



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

# **Efectividad y seguridad de la inmunoglobulina humana normal en pacientes con Inmunodeficiencia Primaria**

**Reporte N° 124**

**Diciembre de 2014**

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

## **Autores**

Javier Orlando Contreras Ortiz (JC). Médico especialista en pediatría, MSc. en Ciencias Clínicas (Epidemiología Clínica). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

José Luis Franco Restrepo (JF), médico, Magister en Inmunología, Doctor en Ciencias Biomédicas, Postdoctorado National Institutes Of Health. Fundación "Diana García de Olarte" para las Inmunodeficiencias Primarias-FIP.

Julio César Orrego Arango (JO), médico, Magister en Inmunología, Fundación "Diana García de Olarte" para las Inmunodeficiencias Primarias-FIP.

## **Agradecimientos**

Los autores expresan sus agradecimientos a Laura Catalina Prieto por su apoyo en el desarrollo del proceso de participación y deliberación, a Miguel Hernando Díaz Ortega por su colaboración en la construcción del reporte y a Liliana Isabel Boude Figueredo por sus comentarios al documento.

## **Revisión por pares**

Aurelio Mejía. Economista, MSc en Economía de la Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## **Entidad que solicitó la evaluación de tecnología**

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

## **Fuentes de financiación**

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## **Conflictos de interés**

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

## **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

## **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

## **Citación**

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Contreras JO, Vanegas E, Franco JL, Orrego J. Efectividad y seguridad de la inmunoglobulina humana normal en pacientes con Inmunodeficiencia Primaria. Reporte N° 124. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

## **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201  
Bogotá D.C., Colombia  
[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)  
[subdireccion.etes@iets.org.co](mailto:subdireccion.etes@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

## Tabla de contenido

Introducción.....	9
1. Condición de salud y tecnología de interés.....	10
1.1. Condición de salud de interés.....	10
1.2. Tecnología en salud de interés .....	14
2. Pregunta de evaluación.....	19
2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación .....	19
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación.....	19
3. Metodología.....	22
3.1. Criterios de elegibilidad.....	22
3.1.1. Criterios de inclusión .....	23
3.1.2. Criterios de exclusión .....	24
3.2. Búsqueda de evidencia .....	24
3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas.....	25
3.2.2. Métodos de búsqueda complementarios.....	25
3.2.3. Gestión documental.....	26
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	26
3.4. Evaluación de la calidad de los estudios .....	26
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	26
3.6. Análisis estadístico.....	27
4. Resultados.....	28
4.1. Búsqueda de evidencia .....	28
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	28
4.3. Descripción de los estudios.....	28
4.4. Síntesis de la evidencia .....	28
5. Discusión.....	31
6. Conclusiones .....	32
Referencias bibliográficas.....	33
Anexos .....	35

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés. ....	35
Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas. ....	45
Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia. ....	47
Anexo 4. Listado de estudios incluidos. ....	48
Anexo 5. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión. ....	49
Anexo 6. Características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia .....	50

## Lista de abreviaturas

ALX:	agamaglobulinemia ligada al cromosoma X
IDCV:	inmunodeficiencia común variable
IDP:	inmunodeficiencia primaria
IDPs:	inmunodeficiencias primarias
Ig:	inmunoglobulina
IgA:	inmunoglobulina A
IgG:	inmunoglobulina G
IgIV:	inmunoglobulina para administración intravenosa
IgM:	inmunoglobulina M
IgSC:	inmunoglobulina para administración subcutánea
IV:	intravenosa
IM:	intramuscular
mg/dL:	miligramos por decilitro
MO:	médula ósea
OMS:	Organización Mundial de la Salud
SC:	subcutánea
SIRA:	síndrome de infección recurrente anormal
VHB:	virus de la hepatitis B
VHC:	virus de la hepatitis C
VIH:	virus de la inmunodeficiencia humana

## Resumen ejecutivo

**Introducción:** los pacientes afectados por una inmunodeficiencia primaria, tienen una carencia o una función disminuida en su sistema de defensas; una de estas carencias es para producir anticuerpos y por eso es indispensable suministrarlos de manera exógena como terapia de reemplazo. En esta evaluación se propone evaluar la efectividad y seguridad de la gammaglobulina o inmunoglobulina humana normal.

**Objetivo:** realizar una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la inmunoglobulina humana normal en inmunodeficiencias primarias.

**Metodología:** la evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, LILACS y Google, sin restricciones de idioma, fecha de publicación y tipo de estudio. Las búsquedas electrónicas fueron hechas en noviembre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y una consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos por consenso. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad predefinidos. Las características y hallazgos de los estudios fueron extraídos a partir de las publicaciones originales. Se realizó una síntesis de tipo descriptivo a partir de los estudios observaciones seleccionados.

**Resultados:** se identificaron y tamizaron 99 referencias, para seleccionar 6 e incluir 3, todas ellas estudios observacionales, tipo reporte de series de casos. En estos estudios se define por primera vez el cuadro clínico de las IDP, los mecanismos fisiológicos que son base de la enfermedad y la demostración de la efectividad del suministro de la inmunoglobulina humana normal, pero después de esta demostración inicial de su eficacia no hay estudios que comparen la intervención pues no existe hasta la fecha una alternativa diferente. Se identificaron referencias que evalúan la efectividad comparada entre diferentes presentaciones de la inmunoglobulina humana.

**Conclusiones:** para los pacientes con IDP que afectan la producción de los anticuerpos, la inmunoglobulina humana normal es el único tratamiento de suplencia disponible y por tanto una terapia sustitutiva de elección y esencial.



## Introducción

La evaluación de efectividad y seguridad de la inmunoglobulina humana normal para personas con inmunodeficiencia primaria se desarrolla en el marco del proceso de actualización del POS 2015. Esta tecnología, que hizo parte del grupo de tecnologías que quedaron en lista de espera para evaluación durante el proceso de actualización del POS 2013, fue seleccionada por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, y remitida al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades causadas por defectos genéticos que afectan al sistema inmunológico del individuo en cualquiera de sus componentes (celular, humoral o de producción de anticuerpos, combinadas, etc) que se manifiestan más comúnmente como un aumento en la susceptibilidad a padecer infecciones (en su frecuencia y gravedad, llamado síndrome recurrente anormal SIRA), aumento en la frecuencia de lesiones por autoinmunidad, por enfermedad alérgica o por tumores malignos. Todas estas situaciones deterioran la calidad de vida del paciente e incrementan su riesgo de muerte.

Aunque las IDP pueden manifestarse en cualquier momento de la vida dependiendo del tipo de defecto genético y su severidad, la mayoría se manifiestan en los suelen ser más en esta población más vulnerable.

Una vez que se manifiesta una IDP con anormalidades la producción de anticuerpos, a un nivel en donde sea necesaria la administración exógena de inmunoglobulinas, la condición se comporta como una enfermedad crónica y persona afectada requiere de este tratamiento por tiempos prolongados e incluso durante todo su ciclo vital. Esta situación se considera como una dependencia de tratamiento casi siempre permanente, indispensable para garantizar no solo la calidad de vida sino evitar el daño secundario que generalmente es grave.

Desde la descripción de los primeros casos en donde se confirmó la causa y el efecto del tratamiento, la comunidad científica, la de pacientes y organismos como la OMS, aceptan que el tratamiento con inmunoglobulinas en estos casos es una terapia esencial. Las preguntas y la investigación para resolverlas han girado ya no en torno a la necesidad del tratamiento sino a diferencias intratecnología.

En esta evaluación de tecnología se realizó una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la inmunoglobulina humana normal en el tratamiento de las inmunodeficiencias primarias. Los resultados de esta evaluación serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con la posible inclusión de tecnologías en el POS, en el marco de la actualización integral del año 2015.

## 1. Condición de salud y tecnología de interés

### 1.1. Condición de salud de interés

Las inmunodeficiencias primarias (IDPs) son enfermedades genéticas que resultan en deficiencias cuantitativas y/o cualitativas en los diferentes mecanismos implicados en el funcionamiento del sistema inmune. El último reporte del Comité de Expertos en IDP de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS por sus siglas en inglés) describe 232 defectos genéticos monogénicos que afectan la síntesis y/o función de alguna de las proteínas necesarias para el desarrollo y función del sistema inmune. Adicionalmente, existen más de 200 enfermedades adicionales en humanos en las que es posible identificar alguna disfunción inmune. La mayoría de las IDP se manifiestan clínicamente con un incremento en la susceptibilidad a las infecciones (también definido como síndrome de infección recurrente anormal (SIRA), aunque también es frecuente observar aumento en la frecuencia de autoinmunidad, enfermedad alérgicas y tumores malignos.

En conjunto se reporta una incidencia para las inmunodeficiencias primarias que va en rangos desde 1 en 2.000 niños nacidos vivos hasta 1 en 10.000 niños nacidos vivos, considerando el rango de variabilidad según la patología, que va desde 1/500 (población caucásica) para el déficit selectivo de IgA, hasta 1/250.000 recién nacidos vivos para las inmunodeficiencias combinadas graves.(1)

Aunque estos datos epidemiológicos pueden incluir las IDPs en la categoría de enfermedades poco frecuentes, son muy inciertos y mucha de la información para construirlos, proviene de reportes de casos más que de verdaderos estudios epidemiológicos. En Colombia el Grupo de Inmunodeficiencias Primarias de la Universidad de Antioquia (Centro Jeffrey Modell de la Universidad de Antioquia, CJMUDEA), reportó una prevalencia acumulada promedio de 0,98 a 1 por cada 10.000 habitantes y la proporción de incidencia mínima de 0,17 por 10.000. Los nuevos diagnósticos de inmunodeficiencia primaria por año tuvieron un incremento anual promedio en los últimos 5 años del estudio del 110,8% (1987-2012) (2)

La Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) reportó una serie de casos identificados en la región entre 1993 y 2007, con un total de 3.321 pacientes. En este grupo se describió la siguiente distribución de fenotipos:

- Deficiencias de anticuerpos (la deficiencia de IgA fue la más frecuente): 53,2%.
- Síndromes con deficiencias celulares y de anticuerpos asociadas a otros defectos mayores: 22,6%.
- Inmunodeficiencia combinada: 9,5%.
- Desórdenes de fagocitos: 8,6%.
- Enfermedad por desregulación inmune: 3,3%.
- Deficiencias del complemento: 2,8%.

En Colombia, el Grupo de Inmunodeficiencias Primarias de la Universidad de Antioquia, reportó que en 98 pacientes, en los que se confirmó el diagnóstico fenotípico de inmunodeficiencia primaria, predominaron las deficiencias de anticuerpos con un 40,8%, seguidas por las deficiencias combinadas con 21,4% (3-6).

El tercer capítulo de la lista de códigos CIE-10 se dedica a las enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos (que producen sangre C00 – D89), incluyendo también las enfermedades que afectan a la inmunidad (D80-D89). En este grupo están incluidas un total de 38 condiciones que se consideran IDP, no obstante este sistema solo define grandes grupos fenotípicos sin tener en cuenta cada defecto genético de los descritos previamente. De acuerdo con el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO, en Colombia se registraron entre los años 2009 y 2013 las siguientes son las frecuencias de diagnóstico para este subgrupo de enfermedades *D80-D89 Ciertos desórdenes que involucran al sistema inmune* (SISPRO) (7):

Año	No. de diagnósticos	No. de atenciones
2009	313	2.288
2010	318	2.718
2011	351	4.688
2012	443	4.769
2013	230	1.534
Total	1,655	

### Diagnóstico

El diagnóstico se establece en tres líneas (3):

- La primera incluye una serie de síntomas y signos clínicos que pueden usarse como criterios de tamización y pruebas de laboratorio como el hemoleucograma, una serie de rasgos clínicos asociados a fenotipos específicos, caracterización de los aislamientos y gravedad de las infecciones.
- La segunda línea permite la clasificación fenotípica de la inmunodeficiencia primaria, con base en la identificación más precisa de las anormalidades inmunes empleando pruebas especializadas.
- La tercera línea permite establecer el diagnóstico molecular definitivo cuando éste sea posible.

Algunos signos clínicos de alerta de las inmunodeficiencias primarias, publicados y que son usados para la tamización son:

- Ocho o más episodios de otitis en el último año
- Dos o más episodios de sinusitis severa en el último año

- Necesidad de antibióticos por dos o más meses con poco efecto terapéutico
- Dos o más episodios de neumonía en el último año
- Falla del medro
- Abscesos cutáneos profundos o abscesos internos recurrentes
- Candidiasis oral o cutánea persistente después del año
- Necesidad de antibioticoterapia intravenosa
- Historia de dos o más episodios de infección severa (osteoarticular, meningitis, sepsis)
- Historia familiar de inmunodeficiencias primarias (3)
- La sigla SIRA fue acuñada de "síndrome de infección recurrente anormal". No todos los pacientes con SIRA tienen IDP, solo una fracción de ellos ya que SIRA también cubre ID secundarias.

En 1973 la Organización Mundial de la Salud estableció un comité de expertos que desarrolló la primera clasificación de las IDP (8). Posteriormente la OMS tomó la decisión de concentrarse en enfermedades más comunes por lo cual este comité pasó a ser parte de la International Union of Immunological Societies (IUIS). La versión más reciente de esta clasificación define 9 categorías de IDP en humanos (9):

- Inmunodeficiencias combinadas (de la inmunidad celular y humoral).
- Inmunodeficiencias Combinadas con características sindrómicas asociadas.
- Deficiencias predominantes de anticuerpos.
- Defectos congénitos cuantitativos y/o cualitativos de los fagocitos.
- Defectos de la inmunidad innata.
- Deficiencias del complemento.
- Enfermedades de desregulación inmune.
- Enfermedades autoinflamatorias
- Fenocopias de IDP

Existen términos que son intercambiables en la literatura, como inmunoglobulina humana o gammaglobulina humana que se refiere al producto para uso médico. El componente sanguíneo se denomina inmunoglobulinas y los nombres IgG, IgA, IgM, IgD e IgE corresponden al término isotipo; la gamaglobulina se refiere a la fracción gama de la electroforesis que abarca todos los isotipos. Cuando se define como deficiencia se hace referencia al déficit cuantitativo de todas, algunas o combinaciones de los isotipos de inmunoglobulinas. Estas pueden ser tan severas como encontrar niveles de 0 Unidades Internacionales en sangre, la definición de Agamaglobulinemia de acuerdo a la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias es de un valor de IgG en sangre < 200 mg/dl. (9).

### Tratamiento

Existen 3 estrategias terapéuticas en la actualidad:

- La suplencia con inmunoglobulinas exógenas de origen humano.
- La profilaxis antimicrobiana y la administración de vacunas.
- El trasplante de precursores hematopoyéticos y la terapia génica que actualmente son las únicas opciones potencialmente curativas en muchas IDPs.

En la década de los años 50 se demostró como la deficiencia de inmunoglobulinas era el resultado de lo que se denominó como agamaglobulinemia o hipogamaglobulinemia y como cambiaba la evolución de la enfermedad con el suministro de las fracciones de gammaglobulinas del plasma, desde este reporte inicial de no se han desarrollado ECAs porque se considera no ético. La gamaglobulina humana está en el listado de medicamentos de la OMS es considerado un medicamento esencial (3,5).

El uso de inmunoglobulinas exógenas es una terapia de reemplazo y el tratamiento de elección en los pacientes con IDPs con alteraciones predominantes en la inmunidad humoral: desde la forma más severa (agamaglobulinemia) la forma más común denominada Inmunodeficiencia Común Variable o IDCV, hasta los defectos de producción de anticuerpos específicos, representan más de  $\frac{3}{4}$  partes del total de fenotipos de IDPs. En opinión de los expertos citados para la evaluación: "hay que tener en cuenta que muchas IDP que no están en la categoría de deficiencias predominantemente de anticuerpos, tienen un componente de deficiencia de anticuerpos que puede ser relevante clínicamente y que requiera terapia de reemplazo con gamaglobulina humana. En el comité de expertos de la IUIS, consideramos que nombrar las IDP en más de dos grupos crea confusión por lo cual muchas solo se mencionan una vez en la tabla en donde el defecto es el predominante. Por ejemplo: SAP deficiency esta en la categoría de síndromes por disregulación inmune pero muchos pacientes desarrollan disgamaglobulinemia por lo cual requieren terapia de reemplazo." De acuerdo al tipo de enfermedad hay 2 tipos de estrategias de suministro:

- Permanente o vitalicia cuando la enfermedad es incurable
- Transitoria: defectos asociados al desarrollo, enfermedades autoinmunes que llegan a control, curación por terapia génica o trasplante de MO (ID secundarias).

Aproximadamente  $\frac{1}{3}$  de los pacientes con inmunodeficiencias primarias requiere tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas exógenas en forma permanente y a lo largo de su ciclo vital, para vivir libre de procesos infecciosos anormalmente recurrentes y graves, con sus respectivas complicaciones (morbilidad y mortalidad); y conservar una calidad de vida adecuada (3,5,11).

### Objetivo terapéutico

Uno de los objetivos del tratamiento es el control del SIRA, y con éste la disminución en la morbilidad y mortalidad por eventos infecciosos. Para ello existen dos estrategias:

- Mantener las concentraciones valle de IgG en suero por encima de 600-800 mg/dl
- Individualizar cada caso de acuerdo a la respuesta clínica.

En nuestro medio según los expertos se prefiere la segunda estrategia y se usan los mismos niveles bien por vía SC o bien por vía IV.

Por lo general, una dosis de 350 a 500 mg por kilogramo de peso corporal se da cada mes, pero puede ser preferible dividir esta dosis para la administración cada dos semanas. Algunos pacientes requieren tanto como 600 mg de inmunoglobulina por kilogramo de mantener la profilaxis adecuada. (5, 10-12).

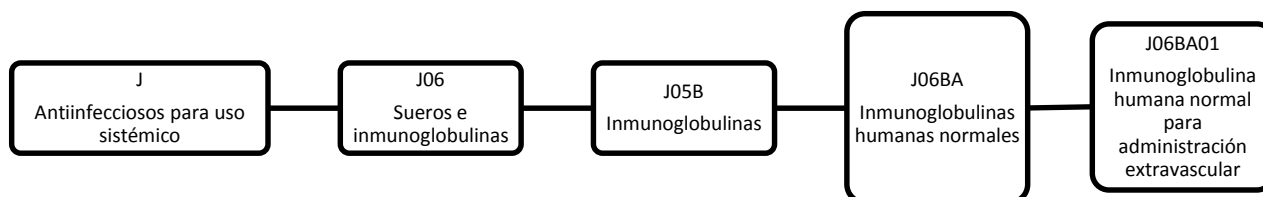
## 1.2. Tecnología en salud de interés

Las inmunoglobulinas humanas son obtenidas por diferentes métodos de extracción de la sangre humana, se emplean desde 1952 en el tratamiento de las inmunodeficiencias primarias (13). Este medicamento está incluido en la Lista de Modelo de medicamentos esenciales de la OMS como inmunoglobulina humana normal, al 16% para administración intramuscular y 5-10% para administración intravenosa (14).

### 1.2.1 Clasificación ATC

Inmunoglobulina humana normal, pertenece al grupo de antiinfecciosos para uso sistémico, específicamente a inmunoglobulinas humanas normales. En la Figura No. 1, se observa la estructura del grupo al que pertenece esta tecnología.

**Figura 1.** Estructura del grupo ATC (15)



*Ilustración 1 Estructura del grupo ATC (14), Fuente: construcción propia.*

### 1.2.2 Información acerca de la tecnología

La inmunoglobulina humana exógena disponible se obtiene de grandes volúmenes de plasma humano, obtenido de miles de donantes, por medio del método de fraccionamiento de Cohn-Oncley de donde se obtiene concentrados con 97-98% de monómeros de IgG, con algunas trazas de IgM y diferentes concentraciones de IgA, según el producto. Son sometidas a procesos de esterilización con lo que se consigue eliminar otras proteínas (factores de coagulación) y virus vivos tales como VHB, VIH, VHC (9,11).

Las vías de administración han sido la subcutánea, usada inicialmente; la intramuscular, abandonada por la alta frecuencia de efectos adversos locales graves y la limitación para suministrar la dosis adecuada y la intravenosa.

La presentación de IG intravenosa (IgIV) ha sido el tratamiento de elección para pacientes con IDPs, al igual que para pacientes con algunas enfermedades inflamatorias o de inmunorregulación (autoinmunidad). Las limitaciones para la administración de esta presentación incluyen dificultades de accesos venosos adecuados y raramente efectos adversos sistémicos graves como anafilaxia, meningitis aséptica, pérdida rápida de concentraciones de proteínas, como en el caso de linfangiectasias intestinales o síndrome nefrótico (9,11).

La vía de administración SC (IgSC), ha tenido un nuevo desarrollo en Europa desde hace más de 3 décadas, con preparados similares pero en concentraciones de 10% y superiores. Esta vía es la de elección en varios países de la comunidad económica europea, mientras en Estados Unidos y América Latina o se ha preferido solo para dos indicaciones (IDPs, condiciones con pérdida secundaria de proteínas). (9,11).

A la administración de inmunoglobulina por vía SC se le atribuye mejores resultados en calidad de vida y adherencia al tratamiento, entre otras cosas porque permite el uso domiciliario y una menor frecuencia de efectos secundarios; sin embargo cada una de las vías de administración tiene indicaciones específicas y cada una también dosificaciones. La vía intravenosa puede ser preferida en episodios agudos mientras la vía SC puede serlo para planes de mantenimiento, pero esta decisión también puede ser modificada por las preferencias de los pacientes. Los esquemas de dosificación también son diferentes como que en el caso de la presentación vía IV se suministra en promedio una vez al mes, mientras que la SC en promedio 1 vez a la semana (9,11).

Información adicional de la tecnología, relacionada con dosificación, mecanismo de acción, precauciones, entre otros aspectos, se presenta en el Cuadro No. 1.

### **Cuadro 1.** Información sobre la inmunoglobulina humana



Aspecto	Información
<b>Denominación común de la tecnología</b>	Inmunoglobulina humana normal
<b>Código ATC</b>	J06BA01
<b>Grupo farmacológico</b>	Antiinfecciosos de uso sistémico – Inmunoglobulinas humanas normales
<b>Mecanismo de acción</b>	<p>El mecanismo de acción es desconocido, pero se cree que hay diferentes acciones inmunomoduladoras. El bloqueo del receptor Fc en los macrófagos del sistema retículo endotelial en pacientes con citopenia inmune, parece ser uno de los principales efectos inmediatos de IGIV. Los efectos a largo plazo de IVIG se pueden atribuir a sus efectos inmunomoduladores sobre las células T y los macrófagos, en particular la síntesis de citoquinas, y la función inmune de células B y su acción reguladora sobre los componentes de la membrana que dañan el sistema del complemento (16).</p> <p>En contraste, los efectos de la IVIG en la enfermedad de Kawasaki y quizás otras enfermedades pueden ser causadas por la presencia de anticuerpos específicos en la IVIG que son capaces de neutralizar las toxinas bacterianas o incluso virales que pueden tener efectos profundos en los sistemas inmune e inflamatoria del huésped. Sin debe haber un mecanismo único responsable.</p>
<b>Indicación INVIMA</b>	Terapia de sustitución de IGG en: inmunodeficiencia primaria. Mieloma y leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave. Infecciones recurrentes; síndrome de inmunodeficiencia congénita o adquirida con infecciones recurrentes. Terapia inmunomoduladora en: púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en adultos o niños en alto riesgo de hemorragia o antes de la cirugía para corregir la cuenta plaquetaria; alotrasplante de médula ósea; enfermedad de Kawasaki; síndrome de guillain-barré (SGB)
<b>Forma farmacéutica y concentración</b>	Soluciones, polvo y polvo liofilizado
<b>Dosificación</b>	Las dosis dependen de la indicación, en algunos casos se hace necesario individualizar las dosis. En tratamiento de reposición en síndromes de inmunodeficiencia primaria, 0,4-0,8 g/kg en una única administración, seguida de al menos 0,2 g/kg cada tres o cuatro semanas. En hipogammaglobulinemia e infecciones en pacientes con leucemia, mieloma múltiple y después de trasplante alogénico de células madre, se recomienda 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas. En enfermedad de Kawasaki, administrar 1,6-2,0 g/kg divididos en varias dosis durante 2-5 días o 2,0 g/kg en dosis única (15).
<b>Precauciones</b>	Insuficiencia renal preexistente, nefrosis osmótica, riesgo cardiovascular, hipercoagulabilidad, uso concomitante de estrógenos, antecedentes de trombosis. Precaución en pacientes diabéticos, hiperproteinemia, hiponatremia, anemia hemolítica, síndrome de meningitis aséptica por dosis elevadas o infusión rápida, lesión pulmonar aguda (16).



<b>Contraindicaciones</b>	Intolerancia hereditaria a la fructosa, trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación. Hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes (16).
<b>Consideraciones especiales en el manejo</b>	El tratamiento debe iniciarse, ser monitoreado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias. Se recomienda monitoreo y seguimiento.
<b>¿Está autorizado para ser comercializado en el país?</b>	Si. Al revisar la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontraron treinta y nueve registros sanitarios, los cuales incluyen la indicación en Terapia de sustitución de IGG, terapia inmunomoduladora, enfermedad de Kawasaki; síndrome de guillain-barré (ver Anexo 1)

Fuente: Construcción propia con base en (17, 18)

### 1.2.3 Información de la agencia sanitaria - INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se evidencian treinta y nueve registros sanitarios vigentes, para soluciones, polvo y polvo liofilizado, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETES. (18)

Indicación aprobada: Está indicado para el tratamiento de enfermedad infecciosa bacteriana, hepatitis A, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria, enfermedad de Kawasaki, profilaxis en sarampión, rubeola; inmunodeficiencia primaria; púrpura trombocitopénica idiopática, varicela (18)

Por otra parte, en una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización, no se encontraron alertas para esta tecnología (ver Cuadro No. 2).

**Cuadro 2.** Información relacionada con vigilancia postcomercialización para la inmunoglobulina humana normal

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
<b>FDA</b>		No se encontró información relacionada con el medicamento	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm</a>
<b>INVIMA</b>	Junio 2012	Reporte de la existencia de hemólisis en Canadá, se dan recomendaciones acerca del uso de este medicamento: revisar factores de riesgo y hacer exámenes de laboratorio de seguimiento.	<a href="https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20Alertas_2012.pdf">https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20Alertas_2012.pdf</a>
<b>EMA</b>		No se encontró información relacionada con el medicamento	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fincludes%2Fmedicines%2Fmedicines_landing_page.jsp&amp;searchkw=ByEnter=false&amp;quickSearch=immunoglobulin+human&amp;keywordSearch=Submit">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fincludes%2Fmedicines%2Fmedicines_landing_page.jsp&amp;searchkw=ByEnter=false&amp;quickSearch=immunoglobulin+human&amp;keywordSearch=Submit</a>
<b>MHRA</b>		No se evidenció información relacionada	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Safety/information/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm">http://www.mhra.gov.uk/Safety/information/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm</a>

Fuente: Construcción propia con base en (19)



## 2. Pregunta de evaluación

### 2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación se planteó mediante la estructura PICOT (20):

- P: población
- I: tecnologías de interés (prueba índice)
- C: comparadores (patrón de oro)
- O: desenlaces (del inglés *outcomes*)
- T: tiempo

Para la formulación preliminar de la pregunta, se abordaron los siguientes pasos:

- a) Se verificó que a la fecha, la tecnología de interés no estuviera incluida en el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli (<http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/multimedia.aspx>).
- b) Consulta de registros sanitarios vigentes en la página del INVIMA para la tecnología e indicación de interés: como se señala en la descripción de la tecnología, esta dispone de registro sanitario por tratarse de un medicamento antiinfecciosos en general para uso sistémico en la categoría de derivado hematopoyético tipo Sueros inmunes e inmunoglobulinas (21).
- c) Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica. Para esto se consultaron las siguientes fuentes:
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
  - Guidelines International Network (GIN)
  - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
  - Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
  - Guía Salud
  - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

La consulta se complementó con un examen exploratorio de revisiones narrativas y estudios primarios.

### 2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación se discutió, refinó y validó mediante consulta con actores clave, incluyendo médicos inmunólogos expertos en el tema de las IDPs y metodólogos. La pregunta con estructura PICO se publicó en la página web del IETS con el fin de recibir comentarios de los diferentes actores (en esta consulta no se recibieron comentarios) y

posteriormente se procedió a su publicación como pregunta definitiva en el protocolo de la evaluación (22).

La pregunta final fue la siguiente:

En pacientes con inmunodeficiencia primarias con predominio en alteración en la producción de anticuerpos, ¿cuál es la efectividad y seguridad de la inmunoglobulina humana para la disminución de los eventos de infección grave?

A continuación, la pregunta desagregada en cada uno de sus componentes:

**Cuadro 3.** Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

<b>P</b>	Pacientes con deficiencia inmune primaria con predominio en alteración de anticuerpos
<b>I</b>	Inmunoglobulina humana normal
<b>C</b>	No existe comparador
<b>O</b>	Infección bacteriana grave/paciente/año
<b>T</b>	NA

Esta pregunta de evaluación se formuló intentando reflejar la práctica clínica, en la cual la administración de inmunoglobulina humana normal es la única terapia disponible de su tipo (suplencia de defecto en la producción) para pacientes con inmunodeficiencia primaria con predominio en alteración de anticuerpos.

El grupo desarrollador, basado en la revisión de literatura de apoyo y en la opinión de los expertos, propuso como desenlace uno que la Food and Drugs Administration de los Estados Unidos (FDA) propuso para el tratamiento con un producto de IgIV importado del exterior, el cual debía proporcionar el beneficio de una tasa máxima de 1 infección bacteriana grave/paciente/año. Sin embargo, en el contexto de la presente evaluación se consideró como un desenlace importante, pero no crítico para la toma de decisiones, pues dicho desenlace se ha usado más para comparar la efectividad entre presentaciones IV entre sí y con presentaciones SC.

En esta evaluación no se incluye un comparador válido, en atención a que la tecnología de interés (inmunoglobulina humana normal) se considera una terapia de suplencia esencial para el tratamiento de la inmunodeficiencia primaria con predominio en alteración de anticuerpos. El hecho de que sea una alternativa terapéutica única y esencial ha impedido por razones éticas imperativas, el desarrollo de investigación clínica que compare la eficacia de la tecnología con otras alternativas de suplencia (no existentes por ahora), estas mismas razones por las cuales se le considera un medicamento esencial en el listado de medicamentos de la OMS (23). Por tal razón, se orientó el alcance de la evaluación a documentar los reportes iniciales de efectividad que tiene la inmunoglobulina humana normal, dejando por fuera de este alcance las diferencias intratecnología como diferentes

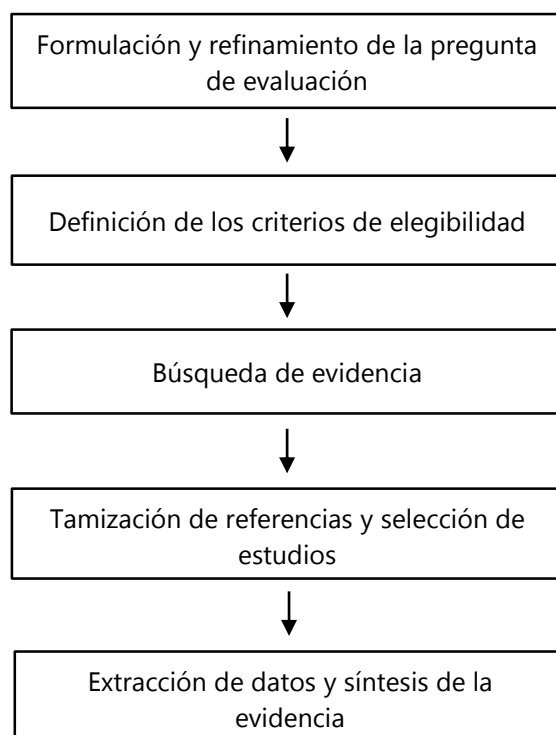
presentaciones, bien en su vía de administración o bien en las diferentes presentaciones disponibles.

### 3. Metodología

La evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Este protocolo se encuentra publicado en la página web del IETS, según la metodología propuesta en el “Manual de procesos participativos” del IETS (22).

La metodología seguida para este reporte de evaluación tecnológica se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (24).

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



#### 3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta PICO se definieron los criterios de elegibilidad de la evidencia, en términos de criterios de inclusión y exclusión.

### 3.1.1. Criterios de inclusión

#### Población

Pacientes (de cualquier sexo y edad) con cuadro clínico sugestivo de inmunodeficiencia primaria con predominio en alteración de anticuerpos.

Se consideraron pacientes con inmunodeficiencia primaria con predominio en alteración de anticuerpos a quienes se les realizó clasificación fenotípica de la inmunodeficiencia o se les pudo establecer el diagnóstico molecular definitivo cuando éste sea posible.

#### Subgrupos

No aplicó.

#### Tecnología de interés

Inmunoglobulina humana normal.

#### Comparadores

No aplicó.

#### Desenlaces

Efectividad de la inmunoglobulina humana normal en el tratamiento de la infección bacteriana grave/paciente/año derivada de una inmunodeficiencia primaria con predominio en alteración de anticuerpos.

#### Tiempo

No aplicó.

#### Estudios

- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica. Adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final en un medio impreso.
- Idioma de publicación: inglés o español.

- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación:
  - Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
  - Estudios primarios: sin restricción.
- Estudios que reportaran datos cuantitativos para el desenlace de interés.
- Diseño: se prioriza la selección de revisiones panorámicas (*overview of reviews*) y revisiones sistemáticas de estudios de efectividad y seguridad. En caso de no identificar evidencia proveniente de las dos fuentes señaladas, se acude de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a estudios primarios observacionales de tipo transversal, cohortes y casos-contróles), estudios de cohortes descriptivas y series de casos.

### 3.1.2. Criterios de exclusión

#### Población

Pacientes con condiciones diferentes a las IDPs con predominio en alteración de anticuerpos, como enfermedades autoinmunes tipo purpura trombocitopénica, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Guillan Barre, etc. así como indicaciones infecciosas tales como sepsis que no sean secundarias a una IDP.

#### Tipo de estudio

Estudios no recuperados en texto completo al momento de la publicación del reporte de evaluación y estudios que evalúen diferencias intratecnología como: vías de administración, concentraciones, dosis diferenciales, vehículos o métodos de extracción, filtración, conservación.

### 3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (25). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.



### 3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Pubmed).
- EMBASE (Elsevier).
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).

Se buscaron estudios realizados en Colombia a través del motor de búsqueda Google.

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave "inmunoglobulina humana normal" y "inmunodeficiencia primaria". La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado explotado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos (22) y se adaptó para las diferentes fuentes de información. Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma a español e inglés, sin restricción en fecha de publicación ni en el tipo de estudio (ver Anexo 2).

### 3.2.2. Métodos de búsqueda complementarios

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación (22). Los expertos señalaron que las revisiones sistemáticas de literatura y ensayos clínicos conocidos y disponibles en su práctica, se orientan a aspectos como los criterios diagnósticos, el uso de diferentes presentaciones, esquemas de dosis e intervalos y no a la evaluación de efectividad, pues esta quedó definida como una necesidad con reportes de series de casos hace más de 60 años.

Por esa razón no quedaron incluidas en la selección de evidencia, revisiones sistemáticas de literatura y no fue necesario realizar actualización de alguna de ellas.

Se realizó una búsqueda manual "en bola de nieve" mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados. A partir de dos revisiones

panorámicas y sistemáticas de reciente publicación (1, 12), se buscaron estudios adicionales mediante la herramienta "Related citations in PubMed".

### 3.2.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y el listado de referencias bibliográficas identificadas fueron almacenados en formato electrónico.

Los resultados de las búsquedas se descargaron en una biblioteca del programa EndNote X6®. Las publicaciones duplicadas fueron eliminadas.

Los resultados fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (26). Anexo 3

### 3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos en el protocolo de la evaluación.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo (JC).

### 3.4. Evaluación de la calidad de los estudios

Dado que para esta evaluación únicamente se incluyeron series de casos, estudios para los cuales existe poca evidencia que soporte el uso de herramientas de apreciación crítica, no se valoró con ningún instrumento la calidad metodológica de los estudios.

### 3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características de los estudios seleccionados y sus resultados fueron extraídos por parte de un revisor (JC), a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar en Excel® 2010. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Con la información extraída, se construyó una tabla resumen de evidencia

Se realizó por parte de un revisor externo un control de calidad con el 10% de los estudios seleccionados para la síntesis de evidencia, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

### 3.6. Análisis estadístico

Los estudios incluidos no usaron ni el desenlace ni la unidad de medición descrito en la pregunta PICO para la fecha en la que fueron realizados. Como se señaló en el refinamiento de la pregunta, este desenlace fue incorporado a la literatura por la FDA en una época posterior. Se pudo extraer de las descripciones un dato aproximado de esta magnitud, pero que no permite una síntesis estadística por la heterogeneidad alta entre las poblaciones, las tecnologías y la medición,

## 4. Resultados

### 4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron un total de 99 referencias no duplicadas. Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 2.

### 4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se tamizaron 99 referencias, de las cuales se evaluaron 6 en texto completo, para una selección final de 3 estudios.

Los resultados de cada etapa de la revisión de evidencia se presentan en el diagrama de flujo PRISMA (Anexo 3). El listado de los estudios incluidos y excluidos se muestra en los Anexos 4 y 5, respectivamente.

### 4.3. Descripción de los estudios

No se identificaron revisiones panorámicas, revisiones sistemáticas, estudios primarios de eficacia o efectividad o cohortes descriptivas.

Los estudios incluidos en esta evaluación son series de casos, de temporalidad retrospectiva, de tipo unicéntrico, reportados en Estado Unidos, entre los años 1952 y 1999. No se identificaron estudios realizados en Colombia (ver Anexo 6).

Las poblaciones incluyen hombres y mujeres, niños y adultos. El tamaño de muestra de los estudios varía entre 1-248 pacientes.

### 4.4. Síntesis de la evidencia

El reporte de efectividad de esta tecnología se basa en la descripción de un caso de un niño de 8 años de edad con el fenotipo de inmunodeficiencia primaria conocida como Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) o de Bruton, realizada en 1952. En este caso, el niño había experimentado 19 episodios de sepsis en los 4 años anteriores al tratamiento, con aislamiento de por lo menos 8 serotipos de neumococo en 10 de estos episodios. Después del inicio de la terapia de reemplazo con un preparado de inmunoglobulina fraccionada por medio de alcohol y enriquecida en IgG (fracción de Cohn II), suministrado en dosis de 3,2 gramos vía IM cada mes; el niño permaneció libre de episodios de sepsis durante 1 año (27).

Posteriormente, en una serie de 21 casos de IDP en 1984, definidos como tal si cumplían con los criterios de un nivel de IgG en suero inferior a 350 mg/dL (medidos 3 semanas o más después de una inyección intramuscular de inmunoglobulina) o ausencia de respuesta

significativa a un antígeno bacteriano inyectado (la vacuna contra neumococo), se comparó la presentación para uso intravenoso en un antes y después de su uso. De nuevo, este estudio reportó que el suministro de la inmunoglobulina humana mantenía a estos pacientes libre de episodios de sepsis durante un año de observación, pero con datos que no son útiles aunque compara pacientes en periodos diferentes de tiempo, en ambos periodos se los grupos estuvieron bajo tratamiento, inicialmente por vía IM y posteriormente IV (28).

Finalmente, una nueva serie de casos en 1999, esta vez de pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable (IDCV), agrupó en forma consecutiva un total de 248 casos en un periodo de seguimiento que fue de 1 a 25 años. Este estudio comparó la expectativa de vida que lograban estos pacientes bajo terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana durante su enfermedad, y encontró un rango supervivencia a 20 años de 64% a 67%, en comparación con la supervivencia esperada de 92% a 94% para la población general en Estados Unidos (29).

Un resumen de la efectividad reportada por los tres estudios se presenta en el Cuadro 4

**Cuadro 4.** Resultados de la efectividad de la inmunoglobulina humana en pacientes con inmunodeficiencia primaria.

Estudio	Lugar de realización	# Pacientes con IDP	Numero de sepsis/año	Tiempo de observación / año
Ogden C. Bruton M, citado por Buckley CR.	USA	1	0	1
Cunningham-Rundles C	USA	21	0	1
Cunningham-Rundles C	USA	248	3	25 (1973 a 1998)

En cuanto a seguridad, los tres estudios hacen los siguientes reportes: los efectos adversos graves son raros y se relacionan con reacciones al uso de inmunoglobulina IV. Los artículos también describen reacciones anafilácticas y le siguen las dificultades de acceso venoso, las mialgias, los escalofríos, la inyección conjuntival, cefalea y dolor abdominal. Un resumen de estos eventos se presenta en el Cuadro 5.

**Cuadro 5.** Reporte de la seguridad de la inmunoglobulina humana en pacientes con inmunodeficiencia primaria.

Estudio	# Pacientes con IDP	# de reacciones adversas a la infusión IV	# de acceso venoso fallido	# de otros efectos: mialgias, escalofríos, inyección conjuntival, cefalea o dolor abdominal	Tiempo de observación / año
Ogden C. Bruton M, citado por Buckley CR.	1	0	No aplica	No reporta	1
Cunningham-Rundles C.	21	No reporta	No reporta	10/407 infusiones (2.5%)	1
Cunningham-Rundles C.	248	2	2	No reporta	25 años

## 5. Discusión

Esta revisión sistemática da cuenta de la efectividad y seguridad de la inmunoglobulina humana normal para el tratamiento de las inmunodeficiencias primarias con predominio en alteración de anticuerpos, con base en la mejor evidencia disponible a la fecha. Los hallazgos de este estudio podrán ser empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones, en el marco de garantizar el acceso a tecnologías de tratamiento para esta condición.

Las series de casos incluidas en esta evaluación fueron todas realizadas en Estados Unidos y no se identificaron estudios hechos en Colombia. No obstante, se considera que los hallazgos de esta evaluación pueden generalizarse a la población colombiana y pueden ser aplicados por los tomadores de decisiones en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

La calidad en cuanto al diseño metodológico de los estudios es baja, según los principios de la medicina basada en evidencia, y sus conclusiones corresponden a diseños de tipo explicativo que dieron cuenta de la definición de las IDPs y de la causa subyacente, que es la falta de producción normal de anticuerpos por el sistema inmune de los seres humanos. De la misma forma, aunque no se dispone de elementos convencionales de la investigación como la medición del tamaño y la dirección del efecto de las inmunoglobulinas, los reportes fueron suficientes para hacer evidente que una condición genética e incurable cambiaba drásticamente su evolución, en términos de disminuir la frecuencia y gravedad de las infecciones invasivas secundarias, con el uso de esta tecnología.

El uso de la inmunoglobulina humana normal como terapia de remplazo en aquellas personas que padecen una IDP con predominio en alteración de anticuerpos, mostró su efectividad en la mejoría de la condición con su uso en 1 caso, con un cambio significativo en el curso clínico de la condición que paso de 4.75 episodios de sepsis por año a 0. (27) De esta forma se constituyó en la terapia de elección para esta condición y una vez se confirmó que los paciente padecían un defecto congénito incurable que les impedía la producción endógena de inmunoglobulinas (28) se convierte en una terapia de tipo esencial. Estos dos hechos impiden la realización de estudios que comparen la eficacia o efectividad de la tecnología en ausencia de un comparador.

Los resultados son completamente transferibles a los pacientes con IDP en nuestro medio y el uso de la tecnología no implica cambios organizacionales adicionales, pues la terapia se usa hace varias décadas en nuestro país, tiene amplia disponibilidad y su uso es generalizado, tanto por profesionales como por pacientes.

La evidencia relacionada con eficacia comparativa y efectividad relacionada con la tecnología, se centra en evaluar estos aspectos entre diferentes vías de administración, concentraciones o preparaciones (12).

No hay vacíos de conocimiento en el futuro inmediato, en relación a la efectividad de la tecnología, pues no existen por ahora alternativas conocidas o en desarrollo en su misma categoría.

## **6. Conclusiones**

La inmunoglobulina humana normal como terapia de remplazo para el tratamiento de las personas con una inmunodeficiencias primarias con predominio en alteración de anticuerpos, es una terapia efectiva y esencial para esta condición. La calidad de la evidencia es limitada por el diseño de los estudios pero suficiente para confirmar como causa de las IDPs, a la carencia de producción normal de anticuerpos (inmunoglobulinas) y el beneficio significativo de suministrar suplencia de estas inmunoglobulinas.



## Referencias bibliográficas

1. Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, et al. The Use of Immunoglobulin Therapy for Patients Undergoing Solid Organ Transplantation: An Evidence-Based Practice Guideline. *Transfusion Medicine Reviews*. 2010 1//;24, Supplement 1(0):S7-S27.
2. Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Notarangelo LD. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunologic research*. 2014;1-13.
3. Lequerica Sagrera PL, Anillo Orozco MI, García Torres CC, Benavides Guillém MI. Inmunodeficiencias primarias en la infancia:¿ cuándo sospecharlas?\*. *Revista Ciencias Biomedicas*. 2011;2(1):70-6.
4. Vásquez Ea, Villada F, Orrego JCs, Franco JL. Espectro de las inmunodeficiencias primarias en Colombia: reporte del Centro Nacional de Referencia Jeffrey Modell para diagnóstico e investigación en inmunodeficiencias primarias (CJM-UDEA). *Iatreia*. 2013;26(3-S):S-43.
5. Nalda AM, Soler-Palacín P, Caracseghi F, Nadal CF, Universitario Vall d'Hebron B. Inmunodeficiencias primarias: hay que pensar en ellas. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:S435-41.
6. Maroto Hernando M, Soler Palacin P, Martin Nalda N, Oliveras Arenas M, Espanol Boren T, Figueras Nadal C. [Subcutaneous gammaglobulin in common variable immunodeficiency. First experience in Spain]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*. 2009 Feb;70(2):111-9. PubMed PMID: 19217565. Epub 2009/02/17. Gammaglobulina subcutanea en inmunodeficiencia comun variable. Primera experiencia en Espana. spa.
7. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.
8. Cooper MD, Faulk WP, Fudenberg HH, Good RA, Hitzig W, Kunkel H, et al. Classification of Primary Immunodeficiencies. *N Engl J Med*1973. p. 966-7.
9. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Frontiers in immunology*. 2011;2.
10. Ogando JCB, Bautista VH, Hernández JAG. Gammaglobulina subcutánea en inmunodeficiencias primarias: experiencia del Instituto Nacional de Pediatría y revisión de la bibliografía. *Acta Pediátrica de México*. 2013;34(6).
11. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(7):431-40.
12. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clinical and Experimental Immunology*. 2007 05/10/accepted;149(3):410-23. PubMed PMID: PMC2219316.
13. Martindale The complete drug reference.: Pharmaceutical Press; 2009.
14. OMS. Lista Modelo de Medicamentos esenciales. OMS: 2013.

15. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/).
16. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
17. EMA EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Sorafenib. 2014 18/6/2014. Report No.
18. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).
19. INVIMA. Búsqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323).
20. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
21. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 4725. 2005.
22. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C. 2014.
23. WHO Model Lists of Essential Medicines, ADULTS, 18th edition (April 2013) -- Rev. Oct. 2013, (2014).
24. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
25. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.
26. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
27. Buckley RH. Agammaglobulinemia, by Col. Ogden C. Bruton, MC, USA, Pediatrics, 1952;9:722-728. Pediatrics. 1998 July 1, 1998;102(Supplement 1):213-5.
28. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boulet A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. Ann Intern Med. 1984 Oct;101(4):435-9. PubMed PMID: 6206756. Epub 1984/10/01. eng.
29. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. Clinical Immunology. 1999 7//;92(1):34-48.

## Anexos

### Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular del registro
INVIMA 2014M- 0015395	BLAUIMUNO	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 5 g Vía de administración: intravenosa Presentación: Frasco ampolla por 100 ml.	Terapia de reemplazo en: síndrome de inmunodeficiencia primaria como: Gammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita Inmunodeficiencia variable común Inmunodeficiencia combinada grave Síndrome de Wiskott-Aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes. Niños con sida congénita e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: púrpura trombocitopénica idiopática, en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas. Síndrome de Guillain-Barré. Enfermedad de Kawasaki. Trasplante alogénico de médula ósea.	BLAU FARMACÉUTICA COLOMBIA S.A.S
INVIMA 2005M- 006235-R2	BERIGLOBINA P X 2 ML INYECTABLE	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 320 mg Vía de administración: parenteral Presentación: Ampolla de vidrio tipo I por 2 ml. jeringa prellena por 2 ml	Inmunoterapia no específica	CSL BEHRING GMBH
INVIMA 2012M- 0013522	CLAIRYG® 5g/100mL	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 5 g Vía de administración: intravenosa Presentación: caja con frasco vial de 100 ml contiene 5 g de inmunoglobulina humana normal	Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: gammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia combinada severa síndrome de Wiskott-Aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Infecciones	LFB BIOMEDICAMENTS

			recurrentes en niños infectados con el virus VIH. Inmunomodulación: púrpura idiopática trombocitopénica (ITP) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de una cirugía para corregir el recuento plaquetario. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de Kawasaki. - trasplante alogénico de médula ósea.	
INVIMA 2014M- 0015019	HIZENTRA® 2g/10mL	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 2 g Vía de administración: subcutánea Presentación: caja por 1, 10, 20 viales vidrio tipo i por 10ml con tapón (caucho clorobutilo, caucho bromutilo o isobutileno brominado/p-melistiren	Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como: gammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. Inmunodeficiencia común variable. Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de wiskott aldrich. Deficiencias de subclases de IGG con infecciones recurrentes. Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipo gammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.	CSL BEHRING AG
INVIMA 2006M- 0006177	GAMMARAAS 5%	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 5 g Vía de administración: intravenosa Presentación: vial de vidrio tipo I de 100ml	Terapia de reemplazo: inmunodeficiencia primaria humoral inmunodeficiencia secundaria trasplante alogénico de médula ósea. Inmunomodulación púrpura trombocitopénica idiopática síndrome de guillain barré enfermedad de Kawasaki	RARE ANTIBODY ANTIGEN SUPPLY, INC
INVIMA 2007M- 0007337	KIOVIG ®	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 100 mg Vía de administración: Intravenosa, subcutánea Presentación: frasco vial de vidrio tipo i con solución de kiovig: 1g en 10 ml., 2,5 g en 25 ml., 5 g en 50 ml. 10 g en 100 ml. 20 g en 200 ml , 30 g en 300 ml	Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria como: · gammaglobulinemia congénita o hipogammaglobulinemia. · Inmunodeficiencia variable común. · Inmunodeficiencia severa combinada. · Síndrome de wiskott aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. * Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. * Inmunomodulación en: púrpura trombocitopénica primario idiopático. En niños o adultos con alto riesgo de sangrado o previo a intervención quirúrgica para corregir el conteo de plaquetas. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de Kawasaki. *	LABORATORIOS BAXTER S.A

			Trasplante de médula ósea alogénica. * Coadyuvante en el manejo de la neuropatía motora multifocal NMM. La anterior información, acogida por la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora mediante acta no. 36 de julio de 2013, numeral 3.3.3.	
INVIMA 2009M- 0010020	INTRAGAM® P 6% 12g/200mL	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 12 g Vía de administración: intravenosa Presentación: caja x 1 vial x 12g/200ml + inserto	Terapia de sustitución de IGG en: inmunodeficiencia primaria. Mieloma y leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave. Infecciones recurrentes; síndrome de inmunodeficiencia congénita o adquirida con infecciones recurrentes. Terapia inmunomoduladora en: púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en adultos o niños en alto riesgo de hemorragia o antes de la cirugía para corregir la cuenta plaquetaria; alotrasplante de médula ósea; mal de Kawasaki; síndrome de guillain-barré (SGB).	CSL LIMITED
INVIMA 2009M- 0009797	SUBGAM	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 750 mg Vía de administración: subcutánea Presentación: caja x 1 frasco vial	Está indicado para la terapia de reemplazo en adultos y niños en síndrome de inmunodeficiencia primaria tales como: gammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. Inmunodeficiencia común variable. Inmunodeficiencia severa combinada. Deficiencia de subclases de IGG con infecciones recurrentes.	BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED
INVIMA 2007M- 0006918	INMUNOGLOBULINA G (IGG) - 2.5 G	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 2,5 g Vía de administración: parenteral Presentación: frasco de vidrio tipo II por 50 ml caja por 10 frascos de vidrio tipo II	Tratamiento de deficiencia congénita o adquirida de anticuerpos (agammaglobulinemia).	FARMACUBA
INVIMA 2012M- 0013460	GAMMANORM ® 20ML	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración: 165 mg Vía de administración: subcutánea Presentación:	Terapia de reemplazo: tratamiento sustitutivo en adultos y niños en síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemia congénita y hipogammaglobulinemia.	OCTAPHARMA A.G.

		Caja por 1, 10, 20 viales de 20ml con tapón de bromobutilo. set de infusión conformado por: bomba de infusión portátil crono s-pid 50 + equipo de infusión (jeringa depósito-crn y aguja pro	Inmunodeficiencia variable común (IDCVC). Inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Deficiencia subclase IGG con infecciones recurrentes. Terapia de reposición en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. no se aceptan las otras indicaciones propuestas por cuanto no existe evidencia científica clínica suficiente de la utilidad de las inmunoglobulinas en esas patologías	
INVIMA 2011M- 0012769	INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA HUMANA 50MG/ML	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 50 mg Vía de administración: intravenosa Presentación: caja por un vial de vidrio tipo ii incoloro por 50, 100ml	Indicaciones: Tratamiento combinado con antibióticos en graves infecciones bacterianas o virales y a-/hipogammaglobulinemia. Trombocitopénica idiopática púrpura (TIP). Síndrome de Kawasaki. Síndrome de guillain-barre (polineuritis febril subaguda).	GREEN CROSS CORPORATION
INVIMA 2008M- 0008416	OCTAGAM® 1G/ 20 ML	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 1000 mg Vía de administración: intravenosa Presentación: Caja con un vial de vidrio tipo ii por 20 ml, con tapón de bromobutilo.	Terapia de sustitución. síndromes de inmunodeficiencia primaria, agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencias combinadas severas, síndrome de wiskott aldrich, mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas. Efecto inmunomodulatorio: púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. Síndrome de guillain – barré, Enfermedad de Kawasaki, Trasplante de médula ósea alogénica, Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCL) y esclerosis múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)	OCTAPHARMA AG

INVIMA 2010 M- 14155 R1	FLEBOGAMMA® IV LIQUIDA PASTEURIZADA	<p>Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 5 g Vía de administración: Intravenosa Presentación: caja por un vial por 0,5 g/10 ml, 5 g/100 ml. 10 g/200 ml. 2,5 g/50ml</p>	<p>Terapia de reposición en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas Inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia combinada grave Síndrome de wiskott – aldrich Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes Niño con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas. Síndrome de guillain barré. enfermedad de Kawasaki trasplante alogénico de médula ósea</p>	INSTITUTO GRIFOLS S.A
INVIMA 2014M- 0014916	HIZENTRA 4G / 20ML	<p>Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 4 g Vía de administración: subcutánea Presentación: caja por 1, 10, 20 viales de vidrio tipo 1 por 20 ml con tapón de clorobutilo</p>	<p>Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. Inmunodeficiencia común variable. Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de wiskott aldrich. Deficiencias de subclases de IGG con infecciones recurrentes. Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipo gammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.</p>	CSL BEHRING AG
INVIMA 2014M- 0014810	TEGELINE® 5 G/100 ML, POLVO Y SOLVENTE PARA PERFUSION	<p>Forma farmacéutica: Polvo liofilizado Concentración: 5 g Vía de administración: intravenosa Presentación: caja con 1 frasco vial de 100ml con polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable + 1 frasco vial de 100ml con solvente</p>	<p>Terapia de reposición en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas. Inmunodeficiencia variable común. Inmunodeficiencia combinada grave. Síndrome de wiskott - aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.</p>	LFB BIOMEDICAMENTS

			Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de Kawasaki trasplante alogénico de médula ósea.	
INVIMA 2013M- 0014578	CLAIRYG® 10G / 200 ML	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 10 g Vía de administración: intravenosa Presentación: Caja con frasco vial de vidrio de borosilicato tipo I sellado con tapón de caucho siliconado bromobutilo tipo I,	Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia. Inmunodeficiencia variable común. Inmunodeficiencia combinada severa. Síndrome de wiskott aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Infecciones recurrentes en niños infectados con el virus VIH. Inmunomodulación: púrpura idiopática trombocitopénica (PIT) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de una cirugía para corregir el recuento plaquetario. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de Kawasaki. - trasplante alogénico de médula ósea.	LFB BIOMEDICAMENTS
INVIMA 2014M- 0014983	HIZENTRA® 1G/5ML	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 1 g Vía de administración: subcutánea Presentación: Caja por 1, 10, 20 viales de vidrio tipo I x 5 ml de solución inyectable con tapón de clorobutilo.	Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. Inmunodeficiencia común variable. Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de wiskott aldrich. Deficiencias de subclases de IGG con infecciones recurrentes. Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipo gammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.	CSL BEHRING AG
INVIMA 2012M- 0013248	GAMMANORM ® 10 ML	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 165 mg Vía de administración: subcutánea Presentación:	Terapia de reemplazo: tratamiento sustitutivo en adultos y niños en síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: o agammaglobulinemia congénita y hipogammaglobulinemia. O inmunodeficiencia variable común	OCTAPHARMA A.G.



		<p>caja con 1, 10, 20 viales de 10 ml con tapón de bromobutilo</p> <p>set de infusión: conformado por: bomba de infusión portátil crono s-pid 50 + equipo de infusión (jeringa depósito-crn y aguja pr</p>	<p>(idcvc). O inmunodeficiencia combinada severa (scid). O deficiencia subclase igg con infecciones recurrentes. Terapia de reposición en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. no se aceptan las otras indicaciones propuestas por cuanto no existe evidencia científica clínica suficiente de la utilidad de las inmunoglobulinas en esas patologías</p>	
INVIMA 2012M- 0013231	VIGAM® LIQUID INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 5%	<p>Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 5 g Vía de administración: intravenosa Presentación: Caja por 1 botella de vidrio transparente tipo II x 100 ml, tapón caucho, tapa pp "snap-off", agrafe metálico+cabestrillo+ins.</p>	<p>Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia congénita, hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia variable común, inmunodeficiencia severa combinada, síndrome de wiskott aldrich, mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: púrpura trombocitopénica idiopática (tpi) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado espontáneo o antes de una cirugía para corregir el recuento de plaquetas; síndrome de guillain barré y enfermedad de Kawasaki. Trasplante alogénico de médula ósea.</p>	BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED
INVIMA 2012M- 0013695	TEGELINE ® 50 MG/ML, POLVO Y SOLVENTE PARA PERFUSIÓN	<p>Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 2,5 g Vía de administración: intravenosa Presentación: caja con un frasco vial con 50 mg/ml por 50 ml + vial con solvente (agua inyectable) +sistema de transferencia+1 aguja filtro</p>	<p>Terapia de reposición en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas. Inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia combinada grave. Síndrome de wiskott - aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: púrpura trombocitopénica idiopática (pti) en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de Kawasaki</p>	LFB BIOMEDICAMENTS

			trasplante alogénico de médula ósea.	
INVIMA 2012M- 0013103	OCTAGAM 20G/200 ML	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración: 100 mg Vía de administración: intravenosa Presentación: caja de cartón con vial de vidrio incoloro y transparente tipo II	Terapia sustitutiva en: • síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita -inmunodeficiencia variable común - inmunodeficiencia combinada grave -síndrome de wiskott aldrich • mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infección recurrente. • Niños con sida congénito e infecciones recurrentes inmunomodulación • púrpura trombocitopénica idiopática (itp) en niños o adultos en alto riesgo de hemorragia o antes de cirugía para corregir el conteo plaquetario. • Síndrome de guillain barré • enfermedad de Kawasaki trasplante de médula ósea alogénica.	OCTAPHARMA A.G.
INVIMA 2012M- 0013018	OCTAGAM 2G/20 ML	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración: 100 mg Vía de administración: intravenosa Presentación: caja de cartón con vial de vidrio incoloro y transparente tipo II por 2 ml	Terapia sustitutiva en: • síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita -inmunodeficiencia variable común - inmunodeficiencia combinada grave -síndrome de wiskott aldrich • mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infección recurrente. • Niños con sida congénito e infecciones recurrentes inmunomodulación • púrpura trombocitopénica idiopática (itp) en niños o adultos en alto riesgo de hemorragia o antes de cirugía para corregir el conteo plaquetario. • Síndrome de guillain barré • enfermedad de Kawasaki trasplante de médula ósea alogénica.	OCTAPHARMA A.G.
INVIMA 2012M- 0013122	OCTAGAM ® 10 G/100 ML	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración: 100 mg Vía de administración: intravenosa	Terapia sustitutiva en: • síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita -inmunodeficiencia	OCTAPHARMA A.G.

		Presentación: caja de cartón con vial de vidrio incoloro y transparente tipo II por un vial	variable común - inmunodeficiencia combinada grave -síndrome de wiskott aldrich • mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infección recurrente. • Niños con sida congénito e infecciones recurrentes inmunomodulación • púrpura trombocitopénica idiopática (itp) en niños o adultos en alto riesgo de hemorragia o antes de cirugía para corregir el conteo plaquetario. • Síndrome de guillain barré • enfermedad de Kawasaki trasplante de médula ósea alogénica.	
INVIMA 2012M- 0013104	OCTAGAM 5G/50 ML	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración: 100 mg Vía de administración: intravenosa Presentación: caja de cartón con vial de vidrio incoloro y transparente tipo II por 5ml	Terapia sustitutiva en: • síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita -inmunodeficiencia variable común - inmunodeficiencia combinada grave -síndrome de wiskott aldrich • mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infección recurrente. • Niños con sida congénito e infecciones recurrentes inmunomodulación • púrpura trombocitopénica idiopática (itp) en niños o adultos en alto riesgo de hemorragia o antes de cirugía para corregir el conteo plaquetario. • Síndrome de guillain barré • enfermedad de Kawasaki trasplante de médula ósea alogénica.	OCTAPHARMA A.G.
INVIMA 2010 M- 011723 R2	INTRAGLOBIN® F X 50 ML	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 2500 mg Vía de administración: intravenosa Presentación: Caja de cartón con 1 frasco incoloro de vidrio borosilicato tipo II (ep) por 50ml.	Terapia de sustitución en: a) síndromes de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas - inmunodeficiencias común variable - inmunodeficiencia combinada grave - síndrome de wiskott aldrich b) mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave infecciones recurrentes. c) niños con sida congénito e infecciones recurrentes inmunomodulación: a) púrpura trombocitopénica idiopática (pti), en niños o adultos	BIOTEST PHARMA GMBH

			con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas. b) síndrome de guillain barré c) enfermedad de Kawasaki trasplante alogénico de médula ósea.	
INVIMA 2005M- 0004187	GAMUNEX® -C 10% INMUNOGLOBULINA INYECCION (HUMANA)	Forma farmacéutica: soluciones Concentración:  Vía de administración: Intravenosa, subcutánea Presentación: frasco ampolla de vidrio tipo I, II transparente x 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml.	Terapia de remplazo en estados de inmunodeficiencia.	. GRIFOLS THERAPEUTICS INC

## Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas

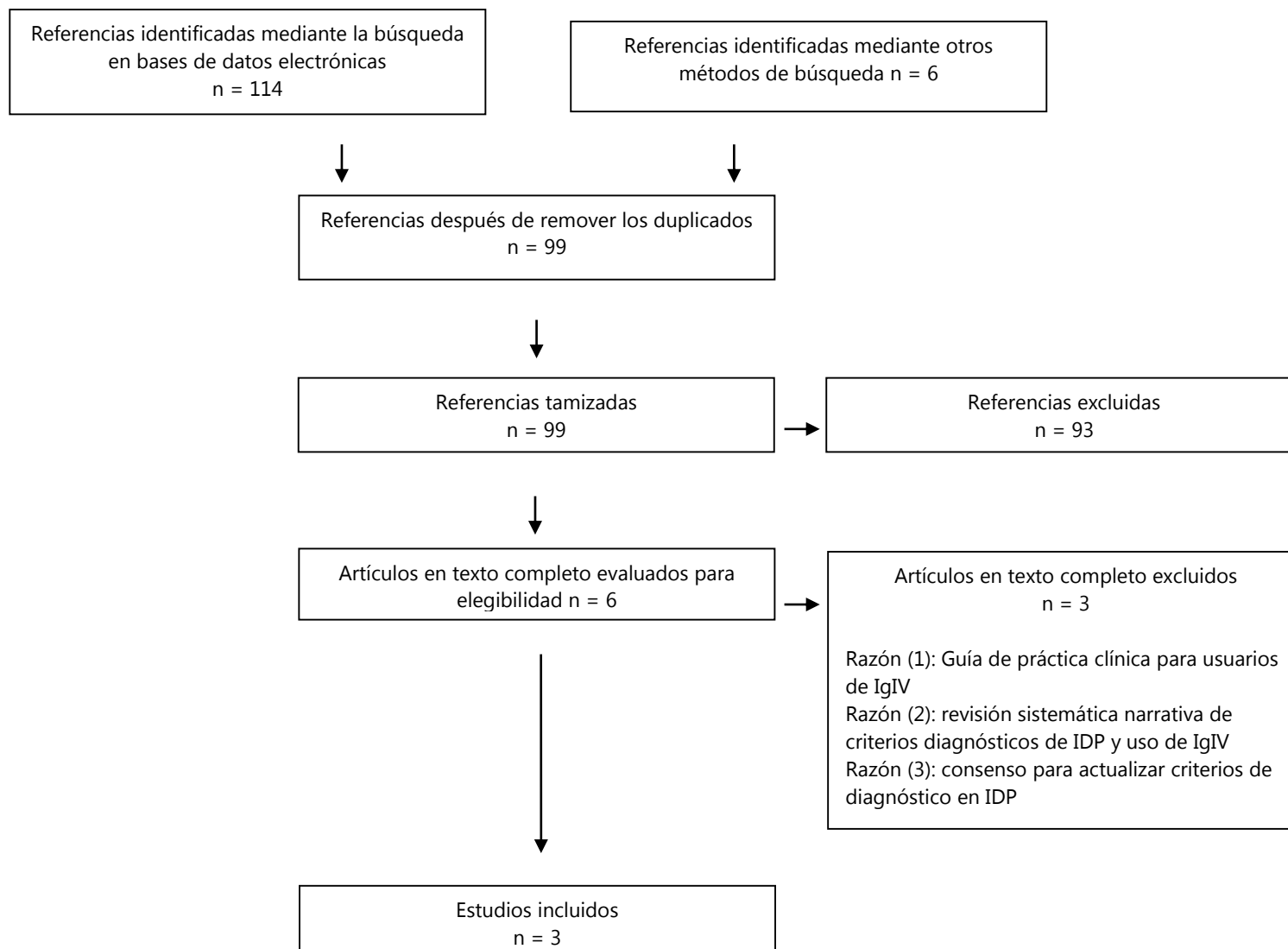
Reporte de búsqueda electrónica No. # 1	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update)
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	01/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	#1,"Search primary immunodeficiency",24539 #2,"Search human immunoglobulin",562357 #3,"Search immunoglobulin therapy",77792 #4,"Search immunoglobulin treatment",292212 #5,"Search immunoglobulin replacement",4446 #6,"Search efficacy safety",107041 #7,"Search comparison efficacy",37438 #8,"Search efficacy treatment",1016786 #9,"Search 2 OR 3 OR 4 OR 5,36540 #10,"Search 1 AND 9,390 #11, "Search 6 OR 7 OR 8,110244 #12,"Search 9 AND 10 AND 11,55
<b>Referencias identificadas</b>	55

Reporte de búsqueda electrónica #2	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	EMBASE
<b>Plataforma</b>	Elsevier
<b>Fecha de búsqueda</b>	1/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	#1.primary AND ('immunodeficiency'/exp OR, 41,684 #2.immunoglobulin AND therapy, 155,287 #3.immunoglobulin AND treatment, 116,956 #4.human AND immunoglobulin, 367,640 #5.immunoglobulin AND replacement, 4,960 #6.efficacy AND safety, 266,120 #7.comparison AND efficacy 240,355 #8.efficacy AND treatment 609,885 #9.2 OR 3 OR 4 OR 5, 405,968, #10.6 OR 7 OR 8, 773,823 #11.1 AND 9 AND 10, 445 #12.1 AND 9 AND 10 (filters Systematic review, Clinical trial, randomized clinical trial) 33
<b>Referencias identificadas</b>	33

Reporte de búsqueda electrónica #3	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR</li> <li>▪ Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE</li> </ul>
<b>Plataforma</b>	Wiley
<b>Fecha de búsqueda</b>	1/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	#1primary immunodeficiency AND Inmunoglobulinas AND collection cochrane OR cochrane plus, 4
<b>Referencias identificadas</b>	4

Reporte de búsqueda electrónica #4	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	LILACS
<b>Plataforma</b>	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
<b>Fecha de búsqueda</b>	12/09/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda</b>	(tw:(human immunoglobulin)) OR (tw:(primary immunodeficiency)) AND (tw:(efficacy treatment)) OR (tw:(comparison efficacy)) AND (instance:"regional") AND (instance:"regional") AND (mj:("Inmunoglobulinas Intravenosas")) AND (instance:"regional")
<b>Referencias identificadas</b>	11

**Anexo 3.** Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.



**Anexo 4.** Listado de estudios incluidos.

Ogden C. Bruton, MC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 1952;9:722–728. Citado por: Buckley CR. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1998;102(Supplement 1):213-5.

Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boule A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med*. 1984;101(4):435-9

Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. *Clinical Immunology*. 1999;92(1):34-48



**Anexo 5.** Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, et al. The Use of Immunoglobulin Therapy for Patients Undergoing Solid Organ Transplantation: An Evidence-Based Practice Guideline. Transfusion Medicine Reviews. 2010;24, Supplement 1(0):S7-S27.

Razón: Guía de práctica clínica para usuarios de inmunoglobulina humana normal

Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. Clinical and Experimental Immunology. 2007;149(3):410-23.

Razón: revisión sistemática de literatura, narrativa, enfocada en aspectos de diagnóstico, remisión y tratamiento. No compara efectividad de la inmunoglobulina porque no identifica evidencia al respecto.

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Frontiers in immunology. 2011;2

Razón: consenso sobre criterios de clasificación y diagnóstico.

## Anexo 6. Características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia

	Ogden C. Bruton M, citado por Buckley CR.	Cunningham- Rundles C, 1984	Cunningham- Rundles C, 1999
Estado de publicación	Publicado	Publicado	Publicado
Diseño	Reporte de un casos	Serie de casos	Serie de casos
Población	Niño de 8 años	21 niños y adultos	248 niños y adultos
Lugar	Ambulatorio / hospitalario	Ambulatorio / hospitalario	Ambulatorio / hospitalario
Comparaciones	Antes y después de uso de la tecnología: inmunoglobulina humana IM.	Antes y después de uso de la tecnología: inmunoglobulina humana IV.	Antes y después de uso de la tecnología: inmunoglobulina humana IV.
Hipótesis de investigación	Identificada la carencia de anticuerpos en sangre el suministro exógeno modifica la evolución de la condición	La suplencia continua de inmunoglobulinas evita los episodios de infección invasiva grave.	La suplencia continua de inmunoglobulinas evita los episodios de infección invasiva grave.
Tamaño de muestra (# de sujetos)	1	21	248
Tiempo de seguimiento	1 año	1 año	25 años
Pérdidas (%)	0%	0%	0%
Fuente de financiación	No reportada	No reportada	No reportada
Conclusiones	Modifica positivamente la evolución: disminuye el número de episodios de infección grave.	Modifica positivamente la evolución: disminuye el número de episodios de infección grave.	Modifica positivamente la evolución: disminuye el número de episodios de infección grave.



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201  
Bogotá D.C.



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](#)



[@ietscolombia](#)

---