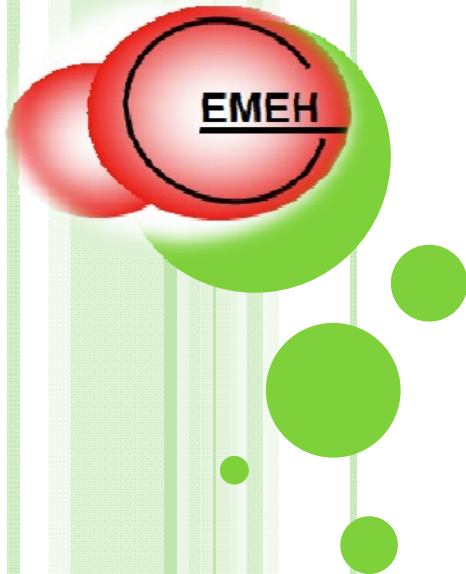




**Grupo Español de Medicamentos
Hemoderivados**
*Mesa redonda sobre utilización de
inmunoglobulinas inespecíficas*

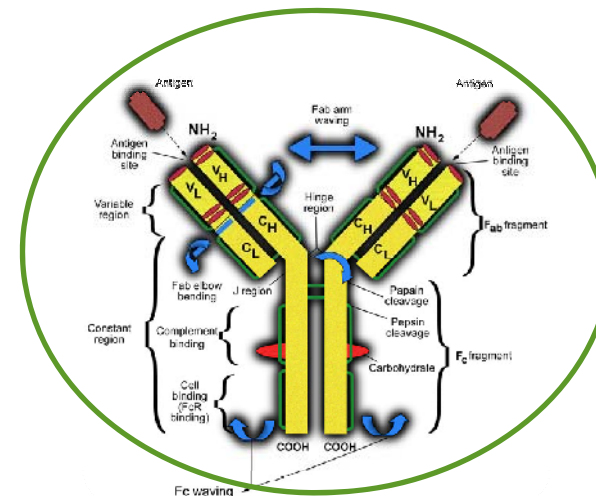
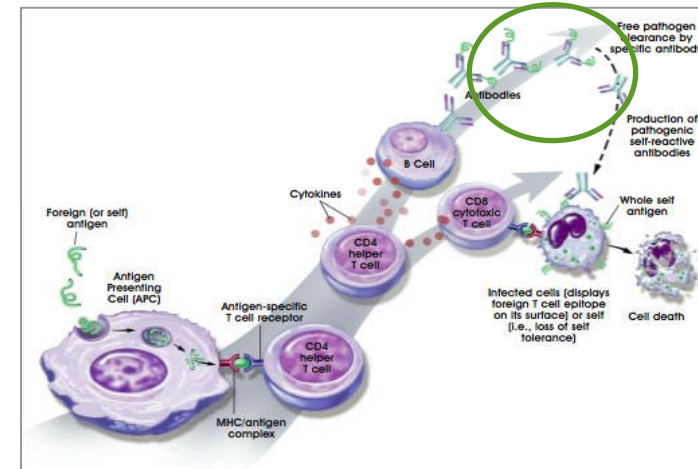
**Optimización de las indicaciones
de inmunoglobulinas
inespecíficas:
Guía clínica para el uso de
inmunoglobulinas**

Tamara Pérez Robles
Farmacéutica Residente
Hospital Universitario La Paz
4 de Octubre 2012



CARACTERÍSTICAS

- Las Ig son **glucoproteínas** que forman parte de la inmunidad humoral y son producidas por los linfocitos B. Pueden encontrarse en su membrana o ser secretadas en forma de anticuerpos y distribuirse en el suero o líquidos tisulares.
- Son medicamentos **hemoderivados**: concentrados de Ig procedente de la mezcla de plasma humano (existen diferencias entre los preparados y variabilidad interlote 20%).
- El uso de las inmunoglobulinas inespecíficas ha experimentado un **incremento significativo** en los últimos años, como consecuencia de su utilidad terapéutica en una gran variedad de enfermedades y de la seguridad en su utilización.



○ PRINCIPALES APLICACIONES CLÍNICAS DE LA IG:

Terapia sustitutiva en pacientes con inmunodeficiencia humoral congénita o adquirida :**TERAPIA DE REPOSICIÓN**

- Actividad antígeno específica: Ac con 10 millones de especificidades diferentes.
- Oponización, neutralización y activación del complemento.

Procesos autoinmunes e inflamatorios :
TERAPIA INMUNOMODULADORA

- Bloqueo del receptor Fc (ej. PTI)
- Anti-idiotipo: bloqueo del sitio activo de los autoanticuerpos (ej. PTI, LES)
- Acción antiinflamatoria (ej. Enf de Kawasaki)
- Inhibición del daño mediado por el complemento (ej. Enf de Kawasaki, Enf autoinmunes)
- Efectos sobre LB y LT

INESPECIFICIDAD

Múltiples aplicaciones potenciales: extensión de su uso como modalidad terapéutica y aumento de indicaciones en diferentes especialidades médicas

INDICACIONES CLÍNICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS INESPECÍFICAS



1. INDICACIONES AUTORIZADAS FT

TERAPIA DE REPOSICIÓN

- **Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos alterada como:**
 - Agammaglobulinemia congénita e hipogammaglobulinemia
 - Inmunodeficiencia común variable
 - Inmunodeficiencia combinada grave
 - Síndrome de Wiskott Aldrich
- **Inmunodeficiencias secundarias:**
 - Mieloma o LLC con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes graves
 - Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes
- **Trasplante de Médula ósea alogénico**

INMUNOMODULACIÓN

- **Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI):** en adultos o niños con alto riesgo de hemorragia o antes de intervención quirúrgica para corregir el recuento plaquetario
- **Síndrome de Guillain Barré**
- **Enfermedad de Kawasaki**
- **Neuropatía motora multifocal (Kiovig®)**

Unlabeled uses of intravenous immune globulin

HOYEE LEONG, JOAN STACHNIK, MARY ELLEN BONK, AND KARL A. MATUSZEWSKI

Intravenous immune globulin (IVIG) has been used for the treatment of immunodeficiency disorders for more than 50 years. Advances in the purification and fractionation processes have allowed for an increasingly higher concentration of immunoglobulin G (IgG) in these products, the major immunoglobulin found in human blood.¹ The pharmacokinetics and varying product compositions of IVIG have been extensively detailed elsewhere.^{2,3} As of October 2007, a total of seven IVIG products are marketed in the United States: Carimune NF (CSL Behring, King of Prussia, PA), Flebogamma (Grifols, Los Angeles, CA), Gammagard Liquid (Baxter, Deerfield, IL), Gammagard S/D (Baxter), Gamunex (Bayer, Leverkusen, Germany), Octagam (Octapharma, Lachen, Switzerland), and Privigen (CSL Behring).⁴

IVIG mechanisms of action are

Purpose. The unlabeled uses of intravenous immune globulin (IVIG) were reviewed.

Summary. A literature review was conducted to identify studies examining the unlabeled uses of IVIG. A review of 138 clinical trial abstracts identified 10 trials examining 2 labeled uses (635 patients) and 128 trials examining 61 different off-label uses (6781 patients). The most common off-label indications included multiple sclerosis, graft-versus-host disease in transplant patients, prevention of antiphospholipid syndrome in miscarriage, Guillain-Barré syndrome, and progression of human immunodeficiency virus after delivery. The studies appeared to support many of the acceptable off-label uses cited by various guideline groups. A total of 276 case reports were identified, with 268 reports representing 156 different off-label uses (362 patients). Seven meta-analyses were identified, evaluating recurrent miscarriage, in vitro fertilization failure, infection in preterm infants, multiple sclerosis, immune thrombocytopenic purpura, and

pemphigoid. With the exception of recurrent miscarriage and infection in preterm infants, the off-label uses of IVIG for these indications

outcomes. A lines by spe review orga biomedical uses is being Health care to approve uses of IVIG for the "be should be aware of the limits of knowledge in many off-label uses and exercise restraint in prescribing for unproven indications.

Conclusion. A literature review identified more than 150 unlabeled uses of IVIG. The evidence for these uses is being interpreted in different ways by various reviewing organizations.

Index terms: Drugs; Globulin immune; Serums

Am J Health-Syst Pharm. 2008; 65:1815-24

Múltiples
indicaciones
fuera de FT:
> 150 indicaciones
no aprobadas en
2008

Am J Health Syst Pharm 2008; 65: 1815-24

○ **2. INDICACIONES NO AUTORIZADAS
PERO SUFICIENTEMENTE AVALADAS:**

- ✓ **Miastenia Gravis**
- ✓ **Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Aprobada por FDA**
- ✓ **Dermatomiositis**
- ✓ **Síndrome de Lambert Eaton**
- ✓ **Aplasia eritrocitaria adquirida por parvovirus B19**
- ✓ **Trombocitopenia aloinmune**
- ✓ **Necrosis epidérmica tóxica, S Stevens-Johnson**
- ✓ **Neumonitis postrasplante inducida por CMV**

○ **3. INDICACIONES NO AUTORIZADAS
NI SUFICIENTEMENTE AVALADAS:**

- ✗ **Lupus eritematoso sistémico**
- ✗ **Neutropenia autoinmune**
- ✗ **Aplasia eritrocitaria adquirida no causada por parvovirus B19**
- ✗ **Epilepsia infantil refractaria**
- ✗ **Encefalitis autoinmune**
- ✗ **Artritis idiopática juvenil sistémica**
- ✗ **Síndrome de POEMS.....**

○ **4. INDICACIONES NO RECOMENDADAS: Esclerosis múltiple, artritis reumatoide, asma, Enf de Alzheimer...**

SITUACIÓN ACTUAL EN EL USO DE IG INESPECÍFICAS

- ∞ Existen descritas **más de 150 indicaciones** no autorizadas.
- ∞ Muchas de la indicaciones de Ig se basan en serie de casos con **escasa evidencia clínica** (falta de datos procedentes de EC, baja prevalencia de la enfermedad).
- ∞ En ocasiones las Ig se utilizan a pesar de que se cuenta con evidencia de que son ineficaces o no se ha demostrado su efectividad.
- ∞ El uso de Ig puede constituir una opción terapéutica de **elevado coste económico** en situaciones clínicas en las que también están indicadas otros tratamientos alternativos (corticoides, plasmaféresis).
- ∞ El **suministro de Ig es limitado** (racionalizar su uso). En determinadas patologías como las inmunodeficiencias constituye la única opción de tratamiento.

Utilización controvertida: cuestionable beneficio en indicaciones no autorizadas, elevado coste y suministro limitado

OPTIMIZACIÓN DEL USO DE Ig BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

OPTIMIZACIÓN DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS INESPECÍFICAS

1. Priorización de indicaciones

2. Aplicar criterios de selección para el uso apropiado de Ig

3. Aplicar criterios de eficacia para evaluar el éxito del tratamiento y su continuación

4. Aplicar criterios de dosificación: optimización de dosis



57

CONGRESO NACIONAL
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA
HOSPITALARIA / ENCUENTRO IBEROAMERICANO
DE FARMACEUTICOS DE HOSPITAL

BILBAO DEL
2 AL 5 DE OCTUBRE
DE 2012

Inmunoglobulinas inespecíficas: Guía Clínica para el uso de Inmunoglobulina

 Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria

 Department
of Health

 Grupo Español de
Medicamentos
Hemoderivados

'Guía clínica para el uso de inmunoglobulina'

(Traducción, 'Clinical guidelines for
immunoglobulin use', 2nd Ed, 2008, DH)

Juárez Giménez JC, Padullés Zamora N, Pérez
Robles T, Montoro Ronsano JB (Coordinador)

SEGUNDA EDICIÓN

Guía
clínica
para

el uso de
inmunoglobulina

Mayo 2008

Supervisión general:

Sara González Piñeiro, Ramón J Jódar Masanés, Luís Mendarte
Barrenechea, J Bruno Montoro Ronsano, Jose Luis Pérez Blanco,
Maite Pérez Maroto, José Luis Poveda Andrés, Jesús María
Prada Lobato, José Antonio Romero Garrido

Soporte y Edición:

Letramédica SCP

Editor:

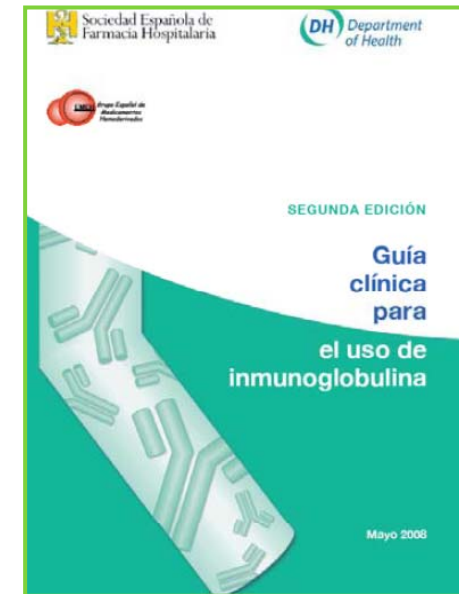
Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados
GEMEH, Sociedad Española de Farmacia
Hospitalaria, SEFH

Colaboración:

GRIFOLS

Objetivo:

- 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. Proporcionando recomendaciones para una **prescripción racional**.
- Gestionar su demanda y garantizar su suministro.



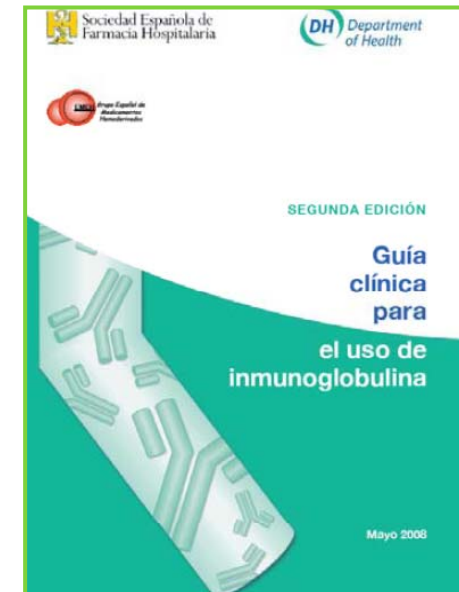
Desarrollo :

- Revisión sistemática de la bibliografía para identificar guías sobre Ig basadas en la evidencia y revisiones Cochrane
 - BDE «(guidelin* OR statement OR recommendatio*) AND (intravenous OR IV) AND (immunoglobuli* OR gammaglobuli* OR gamma-globuli*)»

- Grado de recomendación y nivel de evidencia:
 - **A**: requiere al menos un EC aleatorizado (Niveles de evidencia Ia, Ib).
 - **B**: Requiere la disponibilidad de estudios clínicos bien ejecutados, aunque no de EC aleatorizados (Niveles de evidencia IIa, IIb).
 - **C**: Requiere evidencia obtenida de informes de comités u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas (Niveles de evidencia III, IV).

Recomendaciones de la Guía

- **Sí**
 - Se recomienda la administración de Ig en todos los casos.
- **No**
 - No se recomienda la administración de Ig.
- **Selectivo**
 - Se recomienda la administración de Ig para esta indicación en algunos casos. La elección se relaciona con la gravedad o la probabilidad de respuesta.



Duración del tratamiento: a corto y largo plazo

- **A corto plazo:**
 - Un solo ciclo de tratamiento, con un máx de 3 series de dosis únicas (g/kg), que pueden fraccionarse hasta en 5 días. Fase aguda y grave, corto plazo
- **A largo plazo:**
 - Uno o más ciclos de tratamiento, previstos o según la respuesta al primer ciclo. Fase crónica, medio o largo plazo

Priorización de las indicaciones de tratamiento: gestión de la demanda

- ❑ Basada en la disponibilidad de tratamientos alternativos y la solidez de la evidencia disponible.

Roja: prioridad alta

- Indicación para la que se considera que el tratamiento constituye la **máxima prioridad**, ya que en ausencia de éste existe un riesgo vital.

Azul: prioridad media

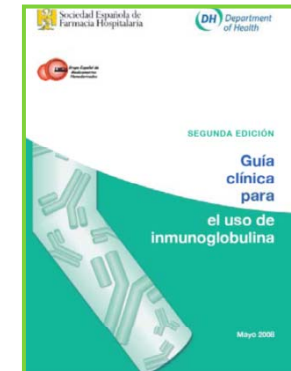
- Indicación con una base razonable de evidencia, pero para la que **existen otras opciones** de tratamiento.
- Considerar su uso en situaciones de desabastecimiento.

Gris: prioridad baja

- Indicación con una **base de evidencia débil**, en general porque la enfermedad es rara.
- Valorar tratamiento de forma individual.

Indicación negra: no recomendada

- La prescripción de Ig **no** está **recomendada**: no se ha establecido la eficacia o existen datos de ausencia de eficacia



Red Priority – High

Condition	Recommend?	
	Short-term	Long-term
Alloimmune thrombocytopenia – fetal therapy (treatment to the mother)	YES	NO
Alloimmune thrombocytopenia – neonatal therapy	SELECTED	NO
Autoimmune thrombocytopenia	SELECTED	NO
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	SELECTED	SELECTED
CMV-induced pneumonitis following transplantation	SELECTED	NO
Dermatomyositis (including juvenile)	SELECTED	SELECTED
Guillain-Barré syndrome	SELECTED	NO
Idiopathic thrombocytopenic purpura	SELECTED	NO
Kawasaki disease	YES	NO
Low serum IgG levels following HSCT for malignancy	YES	SELECTED
Paraprotein-associated demyelinating neuropathy (IgG or IgA)	SELECTED	SELECTED
Primary immunodeficiencies	SELECTED	YES
Toxic epidermal necrolysis, Steven's Johnson syndrome	YES	SELECTED

Blue Priority – Medium

Condition	Recommend?	
	Short-term	Long-term
Acquired red cell aplasia due to parvovirus B19	SELECTED	NO
Adult HIV-associated thrombocytopenia	SELECTED	NO
Autoimmune (acquired) haemophilia	SELECTED	NO
Autoimmune haemolytic anaemia	SELECTED	NO
Chronic lymphocytic leukaemia	NO	SELECTED
Evans' syndrome	SELECTED	NO
Fetal hydrops	SELECTED	NO
Haemolytic disease of the fetus and newborn (isoimmune haemolytic jaundice in neonates)	SELECTED	NO
Haemophagocytic lymphohistiocytosis/haemophagocytic syndrome	SELECTED	NO
Immunobullous diseases	SELECTED	SELECTED
Impaired specific antibody production	NO	SELECTED
Lambert Eaton myasthenic syndrome	SELECTED	SELECTED
Multifocal motor neuropathy	SELECTED	SELECTED
Multiple myeloma	NO	SELECTED
Myasthenia gravis	SELECTED	SELECTED
Necrotising (PVL-associated) staphylococcal sepsis	SELECTED	NO
Paraprotein-associated demyelinating neuropathy (IgM)	NO	SELECTED
Post transfusion purpura	SELECTED	NO
Rasmussen syndrome	NO	SELECTED
Severe invasive group A streptococcal disease	SELECTED	NO
Severe or recurrent <i>Clostridium difficile</i> colitis	SELECTED	NO
Staphylococcal toxic shock syndrome	SELECTED	NO
Stiff person syndrome	NO	SELECTED
Toxin-related infection in paediatric intensive care	SELECTED	NO

Grey & unlisted Priority – Low

Acquired red cell aplasia NOT due to parvovirus B19
 Acquired von Willebrand disease
 Acute disseminated encephalomyelitis
 Acute idiopathic dysautonomia
 Antibody incompatible transplantation
 Aplastic anaemia/pancytopenia
 Atopic dermatitis/eczema
 Autoimmune diabetic proximal neuropathy
 Autoimmune neutropenia
 Bickerstaff's brain stem encephalitis
 Catastrophic antiphospholipid syndrome
 Cerebral infarction with antiphospholipid antibodies
 CNS vasculitis
 Graft versus host disease following allogeneic BMT or HSCT
 Haemolytic uraemic syndrome
 Infection following allogeneic BMT or HSCT
 Intractable childhood epilepsy
 Juvenile systemic lupus erythematosus
 Neuromyotonia
 Other systemic vasculitides
 PANDAS (paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection)
 Paraneoplastic disorders
 POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes)
 Polymyositis
 Post-exposure prophylaxis for viral infection if intramuscular injection is contraindicated, or treatment when hyperimmune immunoglobulins are unavailable
 Post-transfusion hyperhaemolysis (usually in patients with sickle cell disease)
 Potassium channel antibody-associated, non-lymbic encephalitis
 Pyoderma gangrenosum
 Secondary antibody deficiencies
 Systemic juvenile idiopathic arthritis
 Systemic lupus erythematosus
 Systemic lupus erythematosus with secondary immunocytopenias
 Systemic vasculitides and ANCA disorders
 Treatment of acute antibody-mediated rejection following solid organ transplantation
 Urticaria
 Vasculitic neuropathy

Black

Adrenoleukodystrophy
 Alzheimer's disease
 Amyotrophic lateral sclerosis
 Asthma
 Autoimmune uveitis
 Autologous BMT
 Chronic fatigue syndrome
 Critical illness neuropathy
 Graves' ophthalmology
 Immunodeficiency secondary to paediatric HIV infection
 Inclusion body myositis
 IVF failure
 Multiple sclerosis
 Neonatal sepsis (prevention or treatment)
 Recurrent spontaneous pregnancy loss
 Rheumatoid arthritis
 Sepsis in the intensive care unit not related to specific toxins or *Clostridium difficile*



Estructura de la Guía

1

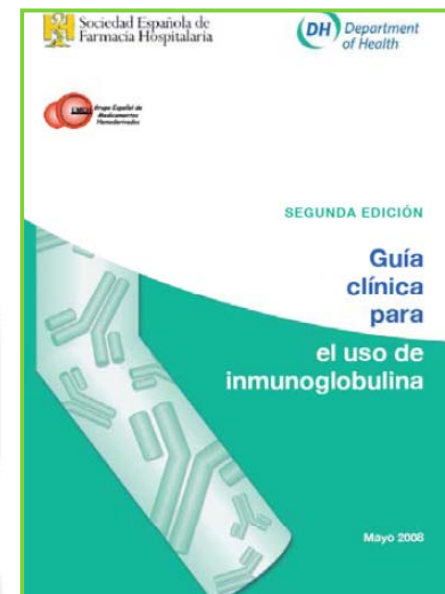
- **Introducción**
- Objetivos, estrategia de búsqueda

2

- **Descriptivo por especialidad clínica**
- Indicación, evidencia
- Tratamientos alternativos a la administración de Ig
- Recomendación
- Indicaciones grises

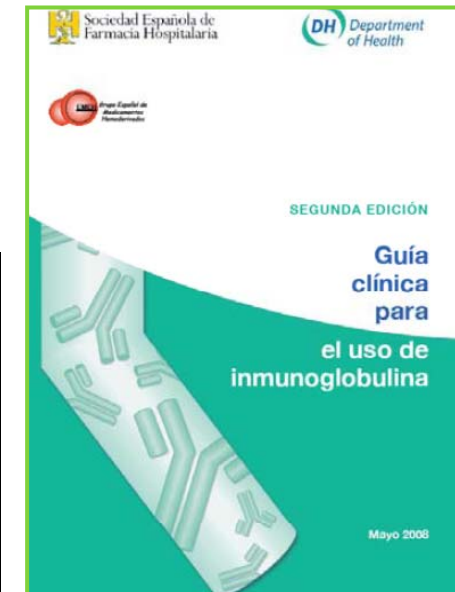
3

- **Tablas -resumen**
- **Anexos y referencias**



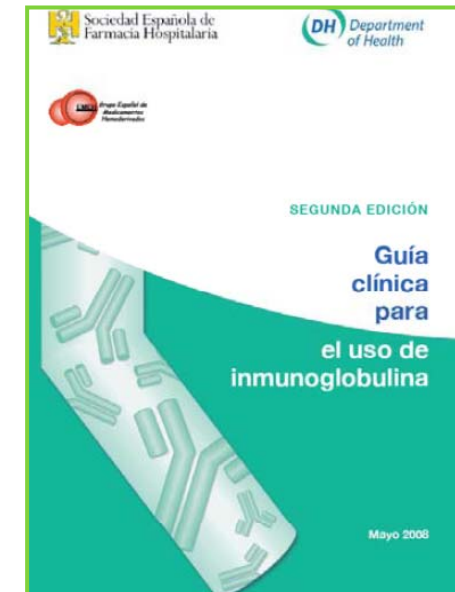
Tablas resumen

Resumen de recomendaciones				
Patología	¿Recomendado?		Grado de recomendación/ Nivel de evidencia	Alternativas
	Corto plazo	Largo plazo		
Inmunología				
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
Hematología				
Aplasia eritrocitaria adquirida provocada por parvovirus B19	SELECTIVO	NO	C, III	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores
Trombocitopenia asociada a infección por VIH en adultos	SELECTIVO	NO	A, Ib	Anti-D(Rh ₀), terapia antirretroviral individualizada
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 y 5b negativas, o HPA-compatibles específicas
				continúa ➔



Tablas resumen

Resumen de indicaciones grises		
Patología	Nivel de evidencia	Alternativas
Inmunología		
Déficit de anticuerpos secundario	III	Profilaxis con antibióticos
Hematología		
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
Anemia /pancitopenia aplásica por inmunoglobulina antilinfocítica o ciclosporina A	III	Inmunoglobulina antitumoral
Neutropenia autoinmune por agente inmunosupresor	III	Corticosteroides, otros agentes inmunosupresores
Síndrome urémico-hemolítico	III	Tratamiento de apoyo, plasmaféresis
Profilaxis postexposición a infección vírica, si está contraindicada la inyección intramuscular o tratamiento de la infección viral si no se dispone de inmunoglobulinas hiperinmunes	IV	Ninguna
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
Hematooncología		
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 ➡



57

CONGRESO NACIONAL
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA
HOSPITALARIA / ENCUENTRO IBEROAMERICANO
DE FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

BILBAO DEL
2 AL 5 DE OCTUBRE
DE 2012

Inmunoglobulinas inespecíficas: Guía Clínica para el uso de Inmunoglobulina: actualización 2011

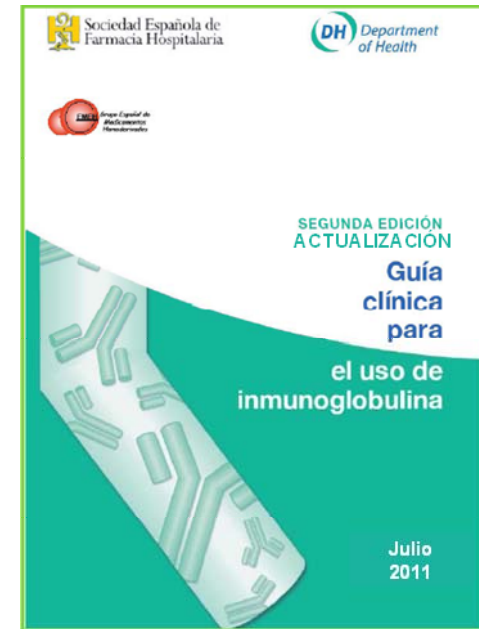


Áreas Claves:

1. Definición de criterios de selección para el uso apropiado de inmunoglobulinas

2. Definición de **criterios de eficacia** para evaluar el éxito del tratamiento

3. **Reasignación de indicaciones** existentes e inclusión de nuevas indicaciones



1. Definición de criterios de selección para el uso apropiado de inmunoglobulinas

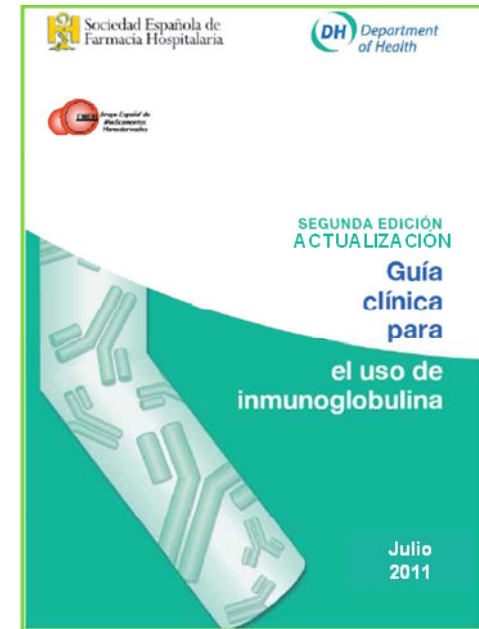
o Criterios que deben cumplirse antes de proceder al uso de Ig:

- ☑ Diagnóstico específico
- ☑ Características de la enfermedad (gravedad..)
- ☑ Fracaso de otros tratamientos (plasmaféresis, corticoides, inmunosupresores)



PRESCRIPCIÓN ADECUADA DE INMUNOGLOBULINAS

Cada indicación de inmunoglobulinas se asocia a criterios de selección específicos



1. Definición de criterios de selección para el uso apropiado de inmunoglobulinas

- *Ej. Uso de Ig en miopatías inflamatorias (dermatomiositis, poliomiocitis, miositis por cuerpos de inclusión)*

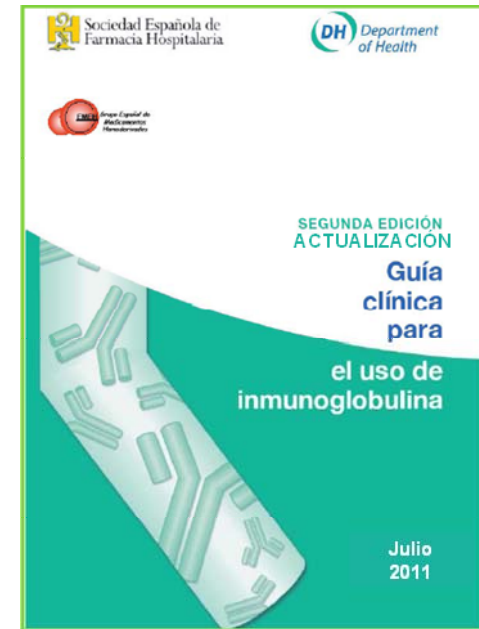
Recomendación: selectivo, prioridad ●, largo plazo

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

- **Criterios de selección:**

Diagnóstico de miositis por un neurólogo, reumatólogo o inmunólogo de:

- ☑ Paciente con PM o DM debilidad muscular significativa o disfagia y falta de respuesta a corticoides y otros agentes inmunosupresores.
- ☑ Pacientes con MCI con disfagia que afecta a la nutrición.



Tratamientos alternativo:
Corticoides
Inmunosupresores
Recambio plasmático



1. Definición de criterios de selección para el uso apropiado de inmunoglobulinas

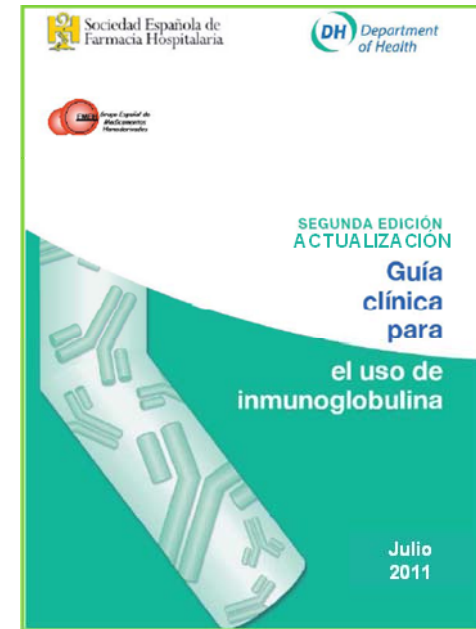
- *Ej. Uso de Ig en enfermedades neuromusculares mediadas por mecanismos autoinmunes:*
 - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*
 - IgIV superior a placebo
 - Revisión Cochrane Database Syst Rev 2002
 - No diferencia significativa entre :
 - IgIV vs plasmaféresis
 - IgIV vs corticoides

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.

Criterios de selección:

- ☑ Diagnóstico probable o definitivo de PDIC por un neurólogo Y
- ☑ Deterioro funcional significativo que dificulta las actividades cotidianas normales



1. Definición de criterios de selección para el uso apropiado de inmunoglobulinas

○ *Ej. Uso de Ig en la Enfermedad de Kawasaki*

Recomendación: Sí, prioridad ● , corto plazo

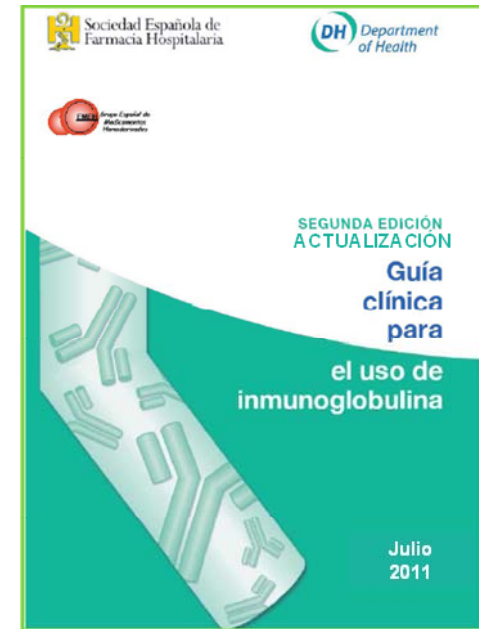
El tratamiento de elección es la administración de IgIV junto con ácido acetilsalicílico (recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia*)

● **Criterios de selección:**

- ☑ Diagnóstico clínico de la enfermedad por un pediatra o inmunólogo.

*Durongpisitkul Ket al. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. Pediatrics 1995

*Oates-Whitehead R et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children Cochrane Database Syst Rev 2003

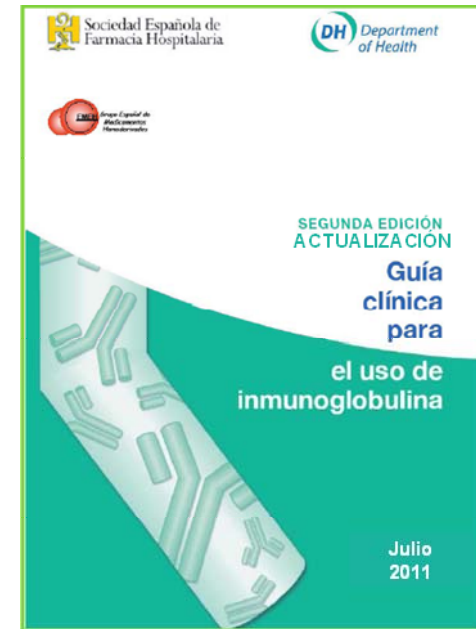


Áreas Claves:

1. Definición de **criterios de selección** para el uso apropiado de inmunoglobulinas

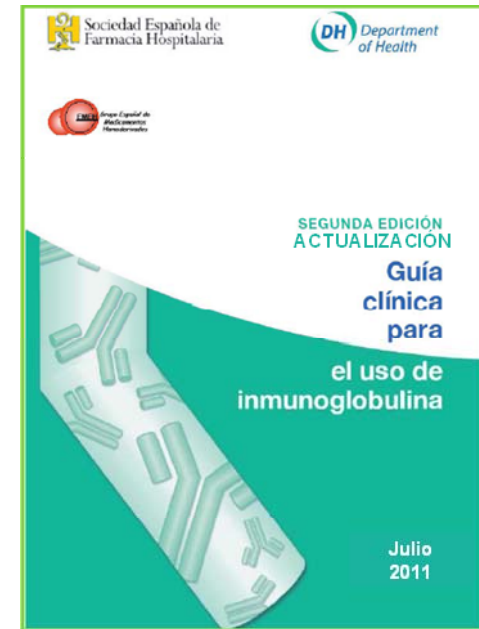
2. Definición de **criterios de eficacia** para evaluar el éxito del tratamiento

3. **Reasignación de indicaciones** existentes e inclusión de nuevas indicaciones



2. Definición de **criterios de eficacia** para evaluar el éxito del tratamiento

- Seguimiento de la eficacia: variables de eficacia que deben evaluarse en todas las indicaciones (incluido las indicaciones grises).
- Solicitar hasta 3 parámetros de eficacia clínica y monitorización.



✓ **Obtención de datos preliminares de eficacia: evaluación de resultados**

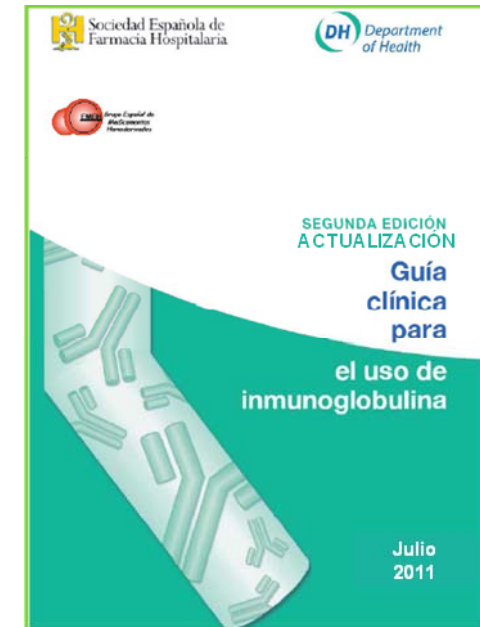
✓ **Papel importante en la toma de decisiones:**

- ¿Continuación de tratamiento?
- ¿Nueva aprobación de una indicaciones gris donde los resultados de eficacia no han sido favorables?



2. Definición de criterios de eficacia para evaluar el éxito del tratamiento

Patología	Parámetros de evaluación
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de cualquiera de las siguientes mediciones (registrar 3 de 5): • Puntuación MRC • INCAT • ONLS • Levantarse y caminar 10 metros • Otra medición validada de discapacidad física
Síndrome de Rasmussen	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la frecuencia de convulsiones • Mejoría del estado cognitivo
Enfermedades inmunoampollosas	<ul style="list-style-type: none"> • 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

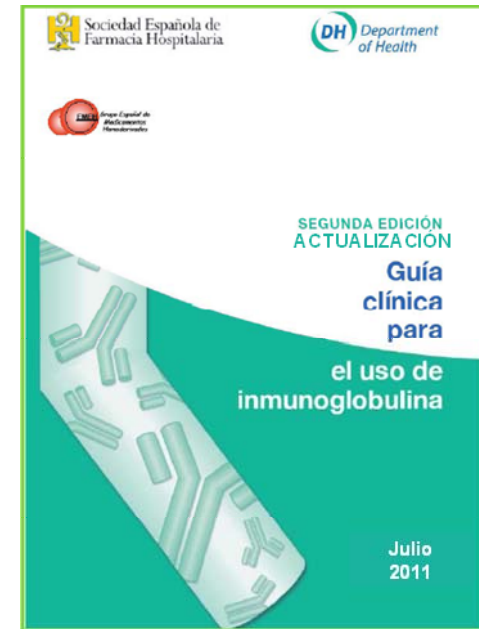


Áreas Claves:

1. Definición de **criterios de selección** para el uso apropiado de inmunoglobulinas

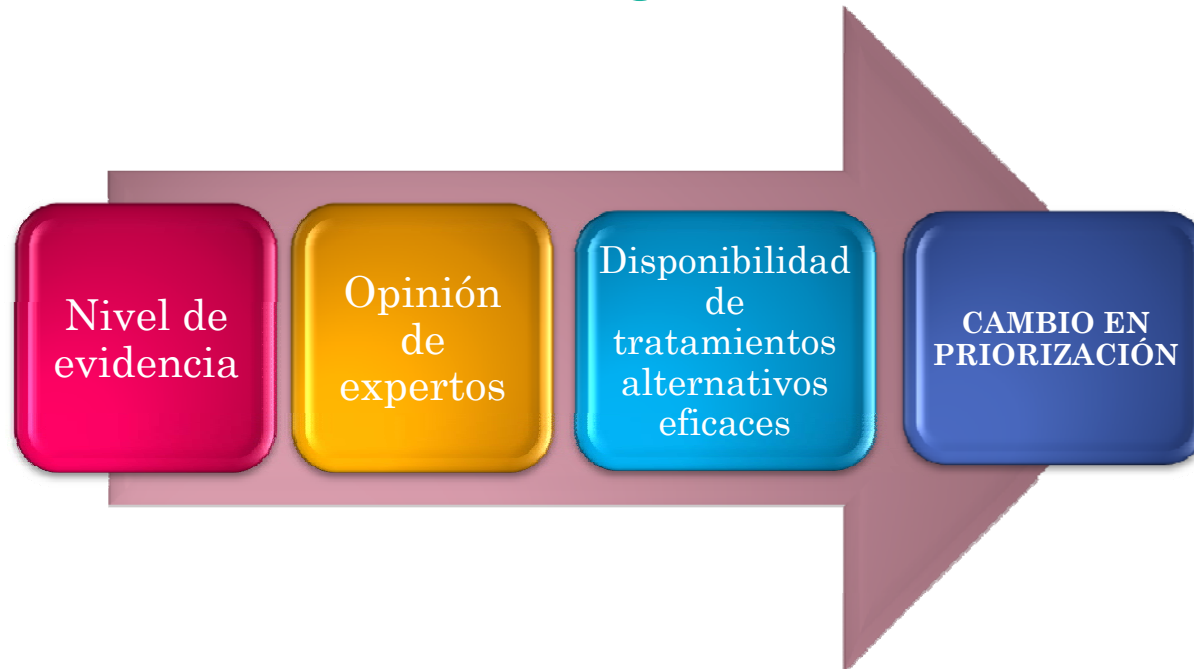
2. Definición de **criterios de eficacia** para evaluar el éxito del tratamiento

3. **Reasignación de indicaciones** existentes e inclusión de nuevas indicaciones

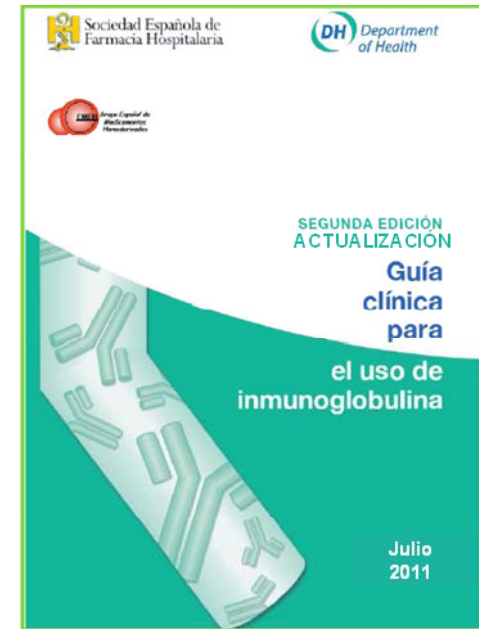


3. Reasignación de indicaciones existentes e inclusión de nuevas indicaciones

○ Cambios en los códigos cromáticos:



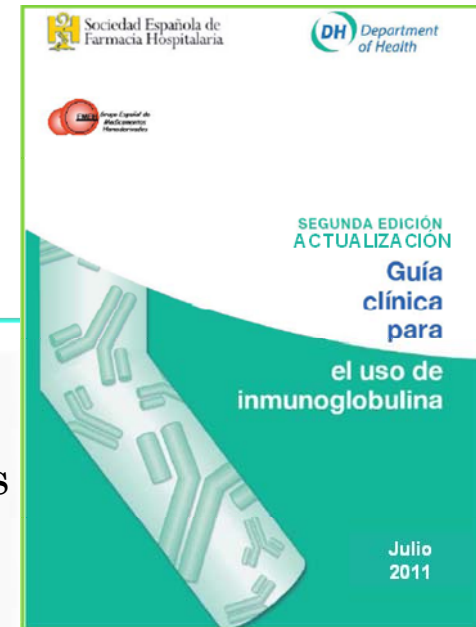
- ✓ Déficit de anticuerpos específicos (ahora ●)
- ✓ Enfermedad hemolítica neonatal (ahora ●)



3. Reasignación de indicaciones existentes e inclusión de nuevas indicaciones

o Indicaciones retiradas del código gris

- Déficit secundario de anticuerpos (ahora ●)
- Rechazo mediado por anticuerpos tras trasplante de órgano sólido y trasplante con anticuerpos incompatibles (ahora ● y englobado en trasplantes)
- Enfermedad de Von Willebrand adquirida (ahora ● y englobada en inhibidores de factores de la coagulación)
- Poliomiositis y miositis por cuerpos de inclusión (ahora ● y englobado en miopatías inflamatorias)
- Hipermemólisis postransfusional (ahora con anemia hemolítica)
- LES con inmunocitopenias secundarias (incluida en las citopenias pertinentes)
- Infección tras trasplante de médula ósea (TMO) o TCMH (incluida en indicaciones ●)



o Clasificación indicaciones grises ●

Trastornos inmunomediados con escasa evidencia de eficacia

- o Encefalomiелitis diseminada aguda (si no hubo respuesta a corticosteroides en dosis altas)
- o Encefalitis autoinmune (incluye anticuerpos antirreceptores NMDA y anti-CPDV, entre otros)
- o Síndrome antifosfolipídico catastrófico
- o Infarto cerebral con anticuerpos antifosfolípido
- o PTI crónica
- o Síndrome de dolor crónico regional
- o Vasculitis del SNC
- o Epilepsia infantil refractaria al tratamiento
- o Neuromiotonía
- o Opsoclonía-mioclonía
- o Profilaxis postexposición en infecciones víricas o por agentes patógenos en las que las inyecciones I.M están contraindicadas, o tratamiento cuando no se dispone de Ig específicas
- o Pioderma gangrenoso
- o Artritis idiopática juvenil sistémica
- o Vasculitis sistémicas y trastornos por ANCA
- o Urticaria (grave, refractaria al tratamiento)

Trastornos presuntamente inmunomediados con poca o ninguna evidencia de eficacia

- o Aplasia eritrocitaria adquirida NO causada por parvovirus B19
- o Disautonomía idiopática aguda
- o Anemia/pancitopenia aplásica
- o Dermatitis atópica/eccema
- o Neutropenia autoinmune
- o Dolor facial crónico
- o Neuropatía proximal diabética
- o Síndrome hemolítico-urémico
- o Síndrome PANDAS
- o Trastornos paraneoplásicos no mediados por linfocitos B o T
- o Síndrome POEMS
- o LES sin inmunocitopenias secundarias (incluye el LES juvenil)



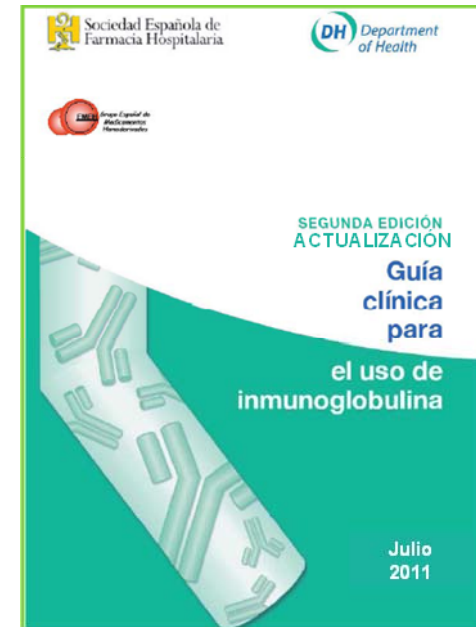
4. Otras novedades de la actualización:

Dosificación de inmunoglobulinas recomendada

- Recomendaciones específicas de dosificación para cada una de las patologías para las cuales la prescripción de Ig se considera adecuada:
 - Dosis inmunomoduladora estándar → 2g/kg.
 - Enfermedades que requieren tto a largo plazo :
Dosificación de «mantenimiento» → **TIEMPO HASTA RECAÍDA** (intervalo que debe haber entre ciclos de tratamiento) ej; NMM, PDIC, miopatías inflamatorias.

En los pacientes que reciben dosis inmunomoduladoras a largo plazo, se debe intentar reducir la dosis de manera razonable prolongando el intervalo entre dosis, reduciendo la dosis o empleando ambas estrategias.

- **Dosificación de Ig ajustada al peso corporal ideal:**
minimización de efectos secundarios y ahorro de cantidades significativas de Ig <http://www.transfusionontario.org/dose/>



5. Tablas resumen

USO APROPIADO		
Patología	Corta D	Larga D
Estados de déficit primario y secundario de anticuerpos		
Inmunodeficiencias primarias		●
Timoma con inmunodeficiencia		●
TCMH en las inmunodeficiencias primarias		●
Déficit de anticuerpos específicos		●
Déficit secundario de anticuerpos (por cualquier causa)		●



5. Tablas resumen

USO APROPIADO		
Patología	Corta D	Larga D
Hematología		
Aplasia eritrocitaria adquirida	●	
Trombocitopenia aloimmune (fetal-materna/neonatal)		●
Anemia hemolítica autoimmune	●	
Inhibidores de factores de la coagulación (aloanticuerpos y autoanticuerpos)	●	
Enfermedad hemolítica neonatal	●	
Síndrome hemofagocítico	●	
Púrpura trombocitopénica inmune (aguda y persistente, excluye la crónica ^a)	●	
Púrpura postransfusional	●	



5. Tablas resumen

USO APROPIADO		
Patología	Corta D	Larga D
Neurología		
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria ^b	●	●
Síndrome de Guillain-Barré	●	
Miopatías inflamatorias		●
Miastenia gravis (incluye el síndrome miasténico de Lambert-Eaton)	●	
Neuropatía motora multifocal		●
Neuropatía desmielinizante asociada a paraproteínas (IgG, IgM o IgA)	●	●
Síndrome de Rasmussen		●
Síndrome de la persona rígida		●



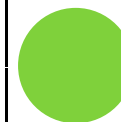
5. Tablas resumen

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



HEMATOLOGÍA					
Patología	C	L	Criterios de selección	Resultados para revisión	Dosificación
Aplasia eritrocitaria adquirida	•		Pacientes con infección por parvovirus B19 confirmada mediante PCR; Y 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
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; O Trombocitopenia con o sin hemorragia en el neonato; O 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 HPA-1a o HPA-5b)	Aumento del recuento plaquetario (neonatal) Resultado satisfactorio del embarazo	Materna: 1 g/kg/semana durante todo el embarazo Neonatal: 1 g/kg; en algunas ocasiones, si la trombocitopenia persiste, se requiere más de una dosis
Anemia hemolítica autoinmune (incluye el síndrome de Evans y la hiperhemólisis postransfusional)	•		Anemia sintomática o grave (Hb < 6 g/dl, excepto en pacientes con comorbilidades) o trombocitopenia (síndrome de Evans, plaquetas < 20 x 10 ⁹ /l) refractaria al tratamiento convencional con corticosteroides (o si los corticosteroides están contraindicados); O Como medida para ganar tiempo antes de la esplenectomía	Corrección de la anemia/trombocitopenia	Hasta 2 g/kg en dosis única o fraccionada

continúa ➡



INDICACIONES NO RECOMENDADAS

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

CONCLUSIONES

- Los preparados de Ig constituyen un arma terapéutica útil en muchas patologías actuando como inmunomoduladores o como tratamiento de reposición.
- Su uso en indicaciones no autorizadas ha experimentado un incremento significativo en los últimos años.
- Su utilización en ocasiones es controvertida, debido al cuestionable beneficio en algunas de sus indicaciones, a su elevado coste y suministro limitado.
- Es necesario asegurar una prescripción de inmunoglobulinas coherente con la evidencia disponible, priorizar sus indicaciones y aplicar criterios de selección y de eficacia para optimizar su uso.



57

CONGRESO NACIONAL
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA
HOSPITALARIA / ENCUENTRO IBEROAMERICANO
DE FARMACEUTICOS DE HOSPITAL

BILBAO DEL
2 AL 5 DE OCTUBRE
DE 2012

Inmunoglobulinas inespecíficas: optimización de indicaciones

Muchas Gracias !!

