Estudio de farmacovigilancia de una inmunoglobulina endovenosa regional

A.M. Sisti, A.C. Mahieu y **M.J. Manfredi**

Laboratorio de Hemoderivados. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. República Argentina.

RESUMEN

Introducción: Las preparaciones de inmunoglobulina endovenosa (IGEV) son utilizadas como terapia efectiva en diversos procesos: inmunodeficiencias primarias y secundarias, enfermedades autoinmunes e inflamatorias sistémicas, enfermedades infecciosas y enfermedades alérgicas, entre otras. Este medicamento de origen biológico, debe cumplir con tres premisas relevantes: tolerancia clínica, eficacia terapéutica y seguridad viral.

Objetivos: El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia terapéutica, tolerancia clínica y seguridad viral de una inmunoglobulina endovenosa regional, elaborada por el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina (Inmunoglobulina G Endovenosa UNC), a partir de plasma proveniente de donantes sanos, voluntarios, no remunerados, de Argentina, Chile y Uruguay.

Pacientes y métodos: Se evaluaron estadísticamente los Registros de Farmacovigilancia de 448 infusiones administradas a 111 pacientes con diferentes enfermedades. La tolerancia clínica se evaluó mediante la aparición de reacciones adversas, la eficacia terapéutica se valoró considerando los parámetros específicos de cada enfermedad y la seguridad viral se evaluó mediante el análisis de los marcadores serológicos de la hepatitis B, hepatitis C y de la inmunodeficiencia humana, pre y post infusión.

Resultados: Se informaron reacciones adversas en 4,6 % de las infusiones administradas, de las cuales 3,1 % fueron leves, 1,3 % moderadas y 0,2 % graves. La eficacia terapéutica del medicamento se registró en todas las enfermedades en donde se utilizó. Con respecto a la seguridad viral del producto, no se notificaron seroconversiones en ninguno de los registros evaluados.

Conclusiones: Los resultados obtenidos permiten concluir que Inmunoglobulina G Endovenosa UNC es muy bien tolerada, clínicamente efectiva y viralmente segura.

Palabras clave: Inmunoglobulina endovenosa. Tolerancia clínica. Eficacia terapéutica. Seguridad viral. Farmacovigilancia.

Correspondencia:

A.M. Sisti
Laboratorio de Hemoderivados
Universidad Nacional de Córdoba
Av. Valparaíso, s/n. Ciudad Universitaria
X5000HRA Córdoba
República Argentina
Fax: (54) 351 433 41 24
E-mail: amsisti@hemo.unc.edu.ar

Pharmacovigilance study of a regional intravenous immunoglobulin

ABSTRACT

Background: Intravenous immunoglobulin preparations are an effective therapy in several processes: primary and secondary immunodeficiencies, autoimmune and inflammatory disorders, infectious diseases and allergies, among others. This biological medicine must comply with three conditions: clinical tolerance, therapeutic efficacy and viral safety.

Objectives: The aim of this study was to assess the therapeutic efficacy, clinical tolerance and viral safety of a regional intravenous immunoglobulin, manufactured by the Hemoderivatives Laboratory of the National University of Cordoba in Argentina (Inmunoglobulina G Endovenosa UNC), with plasma obtained from voluntary, unremunerated donors from Argentina, Chile and Uruguay.

Patients and methods: The pharmacovigilance records of 448 infusions in 111 patients with different diseases were statistically evaluated. Clinical tolerance was evaluated by recording of adverse events, therapeutic efficacy was evaluated by taking into account the specific parameters of each disease, and viral safety was evaluated by analysis of serological markers of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses before and after infusion.

Results: Adverse effects were observed in 4.6 % of total infusions, of which 3.1 % were mild, 1.3 were moderate and 0.2 % were severe. The therapeutic efficacy of the product was recorded in all diseases in which it was administered. Regarding viral safety, no seroconversions were registered in any of the records evaluated.

Conclusions: The results of this study indicate that Inmunoglobulina G Endovenosa UNC is well tolerated, with good therapeutic efficacy and viral safety.

Key words: Intravenous immunoglobulin. Clinical tolerance. Therapeutic efficacy. Viral safety. Pharmacovigilance.

INTRODUCCIÓN

Las inmunoglobulinas endovenosas son preparaciones terapéuticas de inmunoglobulina G (IgG) concentrada, polivalente y policlonal o anticuerpos normales de la población. El efecto beneficioso del tratamiento con IgG endovenosa (IGEV) se observa en diversas enfermedades, mediante distintos mecanismos de acción.

En el caso de las inmunodeficiencias primarias (congénitas), donde un desorden genético reduce la respuesta humoral y/o celular del organismo, los preparados farmacéuticos de inmunoglobulinas humanas son utilizados como terapia de sustitución[1-2].

Con respecto a las hipogammaglobulinemias secundarias que se generan como consecuencia de enfermedades oncohematológicas o por causas iatrogénicas, la aplicación de inmunoglobulinas sirve para modular y cooperar con el sistema de defensa.

Se ha comprobado, además, que la IGEV posee un efecto inmunomodulador en una gran variedad de enfermedades autoinmunes y por inmunocomplejos[3] que depende de las interacciones entre la porción Fc de la IgG infundida con los receptores Fc de las células inflamatorias y linfocitos, y/o de la modulación del repertorio de anticuerpos, por la interacción de las regiones variables de la IgG con las inmunoglobulinas circulantes y los receptores antigénicos de las células inmunocompetentes[4].

Varios estudios muestran que la IGEV es utilizada con éxito en enfermedades autoinmunes tales como la Púrpura Trombocitopénica Inmune[5-6], y en procesos inflamatorios sistémicos, como la enfermedad de Kawasaki[7-8].

En el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, una industria farmacéutica sin fines de lucro, se elabora IGEV (Inmunoglobulina G Endovenosa UNC) a partir de plasma de donantes voluntarios no remunerados de Argentina, Uruguay y Chile.

A partir de la comercialización de la Inmunoglobulina G Endovenosa UNC, se inició un estudio de farmacovigilancia de este producto, con el objetivo de evaluar la tolerancia clínica, eficacia terapéutica y seguridad viral de esta IGEV regional, considerando que es la única obtenida a partir de plasma proveniente de donantes de América del Sur, ya que otras IGEV disponibles en el mercado son elaboradas con plasma de origen europeo o norteamericano.

Para tal efecto, se diseñó un Registro de Farmacovigilancia, según las regulaciones de la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA)[9], y del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID)[10].

Es un estudio retrospectivo que está basado en el análisis de los datos reportados en dichos registros.

El número de informes recolectados y analizados, no refleja de manera cabal la cantidad utilizada de Inmunoglobulina G Endovenosa UNC, ya que en la rutina terapéutica de nuestra región, aún no existe el hábito de registrar los parámetros clínicos y bioquímicos relacionados con la farmacovigilancia de medicamentos, de manera especial los de origen biológico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo de los Registros de Farmacovigilancia de 448 infusiones administradas a 111 pacientes, con un rango de edad entre 1 día a 80 años, tratados en 42 centros de salud de la República Argentina.

Se realizó un análisis de subgrupos (edad, sexo, patología), con el objetivo de determinar una posible predisposición a efectos colaterales seguidos de la administración del producto.

Medicación

Se infundió Inmunoglobulina G Endovenosa UNC liofilizada, elaborada por el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, a partir de una mezcla de plasma humano normal (proveniente de donantes sanos, voluntarios, no remunerados, de Argentina, Uruguay y Chile), constituída por unidades individuales serológicamente no reactivas para: HIV, HBV y HCV, analizadas en el Banco de Sangre de origen y re-evaluadas en el Laboratorio de Hemoderivados. Esta mezcla de plasma es sometida a la técnica de PCR para el virus de la hepatitis C, según los requerimientos de la Unión Europea[11]. La procedencia del plasma asegura que este medicamento de origen biológico, además de ser único con carácter regional, contenga anticuerpos dirigidos hacia agentes infecciosos característicos de esta zona de América del Sur.

Inmunoglobulina G Endovenosa UNC[12], es elaborada a partir de la Fracción II (FII) de Cohn mediante tratamiento a pH ácido con trazas de pepsina[13], obteniéndose un preparado donde la molécula de IgG mantiene tanto su estructura como su actividad biológica intactas. El procedimiento de manufactura incluye tres pasos de inactivación viral: fraccionamiento etanólico, pasteurización y tratamiento enzimático a pH ácido, que le confieren a este medicamento un alto grado de seguridad[14].

Recolección de los datos

Los datos fueron asentados por el médico en un Registro de Farmacovigilancia diseñado según las regulaciones de EMEA[9] y LAGID[10].

Dicho formulario recomienda el registro de los siguientes datos: de la Institución donde se realizó la infusión y el médico prescriptor; del paciente (sexo, edad, peso, diagnóstico clínico, antecedentes alérgicos, y, si recibió un producto similar con anterioridad, dosis aplicada y efectos adversos observados); del medicamento (lote, fecha de vencimiento, esquema de administración: número de infusión, fecha, dosis, cantidad absoluta y velocidad de infusión); el resultado del análisis serológico de los marcadores virales: anticuerpos anti HIV (Ac anti-HIV), antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos anti virus de la hepatitis C (Ac anti-HCV), pre-infusión y a los 2, 4 y 6 meses posterior a la infusión; reacciones adversas inmediatas (durante las primeras 4 h de infusión) y mediatas (después de las 24 h): alteración de presión sanguínea, pulso cardíaco, temperatura corporal y ritmo respiratorio; manifestación de cefalea, urticaria, náuseas, vómitos, escalofríos, artralgias, eritema, disfunción renal, fiebre, dolor corporal, otros; la evolución clínica y los parámetros bioquímicos relevantes para evaluar la eficacia farmacológica del producto; los datos sobre parámetros específicos o generales relativos a la enfermedad de base, como así también observaciones de relevancia no descriptas en ítems anteriores; y la firma y sello del profesional.

Tanto en el Registro de Farmacovigilancia como en este trabajo se ha resguardado la confidencialidad respecto a la identidad de los pacientes.

Procesamiento de los datos

Los datos documentados por los profesionales en los Registros de Farmacovigilancia se ingresaron a una base de datos.

Las enfermedades en las cuales se utilizó la Inmunoglobulina G Endovenosa UNC se clasificaron en: Inmunodeficiencias Primarias (IDP), Inmunodeficiencias Secundarias (IDS), Enfermedades Autoinmunes (AI), Enfermedades Inflamatorias Sistémicas (INFSIS) y otras enfermedades que no pueden ser claramente asignadas dentro de los grupos de patologías anteriores (OTRAS).

El contenido de la base fue revisado al azar a intervalos regulares para comprobar la exactitud y comprensión de los datos.

Tolerancia clínica

Las reacciones adversas fueron clasificadas siguiendo la descripción de otros autores[10,15,16] en:

Leves. Usualmente comienzan dentro de los 30 minutos de iniciada la infusión, y se caracterizan por dolor de espalda, rubor, fiebre, prurito, eritema, escalofrío, cefalea, náusea, mialgia, ansiedad, irritabilidad. Este tipo de reacciones están generalmente asociadas a la velocidad de infusión, los síntomas desaparecen ante la disminución de la misma, y rara vez requieren de la interrupción de la administración.

Moderadas. Reacciones tales como broncoespasmo, jadeo, vómitos, dolor de pecho, urticaria, taquicardia, o síntomas leves progresivos que no responden a la disminución de la velocidad de infusión. Requieren de la interrupción de la infusión y de la instauración de un tratamiento de emergencia.

Graves. Los síntomas y signos comienzan segundos o minutos después de comenzada la infusión y consisten en opresión de garganta, dolor de cabeza intenso, temblores, hinchazón facial, disnea, desmayo, hipotensión y colapso. Tales reacciones son principalmente debidas a anticuerpos anti IgA en pacientes con deficiencia selectiva y absoluta de IgA. Otras reacciones graves, generalmente asociadas a la administración de altas dosis con fines de inmunomodulación, son meningitis aséptica, accidentes tromboembólicos, insuficiencia renal y eritema multiforme.

Para determinar la tolerancia general de Inmunoglobulina G Endovenosa UNC, se establecieron los siguientes parámetros:

– *Excelente tolerancia.* Incluye aquellas infusiones en las cuales los pacientes no presentaron reacción adversa alguna.
– *Muy Buena tolerancia.* Aquellas infusiones en las cuales los pacientes presentaron reacciones adversas comunes o leves.
– *Regular tolerancia.* Aquellas infusiones en las cuales los pacientes presentaron reacciones adversas de moderada intensidad.
– *Intolerancia.* Aquellas infusiones en las cuales los pacientes presentaron reacciones adversas graves.

Análisis estadístico

Se utilizó el análisis estadístico de los programas Epi Info versión 6 y Statistix 7.

Los datos son informados por la media, desviación estándar (DE), mediana y rangos.

La frecuencia de reacciones adversas fue analizada mediante la prueba de Fisher.

RESULTADOS

Descripción de los pacientes

De los 111 pacientes incluídos en el estudio, 51 (45,9 %) fueron de sexo femenino y 60 (54,1 %) de sexo masculino. La tabla I muestra los datos demográficos de los pacientes y la media de la cantidad de infusiones del medicamento, según el grupo etario.

Las enfermedades y el número de pacientes afectados por cada una de ellas fueron: IDP (n = 34), IDS (n = 11), AI (n = 51), INFSIS (n = 4) y OTRAS (n = 11).

La tabla II muestra las enfermedades registradas, su frecuencia y las infusiones administradas durante el curso de este estudio.

Tabla I

Características demográficas y cantidad de infusiones en los grupos etarios

Cantidad de pacientes (n = 111)	Grupos etarios			
	Niños	Adultos	Ancianos	Sin datos
n (%)	36 (32,4)	43 (38,7)	4 (3,6)	28 (25,2)
Edad (años)				
Mediana	4	40	74	
Rango	0-14	15-69	70-80	
Sexo				
Femenino:masculino	18:18	21:22	1:3	11:17
Cantidad de infusiones				
Media (DE)	3,4 (3,9)	5,3 (4,1)	4,5 (2,4)	2,9 (2,3)
Rango	1-18	1-18	3-8	1-9

En las distintas enfermedades AI, IDP e IDS, en algunos casos los médicos documentaron cuadros clínicos agudos, crónicos, o infecciones recurrentes con relación a la enfermedad básica.

Dosificación

Durante el periodo de observación fueron administradas 448 infusiones. La tabla III provee un resumen de los hábitos de tratamiento en cada grupo de patología. En el tratamiento de las IDS y AI, las medias de las cantidades absolutas administradas son más altas que aquellas utilizadas en las restantes enfermedades. Con respecto a las dosis específicas, se observó un promedio mayor en la enfermedad de Kawasaki (inflamatoria sistémica). Las velocidades de infusión promedio no superaron, en ningún caso, el valor recomendado por el laboratorio productor (2 ml/min).

Tolerancia clínica

Reacciones adversas leves tales como escalofrío, fiebre, cefaleas, irritabilidad, dolor de espalda, eritema, se registraron en 14 (3,1 %) de las 448 infusiones totales, valor inferior estadísticamente significativo ($p < 0,05$) del informado en la literatura[16]. Reacciones adversas de intensidad moderada, tales como vómitos, urticaria y taquicardia se informó en 6 (1,3 %) del total de las infusiones.

De los 111 pacientes, en 13 (11,7 %) se informaron reacciones adversas, de los cuales 7 (6,3 %) presentaron reacciones leves y 5 (4,5 %) moderadas.

Tabla II

Patologías registradas, cantidad de pacientes y rango de infusiones

Patologías (n = 111)	Pacientes	Cantidad infusiones
	n (%)*	Rango**
IDP	34	1-18
Agammaglobulinemia ligada al Sexo	3 (8,8)	3-6
Ataxia Telangiectasia	4 (11,8)	1-3
Deficiencia anticuerpos específicos con inmunoglobulinas normales	3 (8,8)	2-3
Deficiencia del sistema fagocítico	1 (2,9)	5
Deficiencia de subclases de IgG	1 (2,9)	1
Síndrome de Hiper IgE	1 (2,9)	4
Síndrome de Hiper IgM	1 (2,9)	6
Hipogammaglobulinemia	14 (41,2)	1-18
Inmunodeficiencia Común Variable	6 (17,6)	1-9
IDS	11	2-10
Cáncer de pulmón	1 (9,1)	10
Leucemias	8 (72,7)	2-7
Linfoma No Hodking	2 (18,2)	2-3
AI	51	1-18
Anemia Hemolítica Autoinmune (AHA)	2 (3,9)	1-10
Artritis crónica Juvenil	1 (2,0)	3
Dermatomiositis	1 (2,0)	1
Esclerosis Múltiple	3 (5,9)	3-5
Incompatibilidad Rh	7 (13,7)	1-15
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	6 (11,8)	1-8
Miastenia Gravis	4 (7,8)	2-6
Pénfigo Vulgar	3 (5,9)	1-2
Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI)	18 (35,3)	1-5
Síndrome de Guillain Barré	5 (9,8)	1-18
Uveítis Autoinmune	1 (2,0)	2
INFSIS	4	1-6
Enfermedad de Kawasaki	4 (100)	1-6
OTRAS	11	1-9
Meningoencefalitis Virósica	1 (9,1)	1
Mielofibrosis	1 (9,1)	1
Patología Pulmonar	1 (9,1)	4
PCR Anemia	1 (9,1)	3
Profilaxis RN contra enfermedades virósicas	2 (18,2)	1
Rechazo autoinjerto	2 (18,2)	1
Septicemia	1 (9,1)	3
Trasplante de Médula Ósea	2 (18,2)	1-9

*El porcentaje de cada patología está referido al n de cada grupo.
**Se informa rango en patologías con más de un paciente.

Estos resultados concuerdan con los informados en la literatura relacionada ($p > 0,05$)[17-19].

Un solo paciente (0,9 %) diagnosticado con una PTI sangrante presentó un cuadro clínico de tipo meningeo leve, luego de 4 días de la infusión del producto, que evolucionó favorablemente sin dejar secuelas. Reportes similares fueron informados por otros autores[20-22], utilizando otras marcas comerciales.

En el 98 % de los casos, estos efectos adversos se presentaron durante la administración de las primeras infusiones, desapareciendo ante una disminución de la velocidad de administración o en posteriores infusiones, permitiendo la prosecución de los tratamientos.

De los efectos colaterales registrados, fiebre y cefalea fueron los mencionados con mayor frecuencia (1,6 % y 1,8 %, respectivamente, del total de infusiones administradas) (tabla IV).

Con relación al análisis de la prevalencia de efectos adversos según el sexo, no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$); con respecto a los grupos etarios, la prevalencia de reacciones colaterales fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en niños.

La frecuencia de reacciones adversas en los distintos grupos de enfermedades no fue estadísticamente significativa cuando se las analizó con respecto a la cantidad total de pacientes e infusiones (tabla V).

Con los parámetros antes definidos y, mediante el análisis estadístico de la información obtenida de los registros relativa al total de infusiones de Inmunoglobulina G Endovenosa UNC, se observaron los siguientes resultados: 427 infusiones (95,3 %; IC95 % 93,3-97,3 %) con excelente tolerancia, 14 (3,1 %; IC95 % 1,5-4,7 %) con muy buena tolerancia, 6 (1,3 %; IC95 % 0,3-2,3 %) con regular tolerancia y 1 infusión (0,2 %; IC95 % 0,0-0,6 %) con intolerancia al producto (fig. 1).

Eficacia farmacológica

De los datos obtenidos a partir de los registros analizados, se observó que la mayor atención de los profesionales médicos estuvo dirigida a comunicar la ocurrencia de efectos adversos. De todos modos, en los casos de PTI se informó que la Inmunoglobulina G Endovenosa UNC resultó eficaz, ya que luego de la infusión aumentaron los niveles de plaquetas, provocando una mejoría en la sintomatología clínica.

En lo que respecta a los casos de IDP se reportaron aumentos en los niveles de IgG, en comparación con los basales, generando una menor incidencia de cuadros infecciosos.

Con relación a la eficacia de este producto en otros cuadros patológicos, como por ejemplo síndrome de Kawasaki y de Guillain Barré, se reportaron mejoras en la imagen ecocardiográfica, normalización de los índices de inflamación y estado febril, y abandono de

Tabla III

Infusiones y dosis de IGEV empleada en las distintas patologías

Patologías n (%)	Cantidad infusiones Media (DE) Rango	Cantidad absoluta (g) Media (DE) Rango	Dosis específica (mg/kg/día) Media (DE) Rango	Veloc. infusión (ml/min) Media (DE) Rango
Total (n = 111)	4,04 (3,72) 1-18	89,15 (91,61) 1,2-417,0	603,05 (497,21) 45-2000	1,60 (1,07) 0,28-5,50
IDP 34 (30,6)	5,50 (4,40) 1-18	89,49 (98,72) 5,6-360,0	412,19 (128,93) 160-1000	1,55 (0,88) 0,40-3,40
IDS 11 (9,9)	4,18 (2,82) 2-10	101,78 (123,04) 24,0-417,0	606,25 (574,73) 150-2000	1,83 (0,82) 0,70-3,00
AI 51 (45,9)	3,53 (3,44) 1-18	100,44 (86,30) 10,0-400,0	698,07 (520,29) 45-2000	1,83 (1,30) 0,35-5,50
INFSIS 4 (3,6)	2,25 (2,50) 1-6	29,63 (10,58) 17,0-40,0	1.600,00 (800,00) 400-2000	0,77 (0,15) 0,69-1,00
Otras 11 (9,9)	2,36 (2,46) 1-9	56,52 (76,13) 1,2-216,0	331,43 (119,36) 120-400	1,25 (1,38) 0,28-3,30

Tabla IV

Distintos tipos de efectos adversos observados, su frecuencia y porcentaje en relación al número total de infusiones administradas (n = 448)

Tipo de efecto adverso	Frecuencia	% de Infusiones
Escalofrío	5	1,1
Fiebre	7	1,6
Cefalea	8	1,8
Irritabilidad	2	0,4
Eritema	2	0,4
Urticaria	2	0,4
Vómitos	3	0,7
Taquicardia	1	0,2
Náuseas	1	0,2
Congestión nasal	1	0,2
Dolor corporal	1	0,2

Tabla V

Frecuencia de los efectos adversos en las distintas patologías

Patologías	Pacientes			Infusiones		
	Total	Con efectos adversos		Total	Con efectos adversos	
	N	n	%	N	n	%
Todas	111	13	11,7	448	21	4,7
IDP	34	3	2,7	187	8	1,8
IDS	11	0	0	46	0	0
AI	51	9	8,1	180	12	2,7
INFSIS	4	1	0,9	9	1	0,2
OTRAS	11	0	0	26	0	0

la asistencia respiratoria mecánica y recuperación de la motilidad de las zonas afectadas, respectivamente. En los pacientes con AHA se informaron aumentos en la concentración de hemoglobina y el hematocrito; en las mujeres embarazas Rh sensibilizadas (Incompatibilidad Rh) se reportó descenso en el título de los anticuerpos anti-D, y, se notificaron también, otros datos generales sobre la evolución favorable de los pacientes post administración de Inmunoglobulina G Endovenosa UNC.

Los datos sobre la eficacia farmacológica del medicamento, concordaron con los obtenidos en otros trabajos clínicos en donde se infundió la Inmunoglobulina G Endovenosa UNC[23-26].

Seguridad viral

No se notificaron seroconversiones generadas por la administración de Inmunoglobulina G Endovenosa UNC, ni manifestaciones clínicas asociables a hepatitis postransfusionales.

DISCUSIÓN

El uso de preparaciones de IGEV está ampliamente difundido y aceptado en varias enfermedades, en donde ejerce su acción terapéutica a través de diversos mecanismos de acción. En algunos pacientes, la

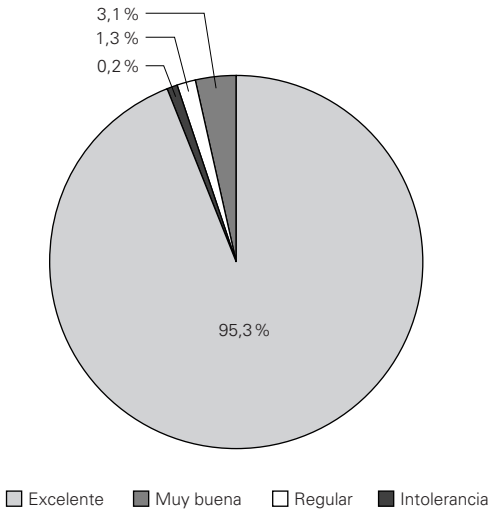

Figura 1.—Distribución porcentual de infusiones en relación a la tolerancia de la inmunoglobulina G endovenosa UNC.

infusión de IGEV puede provocar la aparición de reacciones adversas[27-28], las que pueden ser prevenidas o modificadas por la administración de aspirina, difenhidramina o hidrocortisona una hora antes de la infusión. Muchos efectos adversos están asociados a una alta velocidad de infusión de grandes cantidades de IGEV, particularmente en aquellos pacientes que padecen enfermedades autoinmunes o inflamatorias sistémicas[16].

Los estudios clínicos de Fase IV o Farmacovigilancia tienen como objetivos principales: detectar las reacciones adversas a medicamentos (RAM), identificar problemas de efectividad de los medicamentos, obtener información sobre el uso del medicamento en nuevas indicaciones, nuevas pautas posológicas y/o terapéuticas, cuantificar la presentación y el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a medicamentos, difundir oportuna y eficazmente la información obtenida, previamente procesada, proponer las medidas correctivas convenientes y hacer el seguimiento de su cumplimiento[29].

Este estudio de farmacovigilancia de Inmunoglobulina G Endovenosa UNC, de tipo observacional abierto, se realizó sin selección de centros específicos, sin limitaciones en términos de indicaciones del producto y sin prescripción de dosis; por lo tanto, es representativo de la aplicación práctica de este producto en términos de indicación y modo de tratamiento.

Luego de dos años de uso (posteriores a la aprobación del producto), se recolectaron y evaluaron datos de 448 infusiones administradas a 111 pacientes, para analizar la tolerancia clínica, eficacia terapéutica y seguridad viral de una IGEV regional, elaborada en Argentina, por el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, ya que es la única disponible en el mercado obtenida a partir de plasma proveniente de donantes de América del Sur.

La frecuencia de los efectos colaterales totales fue de 4,6 %, en relación a las 448 infusiones registradas, y de 11,7 %, relativo al número total de pacientes tratados. La mayoría de los síntomas asociados a estas reacciones adversas fueron leves (3,1 % del total de infusiones); en sólo una infusión el paciente presentó un efecto calificado como grave en cuanto a la sintomatología clínica, pero el evento fue superado sin inconvenientes.

Con respecto a la eficacia terapéutica del medicamento se informó aumento de plaquetas en pacientes con PTI, aumento de hemoglobina en pacientes con AHA, descenso del título de anticuerpos anti-D en pacientes Rh sensibilizadas, recuperación del compromiso neurológico en pacientes con Guillain-Barré, buena evolución clínica en pacientes con Miastenia Gravis o con Enfermedad de Kawasaki, como así también aumento del nivel de anticuerpos en los inmunodeficientes.

En relación a la seguridad viral del producto, no se reportó la presencia de marcadores virales de la hepatitis B, HIV, o hepatitis C, en ninguno de los pacientes participantes de este estudio.

La Inmunoglobulina G Endovenosa UNC, es elaborada a partir del plasma proveniente de donantes voluntarios no remunerados de Argentina, Uruguay y Chile, lo que asegura la presencia de un amplio espectro de anticuerpos, tanto en especificidad como en concentración, dirigidos hacia agentes infecciosos típicos de esta región de América del Sur. Esta característica determina su eficacia terapéutica en enfermedades en las que la especificidad de los anticuerpos es trascendente, como por ejemplo en la Deficiencia de anticuerpos específicos con inmunoglobulinas normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Scientific Group. Primary Immunodeficiency Diseases. Clin Exp Immunol 1997;109(Suppl 1):1-28.
2. Haeney M. Intravenous immune globulin in primary immunodeficiency. Clin Exp Immunol 1994;97(Suppl 1):11-5.
3. Schiff RI: Indications for the use of intravenous Gammaglobulin. Annals of Allergy 1992;68:447-51.
4. Ronda N, Hurez V, Kazatchkine MD: Intravenous Immunoglobulin Therapy of Autoinmune and Systemic Inflammatory Diseases. Vox Sang 1993;64:65-72.
5. George J, Woolf S, Raskob G, et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996;88(1):3-40.
6. Imbach P, Barandun S, Morell A. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocitopenic purpura in childhood. Lancet 1981;1:1228-30.

7. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children (Cochrane Methodology Review). En: The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2003; Issue 4.
8. Krasovec S, Bezrodnik L, Gaillard MI, Carabajal P, Ginaca A, Vainstein E. Enfermedad de Kawasaki. Evaluación inmunológica de 26 casos. Medicina (Buenos Aires) 2001;61:8-14.
9. Guidelines to assess efficacy and safety of normal immunoglobulin products for marketing authorizations. EMEA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1996.
10. Sorensen R. Actualizaciones de Prevención y Tratamiento: Gammaglobulina Endovenosa (GGEV) en Inmunodeficiencias Primarias. Bol LAGID 1997;1:37-42.
11. CPMP/BWP/269/95. CPMP/BWP/390/97. EMEA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998.
12. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, Argentina - Expediente Nro. 32175/93-9. Certificado Nro. 44326, 1995.
13. Barandun S. Isliker H. Development of Immunoglobulin Preparations for Intravenous Use. Vox Sang 1986;51:157-60.
14. Sisti AM, Vitali MS, Manfredi MJ, Zarzur JA. Preparation of lyophilized and liquid intravenous immunoglobulin G: development and scale-up. Vox Sang 2001;80:216-24.
15. Care of patients undergoing immunoglobulin therapy Bol IPOPI 1998;4:6-8.
16. Stiehm R. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. Pediatr Infect Dis J 1997;16:696-707.
17. Conferencia de Consenso dos NIH "Imunoglobulina Intravenosa, Prevençao de Doença". Suppl JAMA Clin Pediat 1993;1:1-5.
18. Ebeling F, Baer M, Hormila P, et al. Tolerability and Kinetics of a Solvent-Detergent-Treated Intravenous Immunoglobulin Preparation in Hypogamma-globulinemia Patients. Vox Sang 1995;69:91-4.
19. Nudelman V, Costa-Carvalho B, Solé D, Carneiro-Sampaio M. Gamaglobulina Intramuscular e Endovenosa. Bol Alergia Inmunol Clin. SAIC 1997;XIV(3):25-36.
20. Sekul E, Cupler E, Dalakas M. Aseptic Meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: Frequency and risk factors. Ann Intern Med 1994;121:259-62.
21. Scribner C, Kapit R, Phillips E, Rickels N. Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. Ann Intern Med 1994;121:305-6.
22. Zoon K. Aseptic meningitis syndrome associated with the use of Immune Globulin Intravenous. FDA Report Oct 1994.
23. Niborski R, Bastos C, Herrera R, et al. Gammaglobulina Endovenosa en altas dosis en el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática en un paciente con Tuberculosis Pulmonar. Rev Arg Tranf 1997;XXIII(1):78-9.
24. Garip E, Carballo A, Baudagna A, et al. Inmunodeficiencia humoral con anticuerpos normales. Presentación de un caso. Arch Arg Alerg Inmun Clin 1998;29(1):8.
25. Serra H, Baudagna A, Marengo I, et al. Síndrome de Hiper IgM. Presentación de un caso. Arch Arg Alerg Inmun Clin 1998;29(1):7.
26. Buteler C, Colombo H, Gabosi G, et al. Tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) en pediatría: eficacia terapéutica de una Inmunoglobulina G Endovenosa Regional. Medicina (Buenos Aires) 2001;61:522-8.
27. Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. Drug Safety 1993;9:254-62.
28. Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side-effects of intravenous immune globulins. Clin Exp Immunol 1994;97(Suppl 1):79-83.
29. Costa EA. Farmacovigilancia, principios y métodos. 1ras. Jornadas Unificadas de Farmacovigilancia de la Provincia de Córdoba, Argentina 2003.