



Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa

Renato Berrón P (coordinador),* Francisco Espinosa R,** Martha P Márquez A,*** Alejandra Sainos R,**** Javier Marfil R,¹ Julio Selva P,² Dolores Mogica M,³ Victoria Lima R,⁴ Víctor M Hernández B,⁵ Sara Espinosa P,⁵ María T Ayometzi O,⁶ Angélica Berrón R,⁷ Víctor González A⁸

El desarrollo de productos derivados del plasma, como la gammaglobulina, comenzó en el siglo pasado. Su continua evolución y perfeccionamiento los han convertido en herramientas muy valiosas para el tratamiento de múltiples enfermedades como: infecciones, trastornos hemorrágicos e inflamatorios crónicos.

En 1952 Bruton demostró, por primera vez, la causa de una inmunodeficiencia primaria. Encontró agammaglobulinemia en un niño con infecciones graves

recurrentes, y lo trató con gammaglobulinas obtenidas por el método de fraccionamiento de Cohn. Se descubrió que la fracción II contenía la porción de gammaglobulinas de las proteínas séricas, las cuales incluían la mayor parte de los anticuerpos presentes en el plasma.

Hoy en día, este método sigue siendo el procedimiento básico para la obtención de proteínas plasmáticas.

Durante la separación de las proteínas plasmáticas algunas moléculas de IgG forman agregados o complejos con capacidad para activar el complemento, aun sin reaccionar con el antígeno. Este mecanismo origina, tras la infusión intravenosa, reacciones anafilactoides inmediatas. Posterior al fraccionamiento de Cohn se utilizan varios métodos para eliminar estos complejos de IgG de la preparación de la gammaglobulina intravenosa humana (IGIV), y se logra un producto inocuo para aplicación intravenosa. Estos complejos se remueven por filtración, precipitación en PEG y cromatografía de intercambio iónico. La reagregación se previene con un pH ácido, trazas de pepsina y estabilizadores.

En los pasados 30 años, la producción de gammaglobulina se enfocó a la prevención y remoción de estos agregados o complejos de IgG, y a la inactivación viral con técnicas validadas. Como resultado, se dispone de diferentes productos inocuos con gammaglobulinas; asimismo, la tolerancia es mayor por parte de los pacientes lo mismo que en inocuidad viral que mejora notablemente el perfil del tratamiento con inmunoglobulinas.¹

Los métodos de manufactura varían entre los diferentes fabricantes, pero el producto final es una inmunoglobulina intravenosa purificada, compuesta

* Médico internista e inmunólogo clínico. Fundador del servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, México, DF.

** Pediatra-inmunólogo. Jefe del servicio de inmunología.

*** Pediatra-terapeuta intensiva. Jefa del servicio de terapia intensiva.

Instituto Nacional de Pediatría, México, DF.

**** Pediatra-neuróloga. Jefa del servicio de neurología del Hospital General, México, DF.

¹ Hematólogo-trasplantólogo. Jefe del servicio de trasplante de médula ósea del Hospital Universitario Dr. José E. González, Facultad de Medicina, UANL, Nuevo León.

² Hematólogo. Jefe del servicio de la unidad de hematología y transfusión del UNHET, Tijuana, BC.

³ Pediatra-inmunóloga. Médica adscrita al servicio de inmunología y alergia del Hospital La Raza, IMSS, México, D.F.

⁴ Neonatóloga. Jefa del servicio de neonatología del Hospital Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, SLP.

⁵ Pediatra-inmunólogo. Médico adscrito al servicio de inmunología, Instituto Nacional de Pediatría, México, DF.

⁶ Hematóloga y trasplantóloga. Médica adscrita al servicio de hematología y trasplante de médula ósea, Hospital Infantil Federico Gómez, México, DF.

⁷ Dermatóloga. Médica adscrita al servicio de dermatología del INPer, México, DF.

⁸ Neurólogo. Médico adscrito al servicio de neurología del ISSEMYM, Edo. de México.

Correspondencia: Dr. Renato Berrón Pérez. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, México, 04530, DF.

Recibido: noviembre, 2004. Aceptado: enero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicas.com.mx

en más del 95% por IgG, con trazas de otras proteínas, como IgM, IgA, IgE, antígenos de histocompatibilidad solubles y receptores solubles tipo CD4, los cuales contienen anticuerpos específicos contra antígenos de diverso origen como: proteínas virales, polisacáridos bacterianos, toxinas, citocinas, idiotipos, etc.

La principal característica clínica es la presencia o ausencia de IgA.

La vida media varía entre 21 y 33 días y la composición de subclases es similar a la del plasma humano normal; el pH también varía, lo cual puede ser relevante para ciertos pacientes con balance ácido-base.

Es posible que los productos difieran de la composición de los estabilizantes, como la maltosa, glicina, albúmina y sacarosa. Existen datos que sugieren que los productos con inmunoglobulina intravenosa que contienen sacarosa tienen mayor riesgo de causar insuficiencia renal aguda.² Algunas presentaciones de inmunoglobulina intravenosa son en forma líquida y otras liofilizadas. Los productos que no requieren reconstituirse son más adecuados para evitar la desnaturalización de la IgG durante su preparación.

Hoy en día, los organismos de regulación solicitan como requisito indispensable que todos los procesos de fabricación de los hemoderivados, como las gammaglobulinas, incluyan dos o más procedimientos de inactivación o eliminación viral.

Los requisitos actuales de la Organización Mundial de la Salud para garantizar la calidad de un preparado de inmunoglobulina intravenosa para uso en humanos son:

1. Colectarse de un mínimo de 1,000 donadores voluntarios sanos, idealmente de 5,000 a 10,000 (se han colectado incluso de 100,000 donadores), a fin de asegurar la alta concentración y diversidad adecuada de anticuerpos contra agentes infecciosos y toxinas.

2. El producto debe estar libre de precalicreína, cininas, plasmina, agregados de proteínas y conservadores.

3. Contener un rango normal de subclases de IgG.

4. Tener un amplio espectro de anticuerpos, sobre todo contra tétanos y sarampión.

5. Cumplir con los siguientes requisitos de bioseguridad: provenir de plasma de donadores sanos voluntarios; el plasma debe tamizarse para alanina

aminotransferasas, antígenos contra hepatitis B, hepatitis C, VIH y VDRL.

6. Incluir técnicas de inactivación viral (fraccionamiento de Cohn), tratamiento con derivados de ácido propiónico, (η -propiolactona que disminuye la carga de VIH y hepatitis B), pH bajo (alrededor de cuatro), tratamiento enzimático con pepsina, pasteurización y uso de detergentes solventes que inactivan el virus con envoltura lipídica, como el de la hepatitis C.

Los principales mecanismos de acción de la gammaglobulina son:⁴

1. Actividad antígeno específica: se calcula que la inmunoglobulina intravenosa posee anticuerpos con 10 millones de especificidades diferentes, las cuales cumplen funciones de opsonización, neutralización y activación del complemento.

2. Actividad inmunomoduladora: comprende acciones en:

- a) Receptores de fagocitos con un bloqueo transitorio en células fagocíticas y de receptores FcRn, que al unirse evitan su degradación en los lisosomas a fin de ser nuevamente liberados y continuar con sus efectos.

- b) Complemento: bloqueo de unión de C1, C3b y C4b al saturar receptores CR1 y CR3 de fagocitos.

- c) Antiidiotipo: bloquea el sitio activo de los autoanticuerpos.

- d) Citocinas: anticuerpos anti-IL1, INF γ , TGF- η y efecto protector contra daño de TNF ζ .

- e) Células T: anticuerpos contra TCR, HLA-I, LFA-1 (ligando de molécula de adhesión), contra super antígenos, moléculas solubles inhibitorias: HLA-I, HLA-II, CD4, alteración o bloqueo de apoptosis.

- f) Células B: anticuerpos contra CD5 (células productoras de auto-anticuerpo natural), inactivación de producción de auto-anticuerpo al saturar receptores de superficie.

- g) Receptores de glucocorticoesteroides: por incremento de su cantidad con mayor supresión de linfocitos activados.

Los efectos adversos de la inmunoglobulina intravenosa se observan en menos del 5% de los pacientes⁵ y los más comunes son: cefaleas, mialgias, fiebre, prurito, rash, náuseas, vómitos, hipotensión e hipertensión. Las complicaciones como meningitis

aséptica y anafilaxia en pacientes sensibilizados a IgA son muy raras, así como insuficiencia renal por productos hiperosmolares e hiperviscosidad por productos con agregación de IgG, que, por lo general, se relacionan con la rápida administración del producto.

CONSENSO DE EXPERTOS EN EL USO TERAPÉUTICO ACTUAL DE LA INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

Como respuesta a la rápida evolución de la inmunología y a la velocidad con la que nuevos progresos amplían y modifican el arsenal terapéutico de ésta, junto con los problemas derivados de las inmunodeficiencias primarias y secundarias y de los trastornos autoinmunitarios cada vez más frecuentes, en septiembre del 2004, en Ixtapa, Zihuatanejo, se llevó a cabo una reunión de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. Éste lo patrocinaron los Laboratorios Octapharma y se plantearon los siguientes objetivos: conocer las indicaciones precisas del uso actual de la inmunoglobulina intravenosa; analizar la dosis de ésta según la enfermedad; conocer los datos que fundamentan la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Está comprobado que la inmunoglobulina intravenosa es eficaz para incrementar de manera específica las concentraciones de anticuerpos IgG en las inmunodeficiencias;⁵ asimismo ayuda, por su actividad antígeno específica, a mejorar la opsonización, actúa en el

complemento y disminuye el número y la gravedad de las infecciones. La inmunoglobulina intravenosa tiene actividad inmunomoduladora que aumenta o reduce las concentraciones de citocinas (según la dosis administrada). Si lo que se busca es evitar un proceso inflamatorio por autoinmunidad en un paciente con inmunodeficiencia, la dosis deberá ser alta para bloquear los receptores Fc.

Las indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las inmunodeficiencias primarias se clasifican en:

Absolutas, cuando existe una clara deficiencia cuantitativa de IgG, acompañada de infecciones recurrentes y evolución natural de complicaciones a largo plazo.

Relativas, en caso de síndromes con IgG total normal o cerca de los valores normales para la edad, con deficiencia comprobada en la producción de anticuerpos específicos y antecedentes de infecciones recurrentes de moderadas a severas (cuadro 1).

Las ventajas del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en las inmunodeficiencias son: menos días de hospitalización y menor número de internamientos por año, menor frecuencia y gravedad de las infecciones, disminución de la necesidad de tratamiento antibiótico y prevención y retraso de complicaciones y secuelas, como las bronquiectasias.

Los fracasos terapéuticos más frecuentes del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa se deben a: las pérdidas de IgG por el intestino o riñón; factores locales que predisponen a las infecciones; infecciones ocultas, como sinusitis e infecciones de las vías urinarias, lo que acelera el catabolismo del producto biológico terapéutico; dosis inadecuadas e intervalos prolongados entre las aplicaciones, es decir,

Cuadro 1. Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las inmunodeficiencias primarias

<i>Tipo de inmunodeficiencia</i>	<i>Indicación absoluta</i>	<i>Indicación relativa</i>
Deficiencias predominantes de anticuerpos	Agammaglobulinemia ligada al X Inmunodeficiencia común variable Síndrome de hiper-IgM Síndrome linfoproliferativo ligado al X con hipo o agammaglobulinemia	Deficiencia de subclases de IgG Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia Deficiencia de anticuerpos específicos
Deficiencias combinadas	Inmunodeficiencia severa combinada Síndrome de Wiskott-Aldrich Inmunodeficiencia combinada no severa	Síndrome de Digeorge
Deficiencia de células fagocíticas		Síndrome de hiper IgE con infecciones recurrentes

cuando las infusiones se espacian por más de 21 días, aunque hay quienes dejan que transcurran incluso más de 30 días.

Las desventajas, como en cualquier tipo de tratamiento, son las reacciones adversas que pueden ser causadas por un mecanismo inflamatorio o anafiláctico.

Para minimizar o evitar las reacciones adversas debe administrarse la infusión a velocidad lenta, a razón de 1 mg/kg/min, al incrementar cada 30 minutos el goteo para hacer que se trasfundan 2, 3 y 4 mg/kg/min la velocidad de infusión máxima debe ser de 32 mg/kg/min, a fin de minimizar la vasodilatación.⁶⁻¹¹

En el cuadro 2 se incluyen las inmunodeficiencias primarias, recomendaciones y requisitos clínicos para el tratamiento, según lo concluido en el consenso.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, polimiositis/dermatomiositis

La inmunoglobulina intravenosa se usa desde 1982 para tratar el lupus eritematoso sistémico. En diversos estudios los resultados muestran mejoría en pacientes resistentes a otros tratamientos estándar, como en artritis, leucopenia, nefritis, vasculitis, encefalitis, trombocitopenia y miocarditis.

En el lupus eritematoso sistémico los cambios en los órganos se originan por autoanticuerpos, complejos inmunológicos y linfocitos T, citocinas, quimiocinas, moléculas proinflamatorias, complemento y por radicales libres de oxígeno; además, existe alteración en la regulación de autoanticuerpos.

Los autoanticuerpos, complejos inmunitarios y linfocitos T anormales están dados por la hiperactividad de linfocitos T y B, regulada por superantígenos, citocinas y alteraciones en la apoptosis; esto, a su vez, genera daño por células inflamatorias y por otros mecanismos en las células endoteliales.

En el síndrome antifosfolípido la inmunoglobulina intravenosa contiene antiidiotipos para los autoanticuerpos antifosfolípido.

En la etiopatogenia de la polimiositis y dermatomiositis participan mecanismos de autoinmunidad, debido a los anticuerpos del plasma de los pacientes y a la respuesta favorable a la inmunosupresión.

Los mecanismos implicados son: la neutralización de anticuerpos para antígenos infecciosos, regulación de la red idiotipo-antiidiotipo, bloqueo de receptores Fc IgG en fagocitos, control de la proliferación de linfocitos T autorreactivos y de la producción de linfocitos B que originan anticuerpos, modulación de la actividad del sistema del complemento y bloqueo de la activación y acciones de citocinas proinfla-

Cuadro 2. Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las inmunodeficiencias primarias

<i>Situación</i>	<i>Recomendaciones</i>	<i>Requisitos clínicos</i>
Agammaglobulinemia ligada al X Hipogammaglobulinemia con hiper-IgM Agammaglobulinemia común variable Agammaglobulinemia de la infancia	250-600 mg/kg de 3 a 4 semanas y mantenimiento de 100-400 mg/kg/mes para individualizar la dosis. Es indispensable medir las concentraciones de IgG antes de la aplicación.	Parámetros de anticuerpos por debajo de lo normal, antecedentes de infecciones recurrentes y complicaciones a largo plazo. Mantener IgG > 500 mg/dL La IGIV debe ser la primera línea de tratamiento en deficiencias de IgG cualitativas y cuantitativas.
Inmunodeficiencias combinadas como: nefrosis, quemaduras, linfangiectasias y diarrea crónica. Deficiencia de anticuerpos A-polisacáridos con IgG normales Deficiencia de subclases de IgG	Tratamiento de por vida. Misma dosis Tratamiento transitorio Misma dosis Tratamiento transitorio	Cuatro meses después de la infusión se deberá revacunar contra neumococo. Se recomienda IGIV cuando el paciente manifiesta infecciones recurrentes moderadas a severas. Dar tratamiento con IGIV hasta que ceda la infección. Con cifras de IgG < 200 mg/dL, IgG+IgM+IgA < 400 mg/dL
Paciente con VIH y meningitis crónica por enterovirus u otras infecciones oportunistas.	Misma dosis Aplicación transitoria, por circunstancias especiales	

matorias.^{12,13,14} En el cuadro 3 se mencionan las afecciones clínicas autoinmunitarias en las que se utiliza la inmunoglobulina intravenosa con mayor frecuencia, las recomendaciones y requisitos clínicos para el tratamiento, de acuerdo con lo concluido en el consenso.

ENFERMEDADES DE LA PIEL

Urticaria, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica y enfermedad de Kawasaki

La acción de la inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades de la piel consiste en: la neutralización, aceleración del catabolismo y supresión de la producción de anticuerpos; neutralización de los efectos del complemento, interferencia con los anticuerpos de citotoxicidad celular e inhibición de las moléculas de adhesión, modulación de la proliferación celular y la apoptosis, activación de células T y restauración del balance TH1/TH2.

La influencia de inmunoglobulina intravenosa en los procesos inmunitarios se observa en la disminución

de células CD8 (linfocitos T autorreactivos) de IL-1, TNF ζ 3IL-6, INF γ y la modulación en la producción de anticuerpos contra el endotelio.¹⁵⁻²⁶

En el cuadro 4 se mencionan las afecciones dermatológicas en las que se utiliza inmunoglobulina intravenosa con mayor frecuencia, sus recomendaciones y requisitos clínicos para tratamiento según lo concluido en el consenso.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

La utilidad de la inmunoglobulina intravenosa se demuestra de manera contundente en enfermedades neurológicas, como en el síndrome de Guillain Barré, polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, miastenia gravis y esclerosis múltiple, además de muchos otros padecimientos que tienen un sustrato fisiopatológico autoinmunitario.

En otras enfermedades, como el síndrome de West y síndrome de Lennox Gastaut, también se utiliza con eficacia.

Cuadro 3. Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades autoinmunitarias

<i>Situación</i>	<i>Recomendaciones de tratamiento</i>	<i>Requisitos clínicos</i>
Lupus eritematoso sistémico	1-2 g/kg/dosis, en una sola aplicación o fraccionada en varias aplicaciones.	LES + síndrome nefrótico LES + infección grave, demostrada o sospechada. LES + hipo-IgG.
Síndrome antifosfolípido primario o secundario	1-2 g/kg/dosis, en una sola aplicación o fraccionada en varias aplicaciones.	Resistente a otros tratamientos.
Polimiositis/dermatomiositis	1-2 g/kg/dosis	Severa con respiración asistida. Falta de respuesta a los tratamientos convencionales y dependencia a esteroides

Cuadro 4. Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades de la piel

<i>Situación</i>	<i>Recomendaciones de tratamiento</i>	<i>Requisitos clínicos</i>
Urticaria crónica	2 g/kg/dosis	Autoinmunitaria severa con o sin angioedema, que no responde a tratamiento inmunodepresor, como metotrexato después de un año.
Pénfigo	2 g/kg en una sola dosis o repartido entre 4 y 5 días.	Deberá ser severo y extenso. Como monoterapia con eliminación gradual de glucocorticoesteroides, y así disminuir sus efectos secundarios.
Necrólisis epidérmica tóxica	0.2-0.75 g/kg/día durante cuatro días	Indicación absoluta
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg/dosis única o fraccionada, se puede repetir según evolución clínica	Indicación absoluta
en		El tratamiento combinado con ASA + IGIV reduce la incidencia de aneurismas a los 14 días 8% y a los 30 meses en 2%.

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina intravenosa en estos padecimientos es la neutralización de anticuerpos patogénicos, modulación de respuestas de linfocitos B y aporte de anticuerpos contra interleucina-6 y FNT ζ . Además, la inmunoglobulina intravenosa disminuye la síntesis de otras citocinas proinflamatorias e inhibe la expansión policlonal.

Entre las acciones relevantes de la inmunoglobulina intravenosa, sobre todo en procesos desmielinizantes, está un efecto de remielinización en el sistema nervioso central y periférico, así como un efecto directo en la vaina de mielina; sin embargo, aún se desconoce el mecanismo preciso de éste.^{27,28,29}

En el cuadro 5 se mencionan las afecciones neurológicas en las que se utiliza la inmunoglobulina intravenosa con mayor frecuencia, sus recomendaciones y requisitos clínicos para el tratamiento, de acuerdo con lo concluido en el consenso.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Púrpura trombocitopénica idiopática

El uso de inmunoglobulina endovenosa en niños, para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica

idiopática, se reportó en 1981. Su mecanismo de acción comprende:

- Bloqueo de los receptores Fc, responsables de la fagocitosis de anticuerpos antiplaquetas opsonizados.
- Estimulación de la expresión Fc γ RIIb en los macrófagos que tienden a inhibir la fagocitosis de plaquetas.
- Inhibición de la producción de anticuerpos antiplaquetas (inmunosupresión).
- Inhibición de la destrucción de plaquetas mediada por el complemento.
- Estimulación de la producción de plaquetas.
- Bloqueo de autoanticuerpos unidos a plaquetas por anticuerpos antiidiotípicos que se encuentran en la inmunoglobulina intravenosa.
- Incremento en la eliminación de anticuerpos patogénicos.

La administración de grandes cantidades de inmunoglobulina intravenosa tiene efecto a corto y largo plazo en el aumento de la cantidad de plaquetas. Al parecer, el de corto plazo ocurre por bloqueo de la Fc o por inhibición y reducción de la fagocitosis, mientras que el efecto a largo plazo se dirige contra idiotipos localizados en los autoanticuerpos GPIIb/IIIa.

Cuadro 5. Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades neurológicas

<i>Situación</i>	<i>Recomendaciones de tratamiento</i>	<i>Requisitos clínicos</i>
Síndrome de Guillain Barré	1-2 g/kg en una sola dosis	Tratamiento de primera línea, en cualquiera de sus variantes clínicas. En las primeras dos semanas de evolución. Con síntomas leves que progresan. Pacientes que requieren asistencia ventilatoria y más disautonomías.
Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda y crónica	1-2 g/kg en una sola dosis En PIDC prolongar su administración, si no muestra mejoría, la dosis deberá ser menor a 400 mg/kg/dosis	Iniciar de manera temprana su administración en niños. Pacientes con susceptibilidad a complicaciones por el uso de esteroides. En caso de no contar con unidad de plasmaféresis.
Miastenia gravis	2 g/kg en una sola dosis o 400 mg/kg en cinco días	Las crisis miasténicas son indicación absoluta. Con infección grave demostrada o sospecha justificada. Miastenia gravis del neonato que está inmunodeprimido, para evitar infecciones y procedimientos invasivos.
Esclerosis múltiple	2 g/kg en una sola dosis o 400 mg/kg en cinco días	Reduce el número de recaídas. Pacientes que no responden a otros tratamientos y en complicados por infecciones.

La inmunoglobulina intravenosa es bien tolerada y tiene pocos efectos colaterales que, por lo general, son moderados.^{30,31}

Trasplante de células hematopoyéticas

La aplicación de la inmunoglobulina intravenosa en el trasplante de células hematopoyéticas tiene como objetivo modificar la infección por citomegalovirus y disminuir la enfermedad de injerto contra huésped, de enfermedad veno-oclusiva y las complicaciones autoinmunitarias.

En diferentes estudios acerca del uso de inmunoglobulina intravenosa en el trasplante de células hematopoyéticas, se concluye que ésta disminuye la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped en 18% y, por tanto, la mortalidad hasta en 17% si se elevan las concentraciones de IgG a más de 3,000 mg/dL.

En pacientes a los que se les realizó trasplante de células hematopoyéticas, la vida media de la inmunoglobulina intravenosa fue más corta de lo habitual (seis días); además, su distribución extravascular también es menor, por lo que se requiere un régimen de administración semanal.

En sujetos con autotrasplantes y quimioterapia, se observó disminución en el número de infecciones, bacteriemia y fungemias; sin embargo, no es útil como tratamiento profiláctico. En individuos que reciben trasplantes alogénicos, los resultados de la prevención de infecciones por citomegalovirus son controvertidos y debe asociarse al uso de ganciclovir.³²⁻³⁶

Otras indicaciones clínicas en este campo son: la leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia (< 640 mg/dL) e infecciones graves, mieloma múltiple con hipogammaglobulinemia, hemofilia adquirida con sangrado y síndrome hematofagocítico que se relaciona con virus.

En el cuadro 6 se mencionan las afecciones hematológicas en las que más se utiliza la inmunoglobulina intravenosa, sus recomendaciones y requisitos clínicos para tratamiento, según lo concluido en el consenso.

ENFERMEDADES DEL NIÑO CRÍTICAMENTE GRAVE

La inmunoglobulina intravenosa está indicada en niños críticamente enfermos que ingresan a unidades de terapia intensiva: enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillain Barré, necrólisis epidérmica tóxica, crisis de miastenia gravis, linfangiectasia intestinal, isoinmunización materno-fetal y trombocitopenia inmunológica neonatal. Son indicaciones potenciales: sepsis grave, sepsis neonatal temprana y profilaxis para sepsis neonatal.³⁷

La patogénesis de la sepsis se sustenta en la activación del sistema inmunológico, a través de toxinas bacterianas, glucoproteínas de hongos, virus y superantígenos. Los monocitos y macrófagos procesan los antígenos e inician la respuesta inmunológica adaptativa, la cual implica al sistema inmunitario celular y humoral. La activación de las células inflamatorias desencadena una serie de

Cuadro 6. Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades hematológicas

<i>Situación</i>	<i>Recomendaciones de tratamiento</i>	<i>Requisitos clínicos</i>
Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) aguda o crónica	1-2 g/kg/día como infusión única, o 400 mg/kg/día de 3 a 5 días.	< 20,000 a 30,000 de cuenta plaquetaria sin sangrado, incluso de 50,000 si hay algún tipo de sangrado. Cuando la intervención quirúrgica, parto o cesárea es inminente. PTI crónica con fracaso de esplenectomía, con fármacos inmunosupresores. PTI en embarazadas que no responden al tratamiento con prednisona. Si hay falla con IGIV sola, combinar con corticoesteroides.
Trasplante de células hematopoyéticas	300-600 mg/kg cada semana. Dar inicio desde antes de la infusión de células y terminar la administración a los 90 días.	Cifras de IgG de mantenimiento mayores de 1 200 mg/dL

Cuadro 7. Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades del niño críticamente enfermo

<i>Situación</i>	<i>Recomendaciones</i>	<i>Requisitos clínicos</i>
Sepsis	1-2 g/kg dosis única o fraccionada.	Sepsis grave, antes de llegar a choque séptico o síndrome de disfunción orgánica múltiple.
Profilaxis de neonato de alto riesgo	100 mg/kg, administrar 50% de la dosis el primer día y el otro 50% a los ocho días, o 500 mg/kg el primer día y repetir al séptimo. Como esquema de tratamiento 500 mg/kg y 1 g/kg/día durante seis días.	Sepsis neonatal temprana, sobre todo en neonatos de bajo peso o prematuros, con identificación de factores de riesgo.

cascadas bioquímicas que producen prostaglandinas, leucotrienos, factor de activación plaquetaria, complemento y liberación de citocinas que, en conjunto, coordinan una eficiente y controlada respuesta inmunológica e inflamatoria. Si la respuesta inmunológica celular es ineficaz para controlar la infección y depurar al antígeno, el proceso inflamatorio es exagerado, ocasiona daño orgánico, disfunción orgánica múltiple y, por último, la muerte.³⁸ La muerte por sepsis severa y choque séptico es frecuente; por ende, se está investigando si los anticuerpos contra endotoxinas reducen la mortalidad en pacientes con sepsis bacteriana y choque séptico.

La administración intravenosa de gammaglobulina proporciona actividad opsónica, produce activación del complemento, promueve la actividad de anticuerpos citotóxicos, aumenta la quimoluminiscencia de los neutrófilos y puede unirse a los receptores de las superficies celulares.³⁹

Los mecanismos de acción que pudieran justificar el uso de gammaglobulina intravenosa en los recién nacidos sépticos se apoyan en la capacidad de la inmunoglobulina para neutralizar toxinas, modular la acción de linfocitos T, de macrófagos, favorecer la síntesis de citocinas y facilitar la acción del complemento y de linfocitos B.⁴⁰

En el caso del recién nacido con sepsis, el efecto coadyuvante del tratamiento, relacionado con el uso de antibióticos, está razonablemente sustentado y existen pruebas de que su prescripción puede ayudar a disminuir la mortalidad. Representa, por tanto, un tratamiento coadyuvante promisorio para los pacientes. Sin embargo, los datos no son suficientes para sustentar los hallazgos y concluir su utilidad.⁴¹

En el cuadro 7 se mencionan las afecciones clínicas potenciales del niño críticamente enfermo en las que

se utiliza inmunoglobulina intravenosa con mayor frecuencia, sus recomendaciones y requisitos clínicos para el tratamiento de acuerdo con el consenso.

CONCLUSIONES

En los últimos 50 años se han conseguido adelantos en la preparación de la inmunoglobulina humana para fines terapéuticos que, hoy en día, permiten productos eficaces e inocuos. En un inicio, la aplicación terapéutica de la IgG suplía carencias, en la actualidad se utiliza como inmunomodulador con gran éxito. En este consenso se muestran las aplicaciones terapéuticas de la inmunoglobulina en diversos padecimientos y campos médicos, donde existen hallazgos de su utilidad. Aún faltan estudios controlados para obtener pruebas de otros padecimientos en los que se utiliza, ya que es probable que en muchos de ellos no se haya prescrito y pudiera tener utilidad.

REFERENCIAS

- Farrugia A, Poullis P. Intravenous immunoglobulin: regulatory perspectives on use and supply. *Transfus Med* 2001;11(2):63-74.
- Epstein JS, Gaines A, Kapit R. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy. *FDA medical bulletin*, final edition, 1999.
- Berrón PR, Yamasaki NMA, Zavaleta MO. Gammaglobulina. *Acta Pediatr Mex* 2002;23(6):369-76.
- Ballou M. Mechanism of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;100:151-7.
- Duhem C, Ries F, Dicato M. Side effects of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 1994;97(suppl 1):79-83.
- Ochs HD, Pinciario PJ. Octagam 5% an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2004;24(3):309-14.
- Stiehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary

- and secondary antibody deficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:696-707.
8. Schwart SA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1355-69.
 9. Brennan VW, Bentley SNJ, Chapel HM. Prospective audit adverse reactions occurring in 459 primary antibody deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003;133:247-51.
 10. Eyhout HW, Kallenberg, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin in the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia, a randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2002;135:165-74.
 11. Berrón R, Yamasaki NMA, Espinosa, et al. Tratamiento de la fase acelerada en el síndrome de Chediak-Higashi con gammaglobulina endovenosa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002;59:297-302.
 12. Gupta K, Nampoory MRN, et al. Intravenous immunoglobulins in lupus nephritis. *Med Principles Pract* 2001;10:197-203.
 13. Shere Y, Levy, Shoenfeld. Intravenous immunoglobulin therapy of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2000;39:421-6.
 14. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
 15. Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high dose immunoglobulin. *Arch Dermatol* 1998;134:80-86.
 16. Bewley AP, Keefe M. Successful treatment of pemphigus vulgaris by pulsed intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Dermatol* 1996;135:128-9.
 17. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black, et al. Intravenous immunoglobulin autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;38:101-6.
 18. Viardl, Wehr P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD 95 with intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
 19. Godar W, Roujeau JC, Guillot B, Audre C, Rifle G. Bullous pemphigoid and intravenous immunoglobulin. *Ann Intern Med* 1985;103:965-9.
 20. Hasson A, Salas Y, Loubies R. Utilización de inmunoglobulina intravenosa en dermatología. *Piel* 1999;14:109-13.
 21. Jolles S. Intravenous immunoglobulin in dermatology. London: MD Martin Dunitz Taylor & Francis Group, 2003.
 22. Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Allergy* 2000;55:1099-101.
 23. De Juan-Martin F, Bouthelier M, Marín M, Melendo J. Necrólisis epidérmica tóxica tratada con inmunoglobulina intravenosa. *An Esp Pediatr* 2002;56:370-1.
 24. Tristani-Firouxi P, Petersen M, Saffle J, Morris S, Zone H. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:548-52.
 25. Lockwood CH. New treatment strategies for systemic vasculitis: the role of intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol* 1996;104(suppl 1):77-82.
 26. Tse SM, Silverman ED, Mc Crindle BW, Yeuma RS. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140(4):450-5.
 27. Ballow M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:151-7.
 28. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, et al. Randomized controlled trial of IVIG in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56:445-9.
 29. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin for neurological diseases. *Neurology* 1998;51(suppl 6):52-58.
 30. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-96.
 31. Grevaes M, Letsky EA. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996;95:21.
 32. Winston DJ, Antin JH, Wolff SN. A multicenter double-blind comparison of different doses of intravenous after allogeneic marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(2):187-196.
 33. Miller W, Cullough J, Balfour H, et al. Prevention of cytomegalovirus infection following bone marrow transplantation: a randomized trial of blood product screening. *Bone Marrow Transplant* 1991;164:483-7.
 34. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;323:705-12.
 35. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:779-83.
 36. Martin L, Lee Vibeke Strand. IVIG in bone marrow transplantation. Intravenous immunoglobulins in clinical practice. New York: Marcel Dekker, 1997;pp:113-7.
 37. Jenson, Pollock BH. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immunoglobulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997;99(2):1-11.
 38. Liste-Jiménez D, Gudín-Rodríguez MT. Patofisiología del choque séptico y el síndrome de disfunción orgánica múltiple. En: Medicina crítica pediátrica: la sepsis. Liste-Jiménez D, editor. Barcelona: Auroch, 1999;pp:20-47.
 39. Baley JE. Neonatal sepsis: the potential for immunotherapy. *Clin Perinatol* 1998;15:755-71.
 40. Ballow M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:806-11.
 41. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JVB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software, 2002.