

Controversias en el manejo clínico de las Inmunoglobulinas Intravenosas en Neuroinmunología

¿Qué dice la Evidencia?

Juan Carlos Juárez Giménez. Servei de Farmàcia @CIMS FHUVH

Jornada de Hemoderivados.

XXI Curso de Introducción a la Farmacoterapia con Hemoderivados

Mayo de 2017

www.hemoderivados.es



¿Qué dice la evidencia?

Concepto de
evidencia:
*Clasificación y
búsqueda*

Guías clínicas:

- Indicaciones de las Inmunoglobulinas en neuroinmunología

*Evidencia más
reciente*

Conclusiones

El concepto de la “Evidencia” en la actualidad

Niveles de Evidencia

Grados de Recomendación

Búsqueda de la evidencia

Niveles de evidencia

Ia

Metanálisis de EC controlados y aleatorizados



Ib

EC controlado y aleatorizado



IIa

EC controlado bien diseñado sin aleatorización



IIb

Estudio casi experimental bien diseñado de otro tipo



III

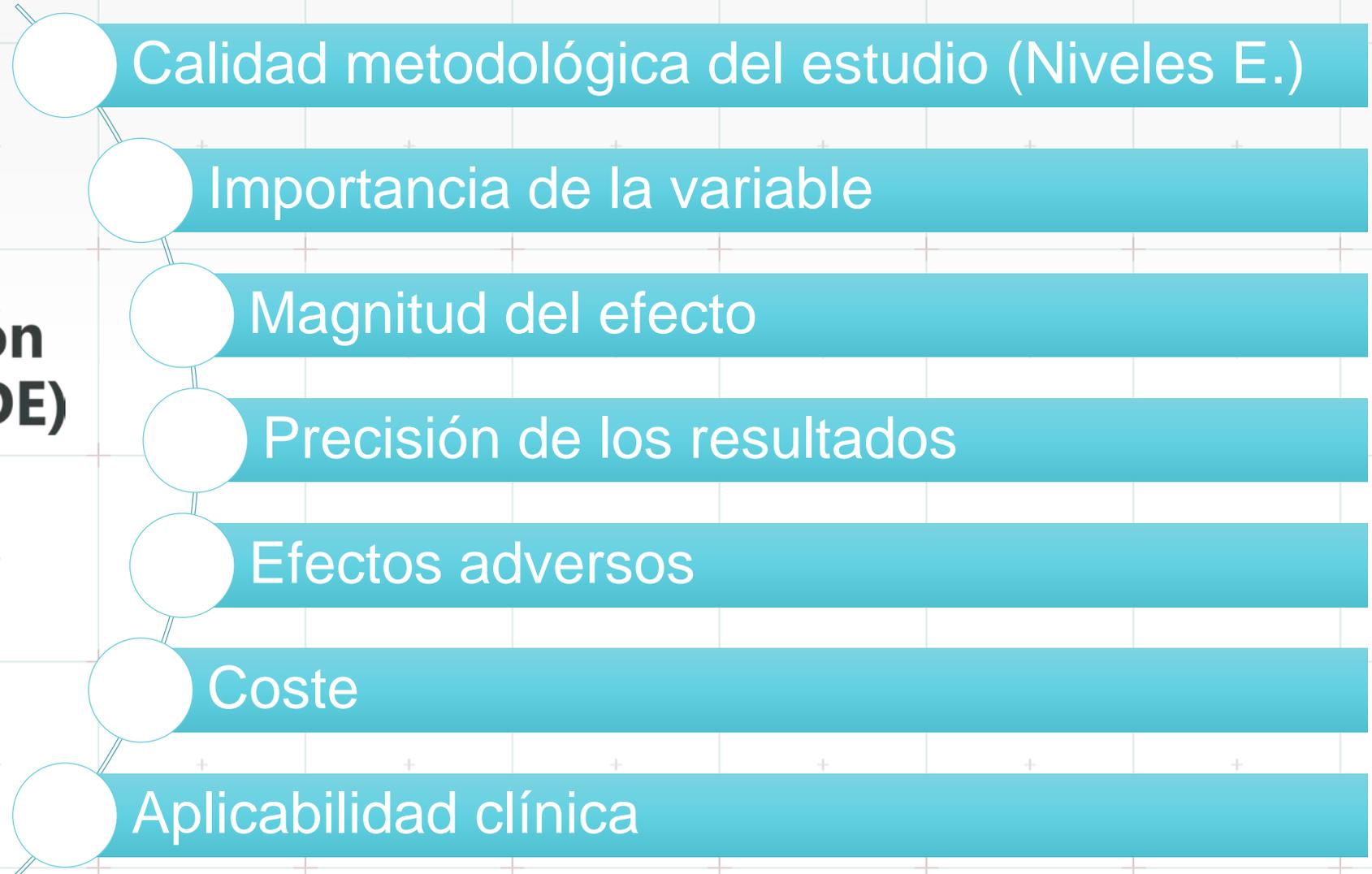
Estudios descriptivos no experimentales bien diseñados.



IV

Informes de comités u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas

**Grado de
recomendación
(método GRADE)**



Grado de recomendación

A

Requiere al menos un **EC** controlado **aleatorizado** como parte de un *corpus* bibliográfico congruente y de buena calidad general que aborde la recomendación específica

Ia-Ib

Hazlo - No lo hagas

B

Requiere la disponibilidad de **estudios clínicos** bien ejecutados, aunque no de ensayos clínicos aleatorizados

IIa-IIb

Probablemente hazlo -
Probablemente no lo hagas

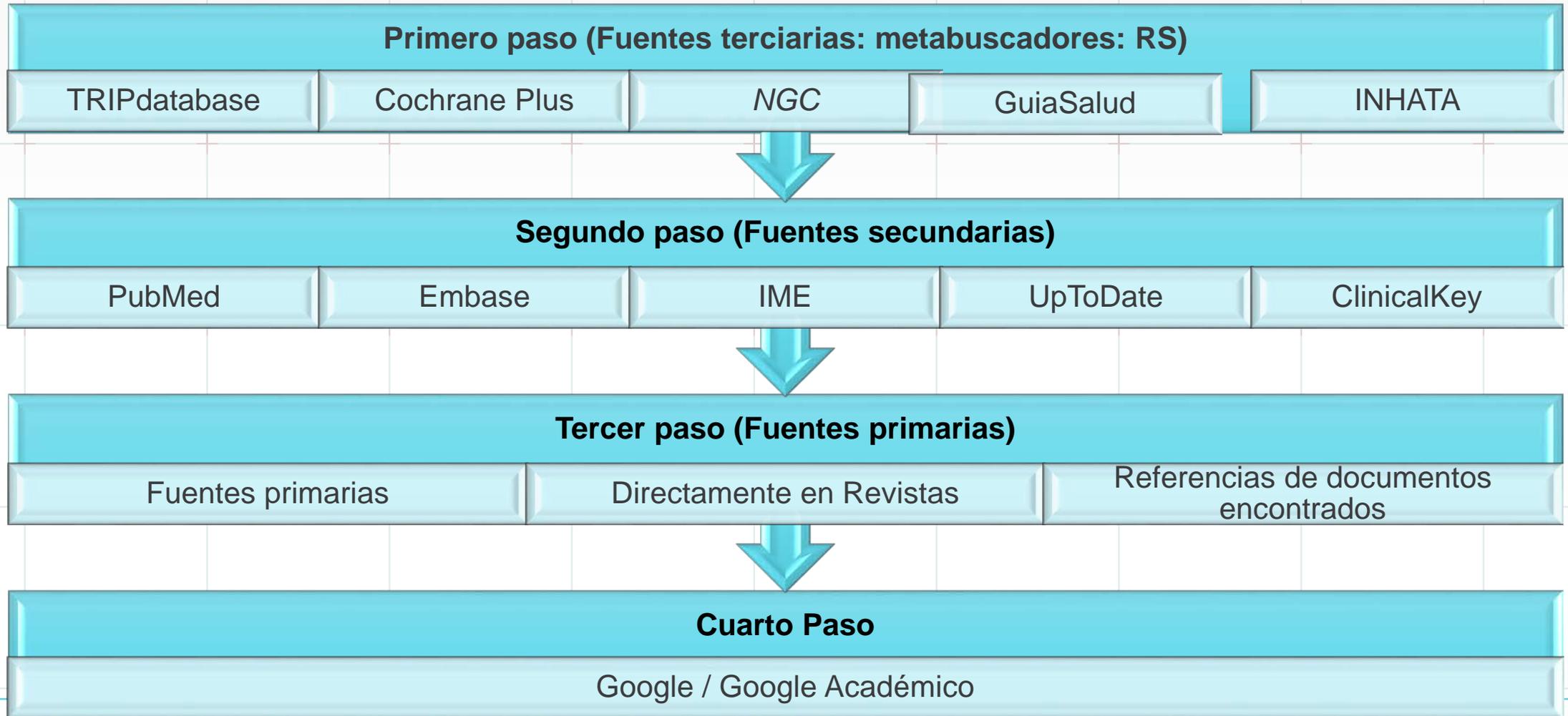
C

Requiere evidencia obtenida de **informes** de comités u **opiniones** de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables.

III-IV

Puede ser apropiado no establecer una recomendación.
Se necesitan más investigaciones específicas para establecer una recomendación

La búsqueda de la evidencia



Unlabeled uses of intravenous immune globulin

HOYEE LEONG, JOAN STACHNIK, MARY ELLEN BONK, AND KARL A. MATUSZEWSKI

Intravenous immune globulin (IVIG) has been used for the treatment of immunodeficiency disorders for more than 50 years. Advances in the purification and fractionation processes have allowed for an increasingly higher concentration of immunoglobulin G (IgG) in these products, the major immunoglobulin found in human blood.¹ The pharmacokinetics and varying product compositions of IVIG have been extensively detailed elsewhere.^{2,3} As of October 2007, a total of seven IVIG products are marketed in the United States: Carimune NF (CSL Behring, King of Prussia, PA), Flebogamma (Grifols, Los Angeles, CA), Gammagard Liquid (Baxter, Deerfield, IL), Gammagard S/D (Baxter), Gamunex (Bayer, Leverkusen, Germany), Octagam (Octapharma, Lachen, Switzerland), and Privigen (CSL Behring).⁴

IVIG mechanisms of action are complex and include anti-infective

Purpose. The unlabeled uses of intravenous immune globulin (IVIG) were reviewed.

Summary. A literature review was conducted to identify studies examining the unlabeled uses of IVIG. A review of 138 clinical trial abstracts identified 10 trials examining 2 labeled uses (635 patients) and 128 trials examining 61 different off-label uses (6781 patients). The most common off-label indications included multiple sclerosis, graft-versus-host disease in transplant patients, prevention of antiphospholipid syndrome in miscarriage, Guillain-Barré syndrome, and progression of human immunodeficiency virus after delivery. The studies appeared to support many of the acceptable off-label uses cited by various guideline groups. A total of 276 case reports were identified, with 268 reports representing 156 different off-label uses (362 patients). Seven meta-analyses were identified, evaluating recurrent miscarriage, in vitro fertilization failure, infection in preterm infants, multiple sclerosis, immune thrombocytopenic purpura, and

pemphigoid. With the exception of recurrent miscarriage and infection in preterm infants, the off-label use of IVIG for these indications was associated with positive outcomes. An examination of IVIG guidelines by specialty society, payer, and other review organizations revealed that the biomedical evidence supporting off-label uses is being interpreted in different ways. Health care institutions are strongly urged to approve and closely monitor specific uses of IVIG to reserve dwindling supplies for the "best-evidence" uses. Clinicians should be aware of the limits of knowledge in many off-label uses and exercise restraint in prescribing for unproven indications.

Conclusion. A literature review identified more than 150 unlabeled uses of IVIG. The evidence for these uses is being interpreted in different ways by various reviewing organizations.

Index terms: Drugs; Globulin immune; Serums

Am J Health-Syst Pharm. 2008; 65:1815-24

Indicación en neuroinmunología	Score Indication
Síndrome Guillain Barré	2.0
Neuropatía desmielinizante paraproteínica IgM	1,0
Síndrome miasténico de Eaton-Lambert	1.6
Neuropatía multifocal motora	1,8
Esclerosis Múltiple RR	1.0
Miastenia Gravis	1.4
Síndromes Paraneoplásicos	2.0
Síndrome de Stiff-person	1.8
Mielopatía asociada HTLV-1	0.3
Alzheimer	0
Esclerosis lateral amiotrófica	0
Síndromes convulsivos	0
Encefalitis	0.5
Encefalomiелitis aguda diseminada	0,3
Nueromielitis óptica	0
Neuromiotonía	0
Neuropatía sensorial	0
Neuritis óptica aguda	0
Degeneración paraneoplásica cerebelosa	0
Neuropatía paraproteínica	0.3
Parkinson	0
Síndrome de POEMS	0
Polineuritis Craneal	0
Síndrome de Rasmussen	0.3
Radiculoneuritis de Lyme	0
Desórdenes TIC	0

Unlabeled uses of intravenous immune globulin. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: 1815-24

Unlabeled uses of intravenous immune globulin

HOYEE LEONG, JOAN STACHNIK, MARY ELLEN BONK, AND KARL A. MATUSZEWSKI

Intravenous immune globulin (IVIg) has been used for the treatment of immunodeficiency disorders for more than 50 years. Advances in the purification and fractionation processes have allowed for an increasingly higher concentration of immunoglobulin G (IgG) in these products, the major immunoglobulin found in human blood.¹ The pharmacokinetics and varying product compositions of IVIG have been extensively detailed elsewhere.^{2,3} As of October 2007, a total of seven IVIG products are marketed in the United States: Carimune NF (CSL Behring, King of Prussia, PA), Flebogamma (Grifols, Los Angeles, CA), Gammagard Liquid (Baxter, Deerfield, IL), Gammagard S/D (Baxter), Gamunex (Bayer, Leverkusen, Germany), Octagam (Octapharma, Lachen, Switzerland), and Privigen (CSL Behring).⁴ IVIG mechanisms of action are complex and include satisfaction

Purpose. The unlabeled uses of intravenous immune globulin (IVIg) were reviewed.

Summary. A literature review was conducted to identify studies examining the unlabeled uses of IVIG. A review of 138 clinical trial abstracts identified 10 trials examining 2 labeled uses (635 patients) and 128 trials examining 61 different off-label uses (6781 patients). The most common off-label indications included multiple sclerosis, graft-versus-host disease in transplant patients, prevention of antiphospholipid syndrome in miscarriage, Guillain-Barré syndrome, and progression of human immunodeficiency virus after delivery. The studies appeared to support many of the acceptable off-label uses cited by various guideline groups. A total of 276 case reports were identified, with 268 reports representing 156 different off-label uses (362 patients). Seven meta-analyses were identified, evaluating recurrent miscarriage, in vitro fertilization failure, infection in preterm infants, multiple sclerosis, immune thrombocytopenic purpura, and

perniphogid. With the exception of recurrent miscarriage and infection in preterm infants, the off-label use of IVIG for these indications was associated with positive outcomes. An examination of IVIG guidelines by specialty society, payer, and other review organizations revealed that the biomedical evidence supporting off-label uses is being interpreted in different ways. Health care institutions are strongly urged to approve and closely monitor specific uses of IVIG to reserve dwindling supplies for the "best-evidence" uses. Clinicians should be aware of the limits of knowledge in many off-label uses and exercise restraint in prescribing for unproven indications. **Conclusion.** A literature review identified more than 150 unlabeled uses of IVIG. The evidence for these uses is being interpreted in different ways by various reviewing organizations.

Index terms: Drugs; Globulin immune; Serums
Am J Health-Syst Pharm. 2008; 65:1815-24

156 Indicaciones *unlabeled*
25 Indicaciones *neuroinmunología*

Resultados de la Búsqueda Guías clínicas

Sistema de
Salud Británico

Guías
Australianas

Asociación de
Neurología
Británica

Otras Guías

Sistema de salud Británico / Escocés

<http://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/clinimmumoMarch12.pdf>

(Edición original 2012; Edición adaptada 2015)



el uso de
inmunoglobulinas

Adaptación para España



Red
Prioritario; riesgo vital

Blue
Evidencia que avala su uso, pero hay alternativas

Gray
Evidencia débil. Enfermedades raras.
Valoración individual

Black
No recomendado, eficacia no establecida o resultados negativos

Guía Británica: mayor evidencia



	Nivel de evidencia	Grado de Recomendación	Comentarios	Duración de tratamiento	Observaciones
Síndrome miasténico de Eaton-Lambert	lb	A ●	Selectivo: fracaso de tratamiento	Corta y larga duración	Tras fracaso de dos o mas tratamientos
Neuropatía desmielinizante paraproteinémica IgG, IgA	la	A ●	Selectivo: fracaso de tratamiento	Corta y larga duración	Tratar como PDIC
Neuropatía desmielinizante paraproteinémica IgM	lb	A ●	Selectivo: en larga duración y pacientes con discapacidad significativa	NO y larga duración	En larga duración y pacientes con discapacidad significativa
Neuropatía motora multifocal	la	A ●	Selectivo: único tratamiento	Corta y larga duración	Único tratamiento
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	la	A ●	Selectivo: único tratamiento	Corta y larga duración	podrían utilizarse corticoides, pacientes que afecte la actividad diaria
Síndrome de Guillain-Barré	la	A ●	Selectivo: único tratamiento ero podrían utilizarse alternativas	Corta y NO	alternativa: recambio plasmático,
Síndrome de la persona rígida	lb	A ●	Selectivo: fracaso de tratamiento	No y larga duración	solo en fracaso previo

Guía Británica: evidencia media (II)



	Nivel de evidencia	Grado de Recomendación	Comentarios	Duración de tratamiento	Observaciones
Dermatomiositis	Ila	B ●	Selectivo: resistente y agresiva	Corta y larga duracion	Resistente al tratamiento, enfermedad agresiva,
Miastenia Gravis	Ia	B ●	Selectivo: grave con hospitalizacion	Corta y larga duracion	En caso de hospitalización
Síndrome de Rasmussen	IIb	B ●	Selectivo: fracaso de tratamiento	No y larga duracion	Fracaso de otros tratamientos

	Nivel de evidencia	Comentarios	Observaciones
Disautonomía idiopática aguda	III ●	Tratamiento sintomático con o sin recambio plasmático	Sin evidencia clara
Encefalitis del tronco encefálico Bickertaff	III ●	Corticoides con o sin recambio plasmático	Algun informe. Sin evidencia
Encefalitis límbica no neoplásica asociada a anticuerpos anti canales de potasio	III ●	Corticoides con o sin recambio plasmático	Algo de evidencia: junto con corticoides y recambio plasmático
Encefalomielitis diseminada aguda	III ●	Corticoides con o sin recambio plasmático	Algo de evidencia: en pacientes sin respuesta a corticoides a dosis altas
Epilepsia infantil refractaria al tratamiento	III ●	Mejor tratamiento antiepiléptico combinado	Datos controvertidos, algunos caso con mejoría
Infarto Cerebral con anticuerpos antifosfolípido	III ●	Terapia anticoagulante y antiplaquetaria	Algunos casos con mejoría
Neuromiotonía	III ●	Sin alternativa clara corticoides con o sin recambio plasmático, inmunosupresores, tratamiento sintomático	Algunos caso con mejoría
Neuropatía proximal diabética autoinmune	III ●	Sin alternativa clara corticoides con o sin recambio plasmático, inmunosupresores	Datos controvertidos, algunos caso con mejoría
Neuropatía vasculítica	III ●	Corticoides y/o inmunosupresores	información insuficiente
Polimiositis	III ●	Corticoides con o sin recambio plasmático, inmunosupresores	información insuficiente
Síndrome PANDAS	III ●	Sin otros tratamientos	Un estudio casos y controles con información con posible eficacia con recambio plasmático
Síndrome de POEMS	III ●	Cirugía, radioterapia local, melfalan con o sin corticoides, TMO	información insuficiente
Síndromes paraneoplásicos	III ●	Corticoides y/o inmunosupresores	Datos controvertidos, algunos caso con mejoría
Vasculitis del SNC	III ●	Corticoides y/o inmunosupresores	información insuficiente, no parece adecuado para el tratamiento de manifestaciones neurológicas

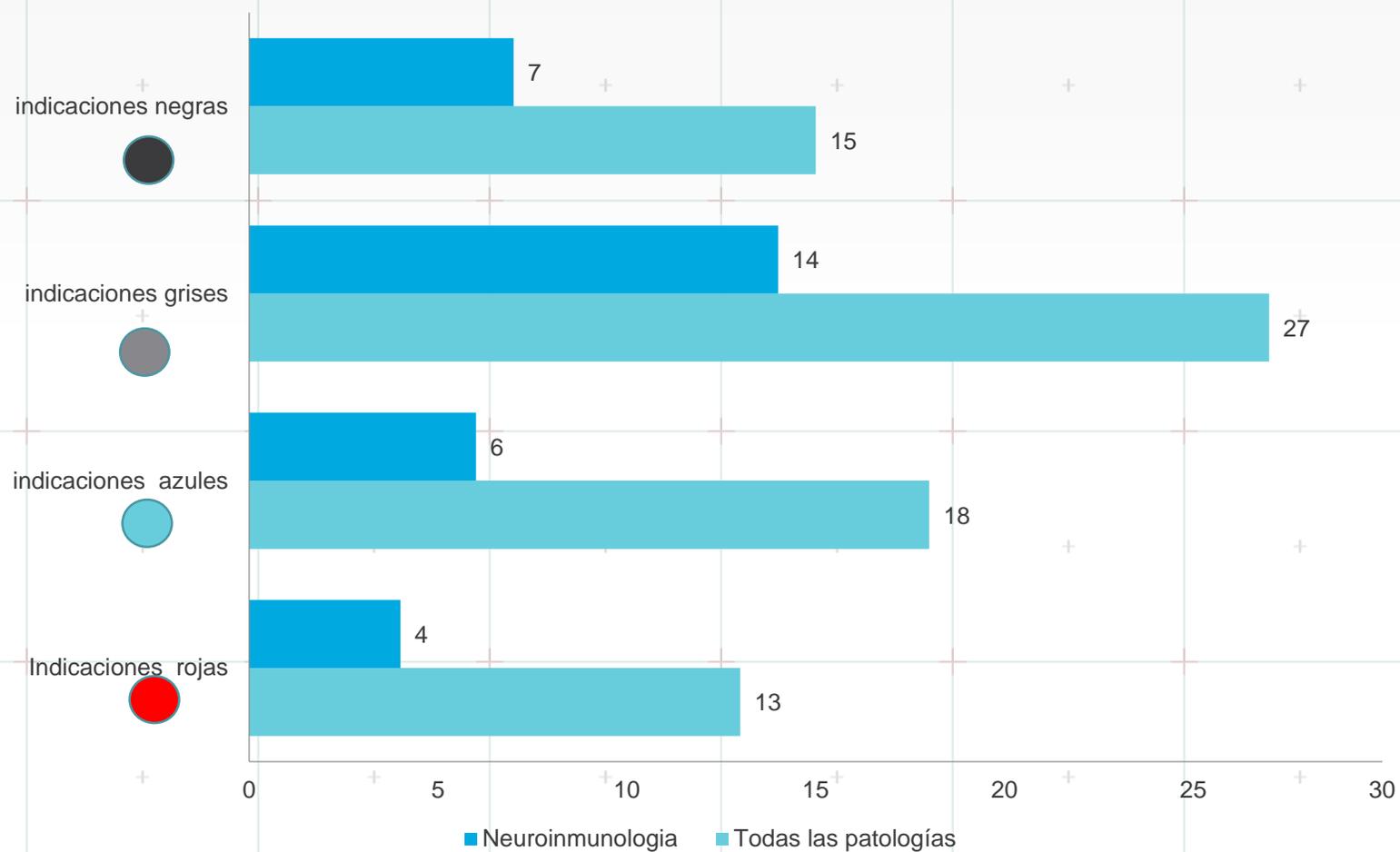


Guía Británica: Indicaciones no recomendadas



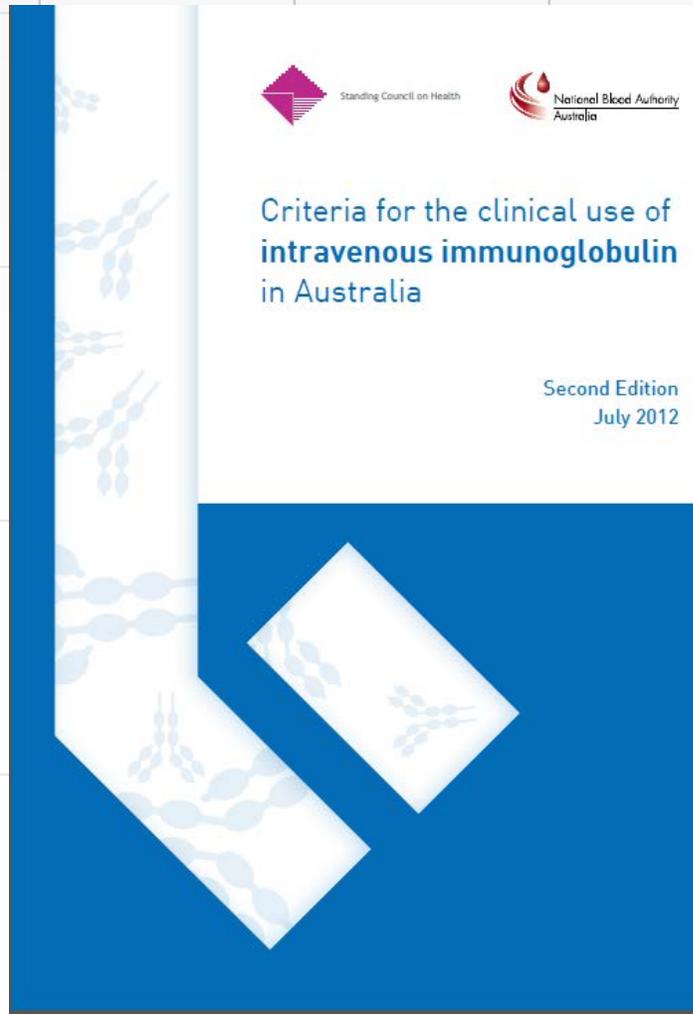
	Nivel de evidencia	Grado de Recomendación	Comentarios	Duración de tratamiento
Adrenoleucodistrofia	Sin evidencia o evidencia negativa ●	No recomendado	No utilizar	Sin información o información negativa
Alzheimer	Sin evidencia o evidencia negativa ●	No recomendado	No utilizar	Sin información o información negativa
Esclerosis Lateral amitrófica	Sin evidencia o evidencia negativa ●	No recomendado	No utilizar	Sin información o información negativa
Esclerosis múltiple	Sin evidencia o evidencia negativa ●	No recomendado	No utilizar	Sin información o información negativa
Miositis por cuerpos de inclusión	Sin evidencia o evidencia negativa ●	No recomendado	No utilizar	Sin información o información negativa
Neuropatía asociada a enfermedad crítica	Sin evidencia o evidencia negativa ●	No recomendado	No utilizar	Sin información o información negativa
Síndrome de Fatiga Crónica	Sin evidencia o evidencia negativa ●	No recomendado	No utilizar	Sin información o información negativa

Guía Británica: Conclusiones

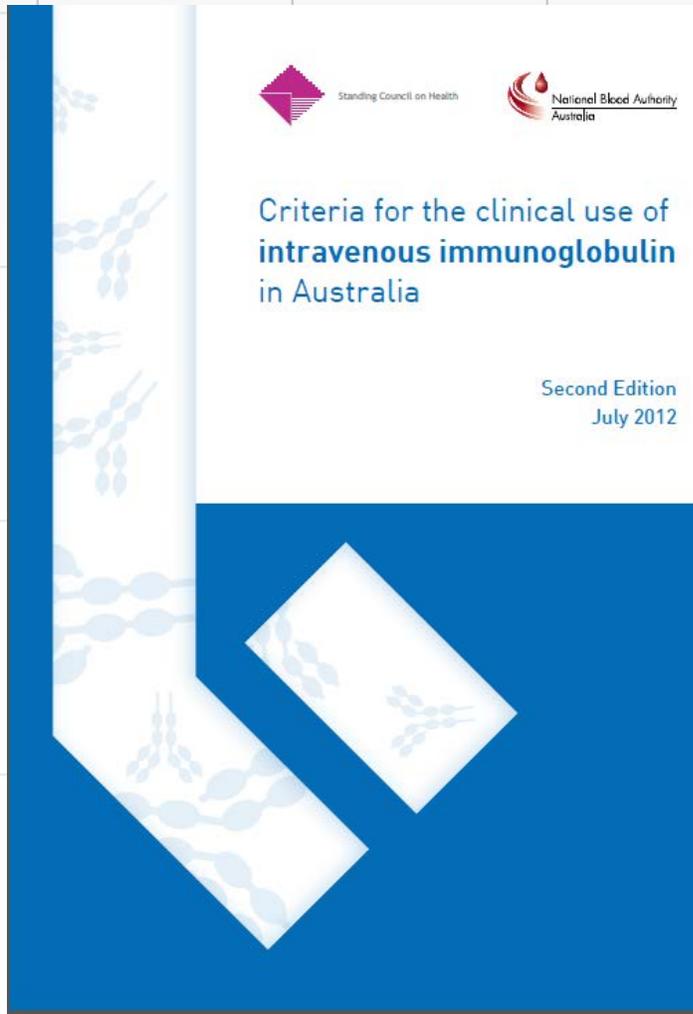


Sistema de salud Australiano

(Edición original 2012)



Categoría	Estudios	Evidencia
1	EC controlados y aleatorizados de elevada calidad	Evidencia clara de beneficio
2a	Algunos EC o estudios de casos	Evidencia de un beneficio probable. Es necesaria más investigación
2b	Algunos EC o estudios de casos	Evidencia de que probablemente no hay beneficio. Es necesaria más investigación
2c	EC controlados y aleatorizados de elevada calidad, con resultados controvertidos	Evidencia de beneficio controvertida
3	EC controlados y aleatorizados de elevada calidad, con resultados negativos	Evidencia clara de no beneficio
4a	Estudios pequeños de casos	datos insuficientes
4b	Sin estudios	sin recomendación de ningún tipo



1- indicaciones de mayor evidencia y actividad terapéutica

2- indicaciones con evidencia y papel terapéutico emergente

3- Indicaciones en casos excepcionales

4- Indicaciones no recomendadas

Sistema de salud Australiano / Británico

indicaciones de mayor evidencia y actividad terapéutica



	AUSTRALIANA	BRITÁNICA	AUSTRALIANA	BRITÁNICA	AUSTRALIANA	BRITÁNICA
	Nivel de Evidencia		Grado de Recomendación		Observaciones	
(Miopatías inflamatorias) Dermatomiositis	2a	IIa	B	B	Resistente al tratamiento, corticoides, inmunosupresores, enfermedad agresiva, hospitalización	Resistente al tratamiento, corticoides, inmunosupresores, enfermedad agresiva, hospitalización
Miastenia Gravis	1	Ia	A	B	Selectivo: grave con hospitalización, alternativa a plasmaféresis o exacerbación antes de cirugía . Terapia de mantenimiento por ineficacia de otras alternativas	En caso de hospitalización
Síndrome miasténico de Eaton-Lambert	2a	Ib	B	A	En terapia corta y síndrome no paraneoplásico, pacientes con afectaciones severas	Tras fracaso de dos o mas tratamientos
Neuropatía desmielinizante paraproteinéica IgG, IgA	Ia	Ia	A	A	Selectivo: fracaso de tratamiento	tratar como PDIC
Neuropatía motora multifocal	1	Ia	A	A	Único tratamiento	Único tratamiento
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	Ia	Ia	A	A	Selectivo: único tratamiento	Podrían utilizarse corticoides, pacientes que afecte la actividad diaria
Síndrome de Guillain-Barré	2a	Ia	B	A	Indicadas en pacientes con incapacidad significativa y progresión	Alternativa: recambio plasmático,
Síndrome de la persona rígida (Stiff Person)	2a	Ib	B	A	Fracaso de tratamiento	Solo en fracaso previo
Polimiositis	2a	III	B	sin grado	Resistente al tratamiento, corticoides, inmunosupresores, enfermedad agresiva, hospitalización	Información insuficiente

Sistema de salud Australiano / Británico indicaciones con evidencia y papel terapéutico emergente



	AUSTRALIANA	BRITÁNICA	AUSTRALIANA	BRITÁNICA	AUSTRALIANA	BRITÁNICA
	Nivel de Evidencia		Grado de Recomendación		Observaciones	
Neuropatía desmielinizante paraproteinémica IgM	2c	1b 	C	A	Indicadas en daño funcional y fracaso y/o tratamiento contraindicado	En larga duración y pacientes con discapacidad significativa
Encefalomielitis diseminada aguda	2a 	III 	B	Sin grado	Resistente a corticoides con o sin recambio plasmático	Algo de evidencia: en pacientes sin respuesta a corticoides a dosis altas
Esclerosis múltiple	2a 	Sin evidencia o evidencia negativa 	B	No recomendado	En determinadas situaciones: embarazo y postparto inmediato si hay contraindicación de otros fármacos; pacientes jóvenes con enfermedad remitente recurrente con fallo de tratamiento; recaída severa sin respuesta a cortis a dosis altas	---
Síndrome opsoclonomioclonó-atáxico	4a	Sin datos	C	sin datos	En pacientes pediátricos OMA asociada a neuroblastoma	--

Sistema de salud Australiano / Británico

Indicaciones en casos excepcionales

	AUSTRALIANA	BRITÁNICA	AUSTRALIANA	BRITÁNICA	AUSTRALIANA	BRITÁNICA
	Nivel de Evidencia		Grado de Recomendación		Observaciones	
Síndrome de Rasmussen	2a ●	IIb ●	C	B	Alternativa a corticoides y/o rituximab. Administrar según gravedad del síndrome	Fracaso de otros tratamientos
Encefalitis límbica no neoplásica asociada a anticuerpos anticanales de potasio	4a	III ●	C	sin grado	alternativa a corticoides con o sin recambio plasmático	Algo de evidencia: junto con corticoides y recambio plasmático
Síndrome PANDAS	2a	III ●	C	sin grado	sin otros tratamientos	Un estudio casos y controles con información con posible eficacia con recambio plasmático
Síndromes paraneoplásicos	4a	III ●	C	sin grado	Casos concretos	Datos controvertidos, algunos caso con mejoría
Neuromielitis óptica	4a	sin datos	C	sin datos	Casos aislados tratados con algún resultado positivo	sin datos
Enecefalitis límbica	4a	sin datos	C	sin datos	Casos aislados tratados con algún resultado positivo	sin datos
Síndrome de Susac	4a	sin datos	C	sin datos	Casos aislados tratados con algún resultado positivo con o sin corticoides	sin datos



Sistema de salud Australiano / Británico

Indicaciones no recomendadas



	AUSTRALIANA	BRITÁNICA	AUSTRALIANA	BRITÁNICA	AUSTRALIANA	BRITÁNICA
	Nivel de Evidencia		Grado de Recomendación		Observaciones	
Esclerosis Lateral amitrófica	4b	Sin evidencia o evidencia negativa ●	C(no)	No recomendado	No utilizar, hay otras alternativas	—
Neuropatía asociada a enfermedad crítica	4a	Sin evidencia o evidencia negativa ●	C(no)	No recomendado	No utilizar	--
Neuritis óptica aguda	2b	sin datos	C (no)	sin datos	Sin evidencia	--
Cerebritis Lúpica	2a	sin datos	C (no)	sin datos	Utilizar otros tratamientos	---
Encefalomielitis mialgía	2c	sin datos	C(no)	sin datos	sin datos	sin datos
Narcolepsia	4a	sin datos	C(no)	sin datos	sin datos	sin datos

**ASSOCIATION OF BRITISH
NEUROLOGISTS**

GUIDELINES FOR THE USE OF

INTRAVENOUS

IMMUNOGLOBULIN IN

NEUROLOGICAL DISEASES.

(REVISED JULY 2005)



ASSOCIATION
OF BRITISH
NEUROLOGISTS

Clasificación de las indicaciones basadas en

1ª EC aleatorizados

2º Excepcionales (no se indica evidencia)

3º Sin evidencia para su utilización

ABN / SS Británico

Indicaciones establecidas (EC aleatorizados)



	ABN	BRITÁNICA	ABN	BRITÁNICA	ABN	BRITÁNICA
	Nivel de Evidencia		Grado de Recomendación		Observaciones	
(Miopatías inflamatorias) Dermatomiositis	IIa	IIa 	B	B	Si fracaso de tratamientos previos	resistente al tratamiento, enfermedad agresiva, hospitalización
Miastenia Gravis	Ia	Ia 	A	B	Mejor alternativa que plasmaféresis. En exacerbaciones agudas	en caso de hospitalización
Síndrome miasténico de Eaton-Lambert	Ib	Ib 	A	A	Corto plazo y si fracaso de 2,4 DAP	tras fracaso de dos o mas tratamientos
Neuropatía desmielinizante paraproteinémica IgM	Ia	Ib 	A	A	En pacientes con elevada discapacidad	en larga duración y pacientes con discapacidad significativa
Neuropatía motora multifocal	Ia	Ia 	A	A	En pacientes con elevada discapacidad	único tratamiento
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	Ia	Ia 	A	A	Podrían utilizarse corticoides, solo indicado para pacientes que afecte la actividad diaria	podrían utilizarse corticoides, pacientes que afecte la actividad diaria
Síndrome de Guillain-Barré	Ia	Ia 	A	A	Manifestaciones clínicas severas	alternativa: recambio plasmático,

ABN / SS Británico

Indicaciones Excepcionales



ASSOCIATION
OF BRITISH
NEUROLOGISTS

	ABN	BRITÁNICA	ABN	BRITÁNICA	ABN	BRITÁNICA
	Nivel de Evidencia		Grado de Recomendación		Observaciones	
Síndrome de la persona rígida	III ●	Ib ●	B	A	Solo en fracaso previo	solo en fracaso previo
Encefalitis límbica no neoplásica asociada a anticuerpos anticanales de potasio	III	III ●	B	sin grado	Algo de evidencia: solo si han fallado los tratamientos previos.	Algo de evidencia: junto con corticoides y recambio plasmático
Encefalomiелitis diseminada aguda	III	III ●	B	sin grado	Algo de evidencia: en pacientes sin respuesta a corticoides a dosis altas	Algo de evidencia: en pacientes sin respuesta a corticoides a dosis altas
Epilepsia infantil refractaria al tratamiento (incluye Rasmussen)	III ●	III ●●	B	sin grado	Datos controvertidos, algunos caso con mejoría	Datos controvertidos, algunos caso con mejoría
Neuromiotonía	III	III ●	C	sin grado	Algunos caso con mejoría	Algunos caso con mejoría
Síndromes paraneoplásicos	III	III ●	C	sin grado	Solo si fracasan los tratamientos convencionales	Datos controvertidos, algunos caso con mejoría
Vasculitis del SNC	III	III ●	C	sin grado	información insuficiente, no parece adecuado para el tratamiento de manifestaciones neurologicas	información insuficiente, no parece adecuado para el tratamiento de manifestaciones neurológicas
Esclerosis múltiple	III ●	Sin evidencia o evidencia negativa ●	C	No recomendado	Solo en pacientes con continuas recaídas y con contraindicaciones frente a fármacos modificadores de la enfermedad	-----

ABN / SS Británico

Indicaciones no recomendadas



	ABN	BRITÁNICA	ABN	BRITÁNICA	ABN	BRITÁNICA
	Nivel de Evidencia		Grado de Recomendación		Observaciones	
Polimiositis	III ●	III ●	Sin grado	sin grado	Sin suficiente evidencia	corticoides con o sin recambio plasmático, inmunosupresores
Miositis por cuerpos de inclusión	III	Sin evidencia o evidencia negativa ●	C	No recomendado	No utilizar	No utilizar
Neuropatía asociada a enfermedad crítica	III	Sin evidencia o evidencia negativa ●	C	No recomendado	No utilizar	No utilizar
Síndrome de Fatiga Crónica	III	Sin evidencia o evidencia negativa ●	C	No recomendado	No utilizar	No utilizar

Otras guías específicas; europeas y americana

Table 1 Clinical use of IVIG in the treatment of autoimmune neurologic disorders (guidelines reviewed in ref. 7, 8, 58)

Disorder	Clinical use	Clinical evidence
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (31, 32)	First-line	Class I
Guillain–Barre syndrome (38, 41)	First-line	Class I
Multifocal motor neuropathy (44)	First-line	Class II
Paraproteinemic neuropathy (IgM) (46)	Not recommended as a first line	Class V/II
Paraproteinemic neuropathy (IgG/IgA) (47)	Not recommended	Class V/II
Vasculitic neuropathy (67)	Third-line	Class IV
Myasthenia gravis (59–62)	Second-line (moderate to severe)	
	Acute	Class II
	Maintenance	Class IV
Lambert–Eaton myasthenic syndrome (64, 65)	First line (refractory)	Class II
Dermatomyositis (53)	Second line (refractory)	Class II
Polymyositis (54)	Second line (refractory)	Class III
Necrotizing autoimmune myopathy	Second line (refractory)	Class III
Inclusion body myositis (57)	Not recommended	Class I
Postpolio syndrome (102)	Not recommended	Class I
Stiff person syndrome (69)	First line	Class II
Multiple sclerosis (72, 77, 78, 80)	If other treatments are not tolerated or during pregnancy/post-partum	Class I
Neuromyelitis optica (79)	Second-line	Class IV
Autoimmune epilepsy (71)	Second-line	Class IV
CNS vasculitis	Third line	Class IV

Level of evidence: (103) I, randomized-controlled trial satisfying AAN criteria; II, randomized-controlled study not satisfying AAN criteria or cohort study; III, Other controlled study; IV, studies not meeting criteria I, II or III.
CNS, central nervous system; IVIG, intravenous immunoglobulin

Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893–908.

Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78:1009–15.

Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893–902.

	G. Británica 	G. Australiana 	ABN 
Polimiositis	Sin evidencia ●	Indicación de mayor evidencia si fracaso tratamiento ●	Sin evidencia ●
S. Rasmussen	Fracaso de tratamientos previos ●	Casos excepcionales. Si fracaso de tratamientos previos ●	Indicación excepcional. Datos controvertidos ●
Esclerosis Múltiple	No recomendado ●	Tratamiento emergente. Situaciones especiales ●	Situaciones especiales ●
Encefalomiелitis diseminada aguda	Algo de evidencia: en pacientes sin respuesta a corticoides a dosis altas ●	Tratamiento emergente. Resistente a corticoides con o sin recambio plasmático ●	Indicación excepcional. Algo de evidencia: en pacientes sin respuesta a corticoides a dosis altas ●
Neuropatía paraproteinéica IgG IgM	Considerar como PDIC ●	Indicación de mayor evidencia. Selectivo: fracaso de tratamiento ●	No se referencia ----
Persona rígida	Selectivo: fracaso de tratamiento ●	Indicación de mayor evidencia. Fracaso de tratamiento ●	Indicación excepcional. Fracaso de tratamiento ●

Otras Evidencias



IgIV: Evidencias más recientes (I)

	Nivel Evidencia	Grado	Evidencia	Tipo de estudio	Resultados positivos	Observaciones	Referencia
(Miopatías inflamatorias) Dermatomiositis ●	IIa	B	Si	Revisión Literal	Si	Incluye estudios de baja calidad	Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. Semin Arthritis Rheum. 2017 Feb;46(4):488-508. doi: 10.1016/j
				Casos Clínicos	SI	Retrospectivo de Casos Clínicos administración SC	Long-term subcutaneous immunoglobulin use in inflammatory myopathies: A retrospective review of 19 cases. Autoimmun Rev. 2016 Mar;15(3):281-6. doi: 10.1016/j.
				Casos Clínicos	Si	5 casos de pacientes intolerantes a IgIV, que se administró IgG sc con éxito	Treatment with high-dose recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immune globulins in patients with juvenile dermatomyositis who are intolerant to intravenous immune globulins: a report of 5 cases. Neurol 2015 Mar;262(3):752-9. doi: 10.1007/s00415-014-7618
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) ●	la	A	Si	Series de Casos Clínicos	Si	Compara via SC con IV (administración secuencial) Podría mejorar algún parámetro como la hemoglobina	Improvement of hemoglobin levels after a switch from intravenous to subcutaneous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. Transfusion. 2016 Oct;56(10):2443-2448. doi: 10.1111/trf.13727
Miastenia Gravis ●	la	B	Si				[Myasthenia gravis and treatment with intravenous immunoglobulins]. Rev Neurol. 2016 Nov 1;63(9):431-432. Spanish.
							[Myasthenia gravis and treatment with intravenous immunoglobulins. Reply] Rev Neurol. 2016 Nov 1;63(9):432. Spanish.
Neuropatía motora multifocal ●	la	A	Si	Metaanálisis	Si	Administración sucutánea versus IV. Eficacia semejante	Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. Muscle Nerve. 2016 Sep 20. doi: 10.1002/mus.25409

IgIV: Evidencias más recientes (II)

	Nivel Evidencia	Grado	Evidencia	Tipo de estudio	Resultados positivos	Observaciones	Referencia
Síndrome de Guillain-Barré	Ia 	A	Si	Metaanálisis	Comparativo	Compara con plasmaféresis. No parece que las IgIV sean superiores. Hay limitaciones de los estudios	Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain-Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. J Clin Neuromuscul Dis. 2016 Sep;18(1):1-11. doi: 10.1097/CND.000000000000119.
						Evalúa plasmaferesis+ Ig IV. Deja abierto el tema	Benefit in long-term response and mortality of treatment with intravenous immunoglobulin prior to plasmapheresis in peripheral polyneuropathies.
Polimiositis	III 	sin grado	Si	Revisión literal	Si	Incluye estudios de baja calidad	Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. Semin Arthritis Rheum. 2017 Feb;46(4):488-508. doi: 10.1016/j.
Esclerosis múltiple	Sin evidencia o evidencia negativa 	No recomendado	Si	Metaanálisis	Si	Podría tener un papel como terapia concomitante o 2a línea. Muchas limitaciones metodológicas	Safety and effectiveness assessment of intravenous immunoglobulin in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. Med J Islam Repub Iran. 2016 Feb 23;30:336. eCollection 2016.

IgIV: Evidencias más recientes (III)

	Nivel de evidencia	Grado	Evidencia	Tipo de estudio	Resultados Positivos	Observaciones	Referencia
Neuromiotonía	III 	sin grado	Si	Caso clínico	Si	Un solo caso. Tratamiento concomitante con corticoides	Neuromyotonia with polyneuropathy, prominent psychoorganic syndrome, insomnia, and suicidal behavior without antibodies: a case report. J Med Case Rep. 2015 May 6;9:101. doi: 10.1186/s13256-015-0581-0.
Nuropatía proximal diabética autoinmune	III 	sin grado	Si	Ensayo Clínico	Si	23 pacientes	Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial. J Neurol. 2015 Mar;262(3):752-9. doi: 10.1007/s00415-014-7618
Síndrome PANDAS	III 	sin grado	Si	Series de Casos	si	Revisión de casos con resultados satisfactorios	Use of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Twelve Youths with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal (PANDAS). J Child Adolesc Psychopharmacol. 2015
Síndromes paraneoplásicos	III 	sin grado	Si	Series de Casos	Si	Un solo caso con mejoría	A case of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibody-positive paraneoplastic necrotizing myopathy associated with advanced gastric cancer that responded to intravenous immunoglobulin therapy. Rinsho Shinkeigaku. 2017 Mar 28;57(3):118-123. doi: 10.5692/clinicalneurology.cn-000982
Alzheimer	Sin evidencia 	No recomendado	SI	Ensayo Clínico	No	Buena tolerabilidad del tratamiento con IgIV humana en dosis bajas durante 18 meses, Sin efectos beneficiosos en la cognición o la función relativa a los participantes que recibieron placebo.	A phase 3 trial of IV immunoglobulin for Alzheimer disease. Neurology. 2017 May 2;88(18):1768-1775

Indicaciones	Kioving®	Octagamocta ®	Gammagard®	Privigen®	Flebogamma®	Intratect®	Plangamma®
Tratamiento resolutivo en casos de síndromes de inmunodeficiencia primaria con la producción de anticuerpos alterada	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tratamiento resolutivo en casos de hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fallado el tratamiento profiláctico con antibióticos.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tratamiento resolutivo en casos de hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta en los que ha fallado la respuesta a la inmunización neumocócica.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tratamiento resolutivo en casos de hipogammaglobulinemia en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tratamiento resolutivo de SIDA congénito en infecciones bacterianas recurrentes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inmunomodulación en casos de trombocitopenia inmune primaria (PTI) en pacientes con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inmunomodulación en casos de síndrome de Guillan-Barre	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inmunomodulación en casos de enfermedad de Kawasaki	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inmunomodulación en casos de neuropatía motora multifocal (NMM)	✓	---	--	--	--	--	--
Polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria crónica (PDIC). Solo se dispone de experiencia limitada sobre el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en niños con PIDIC	--	--	--	✓	--	---	--

Conclusiones

- Considerando las Guías Clínicas, las indicaciones en neuroinmunología son cualitativamente importantes (no es terapia sustitutiva)
 - Hay pocas discrepancias entre las guías analizadas. Las indicación de mayor evidencia y grado de recomendación son muy parecidas (Polimiositis, Esclerosis múltiple)
 - Las diferencias
 - Singularidad de la clasificación de la evidencia
 - Interpretación de los estudios de baja calidad y selección de poblaciones
 - Indicaciones "grises" "negras" ausentes en unas y presentes en otras
 - La evidencia de mayor impacto
 - Metaánalisis que corroboran indicaciones ya establecidas
 - Administración subcutánea
 - Algunas indicaciones singulares
 - Evidencia futura: cambios en la clasificación
-