

Bogotá D.C. 9 de Julio de 2018

Señores

Ministerio de Salud y de la Protección Social

Att. Dra. Carolina Gomez

Directora de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Bogotá D.C.

Apreciada Doctora:

A continuación la revisión de algunas referencias bibliográficas que justifican la diferenciación de Inmunoglobulina G vs Inmunoglobulina M.

1. Metanálisis de Kreymann; Con base a la pregunta si la inmunoglobulinas aportan o no en la sobrevida en los pacientes sépticos, se hace una revisión de diferentes publicaciones en Medline y Cochrane en las que se evidencien argumentos en pro o en contra.

Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock*

K. Georg Kreymann, MD; Geraldine de Heer, MD; Axel Nierhaus, MD; Stefan Kluge, MD

objetivo: existe un debate en curso sobre la eficacia de las inmunoglobulinas polivalentes como terapia adyuvante para la sepsis o el shock séptico. Dos metanálisis de la colaboración Cochrane calcularon una reducción significativa en la mortalidad.

Fuente de datos: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library de ensayos aleatorizados y archivos personales.

Selección de estudios: metanálisis de todos los estudios controlados aleatorios publicados sobre inmunoglobulinas polivalentes (Ig) para el tratamiento de la sepsis o el shock séptico en adultos, niños o recién nacidos.

De un total de 52 artículos y abstractos se dejaron 27 y se les aplicó revisión sistemática. En los 15 estudios aplicados a adultos y niños, se encontró que la mortalidad disminuyó un 34% en los pacientes en los que se utilizó IGAM (560 pacientes), mientras que en los estudios con solo Ig G (932 pacientes) la mortalidad disminuyó tan solo el 15%

Hubo una fuerte tendencia a favor de una preparación de inmunoglobulina enriquecida con IgA e IgM (IgGAM) (RR 0.66, IC 95% 0.51-0.84, $p < .0009$) en comparación con las preparaciones que contienen solo IgG (RR 0.85, IC 95% 0.73-0.99, $p < 0.04$).

En 12 ensayos en 710 neonatos, el efecto agrupado sobre la mortalidad fue de 0,56 (IC del 95%: 0,42-0,74; $p < 0,0001$). También hubo una tendencia positiva aunque menos pronunciada que favoreció el efecto de IgGAM (RR 0.50, IC 95% 0.34-0.73, $p < .0003$) en comparación con IgG (RR 0.63, IC 95% 0.42-0.96, $p < .03$) Un análisis de sensibilidad

que seleccionó ocho ensayos en adultos y diez en neonatos de la más alta calidad metodológica confirmó estos resultados.

Conclusiones: las inmunoglobulinas polivalentes ejercen un efecto significativo sobre la mortalidad en sepsis y shock séptico, con una tendencia a favor de IgGAM. (Crit Care Med 2007; 35: 2677-2685).

Esta comparación de IgGAM (RR= 0.66) vs IgG (RR=0.85) mostró una fuerte tendencia a favor de IgGAM la cual se explica por los altos títulos de anticuerpos para una gran variedad de bacterias y por el poder opsonizante que aporta la Ig M llegando con esto a una respuesta anticuerpo específica más rápida y efectiva que la que muestra la sola Ig G. Para los neonatos (12 estudios con 710 pacientes) , la mortalidad se redujo en un 50% en los pacientes tratados con IgGAM.

2. García, Revisión de tema (Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, 2015)

La sociedad de cuidado intensivo ha publicado en este artículo del Dr Julio García, la protocolización para el uso de IgGAM en las diferentes unidades de cuidado intensivo.

REVISIÓN

Guía de farmacoterapéutica de inmunoglobulina IgG enriquecida con IgM e IgA

Julio César García Casallas^{a,b,c,*}

^a Departamento de Farmacología Clínica y Terapéutica, Clínica Universidad de La Sabana, Chía, Colombia ^b Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia
^c Grupo de Investigación Evidencia Terapéutica, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Recibido el 13 de enero de 2015; aceptado el 5 de abril de 2015

Resumen La mortalidad de pacientes en estado crítico con sepsis severa o shock séptico ha permanecido elevada a pesar de diferentes innovaciones terapéuticas, el uso temprano y adecuado de medidas de reanimación, esquemas antimicrobianos ajustados a guías y la aplicación estricta de paquetes terapéuticos con metas en diferentes horas de ingreso o diagnóstico del paciente. El uso de la inmunomodulación ha sido controvertida en los últimos años por protocolos internacionales y diferentes revisiones de la literatura, sin embargo nuevos estudios del uso de inmunoglobulina G enriquecida con inmunoglobulinas M y A han revivido el debate. Se presenta una revisión actual de los pros, contras y el uso óptimo de la inmunoglobulina G enriquecida con inmunoglobulina M.

Tabla 1 Metaanálisis del uso de inmunoglobulina G enriquecida con IgM

Publicación	Estudios incluidos	Número de pacientes	Riesgo relativo	Intervalo de confianza 95%
Alejandria et al. ²⁸ (2002)	11	492	0,64	0,51-0,80
Pildal et al. ²⁹ (2004)	21	1711	0,77	0,68-0,88
Neilson et al. ³⁰ (2005)	9	435	0,52	0,39-0,68
Norrby-Teglund et al. ³¹ (2006)	10	645	0,35	0,23-0,54
Turgeon et al. ³² (2007)	20	2621	0,74	0,62-0,89
Laupland et al. ³³ (2007)	14	1450	0,66	0,53-0,83
Kreymann et al. ³⁴ (2007)	27	2002	0,71	0,64-0,80

Desde el año 2002 se han publicado en total siete metaanálisis sobre inmunoglobulinas en el tratamiento de sepsis. Todos los análisis confirman un beneficio del tratamiento adyuvante con inmunoglobulina enriquecida intravenosa en pacientes con sepsis (tabla 1).

El metaanálisis de Laupland et al. revisó 1.003 referencias incluyendo 20 artículos en la revisión completa, escogiendo 14 en el estudio. Los OR estimados diferencian los estudios de IgG de aquellos con IgM enriquecida, estos últimos con un impacto en la mortalidad de 0,51 (IC 0,35- 0,75).

Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta- analysis. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2686-92.

El metaanálisis de Turgeon et al. revisó 4.096 referencias incluyendo 20 estudios que cumplieron criterios, sin embargo los resultados muestran solo los regímenes con IgG no enriquecida.

Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, McIntyre L, Tinmouth AA, Cameron DW, et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med.* 2007;146(3):193-203.

El metaanálisis de Kreymann et al. es uno de los más referenciados por las publicaciones que recomiendan el uso de la IgG enriquecida. Tomaron 52 referencias en la revisión inicial, incluyeron 27 ensayos que cumplieron los criterios del estudio. Muestran de forma independiente los resultados en neonatos y adultos con el uso de IgG no enriquecida e IgG enriquecida con IgM. El riesgo relativo de IgG enriquecida fue de 0,50 (IC 0,34-0,73) y 0,66 (IC 0,51-0,84) en neonatos y adultos respectivamente, mientras con IgG no enriquecida los IC alcanzaron 0,96 y 0,99 en neonatos y adultos respectivamente.

Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2677-85.

El estudio de Hentrich et al. en 2006 incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnósticos de neutropenia, leucemias, linfoma no Hodgkin de alto grado, leucemias de alto grado con crisis blásticas y anemias refractarias con exceso de blastos; los resultados no mostraron beneficio del uso de IgG enriquecida para pacientes neutropénicos. El estudio mereció un comentario por parte del Dr. Werdan Karl41 bajo

el título de «Inmunoglobulina en el tratamiento de la sepsis - La respuesta en no?», donde considera que el estudio demuestra con un grado de evidencia adecuado que la IgG enriquecida no debe utilizarse en pacientes neutropénicos oncológicos en sepsis leve, pero no debe generalizarse a todos los pacientes con sepsis severa y shock séptico.

Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, Kienast J, Cornely O, Salat C, et al. IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-center trial. Crit Care Med. 2006;34:1319-25.

El estudio del grupo del Dr. Fernando Palizas incluyó 56 pacientes quirúrgicos con sepsis severa y evaluó el impacto en la mortalidad de dosis altas de inmunoglobulina IgG enriquecida con IgM. Ellos concluyeron que no existe una única terapia para el tratamiento en los pacientes con sepsis, encontrando un aumento en la sobrevivencia de los pacientes del 76,7% a > 90% cuando se inició un esquema antibiótico adecuado en conjunto con IgG enriquecida.

Rodríguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. Shock. 2005;23:298-304.

Nuevos estudios han demostrado que en el paciente el uso temprano e indicado de la IgG enriquecida IgM impacta en la mortalidad.

Giorgio Berlot et al. estudiaron la relación entre el tiempo de administración de la inmunoglobulina en pacientes con sepsis severa y shock séptico mediante entre el tiempo de administración de la inmunoglobulina en pacientes con sepsis severa y shock séptico mediante un análisis retrospectivo de 129 pacientes, demostrando la importancia del diagnóstico temprano, la evaluación de los signos «fríos» de la sepsis, la adhesión a las guías internacionales de las metas del tratamiento en sepsis y finalmente la administración de la IgG enriquecida con IgM después de 24 horas del diagnóstico incrementó la probabilidad de muerte en 2,8% y duplicó la estancia en la UCI

Berlot G, Vassallo M, Busetto N, Bianchi M, Zornada F, Rosato I, et al. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: A retrospective analysis. Journal of Critical Care. 2012;27:167-71.

En otro estudio retrospectivo se evaluó el impacto de la inmunoglobulina enriquecida sobre la mortalidad y la función renal en pacientes con disfunción multiorgánica secundaria a sepsis. Sesenta y dos pacientes se compararon con 56 pacientes intervenidos cuyos diagnósticos principales fueron infección respiratoria, posquirúrgica

y trauma; la mortalidad en el grupo control fue de 69,3%, mientras la del grupo de intervención fue 25% con una $p < 0,00012$.

Yavuz L, Aynali G, Aynali A, Alaca A, Kutuk S, Ceylan BG. The effects of adjuvant immunoglobulin M-enriched immunoglobulin therapy on mortality rate and renal function in sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome: retrospective analysis of Intensive Care Unit patients. *J Int Med Res.* 2012;40:1166.

En noviembre de 2014 el grupo de la Dra. Cavazzuti publicó los resultados de la utilización dentro de las primeras 24 horas de inmunoglobulina enriquecida en pacientes con shock séptico. La investigación comparó de forma retrospectiva los pacientes a quienes se les administró inmunoglobulina respecto a los que no, partiendo de la adecuada adherencia a las guías actuales de sobrevida a la sepsis en los dos grupos. Ciento sesenta y ocho pacientes fueron evaluados mediante un análisis de propensión, 92 en el grupo de intervención y 76 en el grupo control, con diagnósticos principales de neumonía, infección intraabdominal y bacteriemia, cerca del 45% de gérmenes multirresistentes y un SOFA peor en el grupo intervenido. El OR en mortalidad ajustado fue de 0,17 con IC 0,06 y 0,49. Los autores concluyen una disminución en la mortalidad del 20% en el riesgo absoluto en la mortalidad de los pacientes con shock séptico tratado tempranamente con IgG enriquecida con IgM. Se destaca el diseño del estudio y el análisis mediante propensión lo cual permite un apareamiento aleatorizado entre los controles con los casos.

Cavazzuti I, Serafini G, Busani S, Rinaldi L, Biagioni E, Buoncristiano M, et al. Early therapy with IgM-enriched polyclonal immunoglobulin in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40:1888-96.

Conclusiones ;

Sin embargo nuevos estudios retrospectivos, con adecuados diseños metodológicos han mostrado impacto en la mortalidad, convirtiendo a la IgG enriquecida con IgM en una terapia complementaria si se usa tempranamente bajo las indicaciones correctas con mínimo riesgo para el paciente

3. Guías para el manejo de la sepsis , (Sociedad Alemana de Cuidado Intensivo – 2012)

Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis:

1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI))

Esta publicación de la sociedad de cuidado intensivo y la sociedad de medicina de emergencia alemanas enlista los diferentes medicamentos y procedimientos que

pueden aportar al manejo del paciente séptico. Para el tema de inmunoglobulinas (página 21) hace una clara diferenciación: **IgGAM puede ser considerada** para el tratamiento, mientras que **IgG no se recomienda**.

4. Berlot, Análisis retrospectivo (Journal of critical care – 2012)

Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: A retrospective analysis ☆, ☆☆, ☆

Giorgio Berlot MDa,*, Michele C. Vassallo MDa, Nicola Busetto MDa,

En esta revisión se realizó entre julio del 2004 y octubre del 2009 en el en la UCIA del Hospital Universitario de Trieste (Italia). Se revisaron 129 pacientes a los que se les aplicó igGAM (Pentaglobin®) en indicaciones relacionadas a sepsis y choque séptico. Los hallazgos muestran que para aumentar la sobrevida, la IgGAM se debe aplicar, aunado al tratamiento antibiótico, en las primeras horas de inicio del proceso, de esta forma se evidencias mejoras clínicas del paciente así como en las escalas que miden la severidad (SOFA, APACHE).

5. Bermejo- Martin, Artículo (Journal of Internal Medicine, 2014)

Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis

J. F. Bermejo-Martin^{1,*}, A. Rodriguez-Fernandez^{2,*}, R. Herran-Monge

De un total de 172 pacientes admitidos en la UCIA con diagnóstico de sepsis o choque séptico, los 42 pacientes que fallecieron habían mostrado bajos niveles de Ig G, Ig M e Ig A. Esto aumenta hasta en tres veces el riesgo de mortalidad. Por lo anterior, a todo paciente en infección severa se debe hacer cuantificación de sus plasmáticos de inmunoglobulinas y en aquellos con deficiencias se debe hacer suplencia externa con IgGAM.

6. Cavazzuti, Artículo (Intensive care medicine, 2014)

Early therapy with IgM-enriched polyclonal immunoglobulin in patients with septic shock

Se reclutaron 168 pacientes con diagnóstico de sepsis o choque séptico, de estos a 92 se les aplicó IgGAM (Pentaglobin®) los restantes se dejaron con el manejo convencional.

Se evidenció que los pacientes a los que se le aplicó la inmunoglobulina enriquecida mostraron mejor sobrevida al día 30 y mejores parámetros clínicos y de escalas de evolución.

Lo anterior se explica debido a:

1. La polireactividad de la IgM

2. Acción más rápida de la IgM en la activación del complemento para neutralizar la bacteria que la IgG
 3. La IgGAM tiene altos títulos de anticuerpos contra varios gérmenes causales del cuadro infeccioso, los cuales no están presentes en IgG.
 4. La acción en pro de remover células apoptoicas y de reducir la inflamación generada por la IgM.
 5. La Ig M también mostró mejora de la microcirculación muscular, cuando se usó al comienzo del cuadro séptico.
- Por lo anterior, se recomienda la suplencia de IgGAM en las fases iniciales del proceso séptico.

7. Wand, Artículo de investigación - Estudio de cohorte (Public library of science, 2016)

Una de las causas que explica la mortalidad en la sepsis se debe a las alteraciones en la coagulación la cuales se explica por las endotoxinas bacterianas. En este estudio se tomaron 26 pacientes en sepsis que se compararon contra controles, grupo Pentaglobin – 5 ml/Kg/d/ 3 d vs manejo estándar. Se hace medición de los parámetros viscoaleásticos de coagulación para ver la evolución en cada grupo. Con Pentaglobin® se evidenció disminución de la actividad de la endotoxina en los pacientes con sepsis severa dado que la Ig M neutraliza las entoxinas, aumenta la fagocitosis y la eliminación bacteriana.

Solicitud

1. En virtud de la evidencia referenciada, le solicitamos de manera respetuosa separar la la asociación de los mercados de IgG sola e IgG enriquecida con Ig M e Ig A (Pentaglobin®) para el cálculo de estimación de precio.

Atentamente



Raúl Duran Echandia
Representante Legal Suplente
Amarey Nova Medical

