



informe

Eficacia y seguridad de las inmunoglobulinas en patologías neurológicas y hematológicas

Mejora de la adecuación de la práctica asistencial y clínica (MAPAC)



Introducción

Objetivo

Pregunta de investigación

Criterios para la selección de la evidencia

Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

Resultados de la búsqueda

Revisión de la evidencia

Conclusiones

Recomendaciones y propuesta

Bibliografía

Anexo

2023

Vol. 4

NÚM. 1

Autores:

Leire Leache

Marta Gutiérrez

Luis Carlos Saiz

Juan Erviti

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el tema objeto del informe

7 de febrero de 2023



Eficacia y seguridad de las inmunoglobulinas en patologías neurológicas y hematológicas

GLOSARIO

Ac:	anticuerpos	NIS:	Neuropathy Impairment Scale
AAS:	ácido acetilsalicílico	NMDAR:	N-Methyl-D-Aspartate Receptor
AHA:	Anemia hemolítica autoinmune	NMM:	neuropatía motora multifocal
ANCA:	anticuerpos anticitoplasmáticos	NNTB:	número necesario de pacientes a tratar para obtener un beneficio adicional
CDASI:	Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index	NNTH:	número necesario a tratar para un resultado perjudicial adicional
CMAP:	Compound Muscle Action Potential	NDS:	Neurologic Disability Score
CPK:	creatinfosfoquinasa	NS:	sin diferencias estadísticamente significativas
DE:	desviación estándar	ONLS:	Overall Neuropathy Limitation Scale
DM:	Diferencia media	OR:	odds ratio
EA:	eventos adversos	PIDC:	Polirradioculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica
ECA:	ensayo clínico aleatorizado	PTI:	púrpura trombocitopénica idiopática/inmune
EDSS:	Escala Expandida del Estado de Discapacidad	QMGS:	Quantified Myasthenia Gravis
IC95%:	intervalo de confianza del 95%	QMT:	Quantitative Muscle Testing
HBPM:	heparina de bajo peso molecular	RPT:	recambio plasmático terapéutico
HGO:	Hospital García Orcoyen	RR:	riesgo relativo
HNF:	heparina no fraccionada	S:	diferencias estadísticamente significativas
HRS:	Hospital Reina Sofía	SAC:	Síndrome antifosfolípido catastrófico
HUN:	Hospital Universitario de Navarra	sc:	subcutáneo
IFN:	interferón	SFEMG:	single-fibre electromyography
Ig:	inmunoglobulinas	SGB:	síndrome de Guillain-Barré
INCAT:	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	SMLE:	Síndrome miasténico Lambert-Eaton
IV:	intravenoso	SPR:	Síndrome de la persona rígida
LLC:	leucemia linfocítica crónica		
MAG:	glicoproteína asociada a la mielina		
MG:	Miastenia gravis		
MGADL:	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living		
MM:	mieloma múltiple		
MMF:	micofenolato de mofetilo		
MMS:	Myasthenic Muscle Score		
MMT:	Manual Muscle Test		
MRC:	Medical Research Council		
MVIC:	Maximum Voluntary Isometric Contraction		

1. Introducción

Las inmunoglobulinas (Ig) originalmente se han utilizado en el tratamiento de infecciones y como terapia de sustitución en inmunodeficiencias. Posteriormente, debido a su función inmunomoduladora, su uso se ha extendido al tratamiento de múltiples enfermedades inmunomediadas para las que se dispone de limitadas opciones de tratamiento. Ello llevó a su autorización para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), enfermedad de Kawasaki o el síndrome de Guillain- Barré, entre otros.

Por otro lado, en el momento actual las Ig intravenosas (IV) se emplean en otras múltiples patologías a pesar de no tener una indicación aprobada de uso, habitualmente en situaciones en las que el tratamiento de primera línea no resulta efectivo. Sin embargo, la evidencia disponible sobre la eficacia en estos contextos generalmente es muy limitada. Por otro lado, las dosis necesarias para el tratamiento de mantenimiento, la frecuencia de admi-

nistración, y el efecto de las Ig IV cuando se emplean en combinación con otros tratamientos son cuestiones aún por establecer.

Las Ig IV también se asocian a eventos adversos (EA) que van desde reacciones leves y autolimitadas como cefalea, escalofríos, mialgia, dolor lumbar o reacciones dermatológicas, hasta otras más graves como meningitis aséptica, anafilaxia, necrosis tubular renal o eventos tromboembólicos como ictus, infarto agudo de miocardio o embolismo pulmonar, debido a un incremento de la viscosidad plasmática.

Debido a que las Ig IV son componentes de origen biológico, con una disponibilidad cada vez más limitada, junto con su elevado impacto económico, resulta de especial relevancia analizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de Ig IV en las distintas patologías con el fin de optimizar su empleo en la práctica clínica.

1.1 Consumo e impacto económico de las inmunoglobulinas policlonales en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O)

En los últimos años el consumo de Ig IV ha sufrido una tendencia creciente:

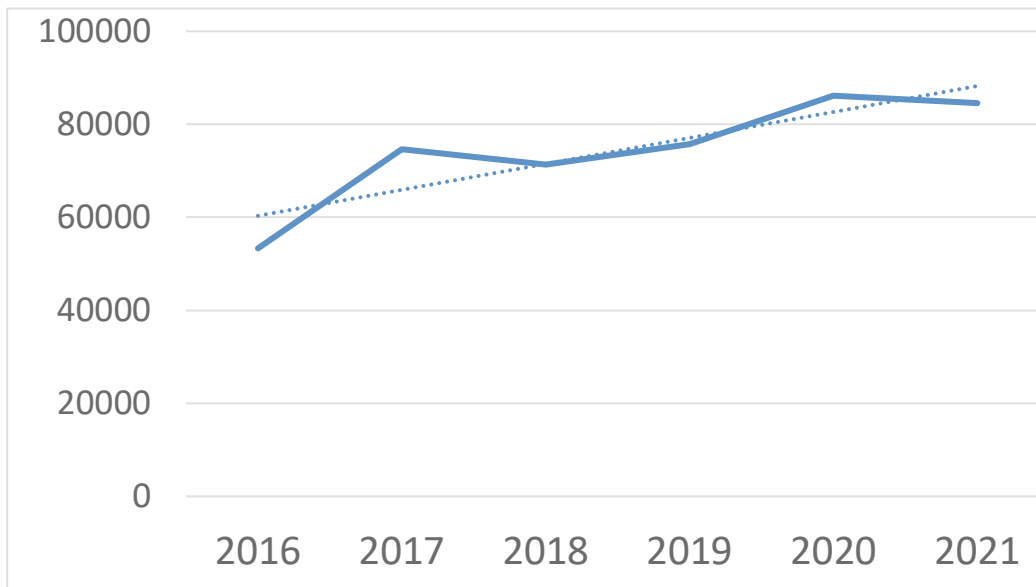


Figura 1. Evolución del consumo de Ig IV en el SNS-O entre 2016-2021 (gramos)

A continuación, se muestra el consumo por centros hospitalarios del SNS-O:

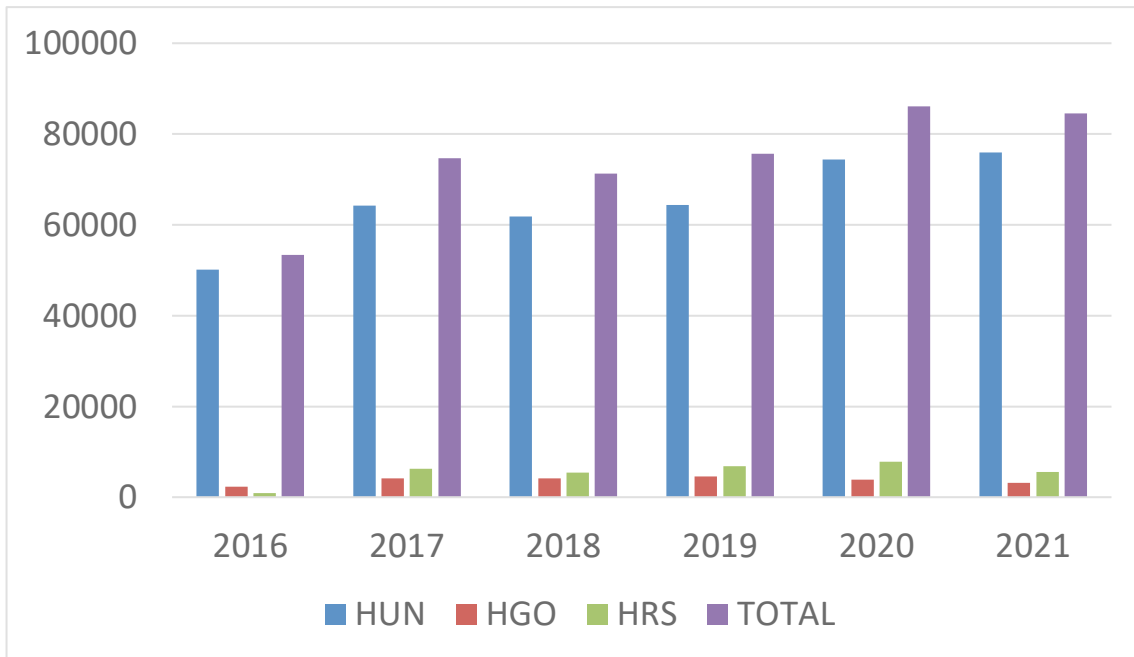


Figura 2. Evolución del consumo de Ig IV por centros hospitalarios del SNS-O entre 2016-2021 (gramos)
HGO: Hospital García Orcoyen; HRS: Hospital Reina Sofía; HUN: Hospital Universitario de Navarra

En la figura siguiente se muestra el consumo de Ig IV por servicios en el Hospital Universitario de Navarra (HUN) entre 2016-2021 (gramos), dado que es el que presenta un mayor consumo de Ig IV:

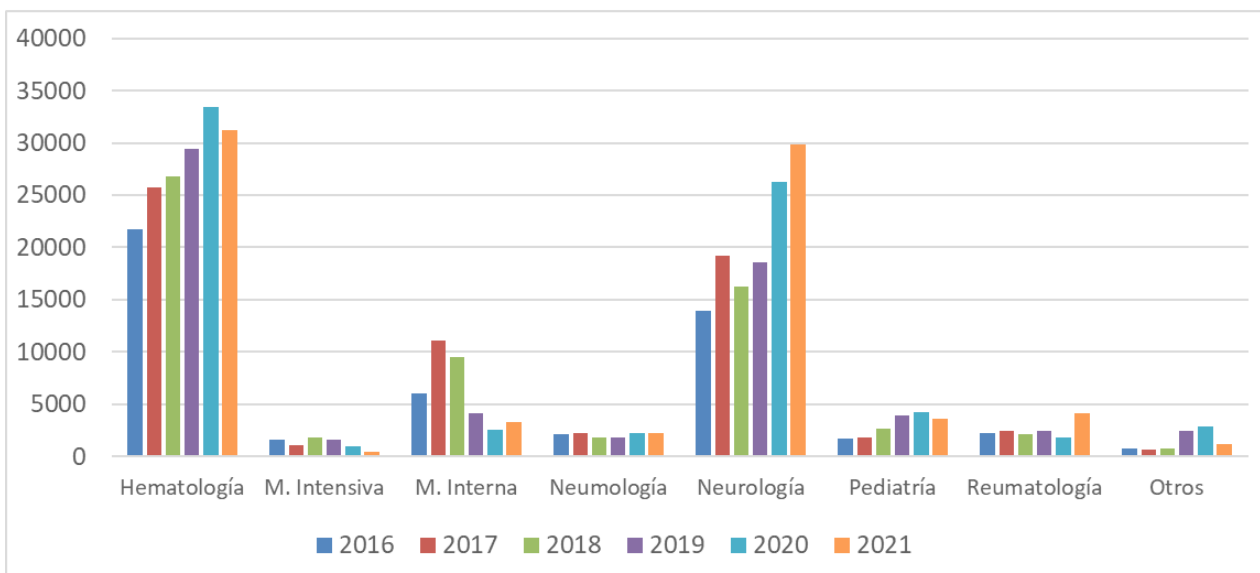


Figura 3. Evolución del consumo de Ig IV por servicios del Hospital Universitario de Navarra (HUN) entre 2016-2021 (gramos)

4. Criterios para la selección de la evidencia

Se realizó una búsqueda de revisiones en las que se analizase la eficacia y/o seguridad del tratamiento con Ig, entre las que se priorizaron especialmente las revisiones sistemáticas de alta calidad y las más recientes.

Cuando no se identificaron revisiones disponibles para la pregunta concreta de investigación, se priorizaron los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y en caso necesario se consideró la inclusión de ensayos cuasi-experimentales y de estudios observacionales analíticos en los que al menos uno de los brazos a comparar incluyese Ig.

También se analizaron revisiones narrativas, documentos de consenso y otros documentos e informes de posicionamiento de organizaciones e instituciones sanitarias.

5. Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

En abril de 2022 se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de revisiones en Epistemonikos combinando los términos “inmunoglobulin” e “immunoglobulins”, y estableciendo el filtro de “systematic review”:

(title:(title:(immunoglobulin OR immunoglobulins) OR abstract:(immunoglobulin OR immunoglobulins))) OR abstract:(title:(immunoglobulin OR immunoglobulins) OR abstract:(immunoglobulin OR immunoglobulins)))

A su vez se llevaron a cabo búsquedas en Pubmed para identificar revisiones y estudios individuales adicionales.

6. Resultados de la búsqueda

A continuación, se muestran los resultados de la búsqueda de revisiones llevada a cabo en Epistemonikos:

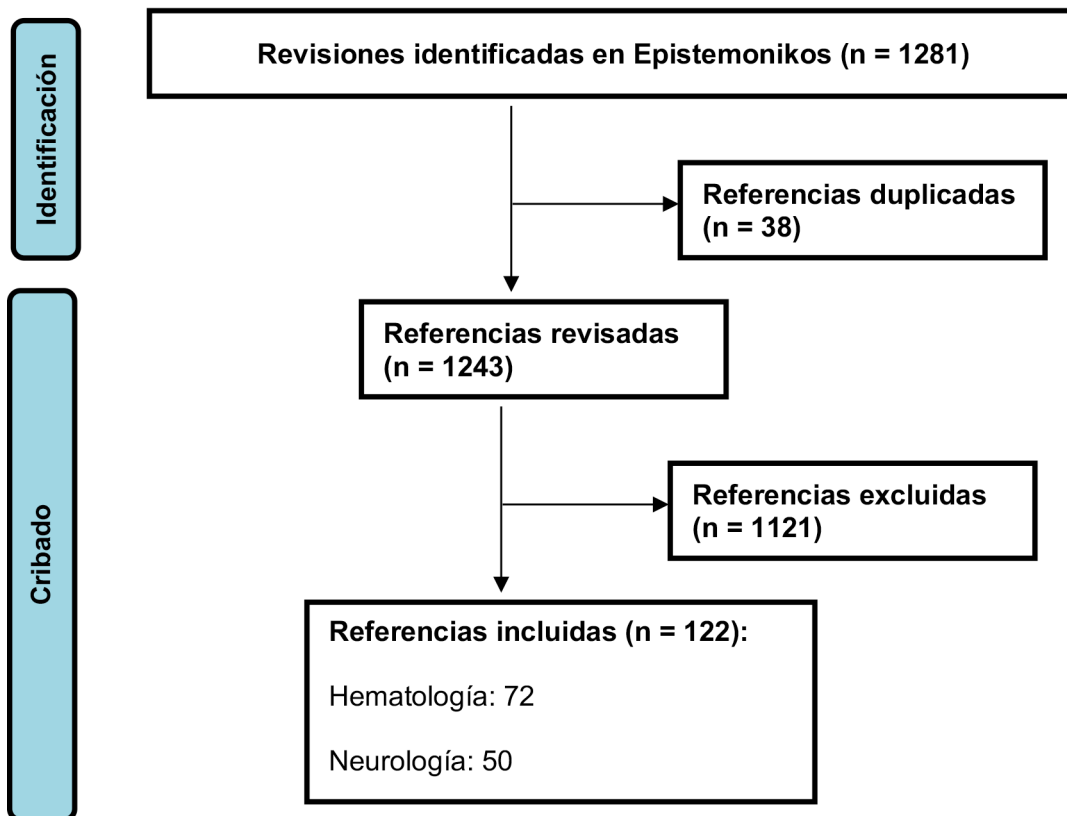


Figura 5. Diagrama de flujo del cribado de la búsqueda de revisiones realizada en Epistemonikos

7. Revisión de la evidencia

7.1 NEUROLOGÍA:

7.1.1 Pacientes con síndrome de Guillain-Barré (SGB):

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una enfermedad que provoca un rápido desarrollo de debilidad y, por lo general, entumecimiento de las extremidades y, en ocasiones, de los músculos faciales, de la deglución y de la respiración. Suele deberse a una inflamación multifocal de las raíces espinales y los nervios periféricos, especialmente de sus vainas de mielina. En los casos graves, los axones también están dañados. La debilidad alcanza su punto álgido en pocos días o hasta cuatro semanas, y la recuperación tarda varias semanas o meses. Muchos pacientes presentan una fatiga persistente. La causa del SGB sigue siendo objeto de investigación, aunque la hipótesis de mayor fuerza es que la enfermedad se debe a una respuesta autoinmune dirigida contra antígenos de los nervios periféricos desencadenada por una infección bacteriana o vírica¹.

Hughes et al. 2014 (Cochrane)¹:

Analizó la evidencia procedente de ECAs y ensayos clínicos cuasi-aleatorizados acerca del efecto de las Ig IV en comparación con no tratamiento, placebo, recambio plasmático terapéutico (RPT), la inmunoadsorción u otros tratamientos inmunomoduladores en niños y adultos con SGB de cualquier grado de severidad. También se incluyeron estudios en los que las Ig IV se añadieron a otro tratamiento. Los hallazgos de la revisión fueron los siguientes:

Ig IV vs recambio plasmático (RPT):

A continuación, se muestran los resultados para la comparación entre Ig IV y el RPT:

Tabla 2. Resultados para la comparación de Ig IV vs RPT:

Variable	Riesgo con RPT	Riesgo con Ig IV	Diferencia Ig IV vs RPT	Nº participantes (estudios)	Calidad de evidencia (GRADE)	Comentarios
Cambio medio en el grado de discapacidad tras 4 semanas	-0,86	-0,02 (- 0,25 a 0,2)	-	536 (5 estudios)	Moderada	La escala de discapacidad oscila de 0 normal a 6 muerte. La mejora se registra como cambio negativo.
Mejoría de ≥1 grado de discapacidad tras 4 semanas	562 de 1000	607 de 1000 (528 a 691)	RR 1,08 IC95% 0,94- 1,23	567 (6 estudios)	Moderada	NS

Ig IV vs placebo o no tratamiento:

Se identificaron 3 ensayos que comparaban las Ig IV con tratamiento de soporte, todos ellos en niños. Uno de ellos comparó las Ig IV con tratamiento de soporte en una muestra limitada (18 pacientes) y no se empleó la escala del grado de discapacidad, por lo que no es posible obtener conclusiones de dicho estudio².

En otro ECA se aleatorizó a los niños en 3 brazos: **dexametasona, dexametasona + Ig IV, dexametasona + RPT**. El tiempo medio hasta la recuperación completa de nervios craneales y respiratorios y de 2 grados de mejoría en la fuerza muscular fue significativamente superior con dexametasona sola en comparación con los que adicionalmente recibieron Ig IV o RPT (24,8 (desviación estándar (DE) 12,5) días con dexametasona; 17,1 (DE 6,1) días con dexametasona + Ig IV; 22,9 (DE 6,7) días con dexametasona + RPT)³.

El tercero fue un ECA abierto que comparó **Ig IV a dosis de 1 g/kg** (la mitad de la dosis habitual) durante 2 días **frente a no tratamiento** en niños levemente afectados que podían deambular sin ayuda⁴. En el grupo tratado con Ig IV se alcanzó la mejoría de síntomas antes (Ig IV: 4,5 días IC95% 2-14 vs sin tratamiento: 30 días IC95% 6-83; p=0,001). La mediana del tiempo hasta la mejoría de la discapacidad de grado 8 fue significativamente inferior con Ig IV (Ig IV: 8 días IC95% 2-105 vs sin tratamiento: 32 días IC95% 6-83; p=0,046). La mediana del grado de discapacidad tras 4 semanas fue de 1 día IC95% 0-3 con Ig IV vs 2 días IC95% 1-5 sin tratamiento (p=0,025). Tres pacientes tratados con Ig IV sufrieron EA menores.



Variable	Riesgo con RPT	Riesgo con Ig IV	Diferencia Ig IV vs RPT	Nº participantes (estudios)	Calidad de evidencia (GRADE)	Comentarios
Cambio en el grado de discapacidad tras 4 semanas en pacientes con ventilación	-	-	DM 1,38 IC95% 0,69- 2,07	27 (1 estudio)	-	NS
Recaída o fluctuación relacionada con el tratamiento	60 de 1000	53 de 1000	RR 0,89 IC95% 0,42- 1,89	445 (3 estudios)	Baja	NS
Mortalidad	-	-	RR 0,78 IC95% 0,31- 1,95	623 (7 estudios)	-	-
Muerte o discapacidad tras 12 meses (48 semanas)	167 de 1000	163 de 1000 (92 a 287)	RR 0,98 IC95% 0,55- 1,72	243 (1 estudio)	Baja	NS
Discontinuación de tratamiento	128 de 1000	18 de 1000 (6 a 46)	RR 0,14 IC95% 0,05- 0,36	498 (4 estudios)	Alta	Mayor probabilidad de completar el tratamiento con Ig IV que con RPT
Eventos adversos atribuibles al tratamiento	151 de 1000	127 de 1000 (82 a 196)	RR 0,84 IC95% 0,54- 1,3	388 (4 estudios)	Moderada	NS
Complicaciones múltiples	-	-	RR 0,31 IC95% 0,12- 0,80	147 (1 estudio)	-	S a favor de Ig IV

DM: diferencia media; IC95%: intervalo de confianza del 95%; Ig IV: inmunoglobulinas intravenosas; NS: sin diferencias estadísticamente significativas; RPT: recambio plasmático; RR: riesgo relativo; S: diferencias estadísticamente significativas

Tiempo desde la aleatorización hasta la recuperación de la marcha sin ayuda:

En uno de los dos ECA que proporcionaron datos acerca de esta variable, la mediana del tiempo fue similar con Ig IV y RPT (Ig IV: 51 días IC95% 39-74 vs RPT: 49 días IC95% 29- 68)⁵. En el otro ensayo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la mediana del tiempo hasta la recuperación de la marcha sin ayuda (Ig IV: 55 días IC95% 30-70 vs RPT: 69 días IC95% 55-97; p=0,07)⁶.

Tiempo desde la aleatorización hasta la discontinuación de la ventilación (para los pacientes con ventilación):

En uno de los ECA la mediana del tiempo hasta la discontinuación de la ventilación fue de 27 días (IC95% 13-97) en el grupo de Ig IV vs 34 días (IC95% 12-97) en el grupo de RPT⁶.

En otro ECA la mediana del tiempo fue de 26 días (IC95% 18,4-38,2) en el grupo de Ig IV vs 29 días (IC95% 19,1-45,9) en el grupo de RPT⁵.

Otro ECA adicional proporcionó datos para esta variable⁷, pero sólo tres participantes de cada grupo recibían ventilación (6, 30 y 64 días con ventilación en el grupo de RPT y 9, 34 y 142 días con ventilación en el grupo de Ig IV), por lo que no es posible extraer conclusiones firmes.

RPT seguido de Ig IV vs RPT:

Únicamente se identificó un estudio que analizase dicha comparación⁵.

Tabla 3. Resultados para la comparación de RPT seguido de Ig IV vs RPT:

Variable	Diferencia	Nº participantes (estudios)	Comentarios
Cambio en el grado de discapacidad tras 4 semanas	DM -0,20 IC95% -0,54 a 0,14	249 (1 estudio)	NS
Mejoría de ≥1 grado de discapacidad tras 4 semanas	OR 1,12 IC95% 0,68 a 1,86	248 (1 estudio)	NS
Recaída o fluctuación relacionada con el tratamiento	RR 1,22 IC95% 0,47 a 3,16	249 (1 estudio)	NS
Tiempo desde la aleatorización hasta la recuperación de la marcha sin ayuda	Mediana con RPT+Ig IV: 40 días IC95% 19-137 vs con RPT: 49 días IC95% 19-148	248 (1 estudio)	NS
Tiempo desde la aleatorización hasta la discontinuación de la ventilación (para los pacientes con ventilación)	Con RPT+ Ig IV: 18 días IC95% 10-56 vs con RPT: 29 días IC95% 14-57	248 (1 estudio)	NS
Mortalidad	RR 1,51 IC95% 0,51 a 4,50	249 (1 estudio)	NS
Muerte o discapacidad tras 12 meses	RR 0,84 IC95% 0,46 a 1,53	236 (1 estudio)	NS

DM: diferencia media; IC95%: intervalo de confianza del 95%; Ig IV: inmunoglobulinas intravenosas; NS: sin diferencias estadísticamente significativas; OR: odds ratio; RPT: recambio plasmático; RR: riesgo relativo



Participantes con eventos adversos (EA):

En el grupo de tratamiento combinado con RPT + Ig IV, 6 de 128 (4,7%) participantes tuvieron complicaciones atribuidas al RPT y 9 (7,0%) tuvieron complicaciones atribuidas a Ig IV. En el grupo con RPT, 8 de 121 (6,6%) participantes presentaron complicaciones atribuidas al RPT.

Ig IV vs inmunoadsorción:

El único ensayo que analizó esta comparación incluyó a 25 participantes tratados con Ig IV y 23 tratados con inmunoadsorción⁷. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el número de participantes que mejoraron 1 grado de discapacidad a las 4 semanas o a los 12 meses. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la magnitud del cambio de grado observado. No hubo ninguna muerte en el grupo de Ig IV y se registró una muerte por embolia pulmonar en el grupo de inmunoadsorción.

Inmunoadsorción+Ig IV vs inmunoadsorción:

Únicamente se identificó un estudio que analizó dicha comparación, que incluyó 34 participantes⁸.

Mejoría en el grado de discapacidad 4 semanas tras la aleatorización:

Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría en el grado de discapacidad 4 semanas tras la aleatorización a favor de la combinación inmunoadsorción + Ig IV [diferencia media (DM) -1,1 IC95% -1,88 a -0,32].

Grado de discapacidad tras 12 meses:

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el grado de discapacidad tras 12 meses (media con inmunoadsorción seguido de Ig IV: 0,4 DE 0,6 vs con inmunoadsorción: 0,5 DE 0,52).

Mortalidad:

No se registraron muertes en ninguno de los grupos.

Eventos adversos (EA):

En el grupo de tratamiento combinado hubo una reacción alérgica en 1 participante, hipotensión en 4 y coagulopatía en 5 de los 21 participantes. Tres participantes desarrollaron neumonía y 2 desarrollaron infecciones del tracto urinario.

En los 13 participantes tratados con inmunoadsorción, hubo reacciones alérgicas en 3, hipotensión en 2, desequilibrio electrolítico en 1 e infarto cerebral en 1 paciente. Además, 3 desarrollaron neumonía y 1 desarrolló una infección gastrointestinal.

Dosis bajas de Ig IV (1,2 g/kg) vs dosis altas (2,4 g/kg):

Un ensayo comparó 3 días de Ig IV 0,4 g/kg (1,2 g/kg en total) versus 6 días de Ig IV 0,4 g/kg (2,4 g/kg en total) en 39 participantes con SGB grave y contraindicaciones para el RPT⁹.

Cambio en el grado de discapacidad 4 semanas tras la aleatorización:

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio en el grado de discapacidad entre ambos grupos (DM con Ig IV 1,2 g/kg vs 2,4 g/kg: 0,5 IC95% -0,26 a 1,26).

Tiempo hasta caminar con ayuda:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta caminar con ayuda entre ambos grupos (mediana con dosis altas: 84 días rango 23-121 vs con dosis bajas: 131 rango 51-210 días; p = 0,08).

Otras variables:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la ventilación, acontecimientos adversos o la mortalidad (2 de 18 (11,1%) muertes en el grupo de dosis bajas vs 4 de 21 (19,0%) muertes en el grupo de dosis altas) entre ambos grupos.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con recuperación total de la fuerza (RR 1,72 IC95% 0,85-3,47).

IV 1 g/kg durante 2 días vs 0,4 g/kg durante 5 días:

Un ECA abierto que incluyó 51 niños empleó la dosis total estándar de 2,0 g/kg en ambos brazos del ensayo, pero comparando la administración de 1,0 g/kg diario durante 2 días vs el régimen estándar de 0,4 g/kg diarios durante 5 días⁴.

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio en el grado de discapacidad entre ambos grupos (DM 0,27 IC95% -0,40 a 0,94). La mediana del grado de discapacidad tras 4 semanas fue de 3 (0-5 días) con el régimen de 2 días vs 2 (0-6) con el régimen de 5 días.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la recuperación de la marcha sin ayuda (mediana de 19 días con la pauta de 2 días vs 13 días con la pauta de 5 días; p=0,94). El tiempo hasta la mejoría de 1 grado en la discapacidad en una versión ampliada de la escala de discapacidad fue de 5 días en ambos grupos. Las recaídas tempranas fueron significativamente más frecuentes con el régimen de 2 días [5/23 (21,7%) vs 0/23 (0%) con el régimen de 5 días; p=0,049].

Posteriormente a la revisión Cochrane publicada en 2014¹ se han publicado dos estudios que analizan el efecto de las Ig IV en pacientes con SGB^{10,11}.

Estudio Charra et al. 2014¹⁰:

El primero es un estudio prospectivo no aleatorizado que compara la eficacia de las **Ig IV (0,4 g/kg/día durante 5 días) versus RPT** (4 recambios plasmáticos durante 10-14 días) en el tratamiento de adultos con SGB y **ventilación mecánica** hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos. Se incluyeron 41 pacientes (21 pacientes en el grupo con Ig IV y 20 en el grupo de RPT). La edad media de los pacientes era de 37,4±9,2 años. Un 80,5% de los participantes presentaba polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. La duración de la estancia en Unidades de Cuidados Intensivos (38,2±7,6 días con Ig IV vs 52,4±5,3 con RPT), el tiempo hasta la discontinuación de la ventilación mecánica (18,72 días con Ig IV vs 38,52 días con RPT) y el tiempo hasta el inicio de la recuperación de la motilidad (10,43 días con Ig IV vs 18,74 días con RPT) fueron significativamente inferiores en los pacientes tratados con Ig IV.

Estudio Walgaard et al. 2021¹¹:

El otro es un ECA doble ciego y controlado con placebo que analiza la eficacia y seguridad de una **segunda administración de Ig IV** en pacientes ≥12 años con SGB con mal pronóstico hospitalizados. Tras recibir un primer ciclo de tratamiento con Ig IV 2 g/kg durante 5 días, los pacientes se aleatorizaron 7-9 días tras el primer día del primer ciclo de tratamiento a recibir un segundo ciclo con Ig IV 2 g/kg durante 5 días o placebo. Se incluyeron 93 pacientes (49 en el brazo con un segundo ciclo de Ig IV y 44 con placebo). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en la mejoría de la puntuación de discapacidad tras 4 semanas (OR ajustado 1,4 IC95% 0,6- 3,3). Tampoco se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de discapacidad tras 8, 12 o 26 semanas, en la mejoría de ≥1 punto en la puntuación de discapacidad, en la puntuación en la escala global de limitaciones neuropáticas, ni en las fluctuaciones relacionadas con el tratamiento. Los pacientes que recibieron un segundo ciclo con Ig IV sufrieron más EA graves durante el estudio (51% vs 23% excluyendo los fallecimientos; OR 3,54 IC95% 1,44-8,72). Cuatro pacientes del grupo de intervención fallecieron (13-24 semanas tras la aleatorización).

Resumen de la evidencia en SGB:

- **Ig IV±trat soporte vs trat soporte en niños:** la combinación dexametasona + Ig IV y dexametasona + RPT fueron significativamente superiores a dexametasona en monoterapia
- **Ig IV vs no tratamiento en niños levemente afectados:** los resultados fueron favorables al tratamiento con Ig IV
- **Ig IV vs RPT:** no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio en el grado de discapacidad, recaídas, tiempo hasta la recuperación de la marcha ni en la mortalidad. La incidencia de complicaciones múltiples fue inferior con Ig IV.
- **RPT seguido de Ig IV vs RPT:** no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio en el grado de discapacidad, recaídas, recuperación de la marcha ni en la mortalidad.
- **Ig IV vs inmunoadsorción:** no hubo diferencias en el cambio en el grado de discapacidad
- **Ig IV + inmunoadsorción vs inmunoadsorción:** no hubo diferencias en el grado de discapacidad tras 12 meses ni en la mortalidad
- **Dosis bajas de Ig IV (1,2 g/kg) vs altas dosis (2,4 g/kg) en SGB grave:** no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio en el grado de discapacidad, tiempo hasta caminar con ayuda, eventos adversos o mortalidad.
- **IV 1 g/kg durante 2 días vs 0,4 g/kg durante 5 días en niños:** no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio en el grado de discapacidad ni en el tiempo hasta la recuperación de la marcha sin ayuda. Las recaídas tempranas fueron significativamente más frecuentes con el régimen de 2 días
- **Administración de un segundo ciclo de Ig IV:** no se identificó beneficio con la administración de un segundo ciclo de Ig IV, y sí un incremento de los eventos adversos graves

7.1.2 Pacientes con miopatías inflamatorias:

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes adquiridas del músculo esquelético. En base a las características clínicas e histopatológicas se diferencian 3 patologías distintas: miositis por cuerpos de inclusión, dermatomiositis y polimiositis¹².

Las miopatías inflamatorias se caracterizan por debilidad muscular y habitualmente simétrica que se desarrolla de manera subaguda y ocasionalmente de manera insidiosa, como en el caso de la miositis por cuerpos de inclusión¹³.

Se han identificado 8 estudios que analizan la eficacia y seguridad del tratamiento con inmunoglobulinas en el tratamiento de pacientes con miopatías. En concreto, 3 de ellos incluyen pacientes con miositis por inclusión¹⁴⁻¹⁶, 4 con dermatomiositis¹⁷⁻²⁰, y el restante incluye pacientes con polimiositis o dermatomiositis²¹. Seis de ellos son ECA, doble ciego; otro tiene un diseño observacional prospectivo, y el restante retrospectivo.

Miositis por cuerpos de inclusión:

La miositis por cuerpos de inclusión esporádica es la miopatía inflamatoria más frecuente en pacientes de edad avanzada. Se caracteriza por una debilidad lenta, crónica, progresiva e indolora, con una distribución asimétrica, y que a menudo afecta a músculos distales con atrofia. Presenta una respuesta limitada o ausencia de respuesta a tratamientos inmunoterápicos¹².

Estudio Dalakas MC et al. 1997¹⁴:

Se trata de un ECA que compara la administración de Ig IV 2 g/kg mensual durante 3 meses frente a placebo en 19 pacientes con miositis por cuerpos de inclusión con una media de edad de 61,2 años (rango: 42-74). Tras el primer periodo de 3 meses se contemplaba la posibilidad de cruzamiento durante otros 3 meses tras un periodo de lavado.



No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en el cambio de la fuerza muscular medida a través de la escala modificada *Medical Research Council* (MRC) y a través del método *Maximum Voluntary Isometric Contraction* (MVIC). En el análisis post-hoc miembro por miembro, en ninguno de los músculos de las extremidades inferiores se alcanzó una mejoría superior a 3 puntos en la escala modificada MRC durante el tratamiento con placebo, mientras que durante el tratamiento con Ig IV en un 39% de las extremidades inferiores evaluadas se alcanzó una mejoría superior a 3 puntos ($p < 0,05$). Sin embargo, durante el tratamiento con Ig IV, en un 28% de las extremidades inferiores se identificó un empeoramiento de 3 puntos. Esto indica que en las mismas extremidades algunos músculos tienen el potencial de mejorar, mientras que otros pueden continuar empeorando. Además, los autores indican que la significación a nivel funcional de una ganancia o pérdida de 3 puntos por miembro es incierta, dado que dicho corte ha sido establecido de manera artificial. Las Ig IV se asociaron a una mejoría funcional relevante (> 10 puntos en MRC) en 6 de los 19 pacientes (28%).

Estudio Dalakas MC et al. 2001¹⁵:

Se trata de un ECA que compara la administración de **Ig IV 2 g/kg** día mensual durante 3 meses **+ prednisona** altas dosis **versus placebo + prednisona** altas dosis en 36 pacientes con miositis por inclusión esporádica con una edad media de 68 años.

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el cambio en la fuerza muscular en el segundo, tercer o cuarto mes tras el tratamiento respecto al basal evaluado a través de la escala MCR y Quantitative Muscle Testing (QMT). No se identificaron EA graves en los pacientes tratados con Ig IV. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio en la puntuación de síntomas musculares a favor del tratamiento con Ig IV.

Estudio Walter et al. 2000¹⁶:

Se trata de un ECA que comparó la administración de **Ig IV 2 g/kg** (días 2-5) mensual durante 6 meses **versus placebo** en 22 pacientes con miositis por inclusión esporádica con una edad media de 59 ± 14 años. Tras el primer periodo de 6 meses, hubo un cruzamiento de tratamientos durante otros 6 meses adicionales.

Con ambos tratamientos se observó un aumento de la fuerza muscular a los 12 meses respecto a la situación basal medido a través de la escala MRC, sin observarse diferencias significativas entre ambos tratamientos. En ambos grupos se observó una leve mejoría en el tiempo de estiramiento del brazo, aunque los cambios no fueron estadísticamente significativos. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en el cambio en la actividad espontánea. No se registraron EA graves durante el ensayo.

Dermatomiositis o polimiositis:

La dermatomiositis se manifiesta con alteraciones cutáneas como la decoloración azul-púrpura de la cara y pápulas de Gottron (placas eritematosas escamosas que aparecen sobre prominencias óseas). El estándar de tratamiento son los corticoides y los inmunosupresores como la azatioprina o el metotrexato¹².

La polimiositis es el tipo de miopatía inflamatoria menos frecuente. Presenta un curso subagudo y afecta a los músculos proximales en adultos.

Tanto en la dermatomiositis como en la polimiositis, las Ig IV se emplean generalmente como tratamiento de segunda línea cuando otros inmunosupresores como los corticoides, azatioprina, y metotrexato no son efectivos o están contraindicados¹².

Estudio Dalakas 1993²⁰:

Se trata de un ECA que compara la administración de **Ig IV 2 g/kg** mensual durante 3 meses **versus placebo** en 15 pacientes con dermatomiositis resistente y una edad media de 36 años. Tras el primer periodo de 3 meses existía la posibilidad de cruzamiento durante otros 3 meses adicionales.

Los pacientes asignados al brazo de Ig IV presentaron una mejoría estadísticamente significativa en la fuerza muscular (puntuación MRC: pretratamiento: $76,6 \pm 5,7$; postratamiento: $84,6 \pm 4,6$) y en los síntomas neuromusculares (puntuación pretratamiento: $44,1 \pm 8,2$; postratamiento: $51,4 \pm 6,08$) tras el tratamiento, mientras que los pacientes aleatorizados al grupo placebo no presentaron diferencias estadísticamente significativas tras el tratamiento respecto al nivel basal (puntuación MRC pretratamiento $78,6 \pm 6,3$; postratamiento: $78,6 \pm 8,2$; puntuación síntomas: pretratamiento $45,9 \pm 9,0$; postratamiento: $45,7 \pm 11,3$). Cuatro pacientes que recibieron inicialmente Ig IV fueron tratados posteriormente con placebo, presentando un empeoramiento o manteniéndose sin cambios tras el cruzamiento. Los cuatro pacientes restantes que recibieron Ig IV durante 3 meses sin tratamiento posterior y que habían presentado una mejoría mayor con Ig IV, empeoraron en el periodo sin tratamiento y volvieron a su situación basal. Cuatro pacientes que recibieron inicialmente placebo fueron tratados posteriormente con Ig IV, presentando una mejoría tras el cruzamiento (puntuación MRC: previo a Ig IV: $73,6 \pm 5,8$; tras Ig IV: $82,5 \pm 6,0$; puntuación síntomas neuromusculares: previo a Ig IV: $38,2 \pm 8,8$; tras Ig IV: $49,0 \pm 11,0$).

De forma global, de los 12 pacientes tratados con Ig IV, 9 (75%) tuvieron una mejoría mayor, 2 pacientes (16,7%) tuvieron una mejoría leve, y el paciente restante (8,3%) no presentó cambios. De los 11 pacientes que recibieron placebo, 3 (27,3%) presentaron una mejoría leve, 3 (27,3%) no presentaron cambios, y 5 (45,5%) tuvieron un empeoramiento.

Estudio Aggarwal R, et al. 2020¹⁸:

Se trata de un ECA que compara la administración de **Ig IV 2 g/kg** cada 4 semanas **versus placebo** en 95 pacientes con dermatomiositis y una edad media de 53 años. Se contemplaba la posibilidad de cruzamiento si los pacientes presentaban empeoramiento entre la semana 8-16. También se estableció un periodo de extensión abierto con Ig IV 2 g/kg cada 4 semanas durante 24 semanas (semanas 16-40).

En la semana 16, la proporción de pacientes respondedores fue significativamente superior en los participantes aleatorizados a Ig IV (78,7% vs 43,8%). Tres (6,3%) de los participantes aleatorizados al grupo placebo empeoraron, mientras que ningún participante del grupo Ig IV empeoró antes de la semana 16. El tiempo hasta la respuesta fue significativamente inferior en los tratados con Ig IV (mediana 35 días con Ig IV vs 115 días con placebo). La puntuación en cuanto a la mejoría (*Total Improvement Score*) en la semana 16 fue significativamente superior con Ig IV (media 48,4; DE: 24,4 con Ig IV vs media 21,6; DE: 20,2 con placebo). La proporción de respondedores al final de periodo de extensión (semana 16-40) fue similar en ambos grupos, indicando que los participantes aleatorizados a placebo en el primer periodo mejoraron tras el inicio de Ig IV en el periodo de extensión.

Estudio Tian J, et al. 2008²²:

Se trata de un ECA en el que se aleatorizaron 60 pacientes con dermatomiositis a recibir **prednisona sola** (n=30 pacientes; dosis inicial de prednisona 1 mg/kg/día, y posterior reducción según la actividad de la enfermedad) o tratamiento combinado con **prednisona + Ig IV** (n=30 pacientes; misma dosis de prednisona + Ig IV 0,4 g/kg/mes durante 3 meses). Al final del tercer mes, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento combinado en el tiempo hasta la recuperación de la fuerza muscular, remisión de la miastenia y la mialgia (a través de escala EVA), y en la tasa de reducción de creatinfosfoquinasa (CPK) y de la dosis de prednisona. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la mejoría del rash, fuerza muscular, ni en los EA.

Estudio Kampylafka El, et al. 2012¹⁷:

Se trata de un estudio retrospectivo que comparó la administración de **Ig IV** (2 g/kg durante 2 días al menos 4 dosis) **asociado a tratamiento convencional** frente al tratamiento **convencional sin Ig IV** en 42 pacientes con dermatomiositis y una edad media de 43±19 años. El tratamiento convencional se consideró como la administración de corticoides, metotrexato, azatioprina, o hidroxiquina. Los pacientes recibieron de mediana 6 dosis de Ig IV (rango: 4-18).

Seis meses después del inicio, 91,7% de los pacientes tratados con Ig IV vs 55,6% de los pacientes sin Ig IV presentaron remisión de la enfermedad muscular (p=0,007). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el porcentaje con remisión com-

pleta (50% con Ig IV vs 33,3% sin Ig IV) ni en la remisión de la afectación cutánea (54,2% con Ig IV vs 44,4% sin Ig IV). Un 54,2% de los pacientes tratados con Ig IV recayeron a lo largo de un periodo de seguimiento de 4 años, y el tiempo medio sin recaídas fue de 38,5±34,3 meses.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de la afectación muscular (puntuación MRC post: 9,54±1,02; pre: 6,71±1,6) y cutánea (*Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index, CDASI*) (post: 2,96±3,64; pre: 7,46±6,26) tras 6 meses de tratamiento con Ig IV. Al comparar los resultados de los pacientes que recibieron ≤6 dosis vs >6 dosis de Ig IV, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes que presentó remisión ni en el número de pacientes que presentaron recaídas a los 38 meses de seguimiento. Sin embargo, el número de recaídas musculares durante el periodo de 35 meses fue significativamente inferior en los pacientes que recibieron >6 dosis respecto a los que recibieron ≤6 dosis.

Estudio Liu K, et al. 2021¹⁹:

Se trata de un estudio observacional prospectivo que comparó la administración de a) **metotrexato+prednisona**; b) **metotrexato+prednisona+metilprednisolona IV**; c) **metotrexato+prednisona+metilprednisolona IV+ Ig IV** en 39 pacientes con dermatomiositis juvenil moderada de nuevo diagnóstico.

Los participantes de los 3 brazos presentaron una mejoría de la enfermedad. De los 36 participantes que permanecieron en el estudio a los 6 meses, 16 (44,4%) alcanzaron una mejoría moderada a los 6 meses (46% para el grupo tratado con metotrexato+prednisona; 47% para el grupo tratado con metotrexato+prednisona+metilprednisolona IV; 38% para los tratados con metotrexato+prednisona+metilprednisolona IV+Ig IV). Tras corregir los resultados por los factores de confusión, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento en el porcentaje de pacientes con mejoría moderada. No se registraron EA graves en ninguno de los 39 participantes incluidos en el estudio.

Estudio Miyasaka N, et al. 2012²¹:

Se trata de un ECA que compara la administración de **Ig IV 0,4 g/kg/día** durante 5 días frente a **placebo** en 26 pacientes con polimiositis o dermatomiositis resistente a corticoides y una edad media de 49,3±12,4 años.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Ig IV y placebo en el cambio en la fuerza muscular medida a través de la puntuación MMT (*Manual muscle test*), ni en la puntuación sobre las actividades de la vida diaria. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en el porcentaje de pacientes que presentaron mejoría en la puntuación MMT ni tampoco en el tiempo hasta la mejoría de ≥5 puntos en MMT. La duración de la estancia hospitalaria fue inferior en los pacientes tratados con Ig IV (11,5 días con Ig IV vs 41,5 días con placebo). En total se registraron 4 EA graves en 3 participantes (un caso de infarto cerebral en



participante tratado con Ig IV; una reducción de la fuerza muscular e incremento de los niveles de CK en un participante tratado con Ig IV; y una angina de Prinzmetal en un participante del grupo placebo).

Resumen de la evidencia en miopatías inflamatorias:

Miositis por inclusión:

- **Ig IV ±corticoide vs corticoide:** no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio en la fuerza muscular

Dermatomiositis:

- **Ig IV vs placebo:** se identificaron diferencias estadísticamente significativas en eficacia a favor de Ig IV
- **Ig IV+corticoide vs corticoide:** se identificaron diferencias estadísticamente significativas en eficacia a favor de Ig IV+corticoide
- **Ig IV + tratamiento convencional (corticoide, MTX, azatioprina, hidroxicloroquina) vs trat convencional:** a los 6 meses se identificaron diferencias estadísticamente significativas a favor de Ig IV+tratamiento convencional en la remisión de la enfermedad muscular, pero no en la remisión completa ni en la remisión de la afectación cutánea

Dermatomiositis juvenil moderada:

- **Ig IV + MTX+corticoide oral±corticoide IV vs MTX±corticoide oral±corticoide IV:** no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de la enfermedad

Polimiositis resistente:

- **Ig IV vs placebo:** no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio en la fuerza muscular ni en la funcionalidad. La duración de la estancia hospitalaria fue favorable al tratamiento con Ig IV

7.1.3 Pacientes con encefalitis autoinmune, síndromes paraneoplásicos:

La encefalitis autoinmune comprende un grupo de alteraciones inflamatorias inmunomediadas y no infecciosas del parénquima cerebral que a menudo afectan la materia gris cortical o profunda, con o sin afectación de la materia blanca, las meninges o la médula espinal. La descripción original de la encefalitis autoinmune se basa en síndromes paraneoplásicos relacionados con autoanticuerpos contra antígenos intracelulares onconeuronales²³.

Se identificaron 5 revisiones sistemáticas, de las cuales 3 fueron excluidas debido a que se centraban en estudios en encefalitis de etiología infecciosa. Las 2 revisiones restantes^{24,25}, aunque estaban centradas en encefalitis autoinmune, únicamente hacían referencia a series de casos de pequeño tamaño muestral.

Documento Autoimmune Encephalitis Alliance Clinician Network 2021²³:

Se dispone de una revisión narrativa llevada a cabo por la *Autoimmune Encephalitis Alliance Clinician Network* y publicada en 2021²³ que revisó la evidencia sobre el diagnóstico y el manejo de la encefalitis autoinmune, que se combinó con una encuesta realizada a profesionales especializados para las cuestiones no resueltas a través de la evidencia publicada.

Se pone de manifiesto que no se dispone de ensayos clínicos robustos que comparen entre sí las diferentes modalidades de inmunoterapia para situaciones agudas.

Tratamiento de primera línea²³:

Se considera que el tratamiento empírico con **metilprednisolona IV** a dosis de 1 g/día durante 3-7 días es una estrategia razonable para conseguir un efecto inmunosupresor y antiinflamatorio inicial en pacientes con encefalitis autoinmune.

Los pacientes con sospecha o constancia de encefalitis aguda paraneoplásica asociada a anticuerpos onconeuronales clásicos presentan una inflamación mediada principalmente por células T, por lo que los corticosteroides, teóricamente, son una opción preferible a las Ig IV o el RPT para la inmunosupresión. Sin embargo, las afecciones paraneoplásicas asociadas a anticuerpos onconeuronales clásicos suelen ser resistentes a la inmunosupresión y tienden a responder mejor a la terapia anticancerosa.

Las **Ig IV** a dosis de 2 g/kg durante 2-5 días son una opción adecuada para conseguir una inmunomodulación rápida cuando los corticoides están contraindicados o cuando el cuadro clínico es sugestivo o está relacionado con una enfermedad mediada por anticuerpos. Una desventaja de las Ig IV es su asociación con un mayor riesgo de trombosis, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con encefalitis autoinmune paraneoplásica o con factores de riesgo de trombosis. Por otro lado, la etiología de la encefalitis autoinmune paraneoplásica asociada a anticuerpos contra antígenos intracelulares parece estar mediada por células y no por anticuerpos, por lo que el uso de Ig IV en este contexto es potencialmente ineficaz.

El **RPT** (5-10 sesiones en días alternos) es una opción eficaz para inmunomodulación aguda cuando los corticosteroides están contraindicados o son ineficaces. El RPT puede ser especialmente eficaz en los casos de encefalitis autoinmune con desmielinización central asociada o trastorno del espectro de la neuromielitis óptica coexistente. Proporciona una inmunomodulación potencialmente más rápida en pacientes con presentaciones graves o fulminantes. El RPT, al contrario que las Ig IV, no aumenta el riesgo de tromboembolismo, excepto la trombosis relacionada con la vía. Las principales limitaciones son el riesgo de hemorragia, los cambios de volumen (que pueden ser problemáticos en pacientes disautonómicos), y la necesidad de colocar una vía central en algunas situaciones con sus riesgos asociados.



Tratamiento combinado de primera línea²³:

De manera general la terapia combinada se establece de forma **secuencial** si no hay respuesta significativa al agente inicial (por ejemplo, **añadiendo Ig IV y/o RPT** después de completar el tratamiento con **corticosteroides**). Si el cuadro clínico inicial es grave se puede considerar el uso de terapias combinadas de primera línea desde el principio a pesar de la falta de evidencia de alta calidad que apoye esta práctica.

Tratamiento de segunda línea²³:

Si no hay una respuesta clínica o radiológica significativa al tratamiento de primera línea optimizado después de 2-4 semanas, la adición de una segunda línea con efectos inmunosupresores rápidos y sostenidos puede mejorar el resultado. Sin embargo, la definición exacta y el momento de la respuesta al tratamiento no están bien definidos. Tanto el **rituximab** como la **ciclofosfamida** se han utilizado como tratamientos de segunda línea para el tratamiento de rescate en la EA, con buenos resultados.

Resumen de las principales recomendaciones de buenas prácticas para el manejo de la encefalitis autoinmune (EA)²³:

- Una vez descartada la infección en base a los resultados básicos del líquido cefalorraquídeo (Ej. número de células) y si no se considera la biopsia de linfoma primario del sistema nervioso central o neurosarcoidosis, se recomienda iniciar inmunoterapia aguda con **dosis altas de corticoides** (o Ig IV o RPT en caso de que los corticoides no puedan emplearse o estén contraindicados).
- Si no hay una mejoría clínica, radiológica o electrofisiológica al final del ciclo de tratamiento inicial con corticoides, se recomienda **añadir Ig IV o RPT**. Considerar en primer lugar las Ig IV en pacientes con agitación y en aquellos con trastornos hemorrágicos; y el RPT en primer lugar en pacientes con hiponatremia grave, alto riesgo tromboembólico (o cáncer) y si hay desmielinización cerebral o espinal asociada.
- Considerar la posibilidad de empezar con tratamiento combinado con **corticoides+Ig IV** o **corticoides+RPT** desde el principio (en lugar de secuencialmente) en pacientes con una presentación inicial grave (por ejemplo presentación **grave** de anticuerpos NMDAR (N-Methyl-D-Aspartate Receptor), status epilepticus refractario de nueva aparición, disautonomía grave, etc.).
- Si no hay mejoría clínica o radiológica 2-4 semanas después de completar el tratamiento combinado agudo, considerar iniciar un tratamiento de **segunda línea** cuando haya sospecha o exista una presencia clínica-relevante de anticuerpos
- Considerar **rituximab** en caso de sospecha o constancia de autoinmunidad mediada por anticuerpos (por ejemplo, encefalitis por anticuerpos NMDAR), y la **ciclofosfamida** en caso de sospecha o presencia de autoinmunidad mediada por células (p. ej., síndrome paraneoplásico clásico).
- Comenzar la **terapia puente** con una disminución gradual de prednisona oral, Ig IV mensual, o metilprednisona IV.

7.1.4 Pacientes con epilepsia refractaria:

La epilepsia es una patología neurológica común. Las personas afectadas por la misma presentan varios tipos de anomalías inmunológicas, como por ejemplo niveles bajos de inmunoglobulina A (IgA), falta de inmunoglobulinas de la subclase G (IgG), entre otras. Un porcentaje significativo de pacientes presentan refractariedad a los tratamientos antiepilépticos clásicos, siendo necesario emplear nuevas modalidades de tratamiento²⁶.

Revisión Geng et al. 2019 (Cochrane)²⁶:

Se dispone de una revisión Cochrane publicada en 2019 sobre el uso de Ig IV para epilepsia, que incluyó un único ensayo clínico con 61 niños y adultos con epilepsia resistente²⁶. Los participantes tenían entre 2 y 51 años (edad media grupo de Ig IV: 24,4- 26,2 años; placebo: 18,5 años). Se evaluó la administración de Ig IV (100, 250 y 400 mg/kg) vs placebo (solución de albúmina al 2%) añadidos al tratamiento con antiepilépticos. No se identificaron diferencias en los pacientes que presentaron una reducción $\geq 50\%$ de la frecuencia de las convulsiones (calidad de evidencia baja). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la valoración global a favor de las Ig IV (RR 3,29 IC95% 1,13-9,57; calidad de evidencia baja). No se registraron EA.

Resumen de la evidencia en epilepsia refractaria:

- **Ig IV+antiepilépticos vs antiepilépticos:** no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de las convulsiones, pero la valoración global fue significativamente favorable a la adición de Ig IV al tratamiento antiepiléptico

7.1.5 Pacientes con neuropatía motora multifocal (NMM):

La neuropatía motora multifocal (NMM) es una enfermedad de las neuronas motoras que se caracteriza por una debilidad asimétrica, predominantemente distal y lentamente progresiva, generalmente predominante en los antebrazos¹³.

A diferencia de la Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC), la NMM no responde a corticoides, de hecho, los corticoides pueden empeorar la enfermedad. Las Ig IV mejoran la fuerza muscular, la puntuación en la discapacidad neurológica, y el bloqueo de la conducción¹³.

Revisión Keddie et al. 2022 (Cochrane)²⁷:

Se dispone de una revisión sistemática Cochrane publicada en 2022 que analizó la eficacia y seguridad de las Ig IV y subcutáneas (sc) en pacientes con NMM²⁷. Se incluyeron 6 ensayos clínicos cruzados, 5 ellos que comparaban Ig IV con placebo, y el restante que comparaba Ig IV con Ig sc. Cuatro de los estudios que comparaban Ig IV vs placebo analizaban pacientes naïve a Ig IV (tratamiento de inducción); y en los 2 estudios restantes los participantes eran

respondedores a Ig IV que recibían Ig IV de mantenimiento al inicio y que fueron aleatorizados a tratamiento de mantenimiento con Ig IV o placebo en un estudio, y a Ig IV o Ig sc en el otro.

Ig IV vs placebo:

Variable	Nº de estudios (participantes)	Riesgo relativo (IC95%)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
Inducción				
Pacientes con mejoría en la escala de discapacidad	3 (18)	3,00 (0,89-10,12)	Baja	Seguimiento: 2-6 semanas tras última administración NS
Pacientes con mejoría de la fuerza muscular	3 (27)	11,0 (2,86-42,25)	Baja	Seguimiento: 2-6 semanas tras última administración S a favor de Ig IV
Pacientes con mejoría en la discapacidad tras ≥ 12 meses	-	-	-	-
Pacientes con ≥ 1 bloqueo de la conducción resuelto tras tratamiento	4 (28)	7,0 (0,95-51,70)	Baja	NS
Mantenimiento				
Pacientes tratados con Ig IV con aumento de la discapacidad durante la retirada de Ig IV	1 (42)	2,43 (1,13-5,24)	Moderada	S La retirada de Ig IV se asocia probablemente a aumento de la discapacidad
Proporción de pacientes tratados con Ig IV con reducción de la fuerza muscular durante la retirada de Ig IV	1 (42)	0,2 (0,07-0,54)	Moderada	S La retirada de Ig IV se asocia probablemente a reducción de la fuerza muscular
Eventos adversos (inducción o mantenimiento)				
Pacientes con eventos adversos atribuibles al tratamiento	2 (21)	10,33 (2,15-49,77)	Muy baja	S desfavorable a Ig IV Sólo se registró un evento adverso grave (embolismo pulmonar) con Ig IV

NS: diferencias no estadísticamente significativas; S: diferencias estadísticamente significativas

Ig IV vs Ig sc:

Variable	Nº de estudios (participantes)	Riesgo relativo (IC95%)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
Inducción (no se dispone de estudios)				
Mantenimiento				
Pacientes tratados con Ig IV con aumento de la discapacidad durante la retirada de Ig IV	-	-	-	-
Cambio en la fuerza muscular media en participantes con Ig IV al inicio del estudio	1 (9)	DM estandarizada en grupo con Ig IV: 0,08 (-0,84 a 1,0)	Muy baja	Seguimiento: 10 semanas NS
Eventos adversos (inducción o mantenimiento)				
Pacientes con eventos adversos atribuibles al tratamiento	1 (9)	0,5 (0,18-1,40)	Muy baja	Seguimiento: 105 (45-140) días desde el basal NS

DM: diferencia media; NS: diferencias no estadísticamente significativas; S: diferencias estadísticamente significativas

Resumen de la evidencia en neuropatía motora multifocal:

- **Ig IV vs placebo:** se identificaron diferencias estadísticamente significativas a favor de Ig IV en la mejoría de la fuerza muscular, pero no se identificaron diferencias en la mejoría de la discapacidad (evidencia de baja calidad). Los pacientes tratados con Ig IV mostraron un deterioro de la discapacidad y la fuerza muscular tras la retirada de Ig IV (evidencia de calidad moderada).
- **Ig IV vs Ig sc:** no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en eficacia ni en seguridad (evidencia de calidad muy baja).

7.1.6. Pacientes con neuropatía inmunomediada asociada a IgM:

Las neuropatías desmielinizantes paraproteinémicas IgG e IgA se comportan como la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Sin embargo, las neuropatías desmielinizantes paraproteinémicas IgM, que se asocian con mayor frecuencia con anticuerpos contra la glicoproteína asociada a la mielina (MAG), representan un subgrupo diferenciado. Los anticuerpos IgM contra la MAG se depositan en las fibras mielinizadas produciendo desmielinización¹³.

Revisión Lunn et al. 2016 (Cochrane)²⁸:

Se dispone de una revisión sistemática Cochrane publicada en 2016 que analizó la eficacia de la inmunoterapia para la neuropatía periférica desmielinizante asociada a paraproteínas IgM anti-MAG²⁸.

Ig IV vs placebo:

De los estudios incluidos, dos comparaban la administración de Ig IV vs placebo. Uno de ellos (Comi et al. 2002²⁹) incluyó 22 pacientes con neuropatía asociada a paraproteína IgM (bajo riesgo de sesgo). La puntuación en la escala Rankin modificada mostró una mejoría significativamente superior con Ig IV (-0,38; desviación estándar: 0,58) en comparación con placebo (+0,19; desviación estándar: 0,51) (p=0,008) a las 2 semanas, aunque esta diferencia puede no ser clínicamente relevante. No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos a las 4 semanas. Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la escala *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* (INCAT) a las 4 semanas a favor de los participantes tratados con Ig IV (DM entre grupos: 0,5; IC95% 0,00-1,00). También se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en el tiempo para recorrer 10 metros a favor de Ig IV en comparación con pla-

cebo (DM: 2,77 segundos; IC95% 0,01-5,54). Según esta evidencia, las Ig IV producirían un efecto de relevancia clínica dudosa a corto plazo, desconociéndose su efecto a más largo plazo.

Un participante tratado con Ig IV sufrió meningitis aséptica y rash; y dos participantes en el grupo de placebo sufrieron EA moderados (trombosis de la vena retiniana, diplopía transitoria).

El otro ensayo aleatorizado cruzado doble ciego (Dalakas et al. 1996³⁰) comparó Ig IV con placebo en 11 pacientes (4 con placebo y 7 con Ig IV; edad media grupo placebo: 70,5 años; edad media grupo Ig IV: 60,7 años) con neuropatía desmielinizante con gammapatía IgM (riesgo de sesgo incierto). Ninguno de los pacientes tratados con placebo mejoró la fuerza muscular más de 10 puntos en la escala MRC durante la fase con placebo o Ig IV, mientras que 2 de los 7 participantes aleatorizados a Ig IV (28,6%) mejoraron >10 puntos durante el tratamiento con Ig IV pero empeoraron durante el periodo con placebo. Los autores califican el efecto de las Ig IV como modesto y de corto plazo. No ocurrieron EA graves con la administración de Ig IV, pero los eventos leves y transitorios fueron más frecuentes en el grupo tratado con Ig IV²⁸.

Ig IV vs interferón alfa-2a:

Se identificó un ensayo aleatorizado abierto de grupos paralelos (Mariette et al. 1997³¹) que comparó la administración de Ig IV con interferón alfa-2a en 20 participantes (alto riesgo de sesgo)³¹. Los pacientes con Ig IV empeoraron en la puntuación de la escala *Neuropathy Impairment Scale* (NIS) a los 6 meses, mientras que los tratados con interferón alfa-2a mejoraron (DM entre brazos 9,80; IC95% 1,46-18,14). La puntuación clínica subjetiva mejoró de manera significativa a favor de interferón alfa-2a (DM 3,10; IC95% 1,02-5,18). Los 10 participantes tratados con interferón reportaron síntomas pseudogripales. Seis de los 10 pacientes tratados con interferón requirieron reducción de dosis debido a EA. Un paciente tratado con Ig IV discontinuó el tratamiento debido a eritrodermia, no habiéndose registrado otros EA leves o moderados en el grupo con Ig IV.

Resumen de la evidencia en neuropatía inmunomediada asociada a IgM:

- Las Ig IV presentan una eficacia dudosa de escasa relevancia clínica y a corto plazo
- **Ig IV vs IFN α 2a:** IFN α 2a es superior a Ig IV en eficacia, aunque se asocia a una mayor incidencia de eventos adversos

7.1.7 Neuropatía inmunomediada asociada a IgG ó IgA:

Revisión Storck et al. 2015 (Cochrane)³²:

Se dispone de una revisión sistemática Cochrane publicada en 2015 que analizó la eficacia de cualquier tratamiento para la neuropatía periférica paraproteínica IgG o IgA, sin embargo, solo incluyó un estudio en el que se comparaba el RPT con el RPT simulado.

Estudio Gorson et al. 2002³³:

Se dispone de un estudio retrospectivo que incluyó 20 pacientes (edad media 65 años; rango: 36-82 años) con gammapatía monoclonal IgG de significado incierto con polineuropatía tratados con Ig IV durante un periodo de 8 años. Tras el tratamiento con Ig IV aumentó la fuerza muscular y la puntuación sensorial, aunque de manera no estadísticamente significativa. Ocho pacientes (40%) mejoraron ≥ 2 puntos en la puntuación motora y sensorial y ≥ 1 punto en la puntuación en la escala Rankin modificada, considerándose respondedores, siendo el resto (60%) no respondedores.

Resumen de la evidencia en neuropatía inmunomediada asociada a IgG ó IgA:

No se ha identificado evidencia comparativa de la eficacia y seguridad de Ig IV frente a otras alternativas. La limitada evidencia disponible no permite obtener conclusiones firmes sobre la eficacia de las Ig IV en dicha patología

7.1.8 Neuromielitis óptica refractaria:

Revisión narrativa Carnero et al. 2021³⁴:

La neuromielitis óptica es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica del sistema nervioso central caracterizada por neuritis óptica aguda y mielitis transversa.

Las **recaídas** se tratan generalmente con **metilprednisolona IV** a dosis altas (1 g/día durante 3-7 días), seguido de corticoides orales en pauta descendente. El **RPT** a días alternos durante 2 semanas (volumen de 1,5 l; 5-7 sesiones) o la **inmunoadsorción** se recomiendan dentro de los 5 días desde el inicio de la recaída si la **respuesta** a metilprednisolona IV es **pobre** o **no hay respuesta** a esta.

El RPT también puede administrarse como tratamiento de primera línea o simultáneamente a metilprednisolona IV en los casos graves. En las recaídas graves de la mielitis transversa, el RPT se ha asociado a recuperación completa en comparación con dosis altas de corticoides (OR 4,38; $p=0,006$). Si la **respuesta a metilprednisolona IV y RPT** es **pobre**, las **Ig IV** son una opción de tratamiento, aunque la evidencia disponible es limitada.

En un estudio retrospectivo de 10 pacientes con neuromielitis óptica refractaria no respondedores a metilprednisolona IV (Elsone et al. 2014)³⁵, las Ig IV fueron efectivas en un 50% de los mismos.

En otro estudio retrospectivo (Li et al. 2020³⁶) en el que se comparaba la administración de: 1) corticoides IV a dosis altas, 2) Ig IV; 3) corticoides IV a dosis altas + Ig IV; 4) RPT para el tratamiento de ataques de alteraciones del espectro de neuromielitis óptica (198 pacientes, 243 ataques), la proporción de pacientes con remisión clínica y la mejoría en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) fue significativamente superior con corticoides IV a dosis altas solo frente a Ig IV solo, obteniéndose el mismo resultado tras ajustar por otras covariables (OR ajustado para mejoría en EDSS Ig IV vs corticoides IV: 0,15). No se hallaron diferencias estadísticamente signifi-



cativas entre corticoides IV a dosis altas solo vs corticoides IV a dosis altas +Ig IV, tampoco al ajustar por otras covariables. Sin embargo, en pacientes con EDSS $\geq 6,5$, la administración de corticoides a dosis altas IV tras Ig IV se asoció a una mejoría en EDSS estadísticamente superior en comparación con corticoides IV a dosis altas solo (OR 5,85; IC95% 1,62-21,09). Durante el estudio solo 7 ataques fueron tratados con RPT debido a dificultades para su implementación.

El tratamiento secuencial con Ig IV seguido de corticoides IV a dosis altas presentaron una respuesta significativamente mejor que los pacientes tratados con corticoides IV a dosis altas seguido de Ig IV.

Resumen de la evidencia en neuromielitis óptica refractaria:

- En el tratamiento de las recaídas, el tratamiento de primera línea son los corticoides IV a dosis altas.
- En caso de respuesta pobre o ausencia de respuesta a estos, estaría indicado el recambio plasmático y la inmunoadsorción.
- Las Ig IV podrían ser una opción de tratamiento en caso de respuesta pobre o falta de respuesta al tratamiento previo con metilprednisolona IV a dosis altas y recambio plasmático, aunque se dispone de evidencia limitada

7.1.9 Disautonomía aguda autoinmune:

Dentro del término disautonomía se incluyen diferentes alteraciones del sistema nervioso autónomo, pudiendo afectar a las áreas cerebrales, a la médula espinal y los nervios autónomos de fibra pequeña que inervan los vasos sanguíneos, órganos, y glándulas. La patología en cualquier parte de esta vía puede dar lugar a síntomas de disfunción autonómica. En un subconjunto de pacientes, se cree que la patogénesis es autoinmune. A nivel central, puede deberse a patologías como la esclerosis múltiple o el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica. Periféricamente, puede deberse a una neuropatía autonómica inmunomediada. La disautonomía puede ser la manifestación inicial de una enfermedad autoinmune sistémica, y a su vez puede estar implicada en su etiopatogenia.

Estudio Schofield et al. 2019³⁷:

Se dispone de un estudio retrospectivo que incluyó 38 pacientes (edad media 28,4 años) con **disautonomías autoinmunes refractarias** e incapacitantes que presentaban ≥ 1 alteración autonómica y evidencia serológica persistente de autoinmunidad e incapacidad para trabajar o para asistir al colegio a pesar del tratamiento habitual para la disautonomía³⁷. Se administraron **Ig IV** a dosis de 1 g/kg mensual durante ≥ 3 meses.

Un 83,5% presentaron $\geq 20\%$ de mejoría en la escala compuesta 31 de síntomas autonómicos y/o en la puntuación de capacidad funcional (pacientes respondedores). La puntuación media en la capacidad funcional basal fue de un 21% (mayoritariamente encamados), que mejoró a una media de 74% (cercano a poder volver a trabajar o al

colegio) en los pacientes respondedores tras ≥ 1 año con Ig IV. Se registró un caso de meningitis aséptica, otro de transaminitis, y otros casos de síndrome de activación de mastocitos, episodios autolimitados de cefalea, fatiga y mialgias, y alteraciones de la tensión y taquicardia.

Resumen de la evidencia en disautonomía aguda autoinmune:

No se dispone de evidencia comparativa acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento con Ig IV frente a otras alternativas. Las Ig IV podrían ser una opción de tratamiento en pacientes con disautonomía aguda autoinmune cuando han fracasado otras opciones de tratamiento como los corticoides, inmunosupresores o el recambio plasmático.

7.1.10 Miastenia Gravis (MG)

La Miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune. En hasta el 90% de los casos generalizados y en aproximadamente la mitad de los casos con afectación ocular, se detectan autoanticuerpos IgG contra el receptor nicotínico de la acetilcolina (AChR), que media la alteración de la transmisión neuromuscular. Los anticuerpos dirigidos contra una tirosinquinasa específica del músculo (MuSK) se detectan aproximadamente en el 35% de los pacientes con MG sin anticuerpos anti-AChR. La enfermedad se caracteriza por la debilidad y la fatiga de los músculos voluntarios. Las exacerbaciones agudas son potencialmente mortales debido a dificultades de deglución o a insuficiencia respiratoria. Las estrategias de tratamiento incluyen la timentomía, corticoides y fármacos inmunosupresores, RPT y las Ig³⁸.

Se encontraron en la búsqueda 6 revisiones sistemáticas sobre MG, siendo 3 de ellas de utilidad.

Revisión Gajdos et al. 2012 (Cochrane)³⁸:

Se trata de una revisión Cochrane que analiza la eficacia de las Ig IV para el tratamiento de las exacerbaciones de MG o la MG crónica. Incluyeron ECA o estudios cuasi-experimentales que compararan las Ig con el no tratamiento, placebo o RPT.

En los participantes tratados por exacerbación, la variable principal fue el cambio en una puntuación específica entre el día anterior al inicio del tratamiento (o el día de la aleatorización) y el día 7 tras el tratamiento. Esta puntuación era una medida unificada de fuerza/fatiga obtenida a partir de las distintas puntuaciones comunicadas. Si no fue posible obtener una puntuación unificada, se utilizó la puntuación específica en cada estudio individual. Se consideraron variables secundarias la mejora de al menos un grado en una escala funcional en el mismo periodo, la retirada de la ventilación antes del día 15 tras el inicio del tratamiento y la reducción media absoluta de las concentraciones circulantes de anticuerpos anti-AChR al inicio del tratamiento.

En los participantes tratados por MG crónica (grave pero estable), la variable principal fue una mejora de al menos un grado en una escala funcional entre el día antes y al



menos 6 meses después del inicio del tratamiento (o el día de la aleatorización). Se consideraron variables secundarias la remisión tras un año de tratamiento y el retraso de la primera recaída. Para ambos grupos se consideraron también los EA relacionados con el tratamiento y los abandonos por EA.

La revisión incluyó 5 estudios que evaluaban el tratamiento para el empeoramiento o exacerbación de la MG y 2 estudios para el tratamiento de la MG crónica.

Exacerbación de MG:

Cambio en la puntuación de una escala específica:

Cinco ECA aportan datos sobre el cambio en una puntuación específica:

Gajdos et al. 1997³⁹ compararon la administración de Ig IV en dos pautas diferentes (**3 días, 1,2 g/kg en total vs 5 días, 2 g/kg en total**) y el RPT (3 RPT de 1,5 volúmenes cada uno los días 1, 3 y 5) en un estudio con 87 participantes. El cambio medio en la *Myasthenic Muscle Score* (MMS) entre el día 0 y el día 15 no fue significativamente diferente entre los dos grupos de tratamiento: 15,60 en el grupo de Ig IV (18,9 en el grupo de 3 días y 12,4 en el de 5 días; $p=0,14$) frente a 16,60 en el grupo de RPT; DM - 1,00 a favor de Ig IV ($p=0,77$).

En otro estudio de **Gajdos et al. 2005⁴⁰** compararon la administración de dos dosis distintas de Ig (**1 g/kg en un día vs 2 g/kg en 2 días**), e incluyeron 173 pacientes aleatorizados. El cambio medio en el MMS entre el día 0 y el día 15 no fue significativamente diferente entre los dos grupos de tratamiento: 15,49 puntos (IC95% 12,09-18,90) en el grupo de 1 g/kg y 19,33 puntos (IC95% 15,82-22,85) en el grupo de 2 g/kg de Ig IV, con una DM de 3,84 (IC95% -0,98 a 8,66) ($p=0,12$) a favor de Ig IV 2 g/kg.

Otro estudio realizado por **Barth et al. 2011⁴¹** comparó la administración de **Ig IV (2 g/kg en 2 días) y RPT** (5 sesiones), incluyendo 84 participantes con MG moderada a grave y empeoramiento de la debilidad que requerían un cambio en la modalidad de tratamiento. El cambio medio en *Quantified Myasthenia Gravis Score* (QMGS) no fue significativamente diferente entre los dos grupos de tratamiento. Desde el inicio hasta el día 14, el cambio medio en QMGS fue de 3,2 (IC95% 2-4,5) en el grupo de Ig IV y de 4,7 (IC95% 3,2-6,9) en el grupo de RPT; con una DM de -1,50 (IC95% -3,43 a 0,43) ($p=0,13$).

Otro ensayo realizado por **Schuchardt et al. 2002** (no publicado) comparó la administración de Ig IV (30 g/día durante 5 días) con **metilprednisolona oral** (1 mg/kg/día, aumentando a 1,5 mg/kg/día en el día 7) en 33 pacientes con exacerbación de MG. El cambio medio entre el día 0 y el día 14 en los dos ítems más patológicos del QMGS fue de 0,93 (DE: 1,10) en el grupo de Ig y 1,35 (DE: 1,17) en el grupo de metilprednisolona, con una DM de -0,42 (IC95% -1,20 a 0,36) ($p=0,29$), no significativamente a favor de la Ig IV. El cambio en el QMGS total fue de 1,87 (DE: 2,82) en el grupo de Ig IV y de 2,53 (DE: 2,79) en el grupo de grupo de metilprednisolona ($p=0,51$).

En el único ECA que comparó **Ig IV** (2 g/kg en 2 días) con **placebo** (**Zinman et al. 2007⁴²**), incluyendo 51 participantes, la media del cambio en el día 14 en QMGS fue de -2,5 (DE: 3,4) en el grupo de Ig IV y de -0,9 (DE: 2,4) en el grupo de placebo, con una DM -1,60 (IC95% -3,23 a 0,03) ($p=0,05$), siendo este resultado casi estadísticamente significativo a favor de Ig IV. Hubo evidencia de una interacción entre el tratamiento y el estadio de la enfermedad (leve vs moderado y grave) tanto en el día 14 ($p<0,025$) como en el día 28 ($p<0,025$). En los análisis de subgrupos preespecificados no hubo evidencia de un efecto en la MG leve, pero el efecto fue significativo en la MG de moderada a grave.

Cambio en otras variables:

Respecto a las variables secundarias, el cambio en la escala funcional y el porcentaje de participantes a los que se retiró la ventilación mecánica no estaban disponibles en ninguno de los ensayos. Entre los 63 participantes con anticuerpos antiAChR detectables en el ensayo de Gajdos et al. 1997³⁹, 39 (62%) mostraron una disminución en la concentración el día 15 en comparación con la medida en el momento de la aleatorización: 19 de 41 participantes en el grupo de RPT y 20 de 46 participantes en el grupo de Ig IV. El cambio medio en los títulos de anticuerpos anti-AChR no fue significativamente diferente 14 días después del tratamiento con Ig IV en comparación con el RPT (Gajdos et al. 1997³⁹) ni con 1 g/kg de Ig IV en comparación con 2 g/kg (Gajdos et al. 2005⁴⁰). Esta información no estaba disponible en el ensayo de Zinman et al. 2007⁴² ni en el de Schuchardt et al. 2022 al comparar Ig IV con placebo y metilprednisolona respectivamente.

En el ensayo de **Barth et al. 2011⁴¹**, los respondedores fueron el 51% de los participantes con Ig IV y el 57% de los participantes con RPT ($p=0,5$). En el día 14, el estado posterior a la intervención mejoró en el 69% de los participantes con Ig IV y en el 65% de los participantes con RPT (OR 1,15, IC95% 0,46-2,86). El cambio medio en el título de anticuerpos anti-AChR no fue significativamente diferente entre el grupo de Ig IV y el de RPT.

MG crónica (grave pero estable):

Rønager et al. 2011⁴³ realizaron un ECA cruzado en que se aleatorizaron 12 pacientes a recibir Ig IV 2 g/kg en 5 días y posteriormente 5 RPT a días alternos a las 16 semanas, o los mismos tratamientos en el orden inverso. Este estudio no aporta datos sobre el cambio en la escala funcional después del tratamiento. La medida de resultado primaria fue el cambio en la QMGS después del tratamiento y no se pudo detectar ninguna diferencia significativa.

En otro estudio con 15 pacientes realizado por **Wolfe et al. 2002⁴⁴** se comparó la administración de Ig IV 2 g/kg en 2 días frente a placebo, y el mismo tratamiento a las 3 semanas. La diferencia en los cambios medios en la escala *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MGADL) entre los dos grupos fue de 2,30 (IC95% 0,06-4,54) a favor del grupo de placebo ($p=0,04$). El cambio medio en la QMGS desde el día 0 hasta el día 42 fue de 0,0 (DE: 3,8) en el

grupo de Ig IV y de -1,6 (DE: 2,7) en el grupo de placebo, con una DM de -1,60 (IC95% -1,92 a 5,12) ($p=0,37$). No se observaron diferencias significativas en los resultados secundarios.

El porcentaje de participantes en remisión al cabo de un año y el tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la primera recaída no se analizaron en estos ECA.

En todos los ECA se observaron EA relacionados con la Ig IV. Se observaron 190 EA entre 304 participantes tratados con Ig en los 6 ECA: fiebre o escalofríos (13,8%), dolores de cabeza (17,4%), náuseas (6,9%), reacción alérgica (1,3%), y otros 11,5%. Estos EA se considerarían subjetivamente como menos graves que con el RPT, con el que se notificaron hemorragias arteriales, trastornos hemorrágicos, septicemia y trombosis venosa (Gajdos et al. 1997³⁹; Ronager et al. 2001) pero, dados los datos disponibles, no fue posible realizar una comparación estadística. Hay que tener en cuenta que las técnicas de RPT han avanzado desde que se realizaron estos estudios, avanzando hacia procedimientos más seguros, por lo que los resultados de seguridad probablemente no sean extrapolables a la actualidad.

Revisión de Adiao et al. 2020⁴⁵:

Esta revisión sistemática analizó la eficacia y tolerabilidad de las Ig sc en el tratamiento de la MG. No identificó ningún ECA ni ningún estudio observacional controlado, por lo que incluyeron 5 estudios observacionales no controlados con un total de 35 pacientes. Encontraron en general una mejoría en las escalas de discapacidad funcional y calidad de vida tras el tratamiento, aunque no es posible conocer su beneficio al no disponer de comparador. Las reacciones adversas fueron frecuentes, especialmente dolor de cabeza, reacciones en el punto de inyección, o efectos gastrointestinales, pero no se produjeron eventos graves ni sistémicos.

Revisión de Salari et al. 2021⁴⁶:

Se trata de una revisión sistemática y metanálisis que analizó la prevalencia de la MG y la eficacia de fármacos comunes empleados en su tratamiento. En esta revisión consideran para los análisis el tratamiento con Ig IV y el RPT conjuntamente. Observan una reducción en las escalas MGADL y SFEMG (*single-fibre electromyography*), y una mejoría en la escala QMGS, sin afectar a los anticuerpos anti-AChR. Sin embargo, esta revisión no proporciona información sobre la eficacia de las Ig IV, al no analizarlo específicamente de forma separada al RPT. Sí se ha identificado gracias a ella un estudio de interés no incluido en la revisión Cochrane de Gajdos et al. 2012³⁸:

Estudio de Gamez et al. 2019⁴⁷:

Gamez et al. 2019 llevaron a cabo un ECA doble ciego en el que comparaba la administración de **Ig IV** (2 g en 5 días) frente a placebo en pacientes con MG que iban a someterse a una cirugía programada, incluyendo timentomía, para prevenir la crisis miasténica postoperatoria. Solo se produjo una crisis miasténica después de la cirugía en un paciente del grupo placebo. No encontraron diferencias

entre los grupos en otras variables secundarias como en la duración de la estancia hospitalaria tras la cirugía, o en el cambio en la escala QMGS en el día posterior a la cirugía y a los 14 días.

Para localizar posibles estudios no identificados se realizó una búsqueda en Pubmed de estudios publicados a partir de 2012, año de publicación de la revisión Cochrane de Gajdos et al. 2012³⁸, con la siguiente estrategia de búsqueda: (myasthenia gravis) AND (immunoglobulin* OR "IV IG" OR IVIG) AND (random* OR RCT OR trial OR placebo)

Se identificaron 95 referencias con esta estrategia, y tras su análisis se encontró un ensayo clínico de interés.

Estudio de Alipour-Faz et al. 2017⁴⁸:

Se trata de un ECA en el que se comparó la administración de **Ig IV** (2 g en 2 días) frente a **RPT** (5 sesiones en días alternos) entre 10 y 30 días antes de realizar una timentomía. Incluyeron 24 pacientes (12 en cada grupo). Una proporción mayor de pacientes requirió intubación tras la cirugía en el grupo de RPT (7/12 vs 2/12; $p=0,01$). No encontraron diferencias entre los grupos en la duración de la hospitalización, de la estancia en Unidades de Cuidados Intensivos o las dosis de corticoides administradas. Se produjeron dos casos de crisis miasténicas, ambas en el grupo de RPT.

Algunos estudios han sugerido el beneficio de las Ig IV administradas a largo plazo para reducir los síntomas, mantener la remisión o reducir el uso de esteroides⁴⁹⁻⁵². También se ha sugerido que pueden disminuir el efecto paradójico de exacerbación tras el inicio de tratamiento con corticoides⁵³. Sin embargo, se trata de estudios observacionales sin grupo comparador, y este aspecto no ha sido demostrado en los ensayos clínicos.

Resumen de la evidencia en Miastenia Gravis:

En la exacerbación de la Miastenia Gravis, un ECA de Ig IV frente a placebo mostró cierta evidencia de la eficacia de la Ig IV y 2 ECA no mostraron una diferencia significativa entre la Ig y el RPT. Otro ECA no mostró una diferencia significativa en la eficacia entre 1 g/kg y 2 g/kg de Ig IV. Un tercer ECA, pero con poca potencia, no mostró diferencias significativas entre la Ig IV y la metilprednisolona oral. En la MG crónica, las pruebas de los ECAs son insuficientes para determinar si la Ig IV es eficaz. Aún existe muy escasa evidencia de la eficacia de las Ig sc en el tratamiento de la MG, y no hay estudios comparativos disponibles frente a Ig IV o frente a otras alternativas.

7.1.11 Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC)

La polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC) se caracteriza por síntomas y signos motores y/o sensoriales progresivos o recidivantes en más de una extremidad, que se desarrollan durante al menos dos meses. Se trata de una alteración inmunomediada que se trata habitualmente con tratamiento inmunosupresor y RPT, siendo las Ig IV otra posible opción de tratamiento⁵⁴. Se encontraron 4 revisiones sistemáticas sobre esta pa-

tología, siendo una de ellas de especial interés. Se trata de una revisión Cochrane que analizó la eficacia de las Ig IV para el tratamiento de la PIDC (Eftimov et al. 2013⁵⁴). Dicha revisión se ha tomado como referencia para este informe, al haber publicada solo otra revisión posterior en 2014 sobre tratamientos de la PIDC en general⁵⁵, con menos estudios incluidos sobre Ig IV.

Revisión de Eftimov et al. 2013 (Cochrane)⁵⁴:

La revisión incluyó 8 ECA con un total de 332 participantes. Definieron como variable principal la proporción de pacientes con una mejoría significativa en la discapacidad a las 6 semanas del inicio de tratamiento, tal y como lo define cada estudio individual. También se analizó esta variable según la escala Rankin de discapacidad, transformando los datos proporcionados por los estudios a esta escala cuando era posible. Como variables secundarias consideraron el cambio en la media de la escala de discapacidad a las 6 semanas desde el basal, el cambio en la media de la escala *Medical Research Council* (MRC) a las 6 semanas desde el basal, el cambio en la media de la escala de discapacidad a las 24 semanas o más, los EA y los EA graves.

Cinco ECA compararon el tratamiento con **Ig IV** con **placebo**, uno con **RPT** (Dyck et al. 1994), y dos con corticoides [prednisona oral 6 semanas disminuyendo desde 60 a 10 mg/día (Hughes et al. 2001), y metilprednisona IV (Nobile-Orazio et al. 2012)]. Cuatro ECA tenían un diseño de grupos paralelos (Vermeulen et al. 1993; Mendell et al. 2001; Hughes et al. 2008; Nobile-Orazio et al. 2012) y cuatro tenían un diseño cruzado. En todos los estudios se administró un total de 2 g/kg de Ig IV durante 2-5 días, excepto en un estudio en el que administró un total de 1,8 g/kg en 6 semanas. En un ECA, la dosis de carga inicial fue seguida por una dosis de mantenimiento de 1 g/kg cada tres semanas (Hughes et al. 2008), mientras que en otro la dosis de carga de 2 g/kg fue equivalente a la dosis de mantenimiento, que se administró cada 4 semanas (Nobile-Orazio et al. 2012).

Ig vs placebo:

Cinco ECA con datos de 235 participantes proporcionaron información sobre la variable principal de mejora significativa en la discapacidad, y encontraron que una proporción significativamente mayor de participantes mejoró con **Ig IV** en comparación con **placebo**, con un RR agrupado de 2,40 (IC95% 1,72-3,36) y un número necesario de pacientes a tratar para obtener un beneficio adicional (NNTB) de 3 (IC95% 2-4). La proporción de participantes que experimentaron una mejoría de al menos un punto en la escala Rankin, con información de 3 ECA y 84 participantes fue mayor en el grupo de Ig IV que en el del grupo placebo, con un RR de 2,40 (IC95% 0,98-5,83) y un NNTB de 5 (IC95% 2-50).

Respecto a las variables secundarias, se analizaron las puntuaciones de discapacidad de 5 ECA con 215 participantes, obteniéndose resultados muy heterogéneos. La

DM estandarizada agrupada para todos los estudios fue de 1,37 (IC95% 0,22-2,53). Esto indica que la media del grupo tratado fue aproximadamente una desviación estándar superior que la media del grupo no tratado.

En los 3 ECA en los que se utilizó o pudo deducirse una puntuación de Rankin, la mejoría media de la discapacidad según dicha escala fue de entre 0,17 y 0,40 puntos en los grupos tratados con Ig IV y entre 0,00 y 0,23 puntos en los grupos tratados con placebo. Esto dio lugar a una DM significativa de 0,26 (IC95% 0,05-0,48). Dos ECA (35 participantes) informaron sobre las puntuaciones de la escala MRC obteniendo conjuntamente una DM de 0,78 (IC95% -1,04 a 2,60), no siendo estadísticamente significativa.

Sólo hubo un ECA con un seguimiento más largo en el que se evaluó la discapacidad a las 24 semanas en base a la puntuación en la escala INCAT ajustada (Hughes et al. 2008). El cambio medio con respecto a la discapacidad inicial fue de 1,1 (DE: 1,8) en el grupo de Ig IV y de 0,3 (DE: 1,3) en el grupo placebo. La DM fue de 0,8 (IC95% 0,23-1,37), lo que supuso una mejoría significativa.

En 2 ECA no se mencionaron los EA (Vermeulen et al. 1993; Thompson et al. 1996). El RR de desarrollo de EA graves no fue significativamente diferente entre el tratamiento con Ig IV y el placebo (RR 0,82, IC95% 0,36-1,87). Respecto a los EA totales, hubo un riesgo significativamente mayor con el tratamiento con Ig IV (RR 2,61, IC95% 1,80-3,78). El número necesario a tratar para un resultado perjudicial adicional (NNTH), es decir, para experimentar cualquier efecto secundario con el tratamiento con Ig IV, fue de 3 (IC95% 2-4). Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor de cabeza y fiebre.

Ig vs RPT:

Sólo un ECA con 17 participantes comparó la **Ig IV** con el **RPT** en un diseño cruzado (Dyck et al. 1994), y no proporcionó datos sobre la variable primaria de la proporción de respondedores.

Respecto a las variables secundarias, la mejoría media a las 6 semanas en *Neurologic Disability Score* (NDS) con Ig IV fue de 36,1±32,0 y con RPT de 38,3±34,6. Durante el periodo de lavado, los participantes empeoraron una media de 37,8±44,8 puntos. La DM estandarizada para el tratamiento con Ig IV en comparación con la evaluación al final del periodo de lavado fue de 1,92 (IC95% 1,03-2,82), y para el RPT de 1,92 (IC95% 1,02-2,82), con una DM estandarizada de -0,06 (IC95% -0,76 a 0,63). No pudo transformarse la puntuación en NDS en la puntuación de Rankin con los datos disponibles.

En el grupo de RPT se informaron dos problemas con los catéteres, y varios efectos secundarios menores como mareos, náuseas y erupciones cutáneas. No se registraron complicaciones graves en el grupo de Ig IV, y no se mencionaron complicaciones menores. El estudio no aporta datos sobre el resto de variables evaluadas en la revisión.

Ig vs corticoides:

Un ECA con 32 participantes con un diseño cruzado comparó el tratamiento con **Ig IV** con **prednisolona** (Hughes et al. 2001). Los resultados se evaluaron a las 4 semanas. Respecto a la variable principal, la proporción de participantes con una mejoría significativa en la escala de discapacidad INCAT no difirió significativamente entre los dos brazos de tratamiento (RR 0,91, IC95% 0,50-1,68). Tampoco se observaron diferencias con la escala Rankin (RR 0,96, IC95% 0,42-2,20).

No se encontraron diferencias en la mejoría en la escala de discapacidad utilizada en este estudio a las 2 ni a las 6 semanas, con una DM de 0,13, IC95% -0,50 a 0,76 y de 0,09, IC95% -0,69 a 0,87 respectivamente, siendo esta diferencia favorable a Ig IV aunque no estadísticamente significativa. Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con la escala Rankin, con una DM de -0,21 (IC95% -0,61 a 0,19), ni con la escala MRC, con una DM de 0,50 (IC95% -1,35 a 2,35).

Se notificaron EA graves en 3 participantes, uno con Ig IV y dos con prednisolona. El RR de desarrollar un EA grave fue de 0,45, IC95% 0,04-4,69, y el de EA totales de 1,47, IC95% 0,86-2,53, que no fueron estadísticamente significativos.

Otro ECA, con 45 participantes, comparó la eficacia y la tolerabilidad de la **Ig IV** frente a la **metilprednisolona IV** administrada cada mes durante un período de 6 meses (Nobile-Orazio et al. 2012). El resultado primario de este ensayo fue la diferencia en la proporción de participantes que interrumpieron el tratamiento por ineficacia, EA o intolerancia. La falta de eficacia se definió como la ausencia de mejoría a los 2 meses de tratamiento, o el empeoramiento a los 15 días. El 13% de los participantes con Ig IV y el 52% de los tratados con metilprednisolona IV interrumpieron el tratamiento, la mayoría por falta de eficacia. Para el resultado primario de este metanálisis, se analizó el resultado a los 15 días a partir de los datos originales proporcionados por los autores.

La proporción de participantes que mejoraron su discapacidad no difirió significativamente entre los dos brazos de tratamiento según la escala *Overall Neuropathy Limitation Scale* (ONLS) (RR 1,46, IC95% 0,4-5,38) y la escala Rankin (RR 0,70; IC95% 0,22-2,27).

Respecto a las variables secundarias, la mejoría media en la puntuación de discapacidad fue de $0,12 \pm 1,3$ grados con Ig IV en comparación con $0,16 \pm 1,1$ grados con metilprednisolona IV, lo que dio lugar a una DM de -0,04, IC95% -0,76 a 0,68. Las diferencias con la escala Rankin y la MRC tampoco difirieron de forma significativa. El cambio medio en la puntuación de discapacidad a las 24 semanas (o en un punto final más temprano si así ocurriera) fue de $0,63 \pm 1,61$ con Ig IV y de $0,60 \pm 1,57$ con metilprednisolona IV, lo que resultó en una DM de 0,03; IC95% -0,91 a 0,97. Durante los 6 meses de seguimiento, se notificaron dos EA graves en el grupo de Ig IV y ninguno en el grupo de metilprednisolona IV (RR 4,4; IC95% 0,22-86,78). El 46% de participantes tratados con Ig IV presentaron al menos

un EA frente a un 67% de los tratados con metilprednisolona IV (RR 0,66; IC95% 0,39-1,13).

Para localizar posibles estudios no identificados se realizó una búsqueda en Pubmed de estudios publicados a partir de 2013, año de publicación de la revisión Cochrane, con la siguiente estrategia de búsqueda: (polyradiculoneuropathy OR polyneuropathy OR CIDP) AND (immunoglobulin* OR "IV IG" OR IVIG) AND (random* OR RCT OR trial OR placebo)

Se identificaron 230 referencias con esta estrategia, y tras su análisis se encontraron 7 de interés.

Estudio Cornblath et al. 2022 (estudio ProCID)⁵⁶:

Se trata de un ECA multicéntrico y doble ciego que comparó la administración de **3 pautas de dosificación** distintas de **Ig IV** en 142 pacientes con PIDC. Todos los pacientes recibieron una dosis de 2 g/kg como inducción, y posteriormente, dependiendo del brazo asignado, una dosis de mantenimiento de 0,5, 1 ó 2 g/kg cada 3 semanas. La variable principal era la tasa de respuesta definida como una mejoría de un punto o más en la escala INCAT adaptada en la semana 6 respecto al basal y mantenida en la semana 24. Las variables secundarias incluyeron las respuestas con diferentes dosis y los EA.

La tasa de respuesta fue del 80% (IC95% 69-88) con la dosis de 1 g/kg, 65% (IC95% 48-79) con 0,5 g/kg, y 92% (IC95% 78-97) con 2 g/kg. Aunque la proporción de respondedores fue superior con las dosis de mantenimiento más altas, el análisis de regresión logística mostró que el efecto sobre la tasa de respuesta se debía a una diferencia significativa entre los grupos de 0,5 y 2,0 g/kg, mientras que las tasas de respuesta en los grupos de 0,5 y 2,0 g/kg no diferían significativamente del grupo de 1,0 g/kg. El 56% de todos los pacientes presentaron una mejoría en la puntuación solo con la dosis de inducción a las 3 semanas. Se notificaron EA relacionados con el tratamiento en 45,7%, 46,4% y 52,6% de los pacientes tratados con dosis de 0,5, 1,0 y 2,0 g/kg, respectivamente. El EA más frecuente fue el dolor de cabeza y no hubo muertes relacionadas con el tratamiento.

Según los autores, los datos sugieren que una dosis de mantenimiento de Ig IV de 0,5 g/kg es suficiente para lograr y mantener una respuesta en el 65% de los pacientes, pero que una dosis más alta puede ser beneficiosa para obtener una mejoría en los pacientes sin respuesta a una dosis baja o estándar.

Estudio Kuitwaard et al. 2021 (estudio DRIP)⁵⁷:

Este estudio evaluó si el tratamiento con **dosis bajas de Ig IV** con **alta frecuencia** era más eficaz que la administración de **dosis altas con baja frecuencia**⁵⁷. Se trata de un ensayo cruzado aleatorizado y controlado con placebo, con 25 pacientes con PIDC que se consideraban dependientes de Ig IV y que recibían tratamiento de mantenimiento con Ig IV a una dosis e intervalo estables establecidos individualmente. En el brazo control los pacientes recibieron su dosis e intervalo de Ig IV habitual, seguidos

de una infusión de placebo a la mitad del intervalo. En el brazo de intervención, los pacientes recibieron la mitad de su dosis habitual a la mitad del intervalo. Después de una fase de lavado, los pacientes se cruzaron. La variable principal fue la fuerza de agarre de la mano y las variables secundarias fueron la calidad de vida relacionada con la salud, la discapacidad, la fatiga y los EA. No hubo diferencias significativas en el cambio de la fuerza de agarre de la mano con respecto al inicio entre los 2 regímenes de tratamiento (coeficiente -2,71, IC95%: -5,4 a 0,01), ni en ninguna de las otras variables estudiadas.

Estudio de Adrichem et al. 2022⁵⁸:

En este ECA se intentó determinar si la **retirada** de la **Ig IV** era o no inferior a la **continuación** del tratamiento y la frecuencia con la que se retrataba a los pacientes. Se llevó a cabo un ensayo de no inferioridad aleatorizado, doble ciego y controlado con Ig IV en 7 centros de los Países Bajos. Se incluyeron pacientes adultos con PIDC estable y con tratamiento de mantenimiento con Ig IV durante al menos 6 meses. Se aleatorizó a los pacientes a dejar el tratamiento con Ig IV o a la continuación del tratamiento (control). El resultado primario fue el cambio medio en las puntuaciones logit de la escala de discapacidad de *Rasch-Over* informada por el paciente hasta las 24 semanas de seguimiento. El margen de no inferioridad se definió previamente como la diferencia entre grupos en las puntuaciones de cambio medio de -0,65. Los pacientes con recaída tras la retirada entraron en una fase de reestabilización. Todos los pacientes del grupo de retirada que permanecieron estables se incluyeron en una fase de extensión abierta de 52 semanas.

Se incluyeron 60 pacientes (29 sometidos a retirada de Ig IV y 31 con continuación de Ig IV). La diferencia entre grupos en el cambio medio en las puntuaciones de la escala de discapacidad estudiada fue de -0,47, IC95% -1,24 a 0,31, lo que indica que no se pudo establecer la no inferioridad de la retirada de las Ig IV. El 41% de los pacientes del grupo de retirada de Ig IV permaneció estable durante 24 semanas, en comparación con el 58% de los pacientes del grupo de continuación (diferencia: -17%, IC95% -39 a 8). El 28% de los pacientes del grupo de retirada de Ig IV permaneció estable al final de la fase de extensión. De los pacientes en la fase de reestabilización, el 94% se reestabilizó en 12 semanas.

En general, el estudio sugiere que los intentos de retirada son seguros y podrían realizarse en pacientes clínicamente estables, a pesar de que sigue sin ser concluyente si la retirada de la Ig IV es o no inferior a la continuación del tratamiento. Esto se debe, en parte, a que los intervalos de confianza son mayores de lo esperado y el estudio no tiene la potencia suficiente. A pesar de estas limitaciones, una proporción considerable de pacientes pudo interrumpir el tratamiento y casi todos los pacientes que recayeron fueron reestabilizados rápidamente. También se han realizado estudios con Ig administradas por vía sc:

Estudio Markvardsen et al. 2013⁵⁹:

Se trata de un ECA doble ciego, controlado con placebo y con una duración de 12 semanas en el que se pretendía evaluar la eficacia y seguridad de la administración de **Ig sc** en pacientes con PIDC en tratamiento de mantenimiento con Ig IV. Treinta pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir Ig sc a una dosis correspondiente a su dosis de Ig IV previa al estudio o a **solución salina sc** administrada 2 o 3 veces por semana durante 12 semanas en su domicilio. Se midió el rendimiento de la fuerza isocinética de 4 grupos musculares predeterminados y debilitados al inicio y al final del ensayo. Además, se evaluó la puntuación de otras escalas, la prueba de la marcha de 40 m, la fuerza de agarre, los registros electrofisiológicos y los EA. En el grupo de Ig sc hubo un aumento de la fuerza muscular isocinética del 5,5±9,5% (p<0,05) frente a una disminución del 14,4±20,3% (p<0,05) en el grupo de placebo, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (p<0,01). El resto de variables también mejoraron después de las Ig sc frente a la solución salina sc. Seis pacientes presentaron EA en el grupo de Ig frente a 2 en el grupo placebo, todos ellos leves.

Estudio de Markvardsen et al. 2017⁶⁰:

Se trata de un ECA en el que se investigó si las **infusiones sc** de Ig son tan eficaces como el tratamiento convencional con **Ig IV** en pacientes con PIDC no tratados. Se incluyeron 20 pacientes que se trataron con Ig sc (0,4 g/kg/semana) durante 5 semanas o con Ig IV (0,4 g/kg/día) durante 5 días. Después de 10 semanas, los pacientes se cambiaron al brazo de tratamiento opuesto y se siguieron durante otras 10 semanas. Todos los participantes fueron evaluados en las semanas 0, 2, 5 y 10 durante ambas terapias. La variable principal fue la fuerza muscular isocinética combinada. Los resultados secundarios fueron la discapacidad, la evaluación clínica de la fuerza muscular y la realización de varias pruebas funcionales. Todos los participantes recibieron ambas terapias, 14 de los cuales completaron el protocolo. En general, la fuerza muscular isocinética combinada aumentó en un 7,4±14,5% (p=0,0003) con Ig sc y en un 6,9±16,8% (p=0,002) con Ig IV, siendo el efecto entre ambos brazos similar (p=0,80). La fuerza muscular determinada mediante pruebas musculares manuales mejoró después de 5 y 10 semanas con Ig sc, frente a sólo después de 5 semanas con Ig IV. Los demás parámetros mejoraron igualmente durante ambos tratamientos.

Estudio Nobile-Orazio et al. 2020 (estudio PRISM)⁶¹:

Es un estudio prospectivo, multicéntrico, de un solo brazo, que tenía como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de las **Ig sc** en pacientes con PIDC. Los pacientes recibieron una dosis de inducción de 2 g/kg de Ig sc y luego 7 dosis de mantenimiento de 1 g/kg de Ig sc a intervalos de 3 semanas. La variable principal fue la tasa de respuesta al final del estudio, definida como una mejora ≥1 punto en la escala de discapacidad INCAT. Compararon la tasa

de respuesta con la de un grupo histórico de placebo (33,3%). Incluyeron 42 pacientes, de los cuales 23 no habían recibido Ig previamente y 19 habían sido pretratados con Ig. La tasa de respuesta global fue del 76,2% (IC95% 60,5-87,9), que fue mejor que el grupo histórico de placebo ($p < 0,0001$). Un total de 156 EA, incluidos 5 EA graves, se consideraron relacionados con el tratamiento, y el 87,2% fueron leves.

Estudio van Schaik et al. 2018 (estudio PATH)⁶²:

Se trata de un ECA multicéntrico y doble ciego que examinó 2 dosis diferentes de terapia de mantenimiento con **Ig sc, 0,2 y 0,4 g/kg semanal** (el equivalente a 0,6 y 1,2 g/kg cada 3 semanas), frente a **placebo** en 172 pacientes con PIDC respondedores a Ig IV. La variable principal fue la tasa de recaída o retirada por cualquier causa a las 24 semanas. Se consideró recaída el deterioro de 1 punto en la escala INCAT adaptada. Como variable secundaria se estableció la diferencia en otras escalas y los EA.

Un 63% (IC95% 50-74) de los pacientes con placebo, un 39% (IC95% 27-52) de los pacientes con dosis bajas de Ig sc, y un 33% (IC95% 22-46) de los pacientes con dosis altas de Ig sc tuvieron una recaída o se retiraron del estudio por otras razones ($p = 0,0007$). Las reducciones de riesgo absolutas fueron 25% (IC95% 6-41) para las dosis bajas frente a placebo ($p = 0,007$), 30% (IC95% 12-46) para las dosis altas frente al placebo ($p = 0,001$), y 6% (IC95% -11 a 23) para las dosis altas frente a las dosis bajas ($p = 0,32$). Se produjeron EA en el 27% de los pacientes (18% en el grupo de placebo, 30% en el grupo de dosis bajas y 34% en el grupo de dosis altas). Un paciente (2%) en el grupo de placebo, 3 (5%) en el grupo de dosis bajas, y 2 (3%) en el grupo de dosis altas presentaron EA graves.

Resumen de la evidencia en polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC):

- La evidencia procedente de ECA muestra que la Ig IV mejora la discapacidad durante al menos 2 a 6 semanas en comparación con el placebo, con un NNTB de 3. Durante este período tiene una eficacia similar a la del recambio plasmático o los corticoides.
- Un ensayo mostró un beneficio con Ig IV que persistió durante 24 semanas (y posiblemente 48 semanas). Se necesitan más estudios para comparar los beneficios a largo plazo, así como los efectos secundarios de la Ig IV frente a otros tratamientos.
- Un ensayo clínico aleatorizado sugiere que una dosis de mantenimiento de 0,5 g/kg cada 3 semanas sería suficiente para lograr y mantener una respuesta en el 65% de los pacientes, aunque una dosis más alta puede ser beneficiosa para mejorar a los que no responden a una dosis baja o estándar.
- Otro ensayo clínico no encontró diferencias entre administrar Ig IV a dosis más bajas con mayor frecuencia frente a dosis más altas con menor frecuencia.
- Un ensayo clínico aleatorizado reciente sugiere que los intentos de retirada de la Ig de mantenimiento son seguros y podrían realizarse en pacientes clínicamente estables, a pesar de que sigue sin ser concluyente si la retirada de la Ig IV no es inferior a la continuación del tratamiento.

- En un ECA, el tratamiento de mantenimiento con Ig sc mostró beneficio en la fuerza muscular isocinética frente a placebo, y efectos similares frente a Ig IV en esta variable en pacientes previamente no tratados. Otro ECA ha mostrado resultados similares en la tasa de recaída o retirada con dosis de mantenimiento de Ig sc de 0,2 y 0,4 g/kg semanales.

7.1.12 Síndrome miasténico Lambert-Eaton (SMLE)

El síndrome miasténico Lambert-Eaton (SMLE) es una alteración de la transmisión neuromuscular presináptica que se caracteriza por la alteración de la liberación de acetilcolina, provocando debilidad proximal, y por cambios autonómicos. El tratamiento sintomático de la SMLE incluye fármacos que incrementan la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, como la 4-aminopiridina y la 3,4-diaminopiridina, inmunosupresores, y el RPT. Las Ig IV también podrán constituir una opción de tratamiento⁶³.

Solo se ha identificado una revisión centrada en esta patología.

Revisión Keogh et al. 2011 (Cochrane)⁶³:

Se trata de una revisión que evaluó los distintos tratamientos del SMLE. En ella se localizó un ensayo cruzado aleatorio, doble ciego y controlado con placebo (Bain 1996) con 9 adultos con SMLE. Se encontró una mejora significativa en la variable primaria de la fuerza de las extremidades medida por miometría cuando los participantes recibieron infusiones de Ig IV (1 g/kg durante dos días) en comparación con el placebo 8 semanas después del tratamiento. La mejora en las amplitudes de la *Compound Muscle Action potential* (potencial de acción motor compuesto, CMAP) en reposo con Ig IV en comparación con las infusiones de placebo no alcanzó la significación estadística.

Para localizar posibles estudios no identificados se realizó una búsqueda en Pubmed de estudios publicados a partir de 2010, con la siguiente estrategia de búsqueda:

("Lambert-Eaton" OR "Eaton-Lambert" OR LEMS OR ("Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome"[Mesh])) AND (immunoglobulin* OR "IV IG" OR IVIG) AND (random* OR RCT OR trial OR placebo)

Se identificaron 13 referencias con esta estrategia, y ninguna de ella resultó de interés. La evidencia sobre la utilidad de las Ig IV en el SMLE proviene del citado ensayo clínico y de descripciones de casos.

Resumen de la evidencia en síndrome miasténico Lambert-Eaton (SMLE) refractario:

Solo un ECA que incluía 9 participantes ha estudiado la eficacia de las Ig IV en el SMLE, mostrando una mejora en la fuerza de las extremidades medida por miometría en comparación con placebo, pero sin mejoría en las amplitudes de CMAP en reposo. La evidencia proviene de un

único ensayo con limitado tamaño muestral y series de casos. No se ha comparado con corticoides o inmunosupresores.

7.1.13 Síndrome de la persona rígida (SPR)

El síndrome de la persona rígida (SPR) es un trastorno autoinmune incapacitante caracterizado principalmente por rigidez muscular y espasmos musculares episódicos, en el que se identifican anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico⁶⁴.

No se localizaron revisiones sistemáticas centradas en esta patología.

Revisión narrativa Dalakas et al. 2021⁶⁴:

En dicha revisión se identificó un ECA cruzado controlado con placebo con 16 participantes que evaluaba la eficacia de la **Ig IV** (1 g/kg durante 2 días) a través de escalas validadas de índice de rigidez y sensibilidad aumentada. Entre los pacientes tratados inicialmente con **Ig IV**, las puntuaciones de rigidez disminuyeron significativamente ($p=0,02$) y las puntuaciones de sensibilidad aumentada disminuyeron notablemente durante el periodo con **Ig IV**, y todas repuntaron durante el placebo; mientras que en los tratados primero con placebo ocurrió lo contrario. Con **Ig IV**, un número superior de pacientes fueron capaces de caminar sin ayuda sin sufrir caídas y de realizar las funciones de la actividad diaria en comparación con placebo. El estudio mostró que las **Ig IV** son eficaces en pacientes con SPR que no responden adecuadamente a los fármacos antiespasmódicos y potenciadores del sistema GABA, durante un máximo de 3 meses; sin embargo, el mantenimiento a largo plazo de la administración mensual para el tratamiento del SPR crónico no se ha probado en un estudio controlado.

Resumen de la evidencia en el síndrome de la persona rígida (SPR):

Solo un ECA ha estudiado el uso de **Ig IV** para tratar el SPR, encontrando mejoría en la rigidez y en la sensibilidad aumentada frente a placebo a los 3 meses. No se ha estudiado frente a otros tratamientos.

7.2. HEMATOLOGÍA

7.2.1. Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de patologías raras y heterogéneas compuestas por aproximadamente 430 alteraciones genéticas que alteran la producción o la función de proteínas con un papel fundamental en el sistema inmunitario. El tratamiento de reemplazo con **Ig IV** es el estándar de tratamiento de inicio y a largo plazo de los pacientes que presentan una síntesis de anticuerpos significativamente afectada. En los últimos años la administración **sc** de **Ig** se ha convertido en una opción a valorar⁶⁵.

Ig sc:

Revisión Anderson-Smits et al. 2022⁶⁵:

Analiza la administración de **Ig sc** como tratamiento de reemplazo en pacientes con inmunodeficiencias primarias sin tratamiento previo con **Ig**. Se incluyeron 16 estudios observacionales. En general las **Ig sc** se asociaron a una reducción en la tasa de infecciones, y los EA reportados fueron mayoritariamente dolor leve en el sitio de inyección y disconfort. Tres estudios reportaron mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud. En los estudios que analizaban la administración de **Ig sc** en pacientes naïve y pretratados con **Ig**, los resultados fueron similares entre ambos perfiles.

Revisión Shrestha et al. 2019⁶⁶:

Comparó las **Ig IV vs Ig sc** en pacientes con inmunodeficiencias primarias. Se identificaron 24 estudios observacionales. Los niveles valle de **IgG** fueron significativamente superiores con la administración semanal de **Ig sc** en comparación con la administración de **Ig IV** cada 3-4 semanas (DM 75,43, IC95% 31,67-119,19; I^2 : 45%, 11 estudios). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de infecciones ni en la tasa de infecciones graves al comparar **Ig sc vs Ig IV**.

Revisión Shabaninejad et al. 2016⁶⁷:

Comparó la administración **IV vs sc** de **Ig** en inmunodeficiencias primarias. Se incluyeron 24 estudios. La administración **sc** se asoció a niveles séricos de **Ig** significativamente superiores (DM estandarizada 0,34, IC95% 0,20-0,47; 15 estudios; I^2 : 86,4%). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de EA sistémicos, y la tasa de infecciones fue similar entre ambas modalidades de administración.

Revisión Lingman-Framme et al. 2013⁶⁸:

Comparó las **Ig sc** con las **Ig IV** en pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias. Se incluyeron 25 estudios (2 aleatorizados y 17 no aleatorizados) en pacientes con inmunodeficiencias primarias, un estudio no aleatorizado en pacientes con inmunodeficiencias secundarias, y 5 estudios que analizaron el impacto económico. La calidad de la evidencia fue baja-moderada. Tanto las **Ig IV** como las **Ig sc** fueron altamente efectivas para prevenir infecciones bacterianas graves. Los niveles valle de **IgG** fueron superiores con **Ig sc**. Ambas modalidades de administración fueron seguras, no habiéndose registrado EA graves. Los EA leves, mayoritariamente síntomas locales, fueron más frecuentes con las **Ig sc**. La calidad de vida relacionada con la salud mejoró cuando se pasó de la administración hospitalaria **IV** a la administración **sc** domiciliaria. La administración **sc** fue considerablemente más coste-efectiva.

Revisión Abolhassani et al. 2012⁶⁹:

Comparó la administración de **Ig sc domiciliaria** vs administración **intravenosa hospitalaria** en el tratamiento de deficiencias primarias. Se incluyeron 47 estudios (10 ensayos clínicos, y el resto estudios de cohortes). La administración sc se asoció a niveles valle de IgG significativamente superiores (DM 1,00, IC95% 0,84-1,15; 17 estudios; I²: 93%), menos infecciones graves (OR 0,59, IC95% 0,36-0,97; 9 estudios; I²: 0%), menos EA sistémicos (OR 0,09, IC95% 0,07-0,11; 15 estudios; I²: 94%), mejor calidad de vida relacionada con la salud y satisfacción, y una recuperación funcional más rápida con una menor duración de baja laboral.

Resumen de la evidencia en inmunodeficiencias primarias:

- Con la administración de Ig sc semanal se obtienen niveles valle de IgG significativamente superiores en comparación con Ig IV c/3-4 semanas
- En las revisiones identificadas no se hallaron diferencias o las diferencias fueron favorables a las Ig sc en cuanto a la incidencia de infecciones, infecciones graves y eventos adversos sistémicos
- Se identificó una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud cuando se pasó de la administración hospitalaria IV a la administración sc domiciliaria
- Se obtuvo una recuperación funcional más rápida y una menor duración de bajas laborales con Ig sc
- La administración sc resultó más coste-efectiva en los estudios identificados

7.2.2 Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)/autoinmune

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) o autoinmune se caracteriza por un recuento de plaquetas <100 x10⁹/L, y está causada por una desregulación inmunológica. Esta desregulación implica la producción de autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios y megacariocitos mediada por los linfocitos B y la citotoxicidad mediada por los linfocitos T. Las consecuencias son una disminución de la producción de plaquetas por los megacariocitos y un aumento de la destrucción de las plaquetas por los autoanticuerpos, lo que lleva a una disminución del recuento sanguíneo de plaquetas, siendo el mayor riesgo la hemorragia. El tratamiento de primera línea incluye corticoides, Ig anti-D, Ig IV⁷⁰ y agentes trombopoyéticos.

Comparación entre Ig IV, Ig anti-D, corticoides:Revisión Chen et al. 2008⁷¹:

Incluyó 5 estudios que analizaron la relación coste-efectividad de las **Ig IV**, **Ig anti-D** y **corticoides** para el tratamiento de la **PTI pediátrica**. En general, aunque las Ig IV y las Ig anti-D parecen ser superiores a los corticoides en la prevención de la hemorragia intracerebral y en el incremento del recuento plaquetario, el tratamiento con corticoides sería el más coste-efectivo a corto plazo. Sin embargo, los corticoides tuvieron la mayor tasa de EA.

Revisión de Acero-Garcés et al. 2019⁷²:

Incluyó 12 estudios que compararon los tratamientos de primera línea (Ig IV, corticoides y Ig anti-D) de la **trombocitopenia inmune primaria de nuevo diagnóstico en pacientes pediátricos**. La tasa de respuesta fue significativamente inferior con corticoides en comparación con Ig IV 2 g/kg a las 48 h, 72 h, y a los 7 días. Las Ig IV a dosis de 2 g/kg y 2,5 g/kg se asociaron a menos EA en comparación con Ig IV a dosis de 0,8 g/kg, Ig anti-D, y corticoides. En cuanto al incremento de recuento plaquetario, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas a las 24 h ni a los 7 días; aunque las Ig IV a dosis de 2 g/kg se asociaron a mejores resultados en comparación con Ig anti-D a dosis de 75 µg/kg (DM -58,84, IC95% -87,02 a -25,66). Tras un mes, el recuento plaquetario fue significativamente superior con Ig IV 2 g/kg que con Ig anti-D a dosis de 50 y 75 µg/kg, aunque significativamente inferior que la metilprednisolona a dosis de 50 mg/kg. Los autores concluyen que el recuento plaquetario se incrementa en mayor medida en fases tempranas y tardías con Ig IV que con Ig anti-D, aunque a largo plazo el incremento es superior con metilprednisolona. Las Ig IV se asocian a menor EA que la Ig anti-D y los corticoides.

Revisión Lioger et al. 2019⁷⁰:

Incluyó 11 estudios que compararon la eficacia y seguridad de las Ig IV con la Ig anti-D en **pacientes pediátricos con PTI**. Las Ig IV resultaron significativamente superiores a la Ig anti-D en el incremento del recuento plaquetario. La incidencia de síntomas generales fue significativamente inferior con Ig anti-D (OR Peto 0,39, IC95% 0,25-0,62), aunque la hemólisis fue más frecuente con Ig anti-D. La calidad de la evidencia fue baja.

Revisión Xie et al. 2009⁷³:

Se trata de un estudio de coste-efectividad y utilidad que compara las Ig IV con la prednisona oral en el tratamiento de **adultos con PTI crónica persistente**. El estudio se llevó a cabo desde la perspectiva del sistema sanitario público de Canadá, y los costes se reportaron en dólares canadienses a 2007. El ratio coste-utilidad incremental de las Ig IV vs prednisona oral fue de 1,13 millones/año de vida ajustado por calidad (AVAC). La probabilidad de que las Ig IV fuesen coste-efectivas era de 0 si para un valor máximo de disposición a pagar por un AVAC adicional de 40.000 dólares canadienses. Aunque el valor máximo de la disposición a pagar se incrementase a 100.000 dólares canadienses, la probabilidad de que las Ig IV fuesen coste-efectivas sería de un 20%. Los autores concluyen que el tratamiento con Ig IV no sería coste-efectivo para adultos con PTI crónica persistente en Canadá.

Comparación de diferentes dosis de Ig IV:Revisión de Qin et al. 2010⁷⁴:

La revisión incluyó 13 ECA (646 pacientes) que compararon dosis altas (2 g/kg en total) frente a dosis bajas (en

torno a 1 g/kg en total) de Ig IV en el tratamiento de **PTI aguda**. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa efectiva, tiempo hasta la detención de la hemorragia, tiempo hasta el inicio del aumento del recuento plaquetario, recuento plaquetario en la primera semana de tratamiento, número de plaquetas tras 2 semanas de tratamiento, tiempo hasta el pico de recuento plaquetario, en el pico de recuento plaquetario tras el tratamiento, ni en la tasa de desarrollo a PTI crónica. Las dosis bajas de Ig IV se asociaron a un riesgo significativamente inferior de EA (OR 0,39, IC95% 0,18-0,83). Por tanto, las Ig IV podrían ser tan efectivas como las dosis altas, con un menor riesgo de EA y sin un aumento del riesgo de desarrollar PTI crónica.

Resumen de la evidencia en púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)/autoinmune:

- Según la revisión más reciente disponible acerca del tratamiento de la PTI pediátrica, a corto plazo no habría diferencias entre Ig IV, Ig anti-D o corticoides en el incremento del recuento plaquetario. A largo plazo, la respuesta sería superior con corticoides, seguido de Ig IV, y finalmente de Ig anti-D.
- Las Ig IV se asociarían a menos EA en comparación con Ig anti-D y corticoides.
- En el tratamiento de la PTI crónica en adultos, el tratamiento con Ig IV no sería coste-efectivo cuando se compara con corticoides orales, según un estudio realizado con datos canadienses.
- Al comparar dosis bajas (en torno a 1 g/kg en total) vs altas (2 g/kg en total) de Ig IV para el tratamiento de la PTI aguda, no se identificaron diferencias en eficacia y los eventos adversos fueron menos frecuentes con las dosis bajas.

7.2.3 Enfermedad de Kawasaki:

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis inflamatoria aguda que afecta principalmente a bebés, siendo la principal causa de enfermedades cardiovasculares adquiridas en niños. Sin un tratamiento a tiempo, hasta un 25% de los niños con enfermedad de Kawasaki desarrollan lesiones arteriales coronarias sostenidas, incluyendo aneurismas arteriales coronarios. Estos niños pueden progresar hasta desarrollar trombos coronarios, estenosis, isquemia miocárdica, arritmia inducida por isquemia, y muerte súbita. Generalmente, el tratamiento inicial incluye AAS en combinación con Ig IV, asociando corticoides en pacientes de alto riesgo, aunque un porcentaje significativo de pacientes suele presentar resistencia al tratamiento inicial^{75,76}.

Ig IV vs otras alternativas en pediatría:

Revisión de Lei et al. 2022⁷⁵:

Se trata de una revisión en red que incluyó 56 ECA (6486 participantes) que comparó **distintas alternativas terapéuticas** en las **etapas iniciales y refractarias** de la enfermedad de Kawasaki en pacientes **pediátricos**.

Se obtuvo que las Ig IV a dosis medias+aspirina+infiximab se asociaron a una menor duración de la fiebre en comparación con Ig IV a dosis altas+aspirina en estadios iniciales de la enfermedad, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (DM -1,76 días, IC95% -3,65 a 0,13). Del mismo modo, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre las Ig IV a dosis medias+aspirina+infiximab vs Ig IV a dosis altas+aspirina en la incidencia de lesión coronaria arterial (OR 0,50, IC95% 0,18-1,37) en el estadio inicial de Kawasaki.

En estadios refractarios, las Ig IV a dosis altas+corticoides mostraron una mayor tasa de reducción de la fiebre en comparación con las Ig IV a dosis altas solo (OR 0,04, IC95% 0,00-0,43). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de lesión coronaria arterial al comparar Ig IV a dosis altas+ciclosporina en comparación con Ig IV a dosis altas solo (OR 0,05, IC95% 0,00-1,21). Infiximab mejoró significativamente la resolución en comparación con Ig IV a dosis altas solo (OR 0,20, IC95% 0,07-0,62) en estadios refractarios de Kawasaki.

Revisión Li et al. 2021⁷⁷:

Incluyó 8 estudios que comparaban Ig IV vs infliximab como **tratamiento inicial** en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki (4 estudios) y en Kawasaki **resistente** (4 estudios).

El tratamiento con infliximab en monoterapia fue significativamente superior tanto en el tratamiento inicial (OR 0,36, IC95% 0,14-0,92) como en la enfermedad resistente (OR 0,28, IC95% 0,12-0,66).

No hubo diferencias en la incidencia de lesiones coronarias arteriales entre los tratamientos comparados cuando se emplean en el tratamiento inicial o en la enfermedad resistente. Tampoco hubo diferencias entre los tratamientos en la incidencia de EA. La incidencia de reacciones infusionales fue significativamente inferior con infliximab en comparación con Ig IV (OR 0,11, IC95% 0,03-0,43).

Revisión de Crayne 2019⁷⁸:

Incluyó 8 estudios (388 participantes) que compararon 3 tratamientos (segunda infusión de Ig IV, metilprednisolona, infliximab) en pacientes **pediátricos** con **Kawasaki refractario**.

Infiximab se asoció a una mayor resolución de la fiebre en comparación con la segunda infusión de Ig IV (RR 1,2, IC95% 1,1-1,4) y metilprednisolona (RR 1,2, IC95% 1,0-1,5). No hubo diferencias en la resolución de la fiebre entre Ig IV y metilprednisolona (72% y 73% respectivamente). La evidencia sobre las diferencias en la incidencia de resultados coronarios es incierta.

Los autores concluyen que se debe considerar el tratamiento con infliximab en monoterapia en pacientes que fallan al tratamiento inicial con Ig IV.

Revisión Oates-Whitehead et al. 2003 (Cochrane)⁷⁹:

Incluyó 16 ECA que analizaron la eficacia de las Ig IV en el tratamiento y en la prevención de complicaciones cardíacas de la enfermedad de Kawasaki en **pediatría**.

Las Ig IV+aspirina se asociaron a una reducción significativa de la incidencia de nuevas alteraciones coronarias arteriales a los 30 días respecto a placebo+aspirina (RR 0,74, IC95% 0,61-0,90). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en adelante. Al comparar diferentes dosis, la pauta de 2 g/kg en dosis única mostró una reducción significativa de las nuevas alteraciones coronarias cardíacas a los 30 días en comparación con las dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días mostraron (RR 4,47, IC95% 1,55-12,86), y una reducción significativa de la duración de la fiebre, sin hallarse diferencias en EA.

Los autores recomiendan tratar a los niños con Kawasaki con Ig IV 2 g/kg en dosis única en los primeros 10 días desde el inicio de los síntomas.

Inicio temprano de Ig IV (<5 días) vs inicio tras ≥5 días en pediatría:

Revisión Yan et al. 2020⁸⁰:

Incluyó 14 estudios (70.396 participantes) que comparaban la **administración temprana de Ig IV (<5 días desde el inicio de la enfermedad) y la administración tras ≥5 días** desde el inicio en pacientes **pediátricos** con enfermedad de Kawasaki. No se hallaron diferencias significativas entre las diferentes modalidades en cuanto a la incidencia de lesiones coronarias arteriales, aunque la heterogeneidad observada fue elevada (I² 84,3%). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de aneurismas coronarios arteriales (OR 1,16, IC95% 0,22-6,06; I²: 56,2%). Sin embargo, el tratamiento temprano con Ig IV podría asociarse a un incremento del riesgo de no respuesta a Ig IV (OR 2,24, IC95% 1,76- 2,84; I²: 53,4%).

Los autores concluyen que la evidencia disponible no apoya el inicio temprano de Ig IV.

Diferentes dosis de Ig IV:

Revisión Shi 2012⁸¹:

Incluyó 8 ensayos clínicos que compararon la administración única de Ig IV a dosis de **1 g/kg vs 2 g/kg** en el tratamiento de enfermedad de Kawasaki. Siete estudios tenían una baja calidad de evidencia y el restante alta. No se identificaron diferencias entre ambas dosis en la incidencia de lesiones coronarias arteriales ni en otras variables (tiempo hasta la resolución de la fiebre, duración de la hospitalización, evolución a Kawasaki refractario, incidencia de EA, tiempo hasta la resolución de la hiperemia de mucosas, rash, linfadenopatía, hinchazón de manos y pies).

Resumen de la evidencia en Enfermedad de Kawasaki:

- En el estadio inicial de pacientes pediátricos, en una re-

visión los resultados fueron superiores con infliximab frente a Ig IV, y en otra no se hallaron diferencias con el empleo de Ig IV a dosis medias+aspirina+infliximab vs Ig IV dosis altas+aspirina.

- En estadios refractarios en pacientes pediátricos, infliximab fue superior a Ig IV y a corticoides. No se identificaron diferencias entre Ig IV y a corticoides. Los resultados fueron más favorables cuando se combinó Ig IV a dosis altas+corticoides vs Ig IV a dosis altas solo
- La administración de Ig IV a dosis de 2 g/kg en dosis única se asoció a mejores resultados en comparación con Ig IV a dosis de 400 mg/kg/día x 5 días, sin hallarse diferencias en la incidencia de eventos adversos.
- Al comparar la dosis de 1 g/kg de Ig IV vs 2 g/kg, no se hallaron diferencias en eficacia ni en seguridad
- Al comparar el inicio temprano de Ig IV (<5 días) frente al inicio tras ≥5 días, no se identificaron diferencias en eficacia y el porcentaje de no respuesta fue superior con el inicio temprano

7.2.4 Síndrome antifosfolípido catastrófico (SAC)

El síndrome antifosfolípido es la causa más frecuente de trombofilia adquirida en la población general. Se caracteriza por la aparición de trombos venosos y arteriales, a menudo múltiples, y pérdidas fetales recurrentes, acompañados frecuentemente de una trombocitopenia moderada, en presencia de anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina, anticuerpos anti-β2 glicoproteína I). El síndrome antifosfolípido puede ocurrir como condición primaria (síndrome antifosfolípido primario) o en asociación con otras enfermedades autoinmunes, habitualmente lupus eritematoso sistémico. También se ha descrito un subtipo de síndrome antifosfolípido infrecuente y grave, el síndrome antifosfolípido catastrófico (SAC), caracterizado por un fallo multiorgánico causado por enfermedad trombótica extendida, que habitualmente afecta a vasos pequeños durante un periodo breve de tiempo y que se asocia a altas tasas de mortalidad. El pilar actual de tratamiento del síndrome antifosfolípido trombótico es la anticoagulación⁸².

Revisión Tenti et al. 2016⁸²:

La evidencia disponible procede fundamentalmente de series de casos, que sugieren que la triple estrategia de anticoagulantes+corticoides+RPT y/o Ig IV sería el tratamiento recomendado en pacientes con SAC.

Las Ig IV están especialmente recomendadas en pacientes con SAC con trombocitopenia grave refractaria a dosis altas de corticoides o cuando existe una infección concomitante. Se emplean a dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días y deben administrarse después del último día de RPT (cuando se administren ambos) para evitar su eliminación. La tolerancia a las Ig IV es buena, pero deben utilizarse con precaución en caso de trombosis, especialmente en pacientes en los que se suspendiese la anticoagulación por hemorragia. Algunas estrategias para reducir el riesgo de trombosis son el evitar productos de elevada osmolaridad, reducir el ritmo de infusión de las Ig IV, la



hidratación, y el uso de Ig IV sin sacarosa (especialmente en pacientes con insuficiencia renal). Las Ig IV se deben administrar a una velocidad reducida en pacientes ancianos con diabetes, hipertensión o hipercolesterolemia.

Resumen de la evidencia en síndrome antifosfolípido catastrófico (SAC):

No se ha identificado evidencia procedente de estudios que hayan comparado la eficacia y seguridad de Ig IV frente a RPT en pacientes con SAC. Las Ig IV podrían ser una alternativa al RPT en pacientes con trombocitopenia grave refractaria a dosis altas de corticoides o en pacientes que presenten una infección concomitante.

7.2.5 Síndrome antifosfolípido obstétrico refractario

El síndrome antifosfolípido es una causa común, adquirida y tratable de aborto espontáneo durante el primer trimestre de embarazo. El síndrome antifosfolípido también se asocia a complicaciones asociadas con la disfunción plaquetaria isquémica durante el embarazo, incluyendo preeclampsia, parto prematuro, bajo peso al nacer y retraso del crecimiento intrauterino⁸³.

El tratamiento de primera línea del síndrome antifosfolípido obstétrico refractario se basa en la administración de aspirina a dosis baja más heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica. Los casos refractarios a esta primera línea de tratamiento pueden tratarse con diversos tratamientos, entre los que se encuentran los antimaláricos, corticoides, Ig IV, fármacos biológicos (anti-TNF), otros fármacos inmunomoduladores/antiinflamatorios (pentoxifilina, coenzima Q10, vitamina D, etc.)⁸⁴.

Revisión Yang et al. 2021⁸³:

Se trata de una revisión sistemática y metanálisis que incluyó 54 ensayos clínicos (4957 participantes) comparando **diferentes intervenciones** activas vs placebo/control inactivo u otra intervención activa en la **prevención de abortos involuntarios recurrentes** en mujeres con síndrome antifosfolípido.

La HBPM sola, aspirina + HBPM/HNF, aspirina + HBPM + Ig IV, y la combinación de aspirina + HBPM + Ig IV + prednisona resultaron ser intervenciones farmacológicas eficaces para incrementar la tasa de nacidos vivos (OR entre 2,88 y 11,24). En términos de aceptabilidad, no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos. En cuanto a los resultados perinatales adversos, la aspirina sola se asoció con un mayor riesgo de parto prematuro que la aspirina + HBPM (OR 3,92, IC95% 1,16-16,44) y con un menor peso al nacer que la HBPM (DM estandarizada -808,76, IC95% -1596,54 a -5,07).

Revisión Ruffatti et al. 2021⁸⁵:

Se incluyeron 14 estudios (6 estudios de cohortes retrospectivos, 6 reportes de casos, 1 caso-control, 1 serie de

casos) que compararon **diferentes alternativas** terapéuticas de **segunda línea** en mujeres embarazadas de alto riesgo con síndrome antifosfolípido. En todos los casos las embarazadas recibieron los tratamientos de segunda línea añadidos a los de primera línea (heparina/aspirina a dosis baja). En cuanto al uso de tratamientos de segunda línea en monoterapia, se obtuvo que la tasa de nacimientos con hidroxicloroquina, Ig IV y pravastatina fue significativamente superior cuando se compararon con corticoides a dosis bajas. El número de complicaciones graves del embarazo fue significativamente inferior con Ig IV en comparación con corticoides a dosis bajas o RPT. La combinación RPT+ corticoides a dosis bajas y la combinación de Ig IV+corticoides a dosis bajas produjo la mayor tasa de nacimientos vivos (100% respectivamente), y la combinación hidroxicloroquina+ corticoides a dosis bajas la más baja (63,1%). Las complicaciones graves del embarazo fueron más bajas con RPT+Ig IV (14,3%) y Ig IV+corticoides a dosis bajas (14,3%), siendo superiores con hidroxicloroquina+corticoides a dosis bajas (47,4%).

El tratamiento con RPT en monoterapia se asoció a una tasa de nacimientos vivos significativamente inferior a RPT+Ig IV, siendo las complicaciones graves del embarazo significativamente superiores con RPT en comparación con RPT+Ig IV.

En los estudios identificados, las Ig IV se administraron a dosis inferiores a 2 g/kg/mes en embarazadas con síndrome antifosfolípido refractario, y generalmente las dosis altas (2 g/kg/mes) se reservaron para embarazadas con síndrome antifosfolípido de alto riesgo±refractario.

Revisión Alijotas-Reig et al. 2013⁸⁴:

Los autores de la revisión proponen el tratamiento con Ig IV como tratamiento de quinta línea del síndrome antifosfolípido obstétrico refractario:

Primer paso:

- AAS a dosis bajas empezando como mínimo 4 semanas antes de la gestación
- Iniciar HBPM tan pronto como sea posible, en estadíos iniciales del embarazo
- Suplementación de vitamina D

Segundo paso: primer paso más:

- Hidroxicloroquina o dosis bajas de prednisolona (10-15 mg/día)

Tercer paso: primer paso más:

- Hidroxicloroquina+ dosis bajas de prednisolona y/o pentoxifilina

Cuarto paso: añadir anti-TNF

Quinto paso: añadir Ig IV

Resumen de la evidencia en el síndrome antifosfolípido obstétrico refractario:

La evidencia disponible apoya el uso de HBPM y/o AAS como tratamiento de primera línea en el tratamiento del síndrome antifosfolípido obstétrico refractario. La adición de dosis bajas de corticoides, RPT, Ig IV ha demostrado ser eficaz.

7.2.6 Anemia hemolítica autoinmune (AHA)

Las AHA constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades cuyo tratamiento difiere según el tipo de anticuerpo implicado en la enfermedad y la existencia o no de una causa identificada. Las formas de AHA primarias más frecuentes son la AHA por anticuerpo caliente y la AHA con autoanticuerpos fríos⁸⁶.

La **AHA por anticuerpo caliente** es la forma más frecuente de AHA y se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que se activan a temperaturas entre 37 y 40°C (autoanticuerpos calientes) y que atacan a los glóbulos rojos⁸⁷. La **AHA con autoanticuerpos fríos** comprende dos tipos de AHA definidos por la presencia de autoanticuerpos fríos (activos a temperaturas inferiores a 30°C): la enfermedad de las crioaglutininas, el más común, y la hemoglobinuria paroxística "a frigore"⁸⁷.

No se han identificado revisiones sistemáticas sobre la eficacia de Ig IV en AHA. La evidencia acerca del tratamiento de AHA procede mayoritariamente de revisiones narrativas y documentos de consenso.

En **AHA por anticuerpo caliente primaria** el tratamiento inicial de primera línea recomendado son los corticoides, al que se adiciona rituximab en casos graves. En **AHA por anticuerpos fríos primaria** el tratamiento de primera línea es rituximab asociado o no a bendamustina^{86,88,89}.

Las **Ig IV** se emplean en el **tratamiento de emergencia**. En situaciones de emergencia en pacientes con **AHA por anticuerpo caliente y frío** habitualmente se realizan transfusiones sanguíneas. En pacientes con hemólisis grave que no alcancen un nivel de hemoglobina suficiente, las Ig IV y el RPT se emplean como terapia puente y ante dificultades para conseguir sangre compatible⁸⁹.

7.2.7 Vasculitis ANCA:

La vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasmáticos (ANCA) se caracteriza por vasculitis necrotizante que afecta a pequeños vasos y que se asocia a anticuerpos MPO-ANCA o PR3-ANCA. Representa un grupo heterogéneo de enfermedades que incluye la poliangeitis microscópica, la granulomatosis con poliangeitis, y la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, entre otras. La vasculitis ANCA afecta a múltiples órganos, como los riñones, los pulmones y las vías respiratorias, el corazón, y los sistemas nerviosos periféricos y centrales. En los casos graves, la afectación de estos órganos contribuye a la aparición de eventos potencialmente mortales y tiene un mal pronóstico⁹⁰.

La vasculitis ANCA generalmente se trata con una estrategia de inducción basada en corticoides combinados con ciclofosfamida, seguido de tratamiento de mantenimiento, con el fin de evitar las recaídas. Los tratamientos de mantenimiento de referencia son la azatioprina y el metotrexato. Otras alternativas de tratamiento son el RPT, rituximab, anti-TNF y las Ig IV, entre otros⁹¹.

Se dispone de evidencia limitada sobre el efecto de las Ig IV en vasculitis ANCA. El mecanismo de acción por el que se piensa que las Ig IV podrían tener un efecto en pacientes con vasculopatías ANCA se basa en la neutralización de los anticuerpos ANCA a través de mecanismos idiopáticos, modulación de la expresión de receptores Fcγ y de la activación de neutrófilos.

Revisión Mouthon et al. 2013⁹¹:

Se trata de una revisión narrativa. Se cita un ECA doble ciego que en el que se comparó un curso único de Ig IV a dosis de 2 g/kg vs placebo en 34 pacientes con actividad persistente de la enfermedad⁹². Catorce de los 17 pacientes (82,4%) tratados con Ig IV en comparación con 6 de 17 (35,3%) tratados con placebo presentaron reducción de la actividad de la enfermedad, pero este efecto no fue sostenido más allá de 3 meses. También se menciona un estudio prospectivo abierto de 22 pacientes con vasculitis ANCA en **primera recaída** estando en tratamiento o en el año posterior a la discontinuación de corticoides y/o inmunosupresores⁹³. En todos los casos se añadió Ig IV al tratamiento. Todos los participantes respondieron inicialmente a las Ig IV. Las Ig IV indujeron remisión completa de la recaída en 13 de 22 pacientes (59,1%) en el mes 9.

Revisión Shimizu et al. 2020⁹⁰:

Incluyó 9 estudios que se analizó el efecto de las Ig IV cuando se administraron pacientes con vasculitis ANCA activa como tratamiento inmunomodulador. Se identificaron reducciones significativas en la escala *Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)* (DM estandarizada -1,7, IC95% -2,66 a -0,73), ANCA (DM estandarizada -0,72, IC95% -1,13 a -0,31; p=0,0006), y en la proteína C reactiva (DM estandarizada -0,56, IC95% -0,93 a -0,19) en los 6 meses posteriores a la administración de Ig IV.

Resumen de la evidencia en vasculitis ANCA:

La evidencia disponible sobre la eficacia comparada de las Ig IV en vasculitis ANCA es limitada, existiendo un solo ECA disponible en que se comparan con placebo. Puede ser una alternativa en casos refractarios a otros tratamientos como corticoides, ciclofosfamida, rituximab o RPT.

7.2.8 Patologías oncohematológicas:

En pacientes diagnosticados de patologías oncohematológicas sometidos a trasplante de células hematopoyéticas, las Ig polivalentes se administran como tratamiento profiláctico para prevenir complicaciones infecciosas asociadas a dicho procedimiento⁹⁴.

Los pacientes con patologías linfoproliferativas como la leucemia linfocítica crónica (LLC), y discrasias de células plasmáticas como el mieloma múltiple, cursan con hipogammaglobulinemia, que contribuye a una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones. En estos casos, las Ig IV se administran con el objetivo de prevenir infecciones⁹⁵.

Revisión Ahn et al. 2018⁹⁴:

Incluyó 27 ECA (3934 participantes) que analizan el efecto de la profilaxis con **Ig IV vs placebo** en pacientes sometidos a **trasplante de células hematopoyéticas**. En general la evidencia fue de baja calidad. La profilaxis con Ig IV no tuvo impacto en la supervivencia (RR 0,94, IC95% 0,88-1,01; 11 estudios; n=1962). Las Ig IV no redujeron la incidencia de infección por citomegalovirus (CMV) respecto a placebo, pero redujeron la enfermedad por CMV (RR 0,52, IC95% 0,28-0,97; 2 estudios; n=167). Las Ig IV no tuvieron un efecto significativo en la incidencia de infecciones (bacterianas, fúngicas o virales) diferentes a CMV, ni tampoco de infecciones graves o fatales en comparación con placebo. Las Ig IV se asociaron a un menor riesgo de enfermedad aguda de injerto contra el huésped (RR 0,78, IC95% 0,65-0,94; 8 estudios; n=1097). Sin embargo, las Ig IV mostraron un incremento del riesgo de enfermedad venooclusiva (RR 3,04, IC95% 1,10-8,41; 3 estudios; n=384) y recaída de la enfermedad (RR 1,26, IC95% 1,07-1,49; 7 estudios; n=1647).

Revisión Raanani et al. 2008⁹⁶:

Incluyó 40 ECA que compararon la profilaxis con **Ig IV vs placebo, no tratamiento u otra preparación de Ig**, diferentes pautas de administración o dosis en pacientes con enfermedades hematológicas. Treinta estudios incluyeron pacientes sometidos a **trasplante de células hematológicas** y los 10 restantes incluyeron pacientes con **patologías linfoproliferativas**.

No se hallaron diferencias en mortalidad por cualquier causa al comparar Ig IV polivalentes o Ig hiperinmune anti-CMV vs control para trasplante de células hematopoyéticas. Las Ig IV polivalentes redujeron de manera significativa el riesgo de neumonitis intersticial pero incrementaron el riesgo de enfermedad venooclusiva y EA.

En patologías linfoproliferativas, no se obtuvo beneficio en mortalidad con Ig IV pero se identificó una reducción en las infecciones documentadas clínica y microbiológicamente.

Revisión Raanani et al. 2009⁹⁵:

Incluyó 9 ECA que analizaron la eficacia de la administración profiláctica de Ig IV polivalentes en pacientes con **LLC y mieloma múltiple**. Al comparar las **Ig IV frente a placebo o no intervención**, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia. Se identificó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de infecciones mayores (RR 0,45, IC95% 0,27-0,75; I²: 31,1%) y de infecciones documentadas clínicamente (RR 0,49, IC95% 0,39-0,61; I²: 0%), aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de infecciones bacterianas documentadas micro-

biológicamente. La incidencia de EA, que generalmente no requirieron la discontinuación de las Ig IV, fueron más frecuentes con Ig IV (RR 2,37, IC95% 1,74-3,24, I²: 1,1%).

Dos ECA compararon **diferentes dosis de Ig IV**. Dos de 16 pacientes (12,5%) que recibieron dosis altas (500 mg/kg) frente a 2 de 18 pacientes (11,1%) que recibieron dosis bajas (250 mg/kg) fallecieron. Seis de los 16 pacientes (37,5%) tratados con dosis altas frente a 11 de 18 pacientes (61,1%) tratados con dosis bajas presentaron infecciones documentadas clínicamente.

Resumen de la evidencia en patologías oncohematológicas:

La evidencia disponible no muestra un beneficio en la mortalidad con la administración de Ig IV en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas ni en pacientes con patologías linfoproliferativas, y podría aumentar la incidencia de sufrir enfermedad venooclusiva y eventos adversos de otro tipo.

7.2.9 Linfohistiocitosis hemofagocítica:

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un trastorno caracterizado por una hiperinflamación grave que tiene origen en una disfunción inmunitaria en la que se produce una activación concomitante del sistema inmune. En la linfohistiocitosis hemofagocítica primaria (genética), la disfunción inmune es irreversible y se debe generalmente a alteraciones autosómicas recesivas bialélicas en vía citotóxica dependiente de la perforina o a mutaciones que afectan a la activación del inflammasoma. La linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (adquirida) suele ser el resultado de infecciones, neoplasias o enfermedades autoinflamatorias/autoinmunes. La linfohistiocitosis hemofagocítica inducida por enfermedades autoinflamatorias/autoinmunes se denomina linfohistiocitosis hemofagocítica asociada al síndrome de activación macrofágica⁹⁷.

Los pacientes clínicamente estables y que tienen un desencadenante determinado de linfohistiocitosis hemofagocítica (por ejemplo, infección, patología reumática, neoplasia linfoide), el tratamiento debe ir dirigido a la condición desencadenante. Sin embargo, en pacientes que presentan inestabilidad, gravedad o disfunción orgánica, se debe instaurar un tratamiento específico de la linfohistiocitosis hemofagocítica de manera inmediata, siendo el tratamiento de referencia el protocolo HLH-94. Dicho protocolo consiste en una inducción de 8 semanas basada en etoposido y dexametasona, asociado a un tratamiento intratecal con metotrexato e hidrocortisona en los pacientes con afectación del sistema nervioso central. Estos pacientes a su vez requieren tratamiento de soporte incluyendo transfusiones, y prevención y tratamiento de hemorragias y de infecciones oportunistas⁷⁶.

Las Ig IV tienen actividad antiinflamatoria debido a la inhibición de la activación del complemento, el bloqueo de los fragmentos Fc de los anticuerpos y los receptores de macrófagos, y la neutralización de citoquinas. Las Ig IV generalmente se emplean como tratamiento adicional en combinación con corticoides o el resto de tratamientos de referencia^{97,98}.



No se han identificado revisiones sistemáticas que analicen la eficacia de las Ig IV en linfocitosis hematólica. La evidencia acerca del tratamiento procede mayoritariamente de revisiones narrativas y documentos de consenso.

Resumen de la evidencia en linfocitosis hemofagocítica:

Las Ig IV estarían indicadas en pacientes en situación de inestabilidad o gravedad como tratamiento adicional en combinación con corticoides u otros tratamientos de referencia.

8. Conclusiones

La evidencia identificada sobre la eficacia y seguridad de las Ig IV es variable en función de la patología, siendo muy limitada en algunas de ellas. En la mayoría de las patologías evaluadas, las Ig IV se reservarían para el tratamiento de pacientes refractarios o no respondedores a anteriores líneas de tratamiento, priorizando otras alternativas de tratamiento cuando estén disponibles. Dada la limitada disponibilidad y el elevado impacto económico de las Ig IV, este planteamiento permitirá optimizar el uso de las Ig IV, reservándolas para el tratamiento de pacientes con limitadas opciones de tratamiento.

Cuando su uso se considere necesario, se debería priorizar en la medida de lo posible el empleo a dosis bajas.

Otra alternativa a valorar es el cambio de tratamiento de Ig intravenosas a Ig subcutáneas en pacientes con inmunodeficiencias primarias que requieren tratamiento continuado, ya que según la evidencia disponible puede constituir una alternativa con una mayor facilidad de administración, más coste-efectiva, y que no se asocia a un mayor riesgo de sufrir eventos adversos. Del mismo modo, cuando las Ig intravenosas o subcutáneas se administren de manera continuada a largo plazo, es esencial reevaluar periódicamente la situación del paciente para confirmar que su administración sigue siendo necesaria. En algunas patologías se puede valorar intentar la retirada en pacientes estables.

En general, la evidencia muestra que las Ig IV presentan un perfil de seguridad adecuado, aunque deben evitarse o emplearse con precaución en pacientes con elevado riesgo tromboembólico o diagnosticados de un proceso oncológico.

9. Recomendaciones y propuesta

Las propuestas del grupo MAPAC acerca del posicionamiento del uso de las Ig IV en cada una de las patologías neurológicas y hematológicas revisadas se muestran en el Anexo II.

10. Bibliografía

- Hughes RAC, Swan A V., van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(9):CD002063. doi:10.1002/14651858.CD002063.pub6
- Gürses N, Uysal S, Cetinkaya F, İşlek I KA. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Scand J Infect Dis.* 1995;27(3):241-243. doi:10.3109/00365549509019016
- Wang R, Feng A, Sun W WZ. Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barré syndrome. *J Appl Clin Pediatr.* 2001;16(4):223-224.
- Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: A randomized trial. *Pediatrics.* 2005;116(1):8-14. doi:10.1542/peds.2004-1324
- Group PEG-BST. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. *Lancet.* 1997;349(9047):225-230. doi:10.1016/S0140-6736(96)09095-2
- van der Meché FG SPDG-BSG. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1123-1129. doi:10.1056/NEJM199204233261705
- Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S VASG. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol.* 2001;46(2):107-109. doi:10.1159/000050777
- Haupt WF, Rosenow F, Van Der Ven C, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *Ther Apher.* 1997;1(1):55-57. doi:10.1111/j.1744-9987.1997.tb00014.x
- Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guinestre MC. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 Days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(2):235-238. doi:10.1136/jnnp.71.2.235
- Charra B, Hachimi A, Benslama A, Motaouakkil S. Intravenous immunoglobulin vs plasma exchange in treatment of mechanically ventilated adults with Guillain-Barré syndrome. *Pan Afr Med J.* 2014;18:1-4. doi:10.11604/pamj.2014.18.35.2911
- Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, et al. Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(4):275-283. doi:10.1016/S1474-4422(20)30494-4
- Pul R, Stangel M. Using immunoglobulins in muscular disease treatment. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(8):1143-1150. doi:10.1517/14712598.8.8.1143
- Dalakas MC. Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune Neuromuscular Diseases. *JAMA.* 2004;291(19):2367-2375. doi:10.1001/jama.291.19.2367
- Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1997;48(3):712-716. doi:10.1212/WNL.48.3.712
- Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology.* 2001;56(3):323-327. doi:10.1212/WNL.56.3.323
- Walter MC, Lochmüller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: A double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol.* 2000;247(1):22-28. doi:10.1007/s004150050005
- Kampylafka EI, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Dalakas M, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. The effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment on patients with dermatomyositis: A 4-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(3):397-401.
- Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Bata-Csorgo Z, Dimachkie M, Griger Z, Moiseev S, Oddis C, Schiopu E, Vencovský J, Irene B, Elisabeth C, Levine T PI. Efficacy and Safety of IVIg (Octagam 10%) in Patients with Active Dermatomyositis. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial (ProDERM Study) [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(Suppl 10).
- Liu K, Tomlinson G, Reed AM, et al. Pilot study of the juvenile dermatomyositis consensus treatment plans: A CARRA registry study. *J Rheumatol.* 2021;48(1):114-122. doi:10.3899/JRHEUM.190494
- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, Dinsmore ST MS. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1993-2000. doi:10.1056/NEJM199312303292704
- Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2012;22(3):382-393. doi:10.1007/s10165-011-0534-4
- Tian J, Gao J, Chen J, Li F, Xie X DJ. Efficacy and safety of the combined treatment with intravenous immunoglobulin and oral glucocorticoid in the elderly with dermatomyositis. *Chinese J Geriatr.* 2008;12:588-590.
- Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: Proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(7):757-768. doi:10.1136/jnnp-2020-325300
- Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(12):1391-1419. doi:10.1586/14737175.201



- 5.1115720
25. Lagarde S, Boucraut J, Bartolomei F. Medical treatment of Rasmussen's Encephalitis: A systematic review. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(7):675-691. doi:10.1016/j.neurol.2022.01.007
 26. Geng JS, Dong JC, Li Y, et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD008557. doi:10.1002/14651858.CD008557.pub4
 27. Keddie S, Eftimov F, van den Berg LH, Brassington R, de Haan RJ, van Schaik IN. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1(1):CD004429. doi:10.1002/14651858.CD004429.pub3
 28. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD002827. doi:10.1002/14651858.CD002827.pub4
 29. Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol*. 2002;249(10):1370-1377. doi:10.1007/s00415-002-0808-z
 30. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, Dambrosia J, Soueidan S, Stein DP, Cupler E, Sekul EA OC. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol*. 1996;40(5):792-795. doi:10.1002/ana.410400516
 31. Mariette X, Chastang C, Clavelou P, Louboutin JP, Leger JM, Brouet JC. A randomised clinical trial comparing interferon- α and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(1):28-34. doi:10.1136/jnnp.63.1.28
 32. Stork ACJ, Lunn MPT, Nobile-Orazio E, Notermans NC. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD005376. doi:10.1002/14651858.CD005376.pub3
 33. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R. Efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with IgG monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2002;59(5):766-772. doi:10.1001/archneur.59.5.766
 34. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):1-18. doi:10.1186/s12974-021-02249-1
 35. Elson L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: Experience in 10 patients. *Mult Scler J*. 2014;20(4):501-504. doi:10.1177/1352458513495938
 36. Li X, Tian DC, Fan M, et al. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102325. doi:10.1016/j.msard.2020.102325
 37. Schofield JR, Chemali KR. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Refractory Autoimmune Dysautonomias: A Retrospective Analysis of 38 Patients. *Am J Ther*. 2019;26(5):E570-E582. doi:10.1097/MJT.0000000000000778
 38. Gajdos P, Chevret S, Toyka K V. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD002277. doi:10.1002/14651858.CD002277.pub4
 39. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol*. 1997;41(6):789-796. doi:10.1002/ANA.410410615
 40. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1689-1693. doi:10.1001/ARCHNEUR.62.11.1689
 41. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients andomized controlled trial. doi:10.1212/01.WNL.0000256698.69121.45 *Neurology*. 2011;76(23):2017-2023.
 42. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007;68(11):837-841. doi:10.1212/01.WNL.0000256698.69121.45
 43. Rønager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs*. 2001;25(12):967-973. doi:10.1046/J.1525-1594.2001.06717.X
 44. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2002;26(4):549-552. doi:10.1002/MUS.10224
 45. Adiao K, Espiritu A, Roque V, Reyes J. Efficacy and tolerability of subcutaneously administered immunoglobulin in myasthenia gravis: A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2020;72:316-321. doi:10.1016/j.jocn.2019.08.113
 46. Salari N, Fatahi B, Bartina Y, et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2021;19(1):516. doi:10.1186/s12967-021-03185-7
 47. Gamez J, Salvadó M, Carmona F, et al. Intravenous immunoglobulin to prevent myasthenic crisis after thymectomy and other procedures can be omitted in patients with well-controlled myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419864497. doi:10.1177/1756286419864497
 48. Alipour-Faz A, Shojaei M, Peyvandi H, et al. A comparison between IVIG and plasma exchange as preparations before thymectomy in myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(1):245-249. doi:10.1007/s13760-016-0689-z
 49. Wilf-Yarkoni A, Lotan I, Steiner I, Hellmann MA. Chronic low-dose intravenous immunoglobulins as steroid-sparing therapy in myasthenia gravis. *J Neurol*. 2021;268(10):3871-3877. doi:10.1007/S00415-021-10544-3
 50. Hellmann MA, Mosberg-Galili R, Lotan I, Steiner I. Maintenance IVIg therapy in myasthenia gravis does not affect disease activity. *J Neurol Sci*. 2014;338(1-



- 2):39-42. doi:10.1016/J.JNS.2013.10.043
51. Alcantara M, Sarpong E, Barnett C, Katzberg H, Bril V. Chronic immunoglobulin maintenance therapy in myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. 2021;28(2):639-646. doi:10.1111/ene.14547
52. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000;23(4):551-555. doi:10.1002/(sici)1097-4598(200004)23:4<551::aid-mus14>3.0.co;2-o
53. Díez-Porrás L, Homedes C, Alberti MA, Vélez-Santamaría V, Casasnovas C. Intravenous immunoglobulins may prevent prednisone-exacerbation in myasthenia gravis. *Sci Rep*. 2020;10(1):13497. doi:10.1038/s41598-020-70539-4
54. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, Haan R de, Schaik IN van. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12(12):CD001797. doi:10.1002/14651858.CD001797.pub3
55. Bright R, Wilkinson J, Coventry B. Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *BMC Neurol*. 2014;14(1):26. doi:10.1186/1471-2377-14-26
56. Cornblath DR, van Doorn PA, Hartung H-P, et al. Randomized trial of three IVIg doses for treating chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2022;145(3):887-896. doi:10.1093/brain/awab422
57. Kuitwaard K, Brusse E, Jacobs BC, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin maintenance treatment regimens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol*. 2021;28(1):286-296. doi:10.1111/ene.14501
58. Adrichem ME, Lucke IM, Vrancken AFJE, et al. Withdrawal of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain*. 2022;145(5):1641-1652. doi:10.1093/brain/awac054
59. Markvardsen LH, Debost J-C, Harbo T, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol*. 2013;20(5):836-842. doi:10.1111/ene.12080
60. Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J AHDC and MSG. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol*. 2017;24(2):412-418. doi:10.1111/ene.13218
61. Nobile-Orazio E, Pujol S, Kasiborski F, et al. An international multicenter efficacy and safety study of IqYmune in initial and maintenance treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: PRISM study. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25(4):356-365. doi:10.1111/jns.12408
62. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):35-46. doi:10.1016/S1474-4422(17)30378-2
63. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic 67 syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2(2):CD003279. doi:10.1002/14651858.CD003279.pub3
64. Dalakas MC. Update on Intravenous Immunoglobulin in Neurology: Modulating Neuro- autoimmunity, Evolving Factors on Efficacy and Dosing and Challenges on Stopping Chronic IVIg Therapy. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2021;18(4):2397-2418. doi:10.1007/s13311-021-01108-4
65. Anderson-Smits C, Park M, Bell J, Mitchell S, Hartley L, Hawe E. Subcutaneous immunoglobulin use in immunoglobulin-naive patients with primary immunodeficiency: A systematic review. *Immunotherapy*. 2022;14(5):373-387. doi:10.2217/imt-2021-0265
66. Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z, Donato A, Joshi AY. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100068. doi:10.1016/j.waojou.2019.100068
67. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N RA. A comparative study of intravenous immunoglobulin and subcutaneous immunoglobulin in adult patients with primary immunodeficiency diseases: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(5):595-602.
68. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: An evidence-based review. *Drugs*. 2013;73(12):1307-1319. doi:10.1007/s40265-013-0094-3
69. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol*. 2012;32(6):1180-1192. doi:10.1007/s10875-012-9720-1
70. Lioger B, Maillot F, Ternant D, Passot C, Paintaud G, Bejan-Angoulvant T. Efficacy and Safety of Anti-D Immunoglobulins versus Intravenous Immunoglobulins for Immune Thrombocytopenia in Children: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JPediatr*. 2019;204:225-233.e8. doi:10.1016/j.jpeds.2018.07.065
71. Chen M, Zhang LL, Hu M, Gao J, Tong RS. Cost-effectiveness of treatment for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - A systematic review. *J Int Med Res*. 2008;36(3):572-578. doi:10.1177/147323000803600324
72. Acero-Garcés DO, García-Perdomo HA. First Line Treatments for Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia in Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Curr Pediatr Rev*. 2019;16(1):61-70. doi:10.2174/1573396315666191023122542
73. Xie F, Blackhouse G, Assasi N, et al. Results of a model analysis to estimate cost utility and value of information for intravenous immunoglobulin in canadian adults



- with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Clin Ther.* 2009;31(5):1082-1091. doi:10.1016/j.clinthera.2009.05.006
74. Qin YH, Zhou TB, Su LN, Lei FY, Zhao YJ, Huang WF. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: A meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(8):713-721. doi:10.1097/MBC.0b013e3283401490
75. Lei W, Te, Chang LS, Zeng BY, et al. Pharmacologic interventions for Kawasaki disease in children: A network meta-analysis of 56 randomized controlled trials. *eBioMedicine.* 2022;78:103946. doi:10.1016/j.ebiom.2022.103946
76. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/search>.
77. Li X, Tang Y, Ding Y, et al. Higher efficacy of infliximab than immunoglobulin on Kawasaki disease, a meta-analysis. *Eur J Pharmacol.* 2021;899:173985. doi:10.1016/j.ejphar.2021.173985
78. Crayne CB, Mitchell C, Beukelman T. Comparison of second-line therapy in IVIg-refractory Kawasaki disease: a systematic review. *Pediatr Rheumatol.* 2019;17(1):1-8. doi:10.1186/s12969-019-0380-z
79. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4:CD004000. doi:10.1002/14651858.CD004000
80. Yan F, Zhang H, Xiong R, Cheng X, Chen Y, Zhang F. Effect of Early Intravenous Immunoglobulin Therapy in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2020;8:1-11. doi:10.3389/fped.2020.593435
81. Shi Y. Meta-analysis of the effects of a single infusion of 1 g/kg and 2 g/kg intravenous immunoglobulin as therapy for Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2012;54:108.
82. Tenti S, Chelieschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2016;15(3):226-235. doi:10.1016/j.autrev.2015.11.009
83. Yang Z, Shen X, Zhou C, Wang M, Liu Y, Zhou L. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Lupus.* 2021;30(1):70-79. doi:10.1177/0961203320967097
84. Aljotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: The state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus.* 2013;22(1):6-17. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2012754176>.
85. Ruffatti A, Tonello M, Favaro M, et al. The efficacy and safety of second-line treatments of refractory and/or high risk pregnant antiphospholipid syndrome patients. A systematic literature review analyzing 313 pregnancies. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):28-35. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.10.001
86. Fatone MC, Cirasino L. Practical therapy for primary autoimmune hemolytic anemia in adults. *Clin Exp Med.* 2022. doi:10.1007/s10238-022-00869-2
87. Orphanet. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>.
88. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *N Engl J Med.* 2021;385(15):1407-1419. doi:10.1056/NEJMra2033982
89. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648. doi:10.1016/j.blre.2019.100648
90. Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2020;59(5):959-967. doi:10.1093/rheumatology/kez311
91. Mouthon L. L44. Management of relapses in vasculitis. *Press Medicale.* 2013;42(4 PART2):619-622. doi:10.1016/j.lpm.2013.02.307
92. Jayne DRW, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM - Mon J Assoc Physicians.* 2000;93(7):433-439. doi:10.1093/qjmed/93.7.433
93. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: Results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):308-317. doi:10.1002/art.23147
94. Ahn H, Tay J, Shea B, et al. Effectiveness of immunoglobulin prophylaxis in reducing clinical complications of hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2018;58(10):2437-2452. doi:10.1111/trf.14656
95. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(5):764-772. doi:10.1080/10428190902856824
96. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD006501. doi:10.1002/14651858.CD006501.pub2
97. Hines MR, Von Bahr Greenwood T, Beutel G, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. *Crit Care Med.* 2022;50(5):860-872. doi:10.1097/CCM.0000000000005361
98. La Rosée P, Horne AC, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019;133(23):2465-2477. doi:10.1182/blood.2018894618



11. Anexo

Anexo I. Características de los estudios primarios sobre la eficacia y seguridad de las inmunoglobulinas en pacientes con miopatías

Estudio	Diseño	País	Nº participantes	Pérdidas, exclusiones	Condición	Edad	Diferencias en características basales	Intervención	Comparador	Variables analizadas	Duración intervención
Dalakas MC, et al. 1997 ¹⁴	Aleatorizado, doble ciego	EEUU	19 (9 Ig IV, 10 placebo)	3	Miositis por inclusión	Media 61,2 años (rango: 42-74)	NS en fuerza muscular	Ig IV 2 g/kg mensual durante 3 meses	Placebo	Fuerza muscular, deglución	3 meses, posibilidad de cruzamiento durante 3 meses tras lavado
Dalakas MC, et al. 2001 ¹⁵	Aleatorizado, doble ciego		36 (19 Ig IV +prednisona, 17 placebo +prednisona)	1	Miositis por inclusión esporádica	Ig IV +prednisona: media 68,21 años Placebo +prednisona: 68,35 años	NS	Ig IV 2 g/kg día mensual durante 3 meses + prednisona altas dosis	Placebo + prednisona altas dosis	Fuerza muscular, necrosis	3 meses
Walter MC, et al. 2000 ¹⁶	Aleatorizado, cruzado, doble ciego		322 (11 Ig IV, 11 placebo)	NR	Miositis por inclusión esporádica	Media 59±14 años	Edad	Ig IV 2 g/kg (días 2-5) mensual durante 6 meses	Placebo	Fuerza muscular, funcionalidad, sintomatología	6 meses y posterior cruzamiento durante otros 6 meses
Dalakas MC, et al. 1993 ²⁰	Aleatorizado, cruzado, doble ciego	EEUU	15 (8 Ig IV, 7 placebo)	NR	Dermatomiositis resistente	Media 36 años (rango 18-55)	NS	Ig IV 2 g/kg mensual durante 3 meses	Placebo	Síntomas neuromusculares, fuerza muscular	3 meses, posibilidad de cruzamiento durante otros 3 meses
Miyasaka N, et al. 201 ²¹	Aleatorizado, cruzado, doble ciego	Japón	26 (12 Ig IV, 14 placebo)	1 (grupo Ig IV)	Polimiositis, dermatomiositis resistente a corticoides	Media 49,3±12,4 años	NR	Ig IV 0,4 g/kg/día durante 5 días	Placebo	Fuerza muscular, nivel creatina kinasa, actividades vida diaria, duración hospitalización	Evaluación 8 semanas tras la intervención, con posible cruzamiento posterior y evaluación tras 8 semanas
Kampylafka EI, et al. 2012 ¹⁷	Retrospectivo	Grecia	42 (24 Ig IV + trat convencional; 18 trat convencional)	NR	Dermatomiositis	Media 43±19 años	S en fuerza muscular (puntuación MRC), CPK	Ig IV (2 g/kg durante 2 días al menos 4 dosis) + trat convencional. Mediana del número de dosis: 6 (rango: 4-18)	Trat convencional (corticoides, metotrexato, azatioprina, o hidroxicloroquina)	Fuerza muscular, área y severidad de la afectación cutánea	Evaluación 6 meses tras el inicio de la intervención
Aggarwal R, et al. 2020 ¹⁸	Aleatorizado, cruzado, doble ciego	Varios países (92% participantes caucásicos)	95 (47 Ig IV, 48 placebo)	NR	Dermatomiositis	Media 53 años	NS	Ig IV 2 g/kg cada 4 semanas	Placebo	Respuesta	Evaluación en semana 16. Posibilidad de cruzamiento si empeoramiento entre semana 8-16. Periodo de extensión abierto con Ig IV 2 g/kg cada 4 semanas durante 24 semanas
Liu 2020 ¹⁹	Observacional, prospectivo	Varios países	39 (8 intervención; 13 brazo a); 18 brazo b)	3	Dermatomiositis juvenil moderada de nuevo diagnóstico	Media 7,7±4,1 años	Diferencias en varias variables	Metilprednisona IV +metotrexato +prednisona +Ig IV	a) Metotrexato +prednisona b) Metilprednisona IV, metotrexato, prednisona	% con mejoría moderada	Evaluación a los 6 meses

CPK: creatin fosfoquinasa; MRC: Medical Research Council; NR: no reportado; NS: sin diferencias estadísticamente significativas; S: diferencias estadísticamente significativas

Anexo II. Conclusiones y propuestas del grupo MAPAC

PATOLOGÍA	Ig IV	RPT	NIVEL EVIDENCIA	OBSERVACIONES
Inmunodeficiencias primarias	●		IIb	<ul style="list-style-type: none"> -No administrar de forma rutinaria tratamiento reemplazo de Ig IV a los adultos receptores de trasplantes de células hematopoyéticas en ausencia de infecciones recurrentes, independientemente del nivel de IgG. -No se recomienda la terapia de reemplazo de Ig IV para las infecciones recurrentes a menos que se demuestre una respuesta deficiente de anticuerpos a las vacunas. -En caso de requerir Ig: priorizar Ig sc frente a Ig IV -Se recomienda la actualización del calendario vacunal, con dosis de recuerdo, en especial frente a microorganismos encapsulados y a hepatitis A y B, y monitorizar respuesta humoral
Anemia hemolítica autoinmune (AHA)	●		III	<p>Tratamiento rutinario de AHA: no indicado Ig IV</p> <p><i>AHA por Ac caliente:</i> 1ª línea: corticoides. Si grave: añadir rituximab 2ª línea: rituximab 3ª línea: inmunosupresores (preferible MMF) 4ª línea: EPOs 5ª línea: esplenectomía</p> <p><i>AHA por Ac frío:</i> rituximab +/- bendamustina</p> <p>Tratamiento de emergencia de AHA (afectación hemodinámica o sintomatología cardíaca o neurológica): Transfusión^a, RPT. Alternativa: Ig IV (escasa evidencia)</p>
Púrpura trombocitopenia idiopática/inmune (PTI)	●		Ia, Ib	<ul style="list-style-type: none"> -Reservar Ig IV para pacientes con trombocitopenia severa que presenten hemorragias críticas o que precisen cirugía invasiva urgente no demorable. -En caso de emplear Ig IV: utilizar dosis bajas (dosis única de 1 g/kg). Solo si fuera necesario, administrar una 2º dosis. -Priorizar otras alternativas para el tratamiento de la PTI crónica -No está indicado el RPT en caso de fracaso de las Ig IV.
Déficit sintomático secundario de anticuerpos: LLC, MM, Linfoma células B	●		Ib	<ul style="list-style-type: none"> -No administrar de forma rutinaria el tratamiento reemplazo de Ig IV a adultos receptores de trasplantes de células hematopoyéticas en ausencia de infecciones recurrentes, independientemente del nivel de IgG. -No se recomienda la terapia de reemplazo de Ig IV para las infecciones recurrentes a menos que se demuestre una respuesta deficiente de anticuerpos a las vacunas. -Reservar las Ig IV para pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones recurrentes -Se recomienda la actualización del calendario vacunal, con dosis de recuerdo, en especial frente a microorganismos encapsulados y a hepatitis A y B, y monitorizar respuesta humoral



PATOLOGÍA	Ig IV	RPT	NIVEL EVIDENCIA	OBSERVACIONES
Miopatías inflamatorias (dermatomiositis/ poliomiositis) graves refractarias	●		Ib	<u>1ª línea</u> : corticoides y/o inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, micofenolato), terapia biológica <u>2ª línea si respuesta insuficiente, fallo del tratamiento</u> : añadir Ig IV a tratamiento de 1ª línea
Neuropatía motora multifocal (NMM)	●		Ia	-No emplear corticoides (empeoran la enfermedad) -Ig IV son una opción de tratamiento (baja calidad de evidencia) -Sin diferencias entre Ig IV vs Ig sc (muy baja calidad de evidencia)
Polirradioculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC)	●		Ia	Si discapacidad moderada-grave: <u>1º línea</u> : corticoides, Ig IV o RPT ^b (sin evidencia de diferencias en eficacia) > Formas sensitivas y motoras: cualquier alternativa > Formas sensitivas puras: priorizar corticoides > Formas motoras puras: priorizar Ig IV <u>Corticoides</u> : bolos de metilprednisolona IV mensuales durante 6 meses, y posteriormente reducción gradual <u>Ig IV</u> : 2 g/Kg x 5 días y continuar con 0,4 g/Kg/semana hasta control de la enfermedad. Durante el mantenimiento: espaciar intervalo de administración e intentar retirada en pacientes estables <u>2ª línea</u> : probar otra alternativa de 1ª línea en monoterapia (corticoides, RPT, Ig IV) ó añadir corticoides (metilprednisolona IV) a RPT o a Ig IV. ¡No aumentar dosis de Ig IV! <u>3ª línea</u> : retomar diagnóstico y pedir Ac anti nodo/paranodo. Si son positivos y de tipo IgG4: rituximab. Si son negativos: combinación de alternativas de 1ª línea <u>4ª línea si fracaso a todas las alternativas de 1ª línea</u> : inmunosupresores, otros
Síndrome Guillain-Barré (SGB)	●	●	Ia	- <u>1º línea</u> : RPT ^b o Ig IV. Priorizar RPT -En caso de emplear Ig IV: preferiblemente en régimen de 5 días frente a régimen de 2 días -No se dispone de evidencia de beneficio con la administración de un 2º ciclo de Ig IV ante falta de respuesta o con la administración de Ig IV tras RPT (individualizar dependiendo de la existencia de degeneración axonal) -No se dispone de evidencia del uso de corticoides en la fase aguda



PATOLOGÍA	Ig IV	RPT	NIVEL EVIDENCIA	OBSERVACIONES
Agudización miasténica/ crisis miasténica	●	●	Ia	<p>Agudización miasténica: <u>1ª línea:</u> corticoides +/- inmunosupresor <u>2ª línea:</u> 1º opción: RPT. Si RPT no es posible: Ig IV son una opción En caso de emplear Ig IV: dosis bajas (1 g/kg) <u>3ª línea si no respuesta a corticoides, inmunosupresores, RPT ni Ig IV, y si Ac positivos frente a receptores de acetilcolina):</u> añadir eculizumab, efgartigimod^c</p> <p>Crisis miasténica (MGFA V): <u>1ª opción:</u> RPT + corticoides (añadir o ajustar dosis si ya llevaba) Si RPT no es posible o contraindicado: Ig IV</p>
Síndrome miasténico Lambert-Eaton (SMLE) refractario	●		Ib	Ig IV 2 g/kg en 2-5 días
Neuropatía inmunomediada asociada a IgM	●		Ib	-IFN α 2a superior a Ig IV en eficacia, aunque más eventos adversos -Ig IV: eficacia dudosa de escasa relevancia clínica y a corto plazo
Neuropatía inmunomediada asociada a IgG ó IgA	●	●	II	- <u>1º opción:</u> RPT - <u>Otras alternativas:</u> corticoides, ciclofosfamida -Uso restrictivo de Ig IV (hacer prueba terapéutica). La limitada evidencia sobre la eficacia de las Ig IV es de baja calidad y muestra resultados dudosos
Neuromielitis óptica refractaria	●	●	III	- <u>1º opción:</u> RPT -Uso restrictivo de Ig IV Tratamiento de las recaídas: <u>1ª línea:</u> corticoides IV a dosis altas. En casos graves: asociar RPT <u>2ª línea:</u> RPT <u>3ª línea:</u> Ig IV podrían ser una opción
Síndrome de la persona rígida (Stiff person) refractario	●		Ib	Ig IV 2g/kg en 2-5 días si no responde adecuadamente a fármacos antiespasmódicos y potenciadores de sistema GABA



PATOLOGÍA	Ig IV	RPT	NIVEL EVIDENCIA	OBSERVACIONES
Síndromes paraneoplásicos y encefalitis autoinmune asociados a Ac contra Ag intracelulares	●		III	Tratamiento de 1º línea: metilprednisolona IV En casos graves de inicio (e.j. anti NMDAR): se pueden añadir RPT o Ig IV al tratamiento con corticoides en 1ª línea (limitada evidencia) En caso de contraindicación a corticoides: RPT o Ig IV Tratamiento de 2º línea: Rituximab, ciclofosfamida
Síndromes paraneoplásicos y encefalitis autoinmune con Ac contra Ag de superficie	●	●	IIIb	
Disautonomía aguda autoinmune	●		III	<u>1ª línea:</u> corticoides +/- inmunosupresores <u>2ª línea:</u> RPT <u>3ª línea si fracaso a líneas previas:</u> Ig IV (evidencia limitada)
Vasculitis ANCA refractaria	●		III	<u>1ª línea:</u> corticoides <u>2ª línea tras fracaso a dosis altas de corticoides:</u> añadir ciclofosfamida y/o rituximab y RPT ^d <u>3ª línea:</u> Ig IV
Vasculitis ANCA: GN rápidamente progresivas con creatinina \geq500 mmol/L (5.7 mg/dL)	●	●	Ib	Considerar RPT
Vasculitis ANCA: hemorragia alveolar difusa	●	●	III	Considerar RPT
Síndrome antifosfolípido catastrófico	●	●	III	<u>1ª línea:</u> triple terapia: anticoagulación (preferible HNF iv) + corticoides dosis altas + RPT ^a /Ig IV. Priorizar el RPT frente a las Ig IV <u>2ª línea:</u> + rituximab <u>3ª línea:</u> + eculizumab
Síndrome antifosfolípido obstétrico refractario	●	●	III	Síndrome antifosfolípido obstétrico: <u>1ª línea:</u> HBPM + AAS <u>2ª línea:</u> + hidroxicloroquina +/- corticoide <u>3ª línea:</u> + RPT y/o Ig IV. Priorizar RPT frente a Ig IV siempre que sea posible En caso de emplear Ig IV: <2g/kg/día en s. antifosfolípido refractario. Puede emplearse a 2 g/kg/día en s. antifosfolípido alto riesgo±refractario



PATOLOGÍA	Ig IV	RPT	NIVEL EVIDENCIA	OBSERVACIONES
Enfermedad Kawasaki	●		Ia	-No se recomienda el tratamiento temprano con Ig IV (mayor % de no respuesta) - <u>Estadío inicial en pediatría</u> : priorizar la adición de infliximab a AAS en vez de Ig IV. En caso de que sea necesario añadir Ig IV, priorizar el empleo de Ig IV dosis medias+AAS+infliximab en vez de AAS+ Ig IV dosis altas - <u>Estadíos refractarios en pediatría</u> : priorizar infliximab en monoterapia frente a 2º ciclo con Ig IV. Si se emplean Ig IV, asociar corticoides - <u>Dosis de Ig IV</u> : preferentemente dosis bajas (1 g/kg). En caso de ser necesario emplear dosis de 2 g/kg, administrarlo en dosis única
Linfocitosis Hemofagocítica	●		III	Ig IV: indicadas en pacientes en situación de inestabilidad o gravedad como tratamiento adicional en combinación con corticoides u otros tratamientos de referencia
Epilepsia refractaria (protocolo pediatría)	●			La adición de Ig IV al tratamiento epiléptico no proporciona beneficio en la reducción de las convulsiones (baja calidad de evidencia)

AAS: ácido acetilsalicílico; Ac: anticuerpos; AHA: anemia hemolítica autoinmune; ANCA: anticuerpos anticitoplasmáticos; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IFN: interferón; Ig: inmunoglobulina; IV: intravenoso; SMLE: síndrome miasténico Lambert-Eaton; LLC: leucemia linfocítica crónica; MM: mieloma múltiple; MMF. Mifostolil; NMM: neuropatía motora multifocal; PIDC: polirradioculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica; PTI: púrpura trombocitopenia idiopática/inmune; RPT: recambio plasmático terapéutico; sc: subcutáneo; SGB: síndrome de Guillain-Barré

● : primera opción de tratamiento

● : segunda opción de tratamiento

● : escasa evidencia de eficacia

^aRealizar genotipado o inmunofenotipo completo y garantizar la máxima identidad

^bRPT con albúmina 4%, 4-6 sesiones cada 48 h

^cA día de hoy no comercializado en España (se obtiene por Medicamentos Extranjeros)

^dOrganizar la administración de la medicación anticoagulante e inmunosupresora después de cada sesión de RPT, y reajustar la dosis de corticoides según vida media



Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

Sección de Innovación y Organización

ISSN 2695-9135. **Información** Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Calle Tudela 20, planta 1. 31003 Pamplona. **Teléfono** +34 848428176 **E-mail** secinnorg@navarra.es **Web** <https://sio.navarra.es>
Comité editorial **Presidente** Juan Erviti López **Vocales** Javier Agorreta Ruiz, M^a Luisa Antelo Caamaño, Jon Ariceta Iraola, M^a Carmen Bacaicoa Saralegui, Ana Barcos Urtiaga, Federico Bolado Concejo, Bernardo Abel Cedeño Veloz, M^a Concepción Celaya Lecea, Lourdes Dorronsoro Dorronsoro, Victoria Duro Suárez, Arantxa Elizondo Sotro, Susana Fernández Carrasco, Nekane García Alcalde, Inmaculada Gimena Ramos, Helena Gómez Herrero, Francisco Javier González Arteaga, Marta Gutiérrez Valencia, Ainhoa Iceta Lizarraga, Javier Lafita Tejedor, Leire Leache Alegría, Óscar Lecea Juárez, Julián Librero López, Javier Martínez de Morentin Garraza, Ana M^a Mateo Cervera, Iván Méndez López, Ana Otamendi Murillo, Luisa Pérez Ayerra, Marta Ramos Zugasti, Adriana Rivero Marcotegui, Isabel M^a Rodrigo Rincón, María Salinas Muñoz, Maite Sarobe Carricas, Eva Turumbay Ramírez, Francisco Javier Turumbay Ranz. **Editor** Luis Carlos Saiz Fernández.

Agradecimientos a los siguientes colaboradores externos: Banco de Sangre y Tejidos de Navarra (Jose Antonio García Erce), Servicio de Hematología (M^a Ángeles Goñi Herranz), Servicio de Neurología (Elena Erro Aguirre, Ivonne Jericó Pascual) del Hospital Universitario de Navarra (HUN).