

Ficha técnica sobre la terapia sustitutiva de inmunoglobulina humana por vía intravenosa (IgIV)

Nombres comerciales en EE. UU.: Bivigam; Carimune NF; Cuvitru; Flebogamma DIF; GamaSTAN S/D; Gammagard; Gammagard S/D Less IgA; Gammagard S/D [DSC]; Gammaked; Gammaplex; Gamunex-C; Hizentra; Hyqvia; Octagam; Privigen

Nombres comerciales en Canadá: Cuvitru; Gamastan S/D; Gammagard Liquid; Gammagard S/D; Gamunex; Hizentra; IGIVnex; Octagam 10 %; Panzyga; Privigen

Aspectos importantes

- La IgIV no es una panacea; es un tratamiento que solo se realiza bajo supervisión médica para tratar infecciones graves y recurrentes.
- Es un tratamiento costoso y limitado.
- Puede tener efectos secundarios graves (ver a continuación).
- Es una buena opción para algunos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (WM).

Introducción

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un linfoma y un tipo de cáncer no Hodgkin del sistema inmune definido por altos niveles de inmunoglobulina M (IgM) en la sangre y células MW (también conocidas como células linfoplasmáticas) en la médula ósea. Existen cinco inmunoglobulinas (Ig) básicas o anticuerpos, proteínas que ayudan a combatir las infecciones del cuerpo: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Muchos pacientes con MW tienen niveles bajos de las inmunoglobulinas “sanas” IgA e IgG, que persisten a pesar del tratamiento contra la enfermedad. Estos niveles bajos de IgA e IgG no siempre producen infecciones recurrentes y graves; pero podrían asociarse con el avance de la enfermedad a MW en las personas que tienen GMSI (gammapatía monoclonal de significado incierto) de IgM. Además, pueden observarse infecciones recurrentes o graves, especialmente sinusitis o neumonía, en muchos pacientes con MW.

¿Cómo sucede esto en pacientes con MW y qué son estas inmunoglobulinas?

La IgM es el primer anticuerpo que responde durante una infección. Si bien se encuentran niveles altos de IgM monoclonal (anticuerpos idénticos de una línea celular) en la MW, no está completamente claro si estos clones de IgM responden a la infección de la manera habitual. La IgA desempeña un papel fundamental en la función inmune de las membranas mucosas, como las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal. La

Ficha técnica sobre la terapia sustitutiva de inmunoglobulina humana por vía intravenosa (IgIV)

IgG es el tipo más frecuente de anticuerpo que se encuentra en el suero de la sangre y en el líquido extracelular, por lo que se convierte en la principal inmunoglobulina que ofrece protección contra los virus, bacterias y hongos. Casi el 70 % de los pacientes con MW tienen niveles bajos de IgG, incluso en el momento del diagnóstico. La mayoría de los tratamientos para la MW disminuyen la IgG hasta un nivel aún más bajo. Ya sea que se deba al linfoma no Hodgkin en sí mismo, o a un efecto secundario del tratamiento, las funciones del sistema inmune se reducen y hacen que muchos pacientes con MW se vuelvan propensos a infecciones recurrentes o graves. Los pacientes con MW que tienen infecciones recurrentes y graves de los senos paranasales o de los bronquios, y que requieren antibióticos conforman el grupo que más se beneficia de la terapia sustitutiva de inmunoglobulina humana por vía intravenosa (IgIV). Ig significa inmunoglobulina G (IgG o gammaglobulina) e IV significa intravenosa. Algunos pacientes nacen con niveles bajos de IgG, IgA e IgM (hipogammaglobulinemia primaria). Los pacientes con MW y niveles bajos crónicos de IgA e IgG tienen hipogammaglobulinemia secundaria.

¿Cuándo se administra la IgIV?

Se debe insistir en que no todos los pacientes con niveles bajos de IgG o IgA tienen infecciones recurrentes o graves. Además, se pueden producir infecciones recurrentes o graves sin niveles bajos de IgG o IgA debido a otras razones, como la neutropenia (niveles bajos de otro tipo de glóbulos blancos que protegen de las infecciones) o la supresión de las células T. Hunter y otros encontraron niveles bajos de IgG e IgA en pacientes con MW a pesar de responder al tratamiento, incluida la remisión completa. Las preguntas que consideran los oncólogos incluyen el tipo de infecciones que tienen los pacientes, con qué frecuencia contraen dichas infecciones y si estas se producen durante los meses de invierno. La IgIV suele indicarse con frecuencia a pacientes con niveles bajos de IgG que sufren de infecciones recurrentes, usualmente de los senos paranasales y de los bronquios durante los meses de invierno. También a pacientes a quienes los antibióticos profilácticos (destinados a prevenir enfermedades) no han logrado tratar las infecciones recurrentes, pacientes con infecciones recurrentes a pesar de las vacunas apropiadas o aquellos con infecciones graves que requieren antibióticos por vía intravenosa o la hospitalización. Si las infecciones solo se producen durante los meses de invierno, la IgIV mensual puede suspenderse en la primavera cuando ha

Ficha técnica sobre la terapia sustitutiva de inmunoglobulina humana por vía intravenosa (IgIV)

pasado el riesgo alto de infecciones. Es importante recordar que la cantidad de pacientes en los ensayos clínicos con MW y que han recibido IgIV no es suficiente. Tampoco se sabe con seguridad cuánta IgG se debe prescribir. Se han publicado algunas recomendaciones, pero en algunas ocasiones, los pacientes necesitan una dosis más alta. Es una decisión a conciencia del oncólogo, a veces en consulta con un especialista en enfermedades infecciosas o un inmunólogo.

¿Qué es la IgIV y cómo se administra?

La IgIV es una terapia que se ha usado durante décadas para tratar a los pacientes con diferentes tipos de enfermedades. Son productos que pueden colocarse en bolsas y colgarse para la administración de líquido en las venas. Debido a que existen millones de gérmenes diferentes y ninguna persona tiene anticuerpos para todos los gérmenes, la mejor manera de asegurarse que la IgIV tenga una amplia variedad de anticuerpos es combinarla con el plasma humano (componente de la sangre) de varias personas, lo que significa que estas bolsas contendrán anticuerpos de IgG de entre 10 000 y 50 000 donantes humanos sanos. Estos productos suelen contener más del 95 por ciento de IgG sin modificar y solo pequeñas cantidades de inmunoglobulina A (IgA) o inmunoglobulina M (IgM). Se prepara de acuerdo con las normas de la Organización Mundial de la Salud, por lo que el resultado es una IgG muy pura con un registro alto de seguridad. Las compañías que producen inmunoglobulinas agregan diferentes estabilizadores (p. ej., sacarosa, glucosa, maltosa) o también pueden usar aminoácidos, como glicina o prolina, para evitar el aglutinamiento de las moléculas de IgG dentro de la IgIV. El contenido de sodio en los diferentes productos también varía. Los productos para uso por vía intravenosa (es decir, medicamentos líquidos que se administran directamente en las venas con una jeringa o una sonda intravenosa) se conocen como inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), mientras que los productos para uso subcutáneo (administrados con una inyección debajo de la piel) se conocen como inmunoglobulinas de administración subcutánea (IgSC). También existe un producto para uso intramuscular (una inyección dentro de los músculos). La IgIV es muy costosa en todas sus formas. Si se administra todos los meses durante un año, el costo anual podría ser de \$40 000 a \$50 000.

Ficha técnica sobre la terapia sustitutiva de inmunoglobulina humana por vía intravenosa (IgIV)

Es importante entender que la inmunoglobulina que se administra reemplaza en parte a la que el cuerpo debería producir; pero no estimula al propio sistema inmune del paciente para que produzca más inmunoglobulina. La mayoría de las inmunoglobulinas, ya sean producidas por el propio sistema inmune del paciente o administradas como terapia sustitutiva de IgIV, son consumidas o “metabolizadas” por el cuerpo en un plazo de 3 a 4 semanas y se deben reponer. Cuando las infusiones de IgIV se administran una vez al mes directamente en una vena, por lo general, se observa un nivel “pico” muy alto de IgG en la sangre justo después de la administración de la dosis y un nivel más bajo o “valle” de IgG en la sangre justo antes de que deba aplicarse la siguiente dosis. En comparación, la IgSC (Ig subcutánea) se inyecta relativamente de manera lenta y directa debajo de la piel. Debido a que se suelen administrar pequeñas cantidades con mayor frecuencia y como la absorción de la inmunoglobulina es más pausada, es posible que con la IgSC no se observe el fenómeno de los niveles pico y valle asociado con la IgIV. Los pacientes que tienen efectos secundarios por los altos picos de IgG o que se sienten cansados o débiles antes de la próxima dosis de IgIV pueden preferir la IgSC. La terapia de IgSC puede ser una alternativa si el paciente tiene dificultad con el acceso por vía intravenosa o si los pacientes tienen reacciones graves y negativas a la IgIV. Los pacientes deben comprometerse a seguir esta terapia y no deben “saltar” ninguna dosis ni cambiar el régimen sin consultar con su equipo de atención médica.

¿Qué debo decirle al equipo de atención médica antes de comenzar la terapia sustitutiva de IgIV?

Infórmele al equipo si es alérgico a algún medicamento como este o a cualquier otro medicamento, alimento o sustancia (p. ej., látex). Hable con el equipo acerca de recibir ciertas vacunas, ya que la aplicación de una vacuna al mismo tiempo que se administra la terapia de IgIV puede aumentar las posibilidades de una infección o causar que la vacuna no funcione bien. Si está embarazada o amantando, debe analizar el uso de esta terapia y sus beneficios frente a los riesgos para su bebé con el equipo de atención médica. Para la inyección intramuscular (IM), informe al equipo si tiene niveles bajos de plaquetas. Para la inyección intravenosa (IV), informe al equipo de atención médica en caso de no poder descomponer la fructosa, ya que algunos de estos productos contienen sorbitol. Si sigue una dieta baja en sodio o libre de sodio, hable con su médico porque algunos de estos productos tienen sodio. Si tiene un alto nivel de azúcar en

Ficha técnica sobre la terapia sustitutiva de inmunoglobulina humana por vía intravenosa (IgIV)

sangre (diabetes), consulte con su médico para saber cuáles son los mejores test de glucosa que puede usar. Asegúrese de que todos en el resto de su equipo de atención médica sepan que está recibiendo IgIV, esto incluye a sus médicos, enfermeros, farmacéuticos y dentistas.

¿Cuáles son los riesgos de la terapia sustitutiva de IgIV?

La mayoría de los pacientes tienen buena tolerancia a la IgIV. Según los informes, las reacciones adversas (negativas) a la IgIV se observan entre un 5 y un 10 por ciento de todas las infusiones de IgIV. Las reacciones adversas son poco frecuentes en los pacientes que reciben IgIV de manera regular.

Posibles síntomas debido al tratamiento:

- Se pueden observar síntomas parecidos a los de una gripe durante el uso de la IgIV, especialmente en los pacientes con infecciones bacterianas activas y MW. Otros síntomas pueden ser similares a los que se presentan al inicio de una infección en las personas con función inmunitaria intacta: escalofríos, fiebre, enrojecimiento, dolor muscular similar al de la gripe, dolor articular, molestia general, náuseas, vómitos o dolor de cabeza.
- El dolor de cabeza es más frecuente en los pacientes con antecedentes de migrañas.
- Los síntomas pueden ser especialmente notables si el paciente está recibiendo IgIV por primera vez. Los pacientes con MW, antes de recibir IgIV por primera vez, deben recibir los antibióticos apropiados para cualquier infección existente o si han transcurrido varios meses desde la última terapia por vía intravenosa. En dichos casos, solo se deben esperar uno o dos días, siempre y cuando haya pruebas razonables de que la infección está respondiendo y bajo control (p. ej., ausencia de fiebre alta u otros síntomas agudos). Sin embargo, no se debe demorar más tiempo el inicio de la terapia de IgIV en los pacientes que tienen una infección que no ha respondido a la terapia antimicrobiana de rutina.
- Estos síntomas pueden minimizarse mediante la administración lenta de IgIV. La administración de paracetamol o de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo

Ficha técnica sobre la terapia sustitutiva de inmunoglobulina humana por vía intravenosa (IgIV)

(AINE), como ibuprofeno o esteroides de corta acción antes de la terapia de IgIV también puede ayudar y suele ser el procedimiento estándar.

- Si aún se presentan síntomas, por lo general, se pueden controlar de manera temporaria interrumpiendo la infusión o tratando los síntomas específicos. Si bien son poco frecuentes, se pueden producir otras reacciones a la transfusión. El control de estas reacciones está fuera del alcance de esta ficha técnica.

Posibles efectos secundarios y reacciones debido al tratamiento, y cómo controlarlos:

- Se producen reacciones posiblemente graves entre un 1 y un 6 por ciento de los pacientes. Los riesgos más graves de la IgIV son la trombosis (coágulos de sangre), la disfunción renal (de los riñones) y la insuficiencia renal aguda.
- El riesgo de reacciones adversas aumenta con las dosis más altas de IgIV.
- Existen más probabilidades de que muchos de los efectos secundarios negativos que se conocen se produzcan durante la primera infusión o la primera infusión de un producto nuevo después de cambiar de marca.
- Más de la mitad de las reacciones suceden dentro de las primeras horas posteriores a la infusión.
- Si es posible, se debe evitar cambiar de un producto con buena tolerancia a otro producto, y no se deben hacer cambios sin el conocimiento del equipo de atención médica.
- Los pacientes que inician la terapia de IgIV o que cambian de un producto a otro deben ser observados por un médico que conozca bien los signos y síntomas de las reacciones a la IgIV. Es recomendable que la infusión sea lenta y con aumentos graduales para los pacientes nuevos o cuando se cambia de producto.

Otras posibles consideraciones:

- Se han observado problemas renales graves en relación con la terapia de inmunoglobulina humana, especialmente en las personas que usan productos con sacarosa. El riesgo en los riñones puede agravarse si ya tiene problemas renales, alto nivel de azúcar en sangre (diabetes), pérdida de líquidos (deshidratación) o bajo volumen sanguíneo, una infección en la sangre o proteínas en la sangre que no son normales. La posibilidad de esta complicación también puede aumentar si

Ficha técnica sobre la terapia sustitutiva de inmunoglobulina humana por vía intravenosa (IgIV)

tiene 65 años o más, o si toma otros medicamentos que pueden afectar a los riñones.

- Los pacientes con MW que tienen hiperviscosidad pueden tener más riesgos de efectos secundarios negativos. Se pueden producir complicaciones tromboembólicas (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) debido a la hiperviscosidad, especialmente en los pacientes que tienen factores de riesgo como edad avanzada, eventos tromboembólicos previos, inmovilización, diabetes mellitus, presión arterial alta, dislipidemia (alta concentración de triglicéridos, bajo nivel de colesterol de lipoproteína de alta densidad [HDL] y una menor concentración de colesterol de lipoproteína de baja densidad [LDL]) o que reciben dosis altas de IgIV en una infusión rápida o una dosis excesiva. Sin embargo, también se pueden producir efectos secundarios negativos en pacientes sin factores de predisposición. Los informes de casos han descrito el uso de IgIV para la enfermedad de las aglutininas frías, pero no se ha caracterizado bien su eficacia.
- Se han observado problemas pulmonares, como lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI), con este medicamento. Llame a su médico de inmediato si tiene dificultad para respirar, falta de aire o tos reciente o que empeora.
- Este medicamento puede aumentar las posibilidades de un problema cerebral muy grave que se conoce como meningitis aséptica. Llame a su médico de inmediato si tiene dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, mucho malestar estomacal o vómitos, contractura muscular en el cuello, sarpullido, luces brillantes que molestan la visión, somnolencia o confusión.
- Se han informado arritmias, como taquicardia supraventricular o bradicardia, en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca durante la infusión de inmunoglobulina y después de esta. Si bien aún no se comprende totalmente si la arritmia se relaciona directamente con la infusión de inmunoglobulina, se recomienda el monitoreo cardíaco durante la infusión de IgIV en los pacientes con antecedentes de trastornos cardíacos.

¿Debería saber algo más?

Ficha técnica sobre la terapia sustitutiva de inmunoglobulina humana por vía intravenosa (IgIV)

Es posible que las vacunas no funcionen bien durante los días posteriores a la administración de IgIV debido a que esta puede bloquear el sistema inmune y evitar que responda correctamente a la vacuna. No obstante, es importante recibir ciertas vacunas, ya que le ofrecen mejor protección que si no las recibe. Analice con su médico cuándo es el momento indicado para vacunarse.

Mantenga registros del número de lote y la fecha en la que recibió las infusiones de IgIV. Esto es importante para hacer un seguimiento de qué productos funcionaron mejor en su caso y para realizar las pruebas si piensa que tuvo un efecto secundario relacionado con la IgIV.

Si una marca específica de IgIV está funcionando bien, es más seguro no reemplazarla por una marca diferente.

Notas finales

El objetivo de la terapia de reemplazo de IgIV es brindar defensa contra las infecciones, pero no se pueden evitar todas las infecciones. Debido a las diferentes características clínicas y biológicas observadas en los pacientes con MW, el enfoque del tratamiento contra las infecciones suele personalizarse para cada paciente, y luego se modifica según sea necesario. No todos los pacientes con infecciones y MW son candidatos para recibir IgIV.

Si un paciente tiene niveles bajos de IgG de manera crónica, no significa necesariamente que sea candidato para la terapia de IgIV. En muchos casos, puede continuar llevando una vida por lo demás saludable y no sufrirá de sinusitis crónica, infecciones pulmonares, neumonía, etc. De hecho, muchos pacientes salen adelante sin ningún tratamiento relacionado o con la mera observación atenta del equipo médico y el uso sensato de vacunas y antibióticos cuando es necesario.

En los casos donde persisten las infecciones y los problemas de salud debido a los niveles bajos de inmunoglobulina, se deberá consultar con el equipo médico y evaluar si la terapia de reemplazo de inmunoglobulina es apropiada o no en ese momento.

Ficha técnica sobre la terapia sustitutiva de inmunoglobulina humana por vía intravenosa (IgIV)

NOTA: La información de esta ficha técnica tiene la intención de ser útil y educativa, pero no constituye una aprobación por parte de la IWMF y no pretende reemplazar el consejo profesional de un médico.

La IWMF le agradece al Dr. Jorge J. Castillo, del Dana Farber Cancer Institute, la revisión de esta ficha técnica.

Referencias

Hunter ZR, Manning RJ, Hanzis C y otros. IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica*. 2010; 95(3):470–475.

doi:10.3324/haematol.2009.010348

Sánchez-Ramón S, Dhalla F, Chapel H. Challenges in the Role of Gammaglobulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. *Front Immunol*, 2016; 7:317. Publicado el 22 de agosto de 2016.

doi:10.3389/fimmu.2016.00317

Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev*, marzo de 2007;6(4):257-259.

DOI:10.1016/j.autrev.2006.08.011

Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol* 2018; 9:1299. doi:10.3389/fimmu.2018.01299

www.verywellhealth.com/ivig-therapy-for-lymphoma-patients-4126729

www.primaryimmune.org/treatment-information/immunoglobulin-therapy
cillsociety.org/2016/12/immunoglobulins-and-ivig/

www.uptodate.com/contents/intravenous-immune-globulin-ivig-beyond-the-basics