

Inmunoglobulinas en la profilaxis de las enfermedades infecciosas

FERNANDO A. MORAGA-LLOP^a Y MARÍA OLIVERAS^b

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias en Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

^bServicio de Farmacia. Área Materno-Infantil. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

fmoraga@acmb.es; molivera@vhebron.net

Puntos clave

- Como profilaxis postexposición pueden utilizarse 3 clases de inmunoglobulinas: las hiperinmunes, las polivalentes de administración intramuscular y las polivalentes de administración intravenosa.
- Con los métodos de control y los procesos de fabricación actuales, las inmunoglobulinas pueden considerarse muy seguras respecto al riesgo de transmisión de virus con cubierta (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y de las hepatitis B [VHB] y C [VHC]).
- La administración simultánea de vacuna e inmunoglobulina está indicada en algunas circunstancias para la profilaxis postexposición de la hepatitis B, el tétanos, la rabia y la hepatitis A.
- En la profilaxis de la varicela, cuando la vacuna está contraindicada, la efectividad de la inmunoglobulina polivalente es similar a la de la hiperinmune.
- La administración de una vacuna atenuada debe separarse entre 3 y 5 meses de la administración previa de una inmunoglobulina.



Introducción

Las inmunoglobulinas (Ig) son hemoderivados que se preparan a partir del plasma de al menos 1.000 donantes, por fraccionamiento con etanol en varias etapas, siguiendo el método de Cohn. La fracción resultante de Ig es de tipo IgG en su mayor parte, y la distribución de las subclases está en relación con la que presenta el plasma de origen. Se clasifican, según su riqueza en anticuerpos específicos, en Ig polivalentes e hiperinmunes.

Al proceso de fraccionamiento le siguen varias etapas de purificación, y así se obtienen las Ig para administrar por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa¹. La fabricación de Ig intravenosas requiere más etapas de purificación para conseguir que los productos sean bien tolerados. Las Ig intramusculares y las subcutáneas no deben inyectarse por vía intravenosa porque pueden causar reacciones graves, como *shock* anafiláctico.

Con los métodos de control y los procesos de fabricación actuales, las Ig pueden considerarse muy seguras respecto al riesgo de transmisión de virus con cubierta, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC)^{2,3}. En relación con los virus pequeños o sin cubierta, como son el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19, son más difíciles de eliminar y dependen de la efectividad del proceso utilizado. No obstante, su transmisión es poco probable si las Ig contienen anticuerpos específicos neutralizantes por encima de la concentración protectora. Ante la posibilidad de transmisión de «nuevos» virus sin cubierta o de que disminuyan los anticuerpos por debajo de las concentraciones protectoras en la mezcla de donantes, la fabricación de las nuevas especialidades de Ig incorporan etapas adicionales de inactivación/eliminación de virus y priones, como la nanofiltración (tabla 1)²⁻⁴.

A pesar de que la probabilidad de transmisión viral es cada vez menor, no puede garantizarse la total seguridad de las Ig y, por tanto, se recomienda utilizarlas sólo en aquellas situaciones en las que su eficacia esté demostrada, valorando siempre la relación beneficio-riesgo.

Las Ig reconocen y se unen directamente a los antígenos de determinados agentes infecciosos, por lo cual son eficaces en la profilaxis y, a veces, en el tratamiento de enfermedades infecciosas, además de tener un reconocido efecto inmunomodulador (tabla 2)⁵.

Tabla 1. Seguridad de las inmunoglobulinas en la transmisión de agentes infecciosos

Agente infeccioso	Tipo de agente infeccioso	Seguridad de las Ig
VHB, VHC, VIH, virus del Nilo Occidental	Virus con cubierta	Muy seguras
VHA, parvovirus B19	Virus sin cubierta	No completamente seguras. Es importante la contribución del contenido en anticuerpos específicos
vCJD	Prión	Desconocida
Virus actualmente desconocidos	Desconocido	Desconocida

Ig: Inmunoglobulinas; vCJD: *variant Creutzfeldt-Jakob disease*; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Tipos de inmunoglobulinas utilizadas en la profilaxis de enfermedades infecciosas

Inmunoglobulinas hiperinmunes
Antihepatitis B
Antitetánica
Antivaricela
Antirrábica
Inmunoglobulinas polivalentes
De administración intramuscular
De administración intravenosa

Inmunoglobulinas hiperinmunes

Inmunoglobulina antihepatitis B

Composición

Solución inyectable de Ig que contiene anticuerpos específicos frente al VHB, obtenida de plasma de individuos sanos hiperinmunizados con la vacuna de la hepatitis B y que contenga valores altos de anti-HBs.

Indicaciones

1. Profilaxis postexposición del recién nacido hijo de madre AgHBs+ o cuyo estado serológico se desconozca.
2. Profilaxis postexposición de personas no vacunadas, con inmunización incompleta o que tengan una concentración de anticuerpos anti-HBs, comprobada en los primeros 3 meses después de la última dosis de vacuna, inferior a 10 mU/ml, en los siguientes casos: *a*) exposición percutánea (pinchazo accidental) a una persona AgHBs+ o cuyo estado serológico se desconozca; *b*) exposición cutaneomucosa (salpicadura) a una persona AgHBs+ o cuyo estado serológico se desconozca; *c*) contacto sexual sin protección con una persona AgHBs+ o cuyo estado serológico se desconozca, y *d*) convivientes menores de 12 meses con una persona afectada de hepatitis B aguda⁵⁻⁷.

Dosificación

Dosis: 0,06 ml/kg. Dosis mínima: 0,5 ml. Dosis máxima: 5 ml. Vía de administración: intramuscular.

1. Recién nacido: debe administrarse simultáneamente con la primera dosis de vacuna, en las primeras 12 h después del nacimiento.
2. Lactante, niño y adolescente: se administrará lo antes posible, en un plazo máximo de 72 h después de la exposición (preferiblemente en las primeras 24 h), junto con la primera dosis de vacuna, en las personas susceptibles. Debe administrarse una segunda dosis de Ig, al mes de la primera, en las personas vacunadas previamente pero que no hayan desarrollado una respuesta serológica adecuada tras 2 pautas completas de inmunización⁵⁻⁷.

Inmunoglobulina antitetánica

Composición

Solución inyectable de Ig que contiene anticuerpos específicos antitetánicos, obtenida a partir de plasma de adultos hiperinmunizados con toxoide tetánico.

Indicaciones

1. Profilaxis postexposición en personas no vacunadas o insuficientemente vacunadas (que han recibido menos de 3 dosis de vacuna antitetánica), que presenten una herida tetanígena. Los pacientes con infección por el VIH deben recibir Ig, con independencia de su estado vacunal.
2. Tratamiento del tétanos⁵⁻⁷.

Dosificación

1. Profilaxis postexposición: 250-500 U, según la gravedad de la herida y las horas transcurridas (dosis máxima si han pasado más de 24 h); se administrará lo antes posible y junto con la vacuna. Vía de administración: intramuscular, en una zona anatómica distante a la de la aplicación de la vacuna y en distinta jeringa. Puede infiltrarse parte de la dosis alrededor de la herida, para intentar evitar la difusión de la toxina, aunque su eficacia local no está totalmente probada.
2. Tratamiento: 3.000-6.000 U (500 U en el tétanos neonatal). Vía de administración: intramuscular. Una alternativa es la Ig polivalente por vía intravenosa, en una sola dosis, según el título de antitoxina tetánica⁷. La vía intratecal no está bien contrastada y su presentación no está disponible en España.

Inmunoglobulina antivariéla

Composición

Solución inyectable intravenosa de Ig obtenida a partir de plasma de adultos sanos con valores altos de anticuerpos frente al virus varicela-zóster. No está disponible en España, pero puede importarse a través del departamento de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Política Social. La Ig hiperinmune intramuscular tampoco está disponible en la actualidad en España. La Ig alternativa es la Ig polivalente por vía intramuscular o intravenosa.

Indicaciones

Profilaxis postexposición de contactos susceptibles, tan pronto como sea posible dentro de las 96 h tras la exposición, en los siguientes casos^{5,7,8}:

1. Recién nacidos cuya madre haya iniciado la varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto⁸, o entre 7 días antes y 7 días después el parto según otros autores⁹.

2. Lactantes de 28 o menos semanas de gestación, o de peso al nacimiento inferior o igual a 1.000 g aunque la madre sea inmune.
3. Neonatos y lactantes cuya madre sea susceptible.
4. Niños con enfermedades cutáneas graves y extensas.
5. Inmunodeficientes.
6. Embarazadas.
7. Contactos hospitalarios de alto riesgo individual o epidemiológico si la vacuna está contraindicada.

En los niños a partir de 12 meses de edad, en los adolescentes y en los adultos, excepto las embarazadas y las personas con inmunodeficiencias en que esté contraindicada la vacuna, es preferible la inmunización activa como medida de profilaxis postexposición.

Dosificación

Dosis: 100-200 mg/kg⁷. Vía de administración: intravenosa.

Inmunoglobulina antirrábica

Composición

Solución inyectable de Ig que contiene anticuerpos específicos frente al virus de la rabia, obtenida de plasma de individuos sanos hiperinmunes.

Indicaciones

Profilaxis postexposición después de un contacto por mordedura, arañazo o lamedura de un animal salvaje o doméstico sospechoso. La administración se hará lo antes posible y preferiblemente en las primeras 24 h después de la exposición, aunque puede posponerse hasta un máximo de 7 días después de iniciada la vacunación; a partir de este tiempo la Ig puede disminuir la efectividad de la vacuna^{5,7}.

Dosificación

Dosis: 20 U/kg. Vía de administración: la mayor parte de la dosis se infiltra en la herida y sus márgenes, y un pequeño volumen por vía intramuscular en una zona anatómica distante a la de la aplicación de la vacuna y en distinta jeringa. En caso de estar contraindicada la vía intramuscular, puede administrarse por vía subcutánea, aunque no se dispone de estudios de eficacia.

Inmunoglobulinas polivalentes

De administración intramuscular

Indicaciones

1. Profilaxis postexposición del sarampión.
2. Profilaxis postexposición de la rubéola.
3. Profilaxis preexposición en niños menores de 12 meses y postexposición de la hepatitis A.
4. Profilaxis alternativa a la Ig hiperinmune en la pauta postexposición de la varicela^{5,10}.

Dosificación

Varía según las indicaciones^{5,7}:

1. Sarampión: lactantes menores de 6 meses cuya madre sea susceptible y lactantes de 28 o menos semanas de gestación aunque

la madre sea inmune y contactos susceptibles en que la vacuna esté contraindicada; dosis: 0,25 ml/kg (dosis máxima: 15 ml). Debe administrarse en los 6 días posteriores a la exposición. En la profilaxis postexposición es preferible la vacunación a partir de los 6 meses de edad, que ha de realizarse en los primeros 3 días tras el contacto. En los pacientes inmunodeprimidos, incluyendo los infectados por el VIH, se administrará Ig, aunque estén vacunados, a una dosis de 0,5 ml/kg^{5,7} (dosis máxima 15 ml), pero es preferible la Ig intravenosa según otros autores¹¹.

2. Rubéola: en las embarazadas susceptibles puede prevenir o modificar la infección, pero no asegura la profilaxis de la rubéola congénita; dosis: 0,55 ml/kg (dosis máxima 20 ml). Debe administrarse en los 3 días posteriores al contacto.

3. Hepatitis A:

— En la profilaxis preexposición en los niños menores de 12 meses; dosis: 0,02 ml/kg y 0,06 ml/kg, para estancias en países endémicos inferiores a 3 meses y de 3 a 5 meses, respectivamente; para estancias más prolongadas debe repetirse la administración de 0,06 ml/kg cada 5 meses. En los niños mayores de 12 meses es preferible la vacuna en el calendario del viajero, «incluso en el aeropuerto», ya que es eficaz a partir de los 15 días de su administración.

— En la profilaxis postexposición; dosis: 0,02 ml/kg administrada en los 14 días posteriores al contacto, aunque a veces sólo modifica la sintomatología. En los niños mayores de 12 meses y en los adultos menores de 40 años debe usarse la vacuna, ya que se ha demostrado que proporciona una buena protección después de la exposición¹². La inmunogenicidad y la efectividad de la vacuna no pueden asegurarse en determinadas circunstancias, por lo que ésta se coadministrará con la inmunoglobulina en sitios anatómicos diferentes (tabla 3).

4. Varicela: alternativa a la inmunoglobulina hiperinmune antivariçela intravenosa; dosis: 100-200 mg/kg (0,6-1,2 ml/kg)^{5,9,10,13}, tan pronto como sea posible dentro de las 96 h posteriores a la exposición; dosis máxima: 20 ml.

De administración intravenosa

Indicaciones y dosificación

Pueden utilizarse como alternativa a las Ig por vía intramuscular, subcutánea y en sustitución de las Ig hiperinmunes, si se conoce el título de anticuerpos específicos del preparado comercial⁵:

1. Alternativa a las Ig polivalentes de administración intramuscular. Las Ig polivalentes por vía intravenosa tienen

ventajas farmacocinéticas respecto a las intramusculares, por lo que, a pesar de que no hay suficientes estudios sobre su eficacia clínica, constituyen una alternativa cuando no sea posible la administración por aquella vía.

La dosis es la misma, expresada en miligramos de proteína, y teniendo en cuenta que los preparados por vía intramuscular se formulan aproximadamente al 16% (160 mg proteína/ml). En la profilaxis postexposición del sarampión en pacientes inmunodeprimidos se utiliza una dosis entre 100 y 150 mg/kg¹¹.

2. Alternativa a las Ig hiperinmunes. Las Ig polivalentes por vía intravenosa pueden sustituir a las Ig hiperinmunes si se conoce el contenido en anticuerpos específicos de la especialidad farmacéutica. En Estados Unidos se ha observado que la concentración de anticuerpos antivariçela en los lotes actuales de Ig intravenosa polivalente e hiperinmune son similares y no han variado en relación a la época prevacunal, es decir, a pesar de los cambios epidemiológicos que se han producido en la obtención de la inmunidad¹⁴.

Se utilizan en la profilaxis postexposición de la varicela, entre 200 mg/kg⁹ y 400 mg/kg⁸, y como tratamiento del tétanos puede administrarse Ig polivalente intravenosa calculando la dosis según el título de antitoxina tetánica del lote de la especialidad⁷.

Interacciones de las inmunoglobulinas y las vacunas

Las Ig hiperinmunes y polivalentes utilizadas en la profilaxis postexposición pueden interferir en el desarrollo de la respuesta inmunitaria a las vacunas de virus vivos atenuados (triple vírica y varicela)^{5,7,15}. Si se ha utilizado una Ig en la profilaxis de la varicela o del sarampión hay que esperar 5 meses para la administración de estas 2 vacunas (6 meses si son pacientes inmunodeprimidos). Si la Ig se ha administrado para otras profilaxis postexposición (tétanos, hepatitis A, hepatitis B, rabia), el intervalo para la vacunación se reduce a 3 meses, ya que la dosis de Ig recibida es inferior.

Bibliografía



● Importante ● ● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 478/1993. BOE n.º 109;7.V. 1993.
2. EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev.2. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). London, 22 July 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004766.pdf
3. World Health Organization. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. En: WHO Technical Report, Series No. 924, 2004. Disponible en: http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_924_A4.pdf
4. CPMP/BWP/BPWG/4080/00. EMEA Workshop on viral safety of plasma-derived medicinal products with particular focus on non-enveloped viruses. London, 28 March 2001. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/408000en.pdf>

Tabla 3. Profilaxis postexposición al virus de la hepatitis A

Con vacuna antihepatitis A
Contactos inmunocompetentes de uno a 40 años de edad
Con inmunoglobulina polivalente intramuscular
Contactos menores de un año
Contactos inmunodeficientes ^a
Contactos con hepatopatía crónica ^a
Contactos mayores de 40 años ^a
Contactos en quienes esté contraindicada la vacuna

^aConsiderar la coadministración de la vacuna.

5. ● Moraga Llop FA, Oliveras M. Indicaciones de las inmunoglobulinas en la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas. En: Cruz M, editor. *Tratado de Pediatría*. 10.ª edición. Madrid: Ergón; 2011. En prensa.
6. Catálogo de medicamentos 2010. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2010.
7. ●● Micromedex Thompson Healthcare. USP-DI: drug information for the healthcare professional. 2002-2010.
8. ●● American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book 2009: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th edition. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 714-27.
9. ●● Department of Health. Varicella. En: Salisbury D, Ramsay M, Noakes K, editors. *The Green Book: Immunisation against infectious diseases*. 3rd edition. London: The Stationery Office; 2006 [last update 24 December 2010:421-42].
10. American Society of Health-System Pharmacists. Serums toxoids, and vaccines. En: Drug information. Bethesda: AHFS; 1999. p. 2829-3004.
11. Department of Health. Measles. En: Salisbury D, Ramsay M, Noakes K, editors. *The Green Book: Immunisation against infectious diseases*. 3rd edition. London: The Stationery Office; 2006 [last update 24 December 2010:209-34].
12. ● Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Sulimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med*. 2007;357:1685-94.
13. Oliveras Arenas M, Moraga Llop FA. Las inmunoglobulinas en la profilaxis de la varicela. *An Esp Pediatr*. 2000;52:71-2.
14. ● Maranich AM, Rajnik M. Varicella-specific immunoglobulin G titers in commercial intravenous immunoglobulin preparations. *Pediatrics*. 2009;124:484-8.
15. ●● American Academy of Pediatrics. Measles. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book 2009: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th edition. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 444-55.