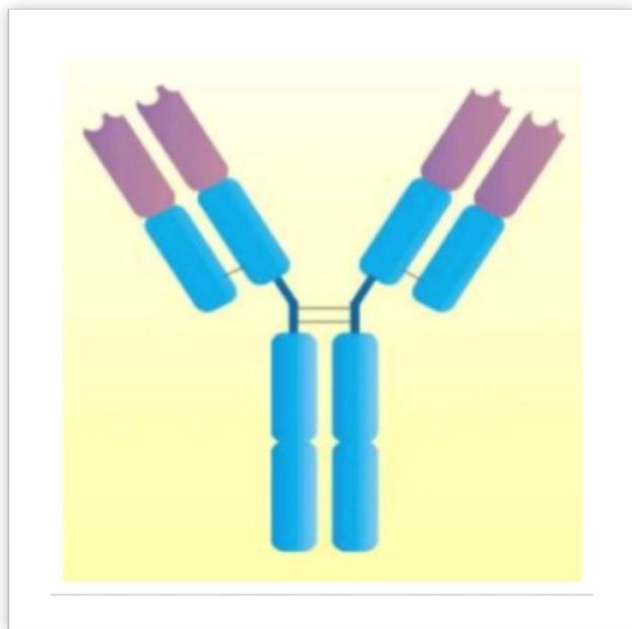


[Protocolo de uso de Inmunoglobulina Inespecífica Humana en Pediatría]



[Módulo Hospitalización Pediátrica]

Autores:

**Servicio de Pediatría: Pedro J Alcalá Minagorre, Paula Cárdenas Jaén,
Ana V Leiva Vilaplana, Melissa Fontalvo Acosta**

Servicio de Farmacia: Dr. Eduardo Climent Grana

Fecha de aplicación: Enero de 2016
Revisión: anual o actualización previa pertinente
Nivel de aplicación: R2



JUSTIFICACIÓN

Los concentrados de inmunoglobulinas intravenosas humanas inespecíficas (IgIV) son un producto hemoderivado procedente de sangre de múltiples donantes sanos que contienen alta cantidad de inmunoglobulinas tipo IgG. Actualmente presentan numerosas aplicaciones médicas, fundamentalmente como terapia sustitutiva en inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y como tratamiento inmunomodulador de una amplia variedad de patologías autoinmunes e inflamatorias.

A pesar de su creciente empleo de las inmunoglobulinas inespecíficas en la práctica clínica encontramos diversos obstáculos que suscitan dudas y entorpecen su uso. El objetivo de este protocolo es responder a estas cuestiones, y asegurar una práctica óptima de su uso, estandarizando su empleo para conseguir un manejo médico homogéneo.

1. Indicaciones.

En la **tabla I** se resumen las indicaciones y dosis actualmente aprobadas por ficha técnica, las no aprobadas pero avaladas por ensayos clínicos y aquellas con menos documentadas y de uso compasivo. .

2. Preparados comercializados

Existe un gran arsenal de preparados, no siempre equivalentes. Situación desigual con respecto a indicaciones según ficha técnica e indicaciones aprobadas. En la **tabla II** se encuentran los distintos preparados de inmunoglobulinas disponibles en el mercado con sus características e indicaciones, y las disponibles en el Hospital.

3. Situación en menores de 2 años

Según ficha técnica, los preparados Flebogamma® y Plangamma® (ambas IgG al 5%) están contraindicados menores de 2 años. Por este motivo **en el grupo de menores de 2 años se empleará Kiovig® (IgG al 10%).** También admite en este grupo Privigen® (IgG al 10%), pero dado que se ha descrito un mayor nº de reacciones hemolíticas, especialmente en la enfermedad de Kawasaki, se ha considerado como opción de segunda línea.

En la elaboración del protocolo se ha considerado que la amplia experiencia en la utilización de Flebogamma®, justifica su utilización inicialmente en los mayores de 2 años que no presenten contraindicación.

4. Necesidad de consentimiento informado específico.

A pesar de que el riesgo de efectos adversos es reducido, antes de su administración se debe valorar el balance riesgo/beneficio de forma individual, conocer las indicaciones y la posología, y explicar a los familiares responsables y al paciente (si fuera el caso) las ventajas e inconvenientes de este producto. Al tratarse de un hemoderivado, y al tener potenciales efectos adversos, se entregará un consentimiento informado por escrito, y una autorización que ha de ser firmada, modelo que se proporciona en este protocolo (**Anexo I**).

5. Dosificación en pacientes con sobrepeso/obesidad

La dosificación IgIV se debe realizar ajustada al peso corporal ideal (PCI) en niños con sobrepeso/obesidad puesto que el intervalo terapéutico es estrecho y una prescripción por kg aumentaría el riesgo de sobredosificación y efectos secundarios, algunos de ellos dependientes de la dosis. Para obtener el PCI del paciente, emplearemos la fórmula del IMC, expuesta a continuación:

$$PCI = (\text{percentil 50 del IMC para la edad}) \times (\text{altura real en metros})^2$$

Más información [pulse aquí](#)

6. Pauta de infusión

Una vez establecida la indicación de la IgIV, se debe proceder al cálculo de la dosis total en función del peso y la patología, determinar la ausencia de contraindicaciones y situaciones que condicionen una actitud especial. En función de la edad se empleará un preparado u otro: mayores 2 años→ Flebogamma® (IgIV 5%), menores de 2 años→Kiovig® (IgIV10%). Los responsables del paciente deben firmar la autorización tras recibir la información pertinente. En el **Anexo II** se presenta un esquema resumen

de actuación, que se adjuntará a la historia clínica del paciente, donde vienen recogidas las pautas de infusión y medidas de control de enfermería. La secuencia de órdenes será protocolizada por el programa de prescripción PRISMA,

7. Efectos adversos y premedicación

Ante una reacción adversa se debe interrumpir la infusión. Sólo se reiniciará, a una velocidad más lenta de la previa, si el paciente está estable, la reacción ha sido leve y se valora que el beneficio de la terapia supera al riesgo de la reacción. La infusión se suspenderá definitivamente si tras reducir la velocidad de infusión al mínimo persisten o reaparecen las reacciones adversas. En la **tabla III** se expone un esquema de actuación, que no obstante tendrá siempre que ser individualizado.

En relación a la premedicación, no está indicada en todos los pacientes de forma rutinaria. Sólo se administra en sujetos con reacciones adversas en infusiones previas o comorbilidades (**tabla IV**).

8. Implicaciones sobre vacunación y estudios serológicos

La administración de inmunoglobulinas a altas dosis condiciona un retraso en la administración de vacunas atenuadas (más información pulse [aquí](#)). Se debe registrar su administración (fecha y dosis por kg) en la Cartilla de Salud (pág 27, apartado inmunoglobulinas y otros productos biológicos). La administración de IgIV interfiere temporalmente con la titulación de anticuerpos en la sangre del paciente. En caso de querer realizar un estudio serológico, se puede considerar una extracción previa de suero antes de la infusión de IgIV.

9. Inmunización pasiva frente a Varicela-Zóster

La administración de la inmunoglobulina en profilaxis posexposición de contactos susceptibles a varicela debe administrarse preferiblemente en las primeras 72 horas después de la exposición y no más allá de las 96 horas, cumpliendo los cuatro criterios siguientes a la vez: (más información [pulse aquí](#))

1. La persona expuesta es susceptible para padecer la varicela.
2. La persona expuesta tiene riesgo aumentado de padecer una varicela grave
3. Ha habido una exposición significativa a una persona con varicela o herpes zóster.
4. La vacunación antivariola posexposición está contraindicada.

Dosis de Ig polivalente intravenosa: 200-400mg/kg.

Referencias bibliográficas:

- 1.- Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (GEMEH) y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas Adaptación para España. Actualización (2011)
- 2.- Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al; Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:S525-53
- 3.-Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en línea de AEP. 2015. Disponible en <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas> (Última consulta Enero 2016)
- 4.- Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:1238-9
- 5.-Fichas técnicas consultadas en Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/> Última consulta Enero 2016
- 6.- Fernández-Polo A, Caracseghi F, Pujol M, Oliveras M, Balcells J, Martín A.Ús d'immunoglobulines intravenoses en l'infant amb patologia greu. Pediatr Catalana 2012; 72: 170-176

Tabla I. Resumen de indicaciones y dosis

INDICACIONES APROBADAS	
Inmunodeficiencias primarias con déficit de anticuerpos	▪Dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg en dosis única ▪Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8g/kg/ cada 3-4 semanas (*)
Inmunodeficiencias secundarias	▪0,2-0,8g/kg/ cada 3-4 semanas (*)
Enfermedad de Kawasaki	▪2g/kg en una sola dosis + dosis de Aspirina 80-100mg/kg día
Púrpura Trombocitopénica Idiopática	▪400mg/kg/día durante 5 días o 1g/kg/día durante 2 días
Síndrome de Guillain-Barré	▪400mg/kg/día durante 5 días
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	▪400mg/kg/día durante 5 días Dosis máx. 2g/kg
Neuropatía multifocal motora	▪ 400mg/kg/día durante 5 días
INDICACIONES NO APROBADAS PERO AVALADAS POR ENSAYOS CLÍNICOS	
Miastenia Gravis	▪400mg/kg/día durante 5 días Dosis máx. 2g/kg
Dermatomiositis	▪400mg/kg/día durante 5 días
Neumonitis por CMV en el post-trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	▪200mg/kg cada 48 horas + Ganciclovir
Síndrome de Persona Rígida	▪1g /kg/día durante 2 días
Encefalitis de Rasmussen	▪1g /kg/día durante 2 días
Necrosis epidérmica tóxica y Síndrome de Steven- Johnson	▪1g /kg/día durante 2 días
INDICACIONES MENOS DOCUMENTADAS: USO COMPASIVO	
HEMATOLÓGICAS	
<ul style="list-style-type: none"> • Aplasia pura de serie roja debida a infección por Parvovirus B19 • Anemia hemolítica autoinmune 	▪400mg/kg/día durante 5 días.
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia autoinmune • Trombocitopenia neonatal aloinmune 	▪1-2g/kg administrados en 1-5 días.
<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitosis hemofagocítica/Síndrome hemofagocítico 	▪1g /kg/día durante 2 días.
INFECCIOSAS	
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad invasiva por <i>Streptococcus pyogenes</i> o Síndrome de Shock Tóxico • Síndrome del Shock Tóxico Estafilocócico • Sepsis necrosante estafilocócica asociada a leucocidin de Panton-Valentine (LPV) 	▪1g /kg/día durante 2
<ul style="list-style-type: none"> • Colitis grave o recurrente por <i>Clostridium difficile</i> 	▪ 300-400mg/kg.
NEUROLÓGICAS	
<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis múltiple recurrente-remitente 	▪1g/kg al mes, con o sin 5 días de inducción con 400mg/kg/día
<ul style="list-style-type: none"> • Neuritis óptica • Encefalomielitis aguda diseminada • Encefalitis autoinmunes • Síndromes neurológicos paraneoplásicos 	▪1g /kg/día durante 2 días

(*) Ajustar individualmente en función de los títulos valle de anticuerpos y de la evolución clínica

Tabla II.- Características e indicaciones de los distintos preparados de IgIV disponibles en HGUA

INMUNOGLOBULINA	INDICACIONES SEGÚN FICHA TÉCNICA	CONTRAINDICACIONES	COMPOSICIÓN DE Ig	EXCIPIENTES	PARTICULARIDADES
<p>FLEBOGAMMA® 50 mg/ml solución para perfusión (solución 5%) 100mg/ml solución perfusión (solución 10%) Instituto Grifols, S.A.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IDP con alteración de Ac - IDS e infecciones recurrentes - Hipogammaglobulinemia tras alo-TPH - SIDA congénito - PTI con riesgo hemorrágico o precirugía - S. de Guillain-Barré - E. de Kawasaki 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o excipientes -Déficit de IgA con anticuerpos anti-IgA - Intolerancia a la fructosa - Niños de 0-2 años 	<p>IgG₁: 66,6% IgG₂: 28,5% IgG₃: 2,7% IgG₄: 2,2% Contenido máx. de IgA 50 µg/ml (5%) o 100 µg/ml (10%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - D-sorbitol (50mg/ml) 	<p>Osmolaridad: 334 mOsm/L Contraindicado en menores de 2 años</p>
<p>PLANGAMMA® 50 mg/ml solución para perfusión (solución 5%) Ó 100mg/ml solución perfusión (solución 10%). Instituto Grifols, S.A.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IDP con alteración de Ac - IDS e infecciones recurrentes - Hipogammaglobulinemia tras alo-TPH - SIDA congénito - PTI con riesgo hemorrágico o precirugía - S. de Guillain-Barré - E. de Kawasaki 	<ul style="list-style-type: none"> -HS al principio activo o excipientes Déficit de IgA con anticuerpos anti-IgA Intolerancia a la fructosa Niños de 0-2 años 	<p>IgG₁ ≥66,6% IgG₂ ≥27,9% IgG₃ ≥3,0% IgG₄ ≥2,5% Contenido máximo de IgA 100mcg/ml.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -D-Sorbitol (50mg/ml) 	<p>. Contraindicado en menores de 2 años</p>
<p>KIOVIG® 100mg/ml solución perfusión (solución 10%). Baxter S.A.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IDP con alteración de Ac - IDS e infecciones recurrentes - Hipogammaglobulinemia tras alo-TPH - SIDA congénito - PTI con riesgo hemorrágico o precirugía - S. de Guillain-Barré - E. de Kawasaki - Neuropatía motora multifocal 	<ul style="list-style-type: none"> -HS al principio activo o excipientes - Déficit de IgA con anticuerpos anti-IgA 	<p>IgG₁ ≥56,9% IgG₂ ≥26,6% IgG₃ ≥3,4% IgG₄ ≥1,7% Contenido máximo de IgA 140mcg/ml.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Glicina 	<ul style="list-style-type: none"> -Se puede administrar en <2 años. -Hay que tener en cuenta la dilución con suero glucosado en caso de pacientes diabéticos. - Osmolaridad: 282mOsm/L
<p>PRIVIGEN® 100mg/ml solución perfusión (solución 10%). CSL Behring S.A.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IDP con alteración de Ac - IDS e infecciones recurrentes - Hipogammaglobulinemia tras alo-TPH - SIDA congénito - PTI con riesgo hemorrágico o precirugía - S. de Guillain-Barré - E. de Kawasaki - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) 	<ul style="list-style-type: none"> -HS al principio activo o excipientes - Déficit de IgA con anticuerpos anti-IgA -Hiperprolinemia 	<p>IgG₁ ≥67,8% IgG₂ ≥28,7% IgG₃ ≥2,3% IgG₄ ≥1,2% Contenido máximo de IgA 25mcg/ml.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -L-prolina 250mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> -Más frecuencia de reacciones de hemólisis, sobre todo en Kawasaki. -Hay que tener en cuenta la dilución con suero glucosado en diabéticos. - Osmolaridad: 306mOsm/L

Tabla III Esquema de actuación ante aparición de efectos adversos

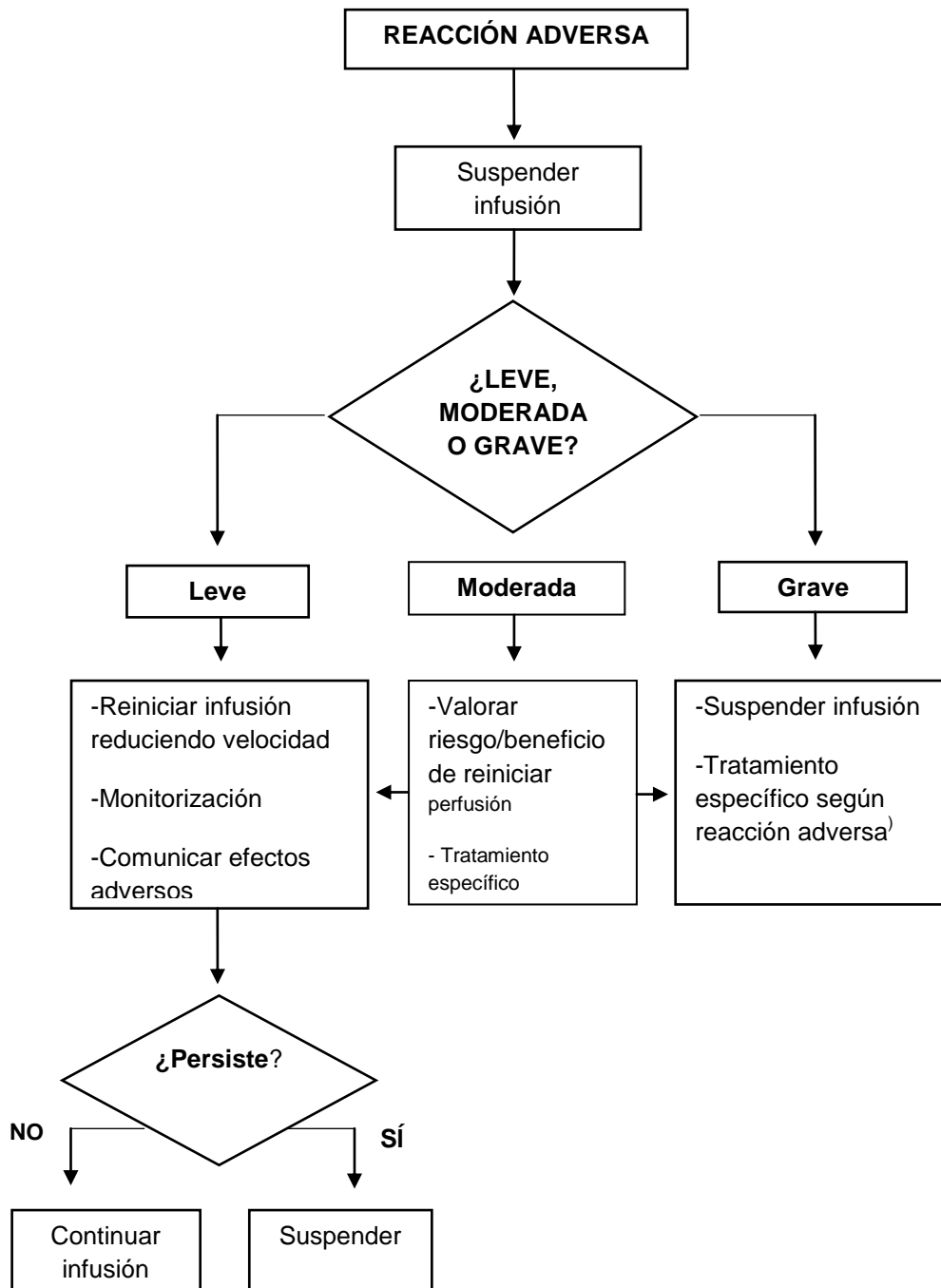
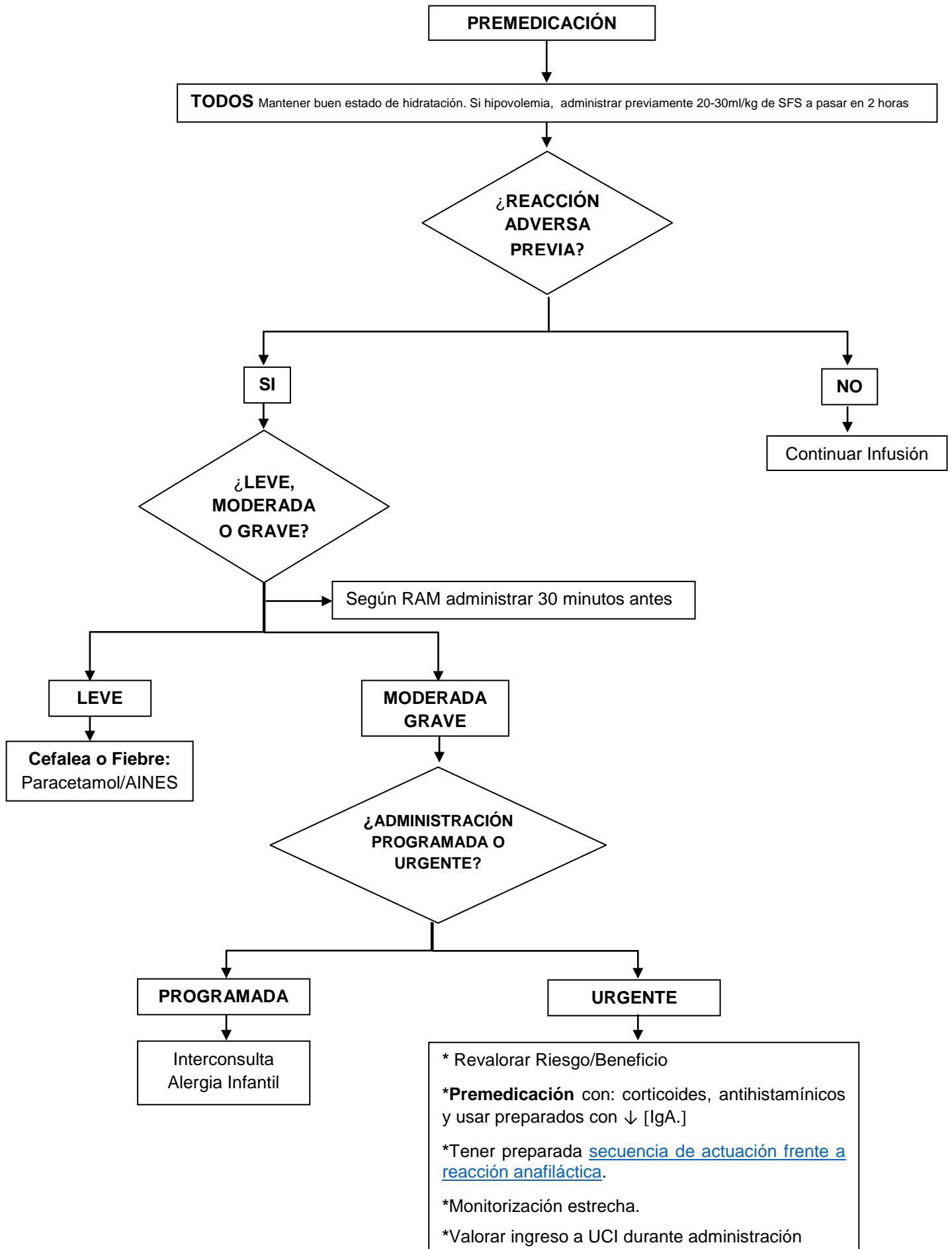


Tabla IV. Situaciones en las que estaría indicada la premedicación y esquemas



Anexo I

Consentimiento informado para la administración de
Inmunoglobulina Inespecífica IV

*(Se han de imprimir 2 copias, una para el responsable del menor y otra para
Historia Clínica)*

Tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas en Pediatría

1- Identificación y descripción del procedimiento

Las inmunoglobulinas son componentes de la sangre humana que se utilizan para tratar enfermedades infecciosas o inflamatorias en algunos pacientes con enfermedades autoinmunes, que son aquellas en las que las defensas atacan a los propios componentes del cuerpo.

Las inmunoglobulinas se extraen de la sangre de muchas personas sanas. La sangre de estos donantes es examinada previamente para que no tenga ninguna enfermedad transmisible de las conocidas actualmente.

Administrado por vía intravenosa, este tratamiento puede sustituir a las defensas de una persona cuando no funcionan bien.

2- Objetivo del procedimiento y beneficios que se esperan alcanzar

Su utilidad ha sido demostrada en distintas enfermedades:

Inmunodeficiencias primarias o secundarias que cursan con deficiencia en la producción de anticuerpos.

Por sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias se ha empleado con efecto favorable en diversos tipos de enfermedades:

1. Enfermedades hematológicas: púrpura trombocitopénica autoinmune, isoimmunización Rh severa
2. Infecciosas: algunas enfermedades causadas por toxinas (Shock tóxico estreptocócico y estafilocócico), en pacientes inmunodreprimidos tras la exposición a enfermedades virales como la varicela
3. Trastornos neuroinmunológicos el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria grave, la neuropatía motora multifocal, la miastenia gravis y el síndrome de Eaton-Lambert, algunos casos de encefalopatía aguda diseminada, entre otras.
4. Trastornos autoinmunes: Enfermedad de Kawasaki, algunos casos de dermatomiositis y de Enf de Lyell o Necrólisis Epidérmica Tóxica)
5. Otros: _____

3- Alternativas razonables a dicho procedimiento

En algunas de estas enfermedades existen tratamientos alternativos o complementarios como los corticoides, la plasmaféresis o los fármacos inmunosupresores. Estas terapias pueden ser insuficientes o tener efectos secundarios intolerables para su hijo/a. Por ello, la decisión acerca del tratamiento más adecuado es, precisamente, una de las responsabilidades más importantes de su médico.

4- Consecuencias previsibles de su realización

Su utilización suele producir una mejoría rápida de los síntomas de la enfermedad así como una reducción de la duración de los brotes en aquellas patologías que cursan con recaídas. En algunos casos puede disminuir el riesgo de aparición de secuelas irreversibles.

5- Consecuencias previsibles de su no realización

Aparición de complicaciones irreversibles. Necesidad de utilizar otros tratamientos que pueden tardar meses en hacer su efecto, ser insuficientes o tener efectos secundarios intolerables.

6- Riesgos frecuentes

En general las inmunoglobulinas son productos seguros pero algunos pacientes pueden presentar dolor de cabeza, reacciones alérgicas, escalofríos y malestar durante la infusión del gotero, que se alivia disminuyendo la velocidad de infusión y con tratamiento sintomático. Para prevenir estos síntomas se puede premedicar con paracetamol o antiinflamatorios. A veces se puede presentar cansancio, dolores articulares, fiebre o náuseas, que pueden durar 24 horas.

7- Riesgos poco frecuentes

En casos aislados, sobre todo cuando se dan dosis altas, pueden ocasionar fuerte cefalea, rigidez de nuca, mareo, fiebre, molestias a la luz, vértigo y vómitos. Rara vez ocasionan un descenso de la tensión arterial. Es infrecuente la aparición de un shock anafiláctico, que es una reacción alérgica grave. En los días siguientes al tratamiento puede producirse un empeoramiento transitorio de la función del riñón. También se han descrito en adultos complicaciones trombóticas muy poco frecuentes como ictus o infarto de miocardio.

Al ser un producto extraído de la sangre humana, y a pesar de la estricta selección de los donantes y los métodos de detección utilizados, toda transfusión comporta un mínimo riesgo

(inferior a 1 por cada 100.000 transfusiones) de contraer microorganismos infecciosos como el virus de la hepatitis C o B, virus de la inmunodeficiencia humana (SIDA) u otros aún menos frecuentes.

8- Riesgos en función de la situación clínica del paciente

Algunas reacciones adversas pueden ser mayores en algunas como son la insuficiencia cardiaca congestiva, la insuficiencia renal crónica, los síndromes de hiperviscosidad, intolerancia a los componentes del preparado de inmunoglobulinas o el déficit congénito de IgA. Esta deficiencia difícilmente puede ser diagnosticada en los primeros años de vida, y no es factible realizar su diagnóstico en situaciones urgentes. Por este motivo la infusión se realiza de forma progresiva, vigilando signos de intolerancia y en el caso de aparición de síntomas de intolerancia grave, se detendría su administración y se iniciarán medidas terapéuticas.

Don/doña de años de edad, con domicilio en DNI y nº de SIP

Don/doña de años de edad, con domicilio en, en calidad de (representante legal, familiar o allegado de la paciente), con DNI

Declaro:

Que el Doctor/a me ha explicado que es conveniente/necesario, en mi situación la realización de

y que he comprendido adecuadamente la información que me ha dado.

En a de de 2.....

Fdo.: Don / doña DNI

Fdo.: Dr/a DNI

Colegiado nº:

Revocación del consentimiento

Revoco el consentimiento prestado en fecha de de 2..... y no

deseo proseguir el tratamiento que doy con esta fecha por finalizado.

En a de de 2.....

Fdo. el médico Fdo. el/la paciente

.....

Colegiado nº:



Anexo II

Esquema de comprobaciones previas, elección de preparado, dosificación, pauta de infusión y controles de enfermería pacientes pediátricos que reciben IgIV.

(Se ha de imprimir una copia, e incluirlo en la historia clínica del paciente)

Nota: se ha de individualizar cada actuación según el juicio clínico del pediatra responsable y la situación del paciente

Pegatina del paciente

Fecha: _____	Peso: _____ Talla: _____ Peso Ideal: _____	Alergias: _____ Enf de base: _____			
Diagnóstico	<input type="checkbox"/> Inmunodeficiencias primarias con déficit de anticuerpos <input type="checkbox"/> Inmunodeficiencias secundarias <input type="checkbox"/> Enf. de Kawasaki <input type="checkbox"/> Púrpura Trombocitopénica Idiopática		<input type="checkbox"/> Sd. de Guillain-Barré <input type="checkbox"/> Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica <input type="checkbox"/> Neuropatía multifocal motora <input type="checkbox"/> Otras: _____		
Contraindicaciones	<input type="checkbox"/> Ausentes (Ver Tabla II)				
Consentimiento Informado	<input type="checkbox"/> Firmado (Ver Anexo I)				
Premedicación (Ver tabla IV)	<input type="checkbox"/> Paracetamol	<input type="checkbox"/> Antihistamínico	<input type="checkbox"/> Corticoides		
EDAD	MENOR DE 2 AÑOS		MAYOR DE 2 AÑOS		
Preparados	KIOVIG® 10% 		FLEBOGAMMA® 5% 		
Dosis Total (gramos)					
Volumen	_____ ml		_____ ml		
Tiempo de infusión	Tiempo total: _____ horas Hora inicio: __: __ Hora final: __: __		Tiempo total: _____ horas Hora inicio: __: __ Hora final: __: __		
Velocidad de infusión	Iniciar Infusión 0.5ml/kg/hr Incrementar 0.5-1ml/kg/hr cada 30 min si buena tolerancia Máxima velocidad de infusión 5ml/kg/hora No exceder 200ml/hr		Iniciar Infusión 0.5ml/kg/hr Incrementar 0.5 -1 ml/kg/hr cada 30 min si buena tolerancia Máxima velocidad de infusión 5 ml/kg/hora No exceder 200ml/hr		
Efectos adversos	Ver tabla y actuación frente a efectos adversos				
Monitorización		Flujo ml/h	FC	TA	T ^o
	Previo inicio a la infusión:	-	-	-	-
	15 minutos tras inicio	-	-	-	-
	Previo a cada aumento de flujo de infusión	-	-	-	-
		-	-	-	-
		-	-	-	-
	Cada hora tras alcanzar la velocidad máxima infusión	-	-	-	-
		-	-	-	-
	Al completar la infusión 2 horas tras finalización	-	-	-	-

