



**PROTOCOLO DE INDICACIONES, DOSIFICACION Y PRESCRIPCION DE
INMUNOGLOBULINAS HUMANAS INTRAVENOSAS INESPECÍFICAS (IGIV)**

Hospital Universitario Puerta de Hierro
Versión 3. Junio 2002

ÍNDICE

I. PRESCRIPCION DE INMUNOGLOBULINAS INESPECÍFICAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO	3
II. INDICACIONES Y DOSIFICACIÓN	3
1. INDICACIONES AUTORIZADAS EN LA UNIÓN EUROPEA	3
1.1. TERAPIA DE REPOSICIÓN	3
1.1.1. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	3
1.1.2. INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS	4
1.2. INMUNOMODULACIÓN	5
1.2.1. PÚRPURA TROMBOPÉNICA IDIOPÁTICA	5
1.2.2. SÍNDROME DE KAWASAKI	6
1.2.3. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	6
2. INDICACIONES NO AUTORIZADAS PERO SUFICIENTEMENTE AVALADAS POR EECC	6
2.1. MIASTENIA GRAVIS	6
2.2. POLIRRADICULONEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA	6
2.3. NEUROPATIA MULTIFOCAL MOTORA	7
2.4. DERMATOMIOSITIS	7
2.5. SÍNDROME DE EATON LAMBERT	7
2.6. APLASIA PURA SERIE ROJA, EN PACIENTES INFECCIÓN POR PARVOVIRUS B19 Y ANEMIA SEVERA	7
2.7. TROMBOCITOPENIA REFRACTARIA A TRANSFUSIONES DE PLAQUETAS	7
2.8. TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA INTERSTICIAL POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA	7
3. INDICACIONES NO AUTORIZADAS NI SUFICIENTEMENTE AVALADAS	7
3.1. HEMATOLOGÍA	7
3.2. NEUROLOGÍA	8
3.3. MISCELÁNEA	8
4. INDICACIONES INADECUADAS	8
III. NORMAS DE ADMINISTRACION INTRAVENOSA	9
1. PRESENTACIONES	9
2. RECONSTITUCIÓN	9
3. MODO ADMINISTRACIÓN	10

ANEXOS:

I. REGISTRO DE LA MEDICACIÓN

Recientemente las inmunoglobulinas inespecíficas (Ig IV) han sido objeto de una revisión por parte de la Agencia Europea del Medicamento, aceptándose determinadas indicaciones en base a las evidencias aportadas y a las solicitudes de las compañías.

Las IgIV son productos hemoderivados, con un riesgo potencial de transmisión viral sometidos a un control de seguridad y con una necesidad de registro (marca y lote), que permita la trazabilidad de lotes, este hecho junto con la consideración de que

- desde hace ya unos meses ocupan el primer lugar en la lista del gasto farmacéutico de nuestro hospital, y
- actualmente existen numerosos usos en indicaciones que no gozan de la autorización, es decir fuera de indicaciones autorizadas.

Ha llevado a la Comisión de Farmacia y Terapéutica a protocolizar el uso de inmunoglobulinas inespecíficas en nuestro hospital. Esta Comisión ha considerado apropiado establecer este protocolo para la utilización de la inmunoglobulinas inespecíficas, no con el fin de modificar su perfil actual de utilización sino desde un punto de vista de regularizar su uso y guiar en las pautas de dosificación.

Los objetivos de este protocolo son:

1. Elaborar un registro de trazabilidad de lotes, y
2. Avalar localmente las prescripciones de inmunoglobulinas en indicaciones establecidas que no están sin embargo formalmente reconocidas en sus fichas técnicas.

I. PRESCRIPCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS INESPECÍFICAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO

En este protocolo se recogen :

- las indicaciones autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento,
- los usos que aunque no están autorizados por las entidades reguladoras, en nuestro protocolo local se consideran lo suficientemente avalados,
- los usos que ni están autorizados ni se consideran lo suficientemente avalados, y que por tanto , para su utilización , debe recabarse una autorización como uso “compasivo”.

Cuando a un paciente se le prescriba por primera vez una inmunoglobulina inespecífica, dicha prescripción deberá acompañarse de la hoja de medicación controlada (Anexo I), que deberá ser remitida al Servicio de Farmacia. Las prescripciones siguientes para el mismo paciente se realizarán de la forma ordinaria.

Desde el Servicio de Farmacia se generara una base de datos en la que se registrarán los datos del paciente, la indicación para la que se prescribe, la marca y número de lote administrados. Así quedará registrado en un listado de enfermos que de forma periódica se actualizará en base a las siguientes prescripciones para cada paciente.

Las indicaciones no autorizadas en España pero avalados científicamente (apartado 2) y las indicaciones de tipo uso compasivo (apartado 3 y 4) deberán acompañarse del consentimiento informado firmado. Adicionalmente, las indicaciones de tipo uso compasivo (apartado 3 y 4) deberán acompañarse además de los documentos que regulan la prescripción por dicha vía.

Cualquier tipo de indicación de tipo uso compasivo deberá ser estudiado de forma particular y presentadas los bases del posible efecto terapéutico (avalado por bibliografía) al Servicio de Farmacia por el facultativo solicitante.

II. INDICACIONES Y DOSIFICACIÓN

1. INDICACIONES AUTORIZADAS EN LA UNIÓN EUROPEA

1.1. TERAPIA DE REPOSICIÓN

La principal indicación de las IgIV es la terapia sustitutiva o de reposición en pacientes con inmunodeficiencia humoral.

1.1.1. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las IgIV están indicadas tanto en las inmunodeficiencias primarias por déficit de anticuerpos, incluidas hipogammaglobulinemias de diversos tipos, como en enfermedades que pueden

acompañarse por déficit específico de una subclase de anticuerpos con concentración normal de inmunoglobulinas (Ig).

Se pueden clasificar en cuatro grupos:

- a. Inmunodeficiencias con defecto predominante de anticuerpos
 - Inmunodeficiencia variable común.
 - Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y autosómica recesiva.
 - Deficiencia de subclases de Ig G.
 - Deficiencia selectiva en la producción de anticuerpos con inmunoglobulinas normales.
 - Deficiencia de Ig A.
- b. Inmunodeficiencias combinadas.
 - Inmunodeficiencia combinada severa.
 - Síndrome de hiper Ig M.
 - Deficiencia de MHC (Complejo mayor de Histocompatibilidad clase II).
 - Otras inmunodeficiencias combinadas.
- c. Síndromes de inmunodeficiencia bien definidos
 - Síndrome de Wiskott-Aldrich.
 - Ataxia-Telangiectasia.
 - Anomalía de DiGeorge.
- d. Otras inmunodeficiencias

La dosificación requerida depende de las características individuales de cada paciente, principalmente del grado de metabolización y de inmunodeficiencia. El objetivo de la terapia ha de ser alcanzar concentraciones iguales o superiores a 600 mg/dl.

Las dosis de mantenimiento efectivas más habituales están comprendidas entre 200 y 400 mg/kg cada mes, siendo la dosis mínima de Ig IV que se debe administrar de 150 mg/kg/mes. Ajustar en función de clínica y niveles de IgG \geq 600 mg/dl.

1.1.2. INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

- a. Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) con enfermedad estable e infecciones bacterianas recurrentes.

Indicado cuando:

- el nivel de IgG es < 600 mg/dl,
- cuando hay deficiencia de anticuerpos específica,
- en pacientes con infecciones bacterianas recurrentes.

Las dosis de mantenimiento están comprendidas entre 200 y 400 mg/ kg cada mes. Ajustar en función de clínica y niveles de IgG ≥ 600 g/dl.

b. Mieloma Múltiple (MM) con enfermedad estable y infecciones bacterianas recurrentes

Las dosis de mantenimiento están comprendidas entre 200 y 400 mg/ kg cada mes. Ajustar en función de clínica y niveles de IgG ≥ 600 mg/dl.

c. Trasplante de Médula Ósea alogénico. Profilaxis de infecciones injerto contra huésped post TMO.

En el caso del trasplante autólogo no es necesario el tratamiento con Ig IV.

La pauta recomendada es de 500 mg/kg/semana, empezando una semana antes del TMO y continuando durante tres meses postrasplante.

1.2. INMUNOMODULACIÓN

1.2.1. PÚRPURA TROMBOPÉNICA IDIOPÁTICA

En términos generales, y considerando su propiedad de incrementar rápidamente el número de plaquetas aunque sólo sea de manera transitoria, las Ig IV estarán indicadas en las siguientes situaciones:

- cuando se desee una corrección urgente de la trombocitopenia (riesgo de hemorragia) por poder agravar la evolución del caso clínico,
- en intervenciones quirúrgicas,
- en PTI severa en pacientes inmunodeprimidos o con infección, en los que los corticoides o agentes inmunosupresores no pueden ser administrados con seguridad,
- en pacientes refractarios al tratamiento con corticoides,
- en embarazadas que desarrollen una PTI severa,
- cuando sea necesario retrasar la esplenectomía.

Las dosis habituales para el tratamiento de la PTI son: 400 mg/Kg/día durante cinco días o 1 g/Kg/día durante dos días. Las dosis adicionales de mantenimiento deben estudiarse en cada caso.

Nota: La administración masiva de IGIV y/o la infusión muy rápida puede dar lugar a reacciones de intolerancia y excepcionalmente producir meningitis aséptica debida a paso de las IGIV a través de la barrera hematoencefálica. Si no es un caso agudo es recomendable emplear la pauta de 5 días .

1.2.2. SÍNDROME DE KAWASAKI

Dosis: IGIV 2 g/ Kg en una sola dosis, tan pronto como se confirme el diagnóstico + ASPIRINA.

1.2.3. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El tratamiento se suele reservar a aquellos casos en los que la enfermedad evoluciona hacia la progresión. Se inicia dentro de los catorce primeros días de comienzo del cuadro y en pacientes que no pueden caminar de forma autónoma.

Dosis 400 mg/kg/día durante 5 días.

2. INDICACIONES NO AUTORIZADAS PERO SUFICIENTEMENTE AVALADAS POR EECC

2.1. MIASTENIA GRAVIS

Las indicaciones de las IGIV en la Miastenia Gravis:

- Crisis miasténica.
- Control de enfermos con afectación clínica grave en espera de timentomía.
- Terapia adyuvante en enfermos gravemente afectados que responden lentamente a otros inmunosupresores.
- Alternativa como tratamiento de mantenimiento en aquellos enfermos que no han respondido a ningún otro tratamiento.

Dosis. 400 mg/kg/día durante cinco días.

Nota: Según la opinión de algún autor, Endobulin[®] presenta resultados superiores a otras especialidades; revisiones recientes concluyen que no se conoce la eficacia comparativa de diferentes productos. En base a ello, si el clínico lo solicita y siempre que Endobulin[®] se encuentre disponible, se empleará de forma preferente para esta indicación.

2.2. POLIRRADICULONEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRONICA

Se considera justificada su utilización de IGIV cuando los tratamientos habituales, corticoides y plasmaférisis, no resultan eficaces.

Dosis. 400 mg/kg/día durante cinco días.

2.3. NEUROPATIA MULTIFOCAL MOTORA

Dosis. 400 mg/kg/día durante cinco días.

2.4. DERMATOMIOSITIS

El tratamiento con IgIV podría ser una alternativa al tratamiento convencional cuando fallen los corticosteroides o cuando no puedan utilizarse debido a sus efectos secundarios.

Dosis de 1-2 g/kg/día durante dos días al mes, repitiéndose esta pauta mensualmente durante al menos seis meses (9 a 12 meses).

2.5. SÍNDROME DE EATON LAMBERT

2.6. APLASIA PURA SERIE ROJA, EN PACIENTES INFECCIÓN POR PARVOVIUS B19 Y ANEMIA SEVERA.

El uso rutinario de IGIV en la APCR no se sustenta en evidencia científica, aunque podría desempeñar un papel en pacientes con infecciones documentadas por parvovirus B19 y en anemia grave.

La dosis recomendada es de 400 mg/ kg / día durante diez días.

2.7. TROMBOCITOPENIA REFRACTARIA A TRANSFUSIONES DE PLAQUETAS.

En pacientes con trombocitopenia severa documentada de base inmunitaria cuando los demás tratamientos hayan fracasado o estén contraindicados.

La dosis recomendada es de 400 mg/ kg / día durante cinco días.

2.8. TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA INTERSTICIAL POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA .

La dosis recomendada es de 500 mg/ kg / día durante 10 días, posteriormente 3-5 mg / semana durante 5 meses

3. INDICACIONES NO AUTORIZADAS NI SUFICIENTEMENTE AVALADAS

Podrán aplicarse previa autorización y estudio de cada paciente. Para su prescripción se necesita seguir el procedimiento de **uso compasivo ó que su utilización este en el contexto de un ensayo clínico.**

3.1. HEMATOLOGIA

a. Anemia hemolítica autoinmune, que no responden a corticoides.

Esta terapia puede representar una alternativa para aquellos pacientes refractarios al tratamiento habitual.

b. Neutropenia autoinmune, cuando no responden a otras terapias o esta están contraindicadas.

Se han utilizado en enfermedades graves que no responden a otros tratamientos o éstos están contraindicados.

3.2. NEUROLOGÍA

a. Epilepsia intratable de la infancia (West, Lennox-Gastaut).

El tratamiento con Ig IV se ha utilizado como última alternativa, especialmente en candidatos a resección quirúrgica.

b. Encefalitis de Rasmussen.

c. Esclerosis múltiple

- Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente.

d. Polimiositis

Se han utilizado como tratamiento de segunda línea cuando:

- existe alguna contraindicación a los corticoides,
- en los ancianos, para evitar los efectos adversos de los mismos, ya que permiten reducir la dosis de esteroides y de inmunosupresores,
- pacientes que presenten un cuadro agudo resistente a otros tratamientos o intolerantes a los mismos.

3.3. MISCELÁNEA

– *Lupus eritematoso sistémico.*

Sólo si la enfermedad activa es grave o cuando los otros tratamientos hayan fallado o estén contraindicados.

– *Síndrome vasculítico sistémico*

Síndrome de vasculitis sistémica (poliarteritis nodosa, angeitis primaria y en síndrome de Wegener) cuando éste evoluciona a enfermedad activa y grave, y cuando exista contraindicación de empleo o resistencia a otros tratamientos.

4. INDICACIONES INADECUADAS

Casos en los que no se ha establecido la eficacia o existen datos de ausencia de eficacia:

- Esclerosis lateral amiotrófica
- Neuronopatía paraneoplásica

- Polineuropatía del enfermo crítico
- Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva

El resto de indicaciones se consideran igualmente no probadas y por tanto no es adecuado el empleo de IGIV.

III. NORMAS DE ADMINISTRACION INTRAVENOSA

La dosis se establece en mg/ Kg de peso y puede oscilar de 100 mg/ Kg a 2.000 mg/ Kg de peso.

1. PRESENTACIONES

Endobulín SD 2.500 mg vial liofilizado + disolvente 50ml
Endobulín SD 5.000 mg vial liofilizado + vial disolvente 100ml
Endobulín SD 10.000 mg vial liofilizado + vial disolvente 200ml
Flebogamma IV 5% 0.5g líquida pasteurizada vial 10ml
Flebogamma IV 5% 2.5g líquida pasteurizada vial 50ml
Flebogamma IV 5% 5g líquida pasteurizada vial 100ml
Flebogamma IV 5% 10g líquida pasteurizada vial 200ml
Gammagard SD 2.5g vial liofilizado + vial disolvente 50ml
Gammagard SD 5g vial liofilizado + vial disolvente 100ml

2. RECONSTITUCIÓN

•ENDOULIN

Disolver el vial con el disolvente. El tiempo necesario para la disolución se reduce si se calienta a la temperatura corporal y se agita suavemente. Disolver el contenido del vial con la totalidad del disolvente mediante el dispositivo de transferencia. Inspeccionar visualmente. Las soluciones resultantes deben ser transparentes.

No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

La solución queda al 5%. Si se precisa diluir más se debe hacer con solución salina isotónica.

•FLEBOGAMMA

Los viales se presentan reconstituidos y no precisan manipulación previa a su administración.

•GAMMAGARD SD

Se puede reconstituir al 5 o al 10%.

- Solución 5%: Calentar el disolvente a la temperatura corporal. Disolver el contenido del vial con la totalidad del disolvente mediante el dispositivo de transferencia. Inspeccionar visualmente. Las soluciones resultantes deben ser transparentes. No utilizar soluciones turbias o con depósitos. No agitar la botella y evitar la formación de espuma.
- Solución 10%: proceder como en el punto anterior, pero disolver el vial en la mitad de volumen con una jeringa y aguja hipodérmica.

3. MODO ADMINISTRACIÓN

•Recomendaciones prácticas para pacientes ingresados

Velocidad infusión Iniciar la infusión a 70-80 ml/hora, durante los primeros 30 minutos Según dosis y tolerancia, aumentar 30-40 ml/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/hora. Continuar a este ritmo hasta finalización de tratamiento

Recomendación común para las tres marcas.

La administración muy rápida de IGIV se relaciona con fenómenos de intolerancia, hipertensión, meningitis aséptica.

•Precauciones de administración

La mayoría de reacciones adversas que pueden presentarse en el tratamiento con gammaglobulina ocurren durante la infusión y suelen tener relación directa con la velocidad de la infusión. Ocasionalmente pueden asociarse con la presencia de infección activa en el paciente o fiebre. El tratamiento con gammaglobulina, especialmente a dosis altas superiores a 500 mgrs por kilo de peso en días consecutivos o en dosis única deben infundirse con precaución en pacientes con Insuficiencia Renal. En enfermos hipertensos ocasionalmente pueden producirse variaciones tensionales durante la infusión por lo que es recomendable realizar un control pre y post a la infusión.

En pacientes diabéticos debe escogerse un gammaglobulina cuyo diluyente no aporte azúcares que puedan alterar los niveles de glucosa sanguínea

•Recomendaciones de administración ficha técnica del fabricante

- *Endobulin S/D.*

Administrar a una velocidad de 25mg/Kg de peso corporal/hora (0.5ml/Kg/h). Si se tolera bien puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 400mg/Kg de peso corporal/hora (8ml/Kg/h).

En adultos si se tolera bien, las infusiones posteriores pueden administrarse a una velocidad de infusión de hasta un máximo de 900mg/kg/h (18ml/Kg/h). En niños la velocidad máxima de infusión se encontrará entre 135-810mg/Kg/hora (2,7-16,2ml/Kg/h).

- *Flebogamma Líquida Pasteurizada 5% vial.*

Velocidad: 0.01-0.02ml/Kg/min (0,6-1,2ml/Kg/h) durante los primeros 30 minutos

Si el paciente no experimenta malestar puede aumentarse a 0.04 ml/Kg/min (2,4ml/Kg/h).

Y el paciente la tolera bien, se le podrán realizar posteriormente infusiones a esta velocidad.

- *Gammagard:*

Soluciones 5% (50mg/ml): inicialmente a un ritmo de 0.5ml/Kg/hora (25mg/Kg/h). Si no causa malestar al paciente puede aumentarse gradualmente a 8ml/Kg/hora (400mg/kg/h).

Cuando los pacientes toleren la solución al 5% administrada a 4ml/Kg/hora (200mg/kg/h) se podrá utilizar la solución al 10% comenzando con una velocidad de infusión de 0,5ml/Kg/hora (50mg/kg/h), y si ésta es bien tolerada se puede aumentar gradualmente hasta 8ml/Kg/hora (800mg/Kg/h).

Es recomendable utilizar venas importantes (por ejemplo: antecubital en vez de la mano), especialmente en el caso de la solución al 10%.

ANEXO I: REGISTRO

**SOLICITUD DE MEDICACIÓN CONTROLADA
(INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS)
(Esta solicitud debe ser enviada al Servicio de Farmacia)**

PACIENTE: Nombre _____ Cama _____

Nº Hª Clínica _____ Diagnóstico principal _____

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: _____ (IGIV)

Posología : _____ mg/Kg/día . Dosis total de IGIV/ día: _____ g

MOTIVO DE LA PRESCRIPCION

1. INDICACIONES AUTORIZADAS

1.1 Inmunodeficiencias primarias: Tipo: _____

1.2 Inmunodeficiencias secundarias

1.2.1 Leucemia Linfocítica Crónica

1.2.2 Mieloma Múltiple

1.2.3 Trasplante de Médula Ósea alogénico

1.3 Púrpura Trombopénica Idiopática

1.4 Síndrome de Kawasaki

1.5 Síndrome de Guillain-Barré

2. INDICACIONES NO APROBADAS PERO AVALADAS EN EL PROTOCOLO LOCAL (Indicaciones que requieren Consentimiento Informado):

2.1 Miastenia gravis

2.2 Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica

2.3 Neuropatía Multifocal Motora

2.4 Dermatomiositis

2.5 Síndrome de Eaton Lambert

2.6 Aplasia pura serie roja en pacientes con infección por Parvovirus B19 severa

2.7 Trombocitopenia refractaria a transfusiones de plaquetas

2.8 Neumonía intersticial por CMV en pacientes sometidos a TMO

3. OTRAS INDICACIONES (Indicaciones no reconocidas que requieren Consentimiento Informado y procedimiento Uso Compasivo):

Dr. _____ Servicio _____

Firma

Fecha ___/___/___