgIV se deben administrar en pacientes con niveles IgG disminuidos y en los que la inmunización y la profilaxis antibiótica no son eficaces. La eficacia del tratamiento con IgIV en este grupo de pacientes debe revisarse anualmente.

Niveles bajos de IgG post-alotrasplante de células hematopoyéticas

Los pacientes con niveles de IgG bajos deben ser tratados como si se tratara de agammaglobulinemia; los niveles de IgG valle objetivo deben ser superiores a 500 mg/dL⁴³.

VIH en pediatría:

En pacientes pediátricos con VIH y sintomáticos, las IgIV se han utilizado para prevenir infecciones bacterianas (especialmente neumococo), y se ha observado una disminución en el número y gravedad de las mismas, así como una disminución del número de hospitalizaciones^{44,45}.

Niveles de IgG bajos en prematuros

La utilización profiláctica de IgIV en neonatos prema-

turos con niveles de IgG bajos, sin infección documentada no ha demostrado ser eficaz^{46,47}. Un meta-análisis demuestra la disminución de la mortalidad en neonatos con infección probada⁴⁸.

Timoma con inmunodeficiencia (Síndrome de Good):

La frecuencia de infecciones en este trastorno se correlaciona con la depelción de linfocitos B. Mediante timectomía rara vez se logran restablecer los niveles normales de inmunoglobulinas y debe tratarse como un déficit primario de anticuerpos⁴⁹.

ENFERMEDADES AUTOIMMUNES

Púrpura trombocitopénica idiopática

Las IgIV son el tratamiento de referencia en la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) grave y bajo recuento plaquetar³⁷. Se han comparado dosis altas de IgIV con dosis altas de corticosteroides en el tratamiento de PTI en adultos y niños obteniéndose una eficacia superior de IgIV en cuanto al aumento en el recuento de plaquetas^{50,51,52}.

Púrpura post-transfusional

El tratamiento de la púrpura post-transfusional incluye corticosteroides, IgIV o ambos; a pesar de que no existen ensayos clínicos controlados, la combinación ha demostrado ser beneficiosa en series de casos publicados³⁷. Las IgIV están recomendadas si se produce una disminución en el recuento de plaquetas a los 2-14 días post-transfusión y hemorragia.

Ictericia hemolítica isoimmune

Las IgIV han demostrado ser eficaces en cuanto a disminución en la necesidad de transfusiones y duración de la estancia hospitalaria en ictericia hemolítica isoimmune en neonatos⁵³, sin embargo un meta-análisis que recoge el estudio anterior concluye que a pesar de los resultados favorables no se puede recomendar el uso de IgIV de forma generalizada⁵⁴. La administración de IgIV es una opción terapéutica en pacientes que presentan enfermedad hemolítica e hiperbilirrubinemia progresiva como complemento de la fototerapia múltiple continua⁴⁹.

Aplasia de células rojas, anemia hemolítica autoinmune y neutropenias autoinmunes

Las IgIV se han utilizado también en aplasia pura de células rojas, anemia hemolítica autoinmune y neutro-

penias autoinmunes, situaciones en las que ha demostrado alguna eficacia aunque se dispone de evidencia limitada a series de casos y/o opiniones de expertos. IgIV está recomendada en pacientes con aplasia adquirida de células rojas asociada a infección por Parvovirus B19 confirmada por PCR y que no responden al tratamiento con corticoides y requieren transfusiones periódicas⁴¹.

Dermatomiositis

Un ensayo clínico a doble ciego, controlado por placebo y cruzado en pacientes con dermatomiositis resistente a corticosteroides demostró la eficacia de la administración de IgIV⁵⁵ así como en un estudio abierto⁵⁶. La utilización de IgIV a largo plazo (más de 3 meses) no ha sido estudiado.

Síndrome antifosfolípido

En un ensayo clínico⁵⁷ y un estudio de 75 casos⁵⁸ sobre el uso de IgIV en el tratamiento y prevención del síndrome antifosfolípido se observó una menor restricción del crecimiento fetal y una reducción de más del 50% de ingresos en UCI neonatal.

Inhibidores de factores de la coagulación

Los pacientes con anticuerpos contra factores de la coagulación que no responden a la inmunosupresión pueden beneficiarse de la administración de IgIV a dosis altas. La administración de IgIV sólo se recomienda en pacientes con hemofilia y/o enfermedad de von Willebrand adquirida y hemorragias graves y que no hayan respondido a otros tratamientos o antes de un procedimiento invasivo⁴⁹.

ALTERACIONES NEUROIMMUNOLÓGICAS

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

Se recomienda la administración de IgIV en pacientes con un deterioro significativo que implica realizar las actividades diarias normales. En pacientes con estabilización al año de tratamiento se recomienda reducir dosis o prolongar el intervalo de administración. En pacientes con poca o nula variación tras la administración de IGIv se recomienda reducir o suspender el tratamiento con IgIV en el plazo de un año⁴⁹.

Patología neurológica

No se ha obtenido eficacia en la recuperación de la

agudeza visual en pacientes con neuritis óptica⁵⁹ ni en miositis de inclusión, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y alteraciones de la piel), degeneración paraneoplásica cerebelar, neuropatía sensitiva ni encefalopatía⁶⁰.

Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante y neuropatía multifocal motora

Las IgIV han demostrado eficacia en diversos procesos con componente auto-immune que afectan al sistema neurológico y muscular^{37,61}. Varios meta-análisis y ensayos clínicos usando dosis altas de IgIV, en el síndrome de Guillain-Barré, y ensayos clínicos en polineuropatía desmielinizante³⁷ han obtenido una eficacia similar a la plasmaféresis. El tratamiento del síndrome de Guillain-Barré con IgIV debe iniciarse antes de las 2 semanas tras el diagnóstico. En neuropatía multifocal motora tres ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlado por placebo demuestran la eficacia de las IgIV; se debe titular la dosis según las necesidades del paciente usando la mínima dosis eficaz⁵⁸.

Síndrome de Eaton-Lambert

En un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y cruzado en pacientes con síndrome de Eaton-Lambert se obtuvieron mejoras significativas en 8 de 9 pacientes. El uso de IgIV debe limitarse a pacientes que no responden a anticolinesterásicos y a 3,4-diaminopiridina⁵⁸.

Miastenia gravis

Altas dosis de IgIV en crisis miasténicas han demostrado eficacia comparable a la plasmaféresis en un ensayo clínico y diversas series de casos⁶². IgIV estaría recomendada en pacientes con miastenia gravis autoimmune que presentan crisis miasténicas en los que el tratamiento corticoideo y otros agentes inmunosupresores no son eficaces o pacientes que requieren hospitalización.

Esclerosis múltiple

En esclerosis múltiple existen diversos ensayos clínicos que demuestran disminución de las exacerbaciones pero no se ha demostrado un retraso en la progresión de la enfermedad^{63,64,65}.

Síndrome de West y Lennox-Gastaut y encefalopatía mioclónica temprana

Un ensayo clínico que englobó a 61 pacientes con síndro-

me de West y Lennox-Gastaut y encefalopatía mioclónica temprana demostró una reducción de las convulsiones en aproximadamente un 50% de los pacientes⁵⁸.

Síndrome Rasmussen y Síndrome de Stiff

Una serie de casos demostró mejoría en el síndrome de Rasmussen así como en el síndrome de Stiff. El tratamiento está recomendado cuando han fallado otros tratamientos⁵⁸.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Enfermedad de Kawasaki

El tratamiento de elección en enfermedad de Kawasaki es la administración de IgIV a 2 g/kg en combinación con ácido acetilsalicílico a dosis altas en el momento del diagnóstico^{37,66}. Algunos pacientes requieren de una segunda dosis de IgIV; si no hay respuesta se recomiendan corticoides a dosis altas. Se ha observado una disminución en el número de nuevas anomalías en arterias coronarias a los 30 días del tratamiento y eficacia en la prevención de aneurismas coronarios.

Profilaxis de infecciones y shock séptico

En la profilaxis de infecciones en adultos no se ha demostrado mayor eficacia que placebo en quemados, pacientes en UCI, fibrosis quística ni en el síndrome hemolítico-urémico aunque sí previene la infección en procesos leucémicos y en mieloma múltiple. Un ensayo clínico en 42 pacientes demostró una disminución en la infección por catéter y neumonías en pacientes politraumatizados pero no la estancia ni la supervivencia⁶⁷. Un meta-análisis que incluyó 52 estudios (8859 pacientes) reveló una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad tras la administración de IgIV como coadyuvante en el tratamiento del shock séptico⁶⁸. En pacientes con asma no se recomienda el uso rutinario de IgIV aunque en determinados grupos de pacientes en tratamiento a largo plazo con dosis muy elevadas de corticoides podrían ser de utilidad³⁷.

VARIOS

Procesos dermatológicos

En procesos dermatológicos con componente auto-immune como son el pénfigo bulloso y otros penfigoides, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis tóxica epidérmica, se han publicado series de casos y estudios no controlados que

Indicación	Grado de evidencia	Grado de recomendación
Inmunología		
Inmunodeficiencias primarias	IIb	B
Inmunodeficiencia común variable		
Agammaglobulinemia		
Síndrome hiper-IgM		
Otros déficits primarios de anticuerpos		
Inmunodeficiencias combinadas (incluye inmunodeficiencia común grave)		
Timoma con inmunodeficiencia (Síndrome Good)	III	C
Inmunodeficiencias combinadas que requieren trasplante de células hematopoyéticas	III	C
Déficit específico de anticuerpos	III	C
Hipogammaglobulinemia transitoria en pediatría	III	C
Déficit secundario de anticuerpos	III	C
Hematología		
Aplasia adquirida de células rojas	III	C
Trombocitopenia asociada a HIV en adultos	Ib	A
Trombocitopenia aloinmune (fetal y neonatal)	III	C
Inhibidores de factores de la coagulación		
Hemofilia adquirida	III	C
Enfermedad de Von Willebrand adquirida	IIa	B
Anemia hemolítica autoinmune	III	B
Enfermedad hemolítica (fetal y neonatal)	III	B
Linfocitosis hemofagocítica/síndrome hemofagocítico	III	C
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)		
Pediatría	Ib	A
Adultos		
Antes de la IQ	IV	C
Embarazo	IIb	B
Aguda	IIb/c	B
Persistente	IIb	B
Púrpura post-transfusional	III	C
Neurología		
Poliradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica	Ia	A
Miopatía inflamatorias	IIb	B
Síndrome de Guillain-Barré	Ia	A
Neuropatía motora multifocal	Ia	B
Miastenia gravis	Ia	B
Neuropatía desmielinizante paraproteínica asociada		
IgA i IgA	Ia	A
IgM	Ib	A
Síndrome Rasmussen	IIb	B

Indicación	Grado de evidencia	Grado de recomendación
Síndrome Stiff	Ib	A
Dermatología		
Miopatías inflamatorias	IIb	B
Enfermedades inmunobullosas	III	C
Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica	IIa	B
Pediatría		
Trombocitopenia aloimmune	III	C
Hydrops fetalis	IV	D
Enfermedad hemolítica (fetal y neonatal)	III	B
PTI (<16 años)	Ib	A
Enfermedad de Kawasaki	Ia	A
Enfermedad infeccionada relacionada con toxinas (en UCI)	III	C
Dermatomiositis juvenil	IIa	B
Reumatología		
Adulto: Dermatomiositis	IIa	B
Pediatría: Enfermedad de Kawasaki	Ia	A
Pediatría: Dermatomiositis juvenil	IIa	B
Enfermedades infecciosas		
Enfermedad estreptocócica del grupo A invasiva grave	III	C
Síndrome del shock tóxico estafilocócico	III	C
Sepsis estafilocócica necrotizante	III	C
Colitis grave o recurrente por C. difficile	III	C

Tabla 3. Aplicaciones clínicas de las IgIV. Adaptada de Orange *et al*³⁷.

han demostrado cierta eficacia de las IgIV^{69,70}. Igualmente se han publicado casos de tratamiento con IgIV en estos procesos (esclerodermia⁷¹, penfigoide bulloso^{72,73} y síndrome de Stevens-Johnson⁷⁴).

Profilaxis de infección por CMV

Las IgIV, a dosis altas, se han usado como tratamiento de profilaxis de infecciones por CMV en trasplante de médula ósea y parece que existe cierta evidencia de su utilidad en algunas complicaciones del trasplante de órgano sólido, especialmente en el trasplante renal³⁷. La administración de IgIV podría reducir la incidencia de infecciones por CMV y neumonía intersticial (asociada a ganciclovir) en pacientes con trasplante alogénico de médula ósea⁷⁵. Se han realizado dos meta-análisis sobre la eficacia de IgIV en la profilaxis de infección en alotrasplante de células hematopoyéticas pero ninguno de los ensayos están controlados por placebo y la mayoría de ellos se realizaron antes de la disponibilidad de ganciclovir⁴¹.

Enfermedad de injerto contra huésped y rechazo mediado por anticuerpos (RMA)

Se ha demostrado la eficacia de la administración de dosis altas de IgIV en tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped aguda en pacientes trasplantados de médula ósea⁷⁶ y en rechazo agudo resistente a corticoides en pacientes con trasplante renal^{77,78}.

Trasplantes con anticuerpos incompatibles (TAI)

La administración de IgIV reduce los niveles de anticuerpos anti-HLA y mejora las tasas de trasplante en pacientes altamente sensibilizados, incluyendo los procedentes de donantes cadáver^{79,80}. En pacientes con imposibilidad e recibir trasplante renal, cardíaco o pulmonar debido a la presencia de anticuerpos incompatibles pueden recibir IgIV.

En la Tabla 3 se muestran las distintas aplicaciones clínicas de las IgIV, la evidencia científica existente y el grado de recomendación.

2.3.2

Indicaciones Autorizadas

En España, las indicaciones autorizadas de las preparaciones de IgIV comercializadas son las siguientes:

Tratamiento sustitutivo en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) como:
 - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.
 - Inmunodeficiencia variable común.
 - Inmunodeficiencia combinada grave.
 - Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica (LLC) con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
- Niños con VIH congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación

- Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.

Alotrasplante de médula ósea

- Tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped.
- Ausencia persistente de producción de anticuerpos.

En la Tabla 4 se muestra un resumen de las indicaciones y dosis autorizadas en España.

Indicación	Dosis
IDP	Iniciar a 0,4-0,8 g/kg seguido de 0,2 g/kg cada 3 semanas. El intervalo de dosificación en estado estacionario varía de 2-4 semanas*.
Mieloma o LLC con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.	0,2-0,4 g/kg cada 2-4 semanas.
Niños con VIH congénito e infecciones recurrentes.	
PTI en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.	0,8-1 g/kg, que puede repetirse a los 3 días, o 0,4 g/kg/día durante 2-5 días. El tratamiento puede repetirse si aparecen recidivas.
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/día durante 3-7 días.
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg repartidos en 2-5 días o 2 g/kg en una sola dosis. Los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico de forma concomitante.
Alotrasplante de médula ósea: tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped.	0,5 g/kg/semana desde el día -7 hasta 3 meses post-trasplante de médula ósea.
Alotrasplante de médula ósea: ausencia persistente de producción de anticuerpos.	0,5 g/kg/mes hasta que las concentraciones de anticuerpos se normalicen.

Tabla 4. Indicaciones y dosis autorizadas de IgIV.

*Se debe alcanzar una concentración mínima de IgG de 4-6 g/L.

3.

Características técnicas

En la actualidad, se dispone en España de cinco especialidades registradas de IgIV. La selección del preparado más adecuado para cada circunstancia es difícil, ya que debido a los distintos métodos de preparación y obtención, cada preparado presenta unas características de composición específicas. Un criterio de selección adecuado debería basarse en tres aspectos fundamentales: indicaciones y eficacia terapéutica, características técnicas y coste económico. En este apartado se valoran, experimentalmente, los parámetros técnicos – características y composición- que tienen interés y que, en última instancia, son los que determinan la calidad del preparado desde el punto de vista farmacéutico.

3.1 Estándares de Calidad

Las IgIV consisten, básicamente, en IgG, aunque pueden estar presentes trazas de otras inmunoglobulinas, como IgA e IgM, u otras proteínas séricas. La OMS estableció en el año 1982 los criterios mínimos que estos preparados deberían reunir y que también se recogen en la directriz europea CPMP/BWP/269/95, en su cuarta revisión⁸¹:

- La preparación debe obtenerse de un “pool” de, al menos, 1000 donantes.
- Las moléculas IgG monoméricas deben constituir al menos un 90% del total de IgIV.
- La concentración de IgA debe ser la mínima posible.
- Las subclases IgG deben mantener un perfil similar al del plasma humano.
- Debe determinarse la actividad frente a dos bacterias y dos virus.
- No deben contener impurezas como plasminas o cininas.

La Farmacopea Europea (FE), en su monografía específica actualizada recientemente⁸², define las IgIV como aquellas preparaciones –líquidas o liofilizadas– que contienen anticuerpos IgG de sujetos normales, para su administración por vía intravenosa. En su fabricación, las IgIV deben cumplir que:

- El producto debe obtenerse de un “pool” de, al menos, 1000 donantes.
- No debe transmitir infecciones.
- A la concentración de 50 mg/L, debe contener anticuerpos –de, al menos dos especies, un virus y una bacteria, en los que se disponga de un Estándar Internacional o una Preparación de Referencia–, en una concentración al menos tres veces superior al material de partida.
- La distribución de subclases de IgG ha de estar perfectamente definida.
- Y el resultado del test de funcionalismo del fragmento Fc debe ser satisfactorio.

Adicionalmente, la monografía establece distintos tests, referidos a características técnicas de cada preparación, que cada especialidad comercial de IgIV debe documentar y, en su caso cumplir, respecto de un valor mínimo, máximo o a un intervalo. La lista de parámetros que deben valorarse en las preparaciones de IgIV, y los límites de cumplimiento, si existen, se recogen en la Tabla 5.

Test	Exigencia de calidad	Observaciones
Solubilidad	El producto debe disolverse, en el volumen indicado, en 30 minutos, a 20 - 25 °C	Sólo preparados liofilizados
pH	4,0 - 7,4	-
Osmolalidad	≥ 240 mOsmol/kg	-
Proteína, total	≥ 30 g/L, y entre 90 - 110% de lo indicado	-
Proteína, composición	≤ 5% con movilidad electroforética distinta de la banda principal	No aplicable a preparaciones con albúmina tecnológica añadida como estabilizante de la preparación, en las que el test se aplicará antes de la adición de la misma
Distribución del tamaño molecular	La suma de picos cromatográficos de las formas monomérica y dimérica no debe ser inferior al 90% del área total; la suma de picos cromatográficos de las formas poliméricas y de los agregados no debe ser superior al 3%	No aplicable a preparaciones con albúmina tecnológica añadida como estabilizante de la preparación, en las que el test se aplicará antes de la adición de la misma
Actividad anticomplementaria	Consumo de complemento ≤ 50% (1 CH50/mg Ig)	
Activador de precalicreina	≤ 35 UI/ml	En la dilución normalizada de la preparación de IgIV de 30 g/L
Hemaglutininas (Anti-A y anti-B)	No aglutina dilución 1/64	En la dilución normalizada de la preparación de IgIV de 30 g/L
Anticuerpos anti-D	Cumple	Según test de F. Europea
Anticuerpos anti-VHBs	≥ 0,5 UI/g IgIV	Por un método inmunoquímico adecuado
IgA	No superior a lo declarado	Por un método inmunoquímico adecuado
Agua	Dentro de límites fijados	Sólo preparados liofilizados
Esterilidad	Cumple	Según test de F. Europea
Pirógenos/Endotoxinas bacterianas	Cumple	Según test de F. Europea

Tabla 5. Listado de parámetros a evaluar en las preparaciones comerciales de IgIV, de acuerdo con la Monografía específica de la Farmacopea Europea.

3.2 Metodología

Preparados Comerciales

Los preparados comerciales evaluados en el análisis son todos aquellos registrados y empleados en España en el periodo 2009-10. Así, se han analizado las siguientes especialidades farmacéuticas: Kiovig® S/D (Baxter AG), Octagamocta® (Octapharma S.A.), Gammagard® S/D (Baxter S.L.), Privigen® (CSL Behring GmbH) y Flebogamma® y Flebogamma DIF® (Instituto Grifols S.A.).

Muestras

El número de lotes analizados por especialidad farmacéutica ha sido de cinco. Para su análisis, las muestras se han codificado, para garantizar la confidencialidad de los datos, y se han fraccionado de forma aséptica, para optimizar la cantidad de muestra total empleada para las distintas pruebas a valorar.

La ejecución práctica de la valoración de los parámetros analíticos se ha realizado por parte del laboratorio de análisis clínicos Sabater-Pharma, del grupo Sabater-Análisis, en sus instalaciones de Esplugues de Llobregat (Barcelona).

Las muestras se han analizado tal como se presentan comercialmente –al 5 o al 10% P/V– sin manipulación previa, aunque, para una mayor inteligibilidad, los resultados de los preparados comerciales al 10 % se han dividido por 2, para normalizar

3.3 Parámetros y técnicas analíticas

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Los parámetros físico-químicos a determinar han sido los siguientes:

pH

La medición del pH se ha realizado mediante pH-metro, usando una solución al 1% en solución salina fisiológica (SSF), y siguiendo la técnica de determinación según Farmacopea Europea. El aparato empleado ha sido un Orion Research, modelo EA920.

Osmolalidad

La osmolalidad se ha determinado mediante Osmómetro, y se expresa en mOsm/kg. El aparato empleado ha sido un Fiske Associates, modelo 210.

Proteína total

La proteína total se ha determinado utilizando el reactivo de Bradford. La técnica se basa en la unión del colorante azul brillante de Coomassie a la proteína, dando lugar a un desplazamiento en el máximo de absorción de 465 nm a 595 nm. El cambio en la absorbancia a esta última longitud de onda se emplea para medir la cantidad de proteína presente. Se expresa en g/L.

Turbidez

La turbidez es un parámetro indicativo de la presencia de partículas en suspensión en un fluido. La cuantificación de la turbidez se ha determinado mediante nefelometría en muestra directa. Los resultados se expresan en UTN (unidades de turbidez nefelométricas). El aparato empleado ha sido un nefelómetro Dade Behring-Siemens, modelo BNII.

Integridad del fragmento Fc

La integridad del fragmento Fc se ha determinado provocando, en hematíes tanados con antígeno de rubéola, la unión del complejo antígeno-anticuerpo y provocando, finalmente, una hemólisis de los mismos (medida por cinética) por adición del complemento. Como referencia se ha utilizado un BRP (Biological Reference Preparation) de inmunoglobulina humana. Los resultados se expresan en % respecto al patrón.

Pureza

La pureza de las preparaciones de Ig se ha determinado mediante la técnica de electroforesis de zona, de acuerdo con la Farmacopea Europea, y se expresa en % Ig. Los aparatos empleados han sido un alimentador marca Atom, modelo 500; y un fotodensitómetro Preference, modelo Sebia.

Distribución molecular

La evaluación de la distribución molecular (separación y cuantificación de polímeros / agregados, dímeros, monómeros y fracciones), se ha realizado mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), y columna Tosohaas G3000SW, 60 cm x 21,5 mm, con precolumna C-Nº SWGPRO5P, siguiendo el método basado en Farmacopea Europea. El aparato empleado ha sido un Waters, modelo 2695.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS

Los parámetros biológicos a determinar han sido los siguientes:

Contenido en IgG

La determinación de la IgG se ha realizado mediante nefelometría. La proteína de referencia utilizada para el estándar es ERM DA470. El aparato empleado ha sido un nefelómetro Dade Behring-Siemens, modelo BNII.

Contenido en IgA

La determinación de la IgA se ha realizado mediante nefelometría. La proteína de referencia utilizada para el estándar es ERM DA470. El aparato empleado ha sido un nefelómetro Dade Behring-Siemens, modelo BNII.

Contenido en IgM

La determinación de la IgM se realiza mediante nefelometría. La proteína de referencia utilizada para el estándar es ERM DA470. El aparato empleado es un nefelómetro Dade Behring-Siemens, modelo BNII.

Subclases IgG

La distribución de la IgG en las cuatro sub-clases (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), se ha realizado mediante nefelometría. Los resultados se expresan en concentración (mg/mL), y como porcentaje. La proteína de referencia utilizada para el estándar fue ERM DA470. El aparato empleado ha sido un nefelómetro Dade Behring-Siemens, modelo BNII.

Anticuerpos irregulares

La detección de anticuerpos irregulares se ha realizado por aglutinación en gel (LISS/COOI).

PKA

El activador de la precalicreína (PKA) se ha medido indirectamente como actividad de precalicreína –Factor Fletcher–, según la técnica coagulométrica, y se expresa como porcentaje de actividad de precalicreína respecto a la actividad estándar normal.

Anticuerpos anti-VHB

La cuantificación de los anticuerpos anti-VHB se ha realizado mediante la técnica de quimioluminiscencia. Se expresa como anticuerpos totales frente al antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B, según el preparado internacional de referencia de la OMS (PRI

1977). El aparato empleado fue un analizador Centauro, modelo XP.

Anticuerpos anti-Tétanos

La cuantificación de los anticuerpos anti-Tétanos se ha realizado mediante la técnica de ELISA, empleando peroxidasa que actúa sobre el sustrato tetrametilbenzidina (TMB), dando un compuesto coloreado que se mide a 450 nm. Se expresa como anticuerpos totales frente a la toxina tetánica, según el preparado internacional de referencia (NIBSC, código TE-3; DRG diagnostics EIA-3873). El aparato empleado ha sido un lector de microplacas Bio-Tek, modelo ELX800.

Anticuerpos anti-CMV

La cuantificación de los anticuerpos anti-CMV se ha realizado mediante la técnica de quimioluminiscencia. Se expresa como anticuerpos totales frente al virus CMV. La técnica está estandarizada frente a un patrón internacional (Siemens CMV IgG). El aparato empleado fue un analizador DPC, modelo Immulite.

Anticuerpos anti-Sarampión

La cuantificación de los anticuerpos anti-Sarampión se ha realizado mediante la técnica de ELISA, empleando peroxidasa que actúa sobre el sustrato tetrametilbenzidina (TMB), dando un compuesto coloreado que se mide a 450 nm. Se expresa como anticuerpos totales frente al virus del Sarampión, según el preparado internacional de referencia (NIBSC 6697/202 648; Euroimmun EI 2610-9601G). El aparato empleado fue un lector de microplacas Bio-Tek, modelo ELX800.

Anticuerpos anti-VHZ

La cuantificación de los anticuerpos anti-VHZ se ha realizado mediante la técnica de ELISA, empleando peroxidasa que actúa sobre el sustrato tetrametilbenzidina (TMB), dando un compuesto coloreado que se mide a 450 nm. Se expresa como anticuerpos totales frente al virus VHZ, según el preparado internacional de referencia (W1044 kalibriert; Euroimmun EI 2650-9601G). El aparato empleado fue un lector de microplacas Bio-Tek, modelo ELX800.

3.4 Resultados

Los resultados analíticos de los distintos parámetros evaluados, físico-químicos o biológicos, se detallan a continuación. En términos generales, los resultados se expresan, para cada especialidad, como media [desviación estándar] de los cinco lotes analizados. Para facilitar su interpretación y/o su lectura comparativa, los resultados que se expresan referidos a un volumen, se han normalizado para una solución al 5% P/V de IgIV.

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

pH, Osmolalidad, Proteína total, Pureza

El pH medio de los preparados comerciales de IgIV oscila entre 4,8 y 6,7, todos incluidos en el intervalo 4,0 – 7,4 que exige la Farmacopea Europea. Ningún lote concreto presenta valores fuera del intervalo.

La osmolalidad media se distribuye entre 283 y 597 mOsm/kg, superando todos los preparados el valor mínimo de 240 mOsm/kg. Ningún lote individual presenta

una osmolalidad inferior al valor recomendado. El valor, relativamente elevado, que presenta el preparado Gammagard® S/D 5%, así como su valor de pH, son debidos, con toda probabilidad a su formulación como liofilizado.

El valor de proteína total oscila entre 51,0 y 52,8 g/L para los distintos preparados. Cabe mencionar que para Kiovig® S/D 10%, Privigen® 10% y Flebogamma DIF® 10%, especialidades que están dosificadas al 10%, los resultados se expresan normalizados al 5%, para una mejor interpretación. Únicamente Flebogamma®, Flebogamma DIF® y Gammagard® S/D 5% presentan un valor relativamente más elevado, entre 51,7 y 53,4 g/L, aunque el segundo es un producto que declara contener albúmina como estabilizante.

Así, mientras todas las IgIV disponibles tienen una pureza superior al 99%, Gammagard® S/D 5%, tiene un valor medio del 93,5%, fruto del contenido en estabilizante. Si se corrigiera el valor de proteína total con la pureza media que presenta el preparado, el valor de Ig obtenido sería de 49,9 g/L, similar al del resto de preparados.

Preparado	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)	Proteína total (g/L)	Pureza (%)
Kiovig® S/D 10%*	4,8 [0,06]	282 [1,1]	51,1 [0,4]	> 99
Octagamocta® 5%	5,1 [0,08]	340 [4,3]	51,0 [1,2]	> 99
Gammagard® S/D 5%	6,7 [0,04]	597 [6,5]	53,4 [1,5]	93,5 [0,8]
Privigen® 10%*	4,8 [0,06]	306 [2,6]	51,6 [0,4]	> 99
Flebogamma® 5%	5,5 [0,03]	334 [2,0]	52,8 [0,8]	> 99
Flebogamma DIF® 5%	5,5 [0,03]	334 [2,0]	52,8 [0,8]	> 99
Flebogamma DIF® 10%*	5,5 [0,04]	330 [2,3]	52,6 [0,8]	> 99

Tabla 6. Valores de pH, Osmolalidad, Proteína total y Pureza, para cada especialidad farmacéutica.

*Resultados normalizados para una solución al 5% P/V de IgIV.

Preparado	Turbidez (NTU)	Fc (%)
Kiovig® S/D 10%*	4,3 [0,2]	115,2 [5,6]
Octagamocta® 5%	4,1 [0,5]	111,4 [11,2]
Gammagard® S/D 5%	21,5 [0,2]	106,8 [8,4]
Privigen® 10%*	4,1 [0,4]	110,2 [1,9]
Flebogamma® 5%	4,5 [0,4]	108,6 [9,7]
Flebogamma DIF® 5%	4,5 [0,4]	108,6 [9,7]
Flebogamma DIF® 10%*	4,5 [0,4]	109,6 [9,5]

Tabla 7. Valores de Turbidez e Integridad fragmento Fc, para cada preparado comercial.

*Resultados normalizados para una solución al 5% P/V de IgIV.

Turbidez, Integridad fragmento Fc

Los valores de turbidez oscilan entre 4,0 y 4,8 NTU, excepto en el caso de Gammagard® SD 5%, con un valor de 21,5 NTU. En este caso, la mayor presencia de partículas en suspensión se explica por su formulación como preparado liofilizado.

La integridad del fragmento Fc es un indicador fundamental de la funcionalidad biológica de la IgIV, como se recoge de las propias exigencias de la FE. Así, en todos los preparados comerciales, el valor medio supera el 100%, y ningún lote concreto presenta una actividad inferior al 90%, por lo que todas las especialidades de IgIV pueden considerarse satisfactorias.

Distribución molecular

La distribución molecular de las distintas formas de la IgIV es muy similar en todos los preparados comerciales, superando, en todos los casos, la forma monómero-dímero el 99% del área total. Este valor es muy superior al requerido, tanto por la OMS como por FE, que exigen que la suma de picos cromatográficos de las formas monomérica y dimerica no sea inferior al 90% del área total. De forma análoga, la proporción de formas poli-

méricas o agregados no supera el 0,4% del área total, cuando la exigencia es que la suma de picos cromatográficos de las formas poliméricas y de los agregados no debe ser superior al 3%; finalmente, la proporción de las fracciones no llega a un límite detectable en ninguna especialidad comercial de IgIV.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS

Contenido en IgG

El contenido en IgG encontrado en las especialidades comerciales de IgIV tiene un valor muy cercano a los 5 g/100 ml, de acuerdo con su definición comercial de preparados al 5% P/V de IgIV (Octagamocta® 5%, Gammagard® S/D 5% y Flebogamma® 5%). En los preparados que se presentan comercialmente como soluciones al 10%, los valores encontrados son cercanos a los 10 g/100 ml (entre 99,8 y 100,8 mg/ml de valor medio, en los cinco lotes analizados), para el caso de Kiovig® S/D 10%, Privigen® 10% y Flebogamma DIF® 10%, aunque a efectos descriptivos, en la tabla, los resultados de todos los preparados se expresan normalizados para una solución al 5% P/V de IgIV, con objeto de facilitar su comparabilidad.

Preparado	Monómeros-Dímeros (%)	Polímeros-Agregados (%)	Fracciones (%)
Kiovig® S/D 10%	99,82 [0,04]	0,18 [0,04]	ND
Octagamocta® 5%	99,66 [0,25]	0,34 [0,25]	ND
Gammagard® S/D 5%	99,64 [0,11]	0,36 [0,11]	ND
Privigen® 10%	99,84 [0,05]	0,16 [0,05]	ND
Flebogamma® 5%	99,92 [0,04]	0,08 [0,04]	ND
Flebogamma DIF® 5%	99,92 [0,04]	0,08 [0,04]	ND
Flebogamma DIF® 10%	99,90 [0,06]	0,08 [0,04]	ND

Tabla 8. Distribución molecular de la IgG en los distintos preparados. ND: No detectable.

Preparado	IgG (mg/ml)	IgA (mg/ml)	IgM (mg/ml)
Kiovig® S/D 10%*	50,4 [1,3]	0,035 [0,006]	< 0,002
Octagamocta® 5%	49,8 [1,7]	0,083 [0,004]	0,033 [0,013]
Gammagard® S/D 5%	49,5 [1,7]	< 0,002	< 0,002
Privigen® 10%*	50,1 [1,2]	0,010 [0,004]	0,021 [0,017]
Flebogamma® 5%	51,4 [2,5]	0,012 [0,004]	< 0,002
Flebogamma DIF® 5%	51,4 [2,5]	0,004 [0,002]	< 0,002
Flebogamma DIF® 10%*	51,6 [2,5]	0,005 [0,002]	< 0,002

Tabla 9. Contenido en IgG, IgA e IgM en los preparados comerciales. *Resultados normalizados para una solución al 5% P/V de IgIV.

La variabilidad interlotes en el contenido de IgG es muy baja –inferior al 5%- en todas las especialidades, y ningún lote de ningún preparado comercial presenta un valor fuera de los límites 90 – 110% del valor de concentración declarado.

El contenido de IgA, que según los requisitos y las exigencias de calidad, ha de ser el mínimo posible y siempre con un valor no superior al declarado en ficha técnica por el fabricante, presenta valores medios por especialidad no superiores a 0,1 mg/ml, siendo inferior a 0,002 mg/ml –límite de detección- en el preparado comercial (Gammagard® S/D 5%).

De forma análoga, el contenido en IgM es muy reducido, no superando en ningún preparado un valor medio de 0,04 mg/ml, y siendo también inferior a 0,002 mg/ml –límite de detección- en cinco preparados comerciales (Kiovig® S/D 10%, Gammagard® S/D 5%, Flebogamma® 5% y Flebogamma DIF® 5 y 10%).

Subclases IgG

La distribución de subclases de IgG, en los preparados de IgIV, debe mantener un perfil similar al del plasma humano según se indica en los criterios de la OMS. El patrón de IgG circulante en el torrente sanguíneo de un sujeto estándar es de 60-70% de IgG1, 20-30% de IgG2, 5-8% de IgG3 y 1-3% de IgG4, aún cuando este patrón es variable según la edad. Así, de acuerdo con los valores

medios de cada especialidad evaluada, las cifras de IgG1, IgG2 e IgG4 se ajustan al patrón plasmático; no obstante, la IgG3 presenta cifras sistemáticamente inferiores, ya que ninguna especialidad supera el 3,5 % de IgG3.

La distribución de subclases de IgG ha de estar perfectamente definida, según la Monografía de la Farmacopea Europea. En este sentido, cada preparado comercial presenta un patrón de distribución consistente, con un coeficiente de variación intraespecialidad inferior al 5 % para las dos subclases de IgG cuantitativamente más importantes (IgG1 e IgG2); para las restantes subclases, el coeficiente de variación difícilmente supera el 10%.

Anticuerpos irregulares / PKA

Los preparados comerciales de IgIV no deben contener impurezas como plasminas o cininas, según se indica en los criterios de la OMS. Análogamente, la Monografía de la Farmacopea Europea indica que la actividad del activador de la precalicreína debe ser inferior a un valor concreto (≤ 35 UI/ml, en una solución al 3% de Ig). El test desarrollado en este estudio, un marcador indirecto, valora la actividad de precalicreína, que es en todos los preparados, y en todos los lotes de los mismos, inferior al límite de detección de la técnica ($<0,1\%$ de la actividad normalizada del plasma humano, o $<0,001$ UI/ml).

Por otro lado, y con relación a la presencia de anticuerpos irregulares, la Farmacopea Europea indica que tan-

Preparado	IgG1 (mg/ml) (%)	IgG2 (mg/ml) (%)	IgG3 (mg/ml) (%)	IgG4 (mg/ml) (%)
Kiovig® S/D 10%*	29,9 [1,5]	15,3 [0,8]	1,67 [0,09]	2,18 [0,07]
	60,5 [1,6]	31,0 [1,2]	3,4 [0,2]	4,4 [0,3]
Octagamocta® 5%	30,3 [1,7]	14,1 [0,7]	1,58 [0,14]	0,56 [0,11]
	65,1 [2,0]	30,4 [2,0]	3,4 [0,3]	1,2 [0,2]
Gammagard® S/D 5%	34,6 [1,4]	13,2 [2,0]	1,65 [0,06]	0,41 [0,12]
	69,1 [3,4]	26,7 [3,4]	3,3 [0,2]	0,8 [0,2]
Privigen® 10%*	35,0 [1,7]	11,5 [0,2]	1,03 [0,10]	1,07 [0,12]
	72,0 [1,3]	24,4 [0,9]	2,1 [0,2]	2,2 [0,3]
Flebogamma® 5%	36,1 [1,1]	13,2 [0,5]	1,12 [0,15]	0,96 [0,15]
	70,5 [1,0]	25,4 [0,9]	2,2 [0,3]	1,9 [0,3]
Flebogamma DIF® 5%	36,1 [1,1]	13,2 [0,5]	1,13 [0,15]	0,96 [0,15]
	70,5 [1,0]	25,4 [0,9]	2,2 [0,3]	1,9 [0,3]
Flebogamma DIF® 10%*	35,6 [1,2]	13,9 [0,6]	1,12 [0,13]	0,98 [0,14]
	69,9 [1,1]	26,9 [1,0]	2,2 [0,3]	1,9 [0,3]

Tabla 10. Distribución de subclases IgG, para cada preparado comercial. Los resultados se expresan en mg/ml y porcentaje. *Resultados normalizados para una solución al 5% P/V de IgIV.

to la presencia de hemaglutininas –Ig anti-A y anti-B–, la de Ig anti-D, debe ser inferior a unos límites para los tests propuestos. Los preparados estudiados dan, efectivamente, un valor negativo para la prueba de presencia de anticuerpos irregulares, al igual que todos los lotes singulares de los mismos.

Anticuerpos anti-VHB, Anticuerpos anti-Sarampión

Los criterios de la OMS establecen que los preparados comerciales de Ig deben tener titulada su actividad, al menos, frente a dos bacterias y a dos virus. En este estudio, se ha valorado la actividad específica frente a una toxina bacteriana (IgG anti-Tétanos), y frente a cuatro virus (IgG VHB, Sarampión, CMV y VHZ), los que, precisamente, tienen mayor interés clínico.

La presencia de anticuerpos anti-VHB varía entre los distintos preparados comerciales entre 3,62 UI/ml –Kiovig® S/D– y 1,20 UI/ml –Gammagard® S/D–; con una mediana de 2,60 UI/ml. Todos los preparados presentan un valor superior al mínimo exigido por la Farmacopea Europea ($\geq 0,5$ UI/g IgIV).

La presencia de anticuerpos anti-Sarampión varía entre las distintas especialidades comerciales entre 19,54 UI/ml –Kiovig® S/D– y 6,61 UI/ml –Privigen®–; con una mediana de 9,66 UI/ml. Existe, como puede apreciarse, una gran variación interpreparados e, igualmente, puede presentarse también una elevada variabilidad intrapreparados –entre el 17 y el 48 %–, sobre todo en Kiovig® S/D y Octagamocta®.

Anticuerpos anti-Tétanos, Anticuerpos anti-CMV y Anticuerpos anti-VHZ

La presencia de anticuerpos anti-Tétanos varía entre los distintos preparados comerciales entre 30,16 UI/ml –Gammagard® S/D– y 12,35 UI/ml –Kiovig® S/D–; con una mediana de 21,98 UI/ml. Existe una gran variación interpreparados. Igualmente, puede presentarse también una elevada variabilidad intrapreparados –entre el 9 y el 46 %–.

La concentración de anticuerpos anti-CMV varía entre los distintos preparados comerciales entre 19,92 UI/

Preparado	Ac Irregulares	PK** (%)
Kiovig® S/D 10%*	Negativo	<0,1
Octagamocta® 5%	Negativo	<0,1
Gammagard® S/D 5%	Negativo	<0,1
Privigen® 10%*	Negativo	<0,1
Flebogamma® 5%	Negativo	<0,1
Flebogamma DIF® 5%	Negativo	<0,1
Flebogamma DIF® 10%*	Negativo	<0,1

Tabla 11. Presencia de anticuerpos irregulares y actividad de precalicreína, para cada preparado comercial.

**Se determina la Actividad de precalicreína (PK, Factor Fletcher), *Resultados normalizados para una solución al 5% P/V de IgIV.

Preparado	Anti-VHB (UI/ml)	Anti-Sarampión (UI/ml)
Kiovig® S/D 10%*	3,62 [0,91]	22,05 [3,81]
Octagamocta® 5%	2,60 [0,97]	20,29 [9,77]
Gammagard® S/D 5%	1,90 [0,31]	9,28 [1,55]
Privigen® 10%*	2,10 [0,51]	6,61 [2,04]
Flebogamma® 5%	3,36 [1,58]	9,66 [1,39]
Flebogamma DIF® 5%	3,36 [1,58]	18,76 [1,59]
Flebogamma® DIF 10%*	3,26 [1,54]	19,19 [1,90]

Tabla 12. Presencia de anticuerpos específicos frente a VHB y Sarampión, en las distintas preparaciones comerciales de IgIV.

*Resultados normalizados para una solución al 5% P/V de IgIV.

ml –Flebogamma®– y 11,64 UI/ml –Kiovig® S/D–; con una mediana de 12,0 UI/ml. Los preparados presentan una elevada variabilidad interespecialidad. En este caso, la variabilidad intrapreparado es menor –entre el 4 y el 12%–.

La presencia de anticuerpos anti-VHZ varía entre los distintos preparados comerciales entre 18,65 UI/ml –Privigen®– y 11,30 UI/ml –Flebogamma®–; con una mediana de 14,66 UI/ml. Existe una relativa variación interpreparados. No obstante, puede presentarse también una elevada variabilidad intrapreparados –entre el 9 y el 28 %–.

Preparado	Anti-Tétanos (UI/ml)	Anti-CMV (UI/ml)	Anti-VHZ (UI/ml)
Kiovig® S/D 10%*	12,35 [5,53]	11,64 [0,64]	11,48 [1,30]
Octagamocta® 5%	21,60 [7,43]	11,74 [1,43]	12,44 [3,48]
Gammagard® S/D 5%	30,16 [6,46]	12,00 [0,76]	14,66 [1,29]
Privigen® 10%*	24,48 [4,38]	13,70 [0,57]	18,65 [1,67]
Flebogamma® 5%	21,98 [2,57]	12,72 [1,11]	11,30 [2,91]
Flebogamma DIF® 5%	21,98 [2,57]	12,66 [1,10]	12,30 [2,91]
Flebogamma DIF® 10%	21,87 [2,88]	14,72 [1,14]	14,30 [2,98]

Tabla 13. Presencia de anticuerpos específicos frente a toxoide tetánico, CMV y VHZ, en las distintas preparaciones comerciales de IgIV. *Resultados normalizados para una solución al 5% P/V de IgIV.

REFERENCIAS

- 1 A Antígenos; anticuerpos: estructura y función, en *Inmunología*. 5ª ed. Godsby RA. McGraw Hill Interamericana Ed. 2004; pag 61-111.
- 2 Wood P, Stanwoth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T *et al*. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2007; 149(3): 410-23.
- 3 Principios de anatomía y fisiología. 7ª ed. Tortora G, Grabowski SR. Harcourt Ed 2000; pag 698-705.
- 4 Shapiro M, Calme K. Regulation of plasma cell development. *Nat Rev Immunol* 2005;5:230-242.
- 5 Cohn EJ, Strong LE, Hughes WL. Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* 1946;68:459-75.
- 6 Oncley JL, Melin M, Richert DA, Cameron JW, Gross PM. The separation of the antibodies isoagglutins, prothrombin, plasminogen and B1-lipoprotein into subfractions of human plasma. *J Am Chem Soc* 1949;71:541-50.
- 7 Kistler P, Nitschmann HS. Large scale production of human plasma fractions: eight years experience with the alcohol fractionation procedure of Nitschmann, Kistler and Lergier. *Vox Sang* 1962;7:414-24.
- 8 Deutsch HF. Problems and perspective in preparation of human immunoglobulin fractions. En; Merler E (ed) *Immunoglobulins; biological aspects and clinical uses*. National Academy of Sciences, Washington DC, 1970; pag 317-31.
- 9 McClelland DBL, Yap PL. Clinical user of immunoglobulins. *Clin Hematol* 1984;13:39-74.
- 10 Pool JG, Gershgold EJ, Pappenhagen AR. High-potency antihemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. *Nature* 1964;203:312.
- 11 *Methods of plasma protein fractionation*. 1ª ed. Curling JM. Academic Press Ed 1980.
- 12 Schiff RI, Rudd C. Alterations in the half-life and clearance of IgG during therapy with intravenous gammaglobulin in 16 patients with severe primary humoral immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1986;6:256-64.
- 13 DRUGDEX® Evaluations. *Immune Globulin Monograph*. Micro-medex. Thomson Reuters. Consultado el: 06/08/2009.
- 14 Berkman Sa, Lee ML, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* 1990;112:278-92.
- 15 Koleba T, Ensom M. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2006;26(6):813-27.
- 16 Bolli R, Woodtli K, Bärtschi M, Höfferer L, Lerch P. L-Proline reduces IgG dimer content and enhances the stability of intravenous immunoglobulin (IVIg) solutions. *Biologicals* 2010;38(1):150-7.
- 17 Ficha técnica de Kiovig® 100 mg/ml. Baxter AF. Enero 2006. Consultado: 07/08/2009.
- 18 Ficha técnica de Octagamocta® 50 mg/ml. Octapharma S.A. Diciembre 2007. Consultado: 07/08/2009.
- 19 Ficha técnica de Gammagard® S/D. Bayer S.L. Junio 2000. Consultado: 07/08/2009.
- 20 Ficha técnica de Privigen® 100 mg/ml. CSL Berhing GMBH. 25 Abril 2008. Consultado: 07/08/2009.
- 21 Ficha técnica de Flebogamma® IV 5%. Instituto Grifols S.A. Octubre 2004. Consultado: 07/08/2009.
- 22 Ficha técnica de Flebogamma® DIF. Instituto Grifols S.A. Septiembre 2012. Consultado: 15/11/2012.
- 23 Ficha técnica de Intratect®. Biotest Medical S.A. Mayo 2010. Consultado: 15/11/2012.
- 24 Soluk L, Price H, Sinclair C, Atalla-Mikhail D, Genereux M. Pathogen Safety of Intravenous Rh Immunoglobulin Liquid and Other Immune Globulin Products: Enhanced Nanofiltration and Manufacturing Process Overview. *Am J Ther* 2008;15:435-443.
- 25 EMEA Expert workshop on viral safety of plasma-derived medicinal products with particular focus on non-enveloped viruses. CPMP/BWP/BPWP/4080/00. Disponible en : <http://www.emea.eu.int>. Consultado el: 07/08/2009.
- 26 Note for guidance on virus validation studies; the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. CPMP/BWP/268/95 rev 2. Disponible en: <http://www.emea.eu.int>. Consultado el: 07/08/2009.
- 27 Note for Guidance on plasma-derived medicinal products. CPMP/BWP/269/95 rev. 3. London, 25 January 2001. Disponible en : <http://www.emea.eu.int>. Consultado el: 07/08/2009.
- 28 WHO Technical Report Series 941,2007. Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. Annex 4. Consultado el: 07/08/2009.
- 29 WHO Technical Report Series 924,2004. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. Consultado el: 07/08/2009.
- 30 Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Council of Europe, 14th edition. 2008. Consultado el: 07/08/2009.
- 31 Recomendación 98/463/CE sobre idoneidad de donantes y cribado de las donaciones. Consultado el: 07/08/2009.
- 32 Directiva 2002/98/CE por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE. Disponible en: <http://www.europa.eu.in/eur-lex>. Consultado el: 07/08/2009.
- 33 Directiva 2004/33/CE por la que se aplica la Directiva 2002/98/CE del parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a determinados requisitos técnicos de la sangre y los componentes sanguíneos. Disponible en: <http://www.europa.eu.in/eur-lex>. Consultado el: 07/08/2009.
- 34 Directiva 2005/61/CE sobre requisitos de trazabilidad y notificación de reacciones adversas. Disponible en: <http://www.europa.eu.in/eur-lex>. Consultado el: 07/08/2009.
- 35 Directiva 2005/62/CE sobre el sistema de calidad de los centros de transfusión sanguínea. . Disponible en: <http://www.europa.eu.in/eur-lex>. Consultado el: 07/08/2009.
- 36 CHMP Position Statement on CJD and plasma-derived and urine-derived Medicinal Products. EMEA/CPMP/BWP/2879/02 rev 1. June 2004. Disponible en: <http://www.emea.eu.int>. Consultado el: 07/08/2009.
- 37 García JM, Español T, Gurbindo MD, Casa CC. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35(5):184-92.
- 38 Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991;325:110-7.
- 39 Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA *et al*. use of intravenous immunoglobulin in human disease. A review of evidence by members of Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Im-

- munology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):s525-53.
- 40 De Gracia J, Vendrell M, Guarner L, Vidal R, Miravittles M, Mayor-domo C *et al*. Utilización de gammaglobulina humana en el tratamiento de la inmunodeficiencia común variable. *Med Clin (Barc)* 1995;201-6.
 - 41 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.
 - 42 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.
 - 43 Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (CPMP/BPWG/859/95 rev. 3). London, 6 February 2009. Disponible en : <http://www.emea.eu.int>. Consultado el: 07/09/2010.
 - 44 Spector SA, Gelber RD, McGrath N, Wara D, Barzilai A, Abrams E *et al*. A controlled Trial of intravenous immune globulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. Pediatric AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1994;331:1181-7.
 - 45 Mofenson LM, Moye J, Korelitz J, Bethel J, Hirschhorn R, Nugent R. Crossover of placebo patients to intravenous immunoglobulin confirms efficacy for prophylaxis of bacterial infections and reduction of hospitalizations in human immunodeficiency virus-infected children. The national Institute of Child health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:477-84.
 - 46 Sandberg K, Fast A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lischka A *et al*. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin. *J Pediatr* 2000;137:623-8.
 - 47 Ohlsson A, Lacy LB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants (Cochrane review). En: *The Cochrane library*, issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
 - 48 Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, issue 4;2002 Oxford:Update Software.
 - 49 Povan D, Nokes T, Agrawal S, Winer J, Wood P. Clinical guidelines for immunoglobulin use. NHS, Department of Health, 2011. Consultado el: 25/11/2012.
 - 50 Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(7):540-4.
 - 51 Godeau B, Chevret S, varet B, Iefrere F, Zini JM, Bassompierre F *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.
 - 52 Wolf HH, Davies SV, Borte M, Caulier MT, Williams PE, Bernuth HV *et al*. Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies. *Vox Sang* 2003; 84: 45-53.
 - 53 Alpay F, Sarici SU, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gokcay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta paediatr* 2000; 89: 371-2.
 - 54 Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusión for isoimmune hemolytic jaundice in neonats (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, issue 4,2002. Oxford:Update Software.
 - 55 Dalakas MC. Update on the use of intravenous immune globulin in the treatment of patients with inflammatory muscle disease. *J Clin Immunol* 1995;15:S70S-5.
 - 56 Cherin P, Piette JC, Wechsner B, Bietry O, Ziza JM, Laraki R *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.
 - 57 Branch W, Peaceman AM, Druxin M, Silver RM, Esplin MS, Spinato J, Harger J. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstetr and Gynecol* 2000;182 (1 Pt 1):122-7.
 - 58 Hong D, Wechler B, Blety O, Gauthier-Bouzes D, Lefebvre, Piette JC. A study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2001;28:2025-30.
 - 59 Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L *et al*. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology* 2001;56:1514-22.
 - 60 Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001;56:323-27.
 - 61 Latov N, Chaudhry V, Koski CL, Lisak RP, Apatoff BR, Hahn AF *et al*. Use of intravenous gamma globulins in neuroimmunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001;128:S129-32.
 - 62 Qureshi AL, Choudhery MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM *et al*. Plasma Exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999;52 (3):629-32.
 - 63 Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Marmola B. Randomized placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin G in multiple sclerosis Study Group. *Lancet* 1997;349:589-93.
 - 64 Sorensen PS, Wanscher B, Schreiber K, Blinkenberg M, Jensen CV, Ravnborg M. A double-blind, cross-over trial of intravenous immunoglobulin G in multiple sclerosis: preliminary results. *Mult Scler* 1997;3:145-8.
 - 65 Achiron A, Gavia U, Gilad R, Hassin-Barak Y, Gornish M, Elizur A *et al*. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapse. *Neurology* 1998;50:398-402.
 - 66 Sundel RP. Update on the treatment of Kawasaki disease in childhood. *Curr Rheumatol Reso* 2002;4:474-82.
 - 67 Douzinas EE, Piardis MT, Louris G, Andrianakis I, Katsouyanni K, Karpaliotis D *et al*. Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. *Crit Care Med* 2000;28:8-15.
 - 68 Vos L, Wilson NJ, Neutze JM, Whitlock RML, Ameratunga RV, Cairns LM *et al*. Intravenous immunoglobulin in Acute Rheumatic Fever: a randomized controlled trial. *Circulation* 2001;103:401-6.
 - 69 Rutter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins. An approach to treat severe immune mediated and autoimmune diseases of skin. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:1010-2.
 - 70 Colsky AS. Intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory dermatoses. *Dermatol Clinics* 2000;18(3):1-15.
 - 71 Lister RK, Jolles S, Whittaker S, Black C, Forgacs I, Cramp M *et al*. Scleromyxedema: response to high-dose intravenous im-

- munoglobulin (hdIVIg). *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(2 Pt 2): 403-8.
- 72 Engineer L, Ahmed AR. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of bullous pemphigoid: analysis of current data. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(1):83-8.
- 73 Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001; 46(6): 825-35.
- 74 Brett A, Phillips D, Lymm AW. Intravenous immunoglobulin therapy for Stevens-Johnson syndrome. *Sout med* 2001; 94(3): 342-43.
- 75 Winston DJ, Ho WG, Rasmussen LE, Lin CH, Chu HL, Merigan TC *et al.* Use of intravenous immune globulin in patients receiving bone marrow transplants. *J Clin Immunol* 1982; 2 (Suppl): S42-7.
- 76 Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, Bierer BE, Small T, Miller KB *et al.* A multicenter double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft versus host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 2001; 28: 187-96.
- 77 Casade DH, Rial MC, Opelz G, Colberg JC, Argento JA *et al.* A randomized and prospective study comparing treatment with high dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney graft with steroid resistant rejection. *Transplantation* 2001; 71(1): 53-8.
- 78 Luke PPW, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas CA, Hakala TR, Jain A *et al.* Reversal of steroid and antilymphocyte antibody resistant rejection using intravenous immunoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72(3): 41-22.
- 79 Jordan Sc, Tyan D, Stablein D. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensibilization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of de NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3256-62.
- 80 Vo AA, Peng A, Toyoda M. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA.sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89:1095-102.
- 81 European Medicines Agency, Guideline on Plasma-Derived Medicinal Products, CPMP/BWP/269/95, rev 4, February 2009, Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003633.pdf Consultado el: 12-08-2010.
- 82 Conseil d'Europe, Human normal immunoglobulin for intravenous administration, European Pharmacopoeia, 6th Edition, Suppl 6,7, Monograpf 2010:0918, 2010: 5675-6.

GRIFOLS

