

INMUNOGLOBULINAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA. ACTUALIZACIÓN DE SUS INDICACIONES

Vallejo Rodríguez, I.¹; Socías Manzano, M. S.²; López Arranz, C.³; Mangues Bafalluy, I.⁴;
Marín Pozo, J. F.⁵; Sacristán de Lama, M. P.⁶; Millán García, R.⁵; Molero Gómez, R.⁷

¹ Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica (SEFH). Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

² Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica (SEFH). Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

³ Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica (SEFH). Hospital General del Insalud. Segovia.

⁴ Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica (SEFH). Hospital Arnau de Vilanova. Lérida.

⁵ GAUME. Hospital Ciudad de Jaén. Jaén. ⁶ Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica (SEFH).
Hospital de San Agustín. Avilés. ⁷ Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica (SEFH).
Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

Palabras clave:

Inmunoglobulinas inespecíficas. Administración endovenosa. Indicaciones. Prescripciones. Obtención. Revisión.

Resumen:

El presente trabajo es una revisión en base a la bibliografía existente de las indicaciones de uso de las inmunoglobulinas inespecíficas de administración endovenosa (IgIV). El análisis de las mismas se hace agrupándolas en tres categorías: aprobadas por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS); en segundo lugar, de aquellas indicaciones no encuadradas en el primer grupo pero que hay suficiente base científica como para considerarla adecuada, y un tercer grupo que incluiría aquellas en que su uso no estaría avalado por los trabajos analizados.

IMMUNOGLOBULINS ADMINISTERED INTRAVENOUSLY. UPDATING THE INSTRUCTIONS FOR USE

Key words:

Nonspecific immunoglobulins. Intravenous administration. Indications. Prescriptions. Obtainment. Review.

Summary:

A bibliographic review was made of indications for nonspecific immunoglobulins administered intravenously (IgIV). The immunoglobulins were analyzed by three categories: firstly, immunoglobulins authorized by the General Director of Pharmacy and Health Products; secondly, indications not included in the first group but supported by scientific evidence, and thirdly, use unsupported by scientific evidence.

Farm Hosp 1999;23(5):271-288

INTRODUCCIÓN

Las inmunoglobulinas son un tipo de proteínas (IgM, IgG, IgA, IgD, IgE) sintetizadas por nuestro organismo con el fin de conferir inmunidad (1), puesto que son anticuerpos. En determinadas situaciones patológicas puede ser necesaria la administración de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV).

OBTENCIÓN

Las IgIV se obtienen por fraccionamiento industrial del plasma de donantes sanos mediante el método de Cohn modificado. La fracción proteica II de Cohn contiene un 95% de IgG y cantidades menores de IgA, IgM, IgD, IgE y otras proteínas y sustancias vasoactivas que tienden a formar agregados moleculares. Para evitar

Correspondencia: Rafael Molero Gómez. Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). General Orgaz, 23, 1.º A. 28020 Madrid.

Fecha de recepción: 3-5-99

Tabla 1. Características de las especialidades de IgIV comercializadas en España (adaptada de 1)

Propiedades	Especialidades farmacéuticas comercializadas en España			
	Endobulin®	Flebogamma® l.v. líquida pasteurizada	*Gammagard® S/D	Polyglobin®-N
Purificación	Tripsina PEG	PEG CII	CII Diafiltración	Ultrafiltración Diafiltración pH 4,5
Aditivos	50 mg glucosa 5 mg PEG 3 mg NaCl	50 mg sorbitol	20 mg glucosa 22,5 mg glicina 9 mg NaCl 2,5 mg albúmina 2 mg PEG	100 mg maltosa
Inactivación	Enzimática	Pasteurización	S/D	
Contenido en IgA (mg/ml)	0,038 ± 0,01	0,009 ± 0,002	< 0,008	0,112 ± 0,03
pH	6,92 ± 0,10	5,41 ± 0,15	6,51 ± 0,29	3,84 ± 0,06
Osmolaridad (Mosm/kg)	389,0 ± 10,2	311,0 ± 8,4	606,0 ± 35,8	352,0 ± 8,4
Presentación	Liofilizado	Solución al 5%	Liofilizado	Solución al 5%
<i>PVL* (ptas.)</i>				
— 10 g		41.815	41.815	
— 5 g	21.971	21.588	21.588	14.008
— 2,5 g	11.218	10.970	10.970	7.004
— 0,5 g	2.543	2.382	2.382	

PEG: polietilenglicol. CII: Cromatografía intercambio iónico. * Según catálogo de especialidades de 1997 (6).

las reacciones adversas producidas como consecuencia de estas sustancias se introduce una etapa de purificación que puede ser por métodos enzimáticos, métodos químicos o por otros no desnaturalizantes.

El proceso de fraccionamiento no origina productos estériles, siendo posible que permanezcan virus inalterados con actividad patógena tales como VHB y VHC, lo que llevó a la introducción de una etapa específica de inactivación viral, siendo los métodos más usados los que implican tratamientos fisicoquímicos: pasteurización y solvente/detergente. Estos métodos no garantizan la ausencia total de virus en las preparaciones (2-4), por lo que los fabricantes utilizan exclusivamente plasma de donantes sanos y someten a *screening* de marcadores víricos (AgHBs, anti-VHC y anti-ViH 1 y 2) las donaciones con objeto de minimizar la carga viral que entra en el proceso de fabricación (1).

Los requerimientos exigidos a los preparados son los siguientes (2, 5):

- Amplio espectro de anticuerpos (*pool* de sueros superior a 1.000 donantes).
- Ausencia de prekalicreína, quininas, plasmina y conservantes.
- Al menos un 90% del total de las IgIV deben ser monómeros de IgG; las subclases de IgG deben mantener un perfil similar al del plasma humano. Esas moléculas deben mantener su actividad biológica.
- Cantidades mínimas de IgA.
- Estériles: libres de virus y otros agentes infecciosos.
- Vida media sérica elevada.

— Estables y fácilmente solubles en los preparados liofilizados.

Las características de los preparados comerciales de IgIV actualmente disponibles se recogen en la tabla 1 (1). En nuestro conocimiento no hay ningún ensayo clínico aleatorio que compare la eficacia de los preparados comerciales en alguna de las indicaciones autorizadas o no, por lo que se considera que todas las especialidades son equivalentes desde el punto de vista terapéutico y, por tanto, intercambiables.

Existen, sin embargo, diferencias en cuanto a osmolaridad, pH, contenido en azúcares y electrolitos, concentración de IgIV y contenido en IgA que habrán de ser tenidas en cuenta en la elección del preparado para cada paciente (4).

INDICACIONES

Las indicaciones de las IgIV aprobadas en España (6, 7) difieren de unas especialidades a otras tal y como recoge la tabla 2. Además de las indicaciones aprobadas mencionadas en la tabla 2 existen estudios clínicos en otras patologías, especialmente en enfermedades neurológicas y autoinmunes.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es establecer unos criterios de uso de las IgIV, teniendo en cuenta las indicaciones

Tabla 2. Indicaciones autorizadas en España para las IgIV

Especialidad	Indicaciones
Flebogamma® i. v. líquida, pasteurizada ..	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento de reposición en agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas y otros síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como inmunodeficiencia común variable, síndrome de Wiskott-Aldrich e inmunodeficiencia grave combinada. 2. Tratamiento de reposición en hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia secundarias. 3. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática cuando se necesita aumentar rápidamente la cifra de plaquetas para controlar las pérdidas hemáticas o permitir que un paciente sea sometido a cirugía.
Endobulin®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome de inmunodeficiencia primaria: <ul style="list-style-type: none"> — Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. — Inmunodeficiencia común variable. — Inmunodeficiencias combinadas severas. 2. Hipogammaglobulinemia secundaria en pacientes con leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple con infecciones bacterianas recurrentes. 3. Niños con SIDA que tengan infecciones bacterianas de repetición. 4. Púrpura trombocitopénica idiopática cuando se necesita aumentar rápidamente las plaquetas para controlar el cuadro hemorrágico o permitir que el paciente sea sometido a cirugía. 5. Enfermedad de Kawasaki. 6. Trasplante alogénico de médula ósea. 7. Tratamiento prenatal y postnatal de la enfermedad hemolítica del recién nacido (incompatibilidad al factor Rh).
Gammagard S/D®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome de inmunodeficiencia primaria: <ul style="list-style-type: none"> — Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. — Inmunodeficiencia común variable. — Inmunodeficiencias combinadas graves. — Síndrome de Wiskott-Aldrich. 2. Púrpura trombocitopénica idiopática cuando se necesita aumentar rápidamente las plaquetas para controlar el cuadro hemorrágico o permitir que el paciente sea sometido a cirugía. 3. Profilaxis de infecciones bacterianas en pacientes con hipogammaglobulinemia severa e infecciones bacterianas de repetición secundarias a leucemia linfocítica crónica o mieloma múltiple. 4. Síndrome Kawasaki. 5. Síndrome de Guillain-Barré.
Poliglobyn N®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento de inmunodeficiencias primarias y secundarias. 2. Púrpura trombocitopénica idiopática. 3. Profilaxis de infecciones y de la enfermedad de injerto contra huésped tras el trasplante de médula ósea.

autorizadas por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y la evidencia científica existente.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica hasta 1998 para establecer los criterios de uso de las IgIV, siendo las principales fuentes utilizadas para la búsqueda: Iowa Drug Information Service (IDIS), Medline, Inpharma, Micromedex e International Pharmaceutical Abstracts (IPA). También se revisaron las fichas técnicas de los preparados farmacéuticos de IgIV y las indicaciones autorizadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo (6). A partir de esta información las indicaciones de uso de las IgIV se han agrupado en tres categorías:

— **Categoría I.** Autorizadas en España por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

— **Categoría II.** No autorizadas en España, pero científicamente admitidas según la bibliografía internacional.

— **Categoría III.** No autorizadas en España y de uso cuestionable.

Categoría I. Aprobadas por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Inmunodeficiencias primarias

La principal indicación de las IgIV es la terapia sustitutiva en pacientes con inmunodeficiencia humoral (8, 9). En las inmunodeficiencias primarias, grupo de enfermedad diversa que resultan de anomalías del sistema inmunológico, es en las que la utilidad terapéutica de las IgIV está fuera de toda duda. Se pueden clasificar en

tres grupos (10): deficiencias inmunológicas por falta de anticuerpos, inmunodeficiencias combinadas e inmunodeficiencias asociadas a otros defectos. Las IgIV están indicadas tanto en las inmunodeficiencias primarias por déficit de anticuerpos, incluidas hipogammaglobulinemias de diversos tipos, como en enfermedades que pueden acompañarse por déficit específico de una subclase de anticuerpos con concentración normal de inmunoglobulinas (Ig).

Entre otras, son útiles en las siguientes inmunodeficiencias:

- Ataxia-telangectasia.
- Defecto de cadenas pesadas.
- Defecto de IgA.
- Déficit de anticuerpos con nivel de Ig normales o casi normales.
- Déficit de cadenas Kappa.
- Déficit de subclases de IG con o sin déficit de IgA.
- Enfermedad de Brutton (agammaglobulinemia ligada al cromosoma X).
- Inmunodeficiencia común variable.
- Síndrome de hiper-IgM.
- Síndrome de Wiskott-Aldrich.

Diferentes estudios han mostrado una reducción significativa en el número de infecciones y mejoría clínica en los pacientes con hipo o agammaglobulinémicos tratados con IgIV (11-14). Las dosis a administrar en este tipo de patologías deben individualizarse sobre la base de dos tipos de criterios: monitorización sérica de inmunoglobulinas y prevención de la aparición de infecciones.

Está ampliamente aceptado que las concentraciones inferiores a 200 mg/dl implican un riesgo de aparición de infecciones. El objetivo de la terapia ha de ser alcanzar concentraciones iguales o superiores a 400 mg/dl, que se consideran suficientes para prevenir la aparición de éstas (15). La dosificación requerida para mantener estos niveles plasmáticos depende de las características individuales de cada paciente, principalmente del grado de metabolización y de inmunodeficiencia (16, 17).

Las dosis efectivas más habituales en la prevención de la infección están comprendidas entre 200 y 400 mg/kg/mes, siendo la dosis mínima de IgIV que se debe administrar de 150 mg/kg/mes.

Inmunodeficiencias secundarias

Leucemia linfocítica crónica

La complicación más común en la leucemia linfocítica crónica (LLC) es la infección, que ocurre principalmente en estadios avanzados de la enfermedad o en pacientes hipogammaglobulinémicos y que es una causa frecuente de morbimortalidad en estos pacientes (18).

La administración de IgIV no tiene ningún efecto sobre la tasa de supervivencia, pero sí parece reducir la infección bacteriana (19-25).

El CGSICL en un estudio multicéntrico, aleatorio y doble ciego demostró que 400 mg/kg/tres semanas de IgIV durante un año resultan eficaces para prevenir las infecciones en pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria a LLC con historia de una o más infecciones serias desde el diagnóstico; en el estudio no se administraron antibióticos de modo profiláctico. Sin embargo, el tratamiento no tuvo influencia sobre el desarrollo de infecciones víricas y fúngicas ni modificó la mortalidad (19).

Según Cunningham, el uso de IgIV puede prevenir las infecciones bacterianas, con descenso significativo de las infecciones graves, que son las responsables de más de la mitad de las muertes y de la morbilidad en las personas con LLC (22), y según Pirofsky, las IgIV previenen las infecciones de gravedad moderada, sin influencia en las infecciones bacterianas y virales leves y graves (26).

Weeks et al, aplicando un modelo de análisis de decisión a los resultados de un estudio clínico controlado y aleatorio para evaluar los efectos clínicos y económicos potenciales, sugieren que el tratamiento con IgIV de pacientes con LLC hipogammaglobulinémicos puede no dar lugar una mejora de la calidad de vida o de la supervivencia y que es extraordinariamente costoso. Los autores no recomendaban el uso de IgIV en términos de coste/eficacia, aconsejando el empleo de alternativas más baratas (27).

Según las recomendaciones de la ASHP de 1992, los pacientes con LLC con al menos un episodio de infección bacteriana grave son candidatos a las IgIV, mientras que las personas con infecciones víricas o fúngicas no lo serían (28).

En la reunión de consenso sobre el uso de IgIV celebrada en 1993 se consideró indicado su uso cuando el nivel de IgG es <6 g/l, cuando hay deficiencia de anticuerpos específica o el enfermo ha tenido infecciones bacterianas recurrentes, más de dos en doce meses (29).

En el estudio de Boughton, que estudia la eficacia del uso profiláctico de las IgIV en pacientes con niveles de Ig <5,5 mg/dl, este autor sugiere que pueden estar justificadas en aquellos pacientes con infecciones recurrentes y niveles séricos de Ig <3 mg/dl (30).

Sin embargo, Molica et al, incluso a dosis bajas (300 mg/kg cada cuatro semanas) no consideran una forma coste-efectiva de prevenir la infección en pacientes con LLC e hipogammaglobulinemia (Ig <600 mg/dl) y/o historia de al menos un episodio de infección grave en los seis últimos meses (25).

La utilización de IgIV en pacientes con LLC para prevenir las infecciones bacterianas es una indicación aprobada por la DGFPS; sin embargo, su uso estaría recomendado únicamente en pacientes con niveles plasmáticos de Ig bajos, menos 3 mg/dl o 6 mg/dl, según autores, y/o con infecciones bacterianas de repetición.

La dosis más aceptada es de 400 mg/kg cada tres semanas (20). Se han hecho estudios con dosis más bajas: 250 mg/kg o 10 g cada tres-cuatro semanas y parece que pueden ser tan efectivas como las pautas con dosis elevadas (23, 31). El efecto preventivo frente a la infec-

ción de dosis bajas de IgIV (300 mg/kg cada cuatro semanas) fue demostrado también por Molica (25).

Mieloma múltiple

Los pacientes con mieloma múltiple sufren infecciones bacterianas severas y recurrentes, probablemente favorecidas por la síntesis reducida de inmunoglobulinas policlonales (32). Con el fin de reducir el riesgo de infección algunos autores han empleado IgIV.

Las recomendaciones del panel de expertos del University Hospital Consortium (4) indicaban que la evidencia no apoya el uso rutinario de IgIV para esta patología, aunque pueden tener un papel en la enfermedad estable y alto riesgo de infecciones recurrentes. Otros estudios (32, 33) mostraron que la administración mensual de 400 mg/kg de IgIV fue efectiva en la reducción de infecciones bacterianas graves.

A pesar de que el uso de IgIV para esta patología está controvertido, la DGFPS tiene aceptada la indicación de hipogammaglobulinemia secundaria a mieloma múltiple con infecciones bacterianas recurrentes en la ficha técnica del preparado comercial Endobulin®, por lo que esta patología se ha clasificado en la categoría I. Aunque en otros países como EE. UU. no está autorizada, la indicación aceptada en España ha demostrado su eficacia en diversos estudios, a veces con bajo número de pacientes.

Púrpura trombocitopénica idiopática

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad autoinmune causada por un anticuerpo dirigido frente a un antígeno de plaquetas (anticuerpos antiplaquetas: AcAp). Estos AcAp cuando se unen a la superficie de las plaquetas aceleran la fagocitosis de las mismas por los macrófagos localizados en el sistema reticuloendotelial. El grado de trombocitopenia se correlaciona con la cantidad de AcAp que se encuentran en la superficie de la plaqueta.

Desde el punto de vista clínico existen diferentes formas de presentación: la PTI aguda o variedad infantil (dos-seis años); la PTI crónica, que se presenta en adultos (veinte-cuarenta años), y la PTI recurrente, que se presenta en niños y en adultos. Además, la PTI crónica se puede desencadenar en el embarazo como consecuencia de la exacerbación de los casos subclínicos de PTI que se producen en el transcurso del mismo.

El objetivo prioritario del tratamiento de la PTI es la prevención de hemorragia. Los tres tratamientos principales de la PTI son: corticoides, inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) y esplenectomía. Otros tratamientos incluyen inmunosupresores, IgAntiD, danazol, etc. En la actualidad el tratamiento de elección sigue siendo el uso de corticoides administrados por vía oral o endovenosa, si bien ante un tratamiento de PTI deberán seguirse criterios individualizados, ya que es necesario consi-

derar riesgo de hemorragia, gravedad de la misma, estatus del paciente (niños, adultos y embarazadas) y pronóstico de la PTI. En la mayoría de los casos la remisión de la enfermedad es espontánea (el número de remisiones es superior en niños) y no guarda relación con el tratamiento realizado. El tratamiento posiblemente tampoco condicione la evolución ni el pronóstico de la PTI.

La utilización de IgIV sigue siendo objeto de múltiples trabajos para investigar dosis idónea, duración de tratamiento y confirmar su valor para predecir la posterior respuesta a una esplenectomía. La mayoría de los trabajos sugieren que los pacientes que responden adecuadamente a la administración de IgIV tendrán una respuesta positiva a la esplenectomía.

En términos generales, y considerando su propiedad de incrementar rápidamente el número de plaquetas aunque sólo sea de manera transitoria, las IgIV estarán indicadas en las siguientes situaciones: cuando se desee una corrección urgente de la trombocitopenia (riesgo de hemorragia) por poder agravar la evolución del caso clínico, en intervenciones quirúrgicas, en PTI severa en pacientes inmunodeprimidos o con infección, en los que los corticoides o agentes inmunosupresores no pueden ser administrados con seguridad, en pacientes refractarios al tratamiento con corticoides, en embarazadas que desarrollen una PTI severa y cuando sea necesario retrasar la esplenectomía.

Las dosis habituales para el tratamiento de la PTI son: 400 mg/kg/día durante cinco días o 1 g/kg/día durante dos días. Un estudio realizado por Warrier et al en el que se compara la eficacia y seguridad en niños de dosis bajas de IgIV: 250-400-500 mg/kg/día, durante dos días con la dosis de 1 g/kg/día durante dos días encuentra que ambos regímenes son igualmente eficaces, pero la administración de dosis bajas se asocia con menor incidencia de efectos secundarios (34-38).

SIDA en niños

Los pacientes con una infección por VIH pueden presentar una disfunción profunda de la inmunidad celular y humoral. Una de las consecuencias es una tasa elevada de infecciones bacterianas recurrentes (39). Mientras que el valor terapéutico de las IgIV en niños VIH+ sintomáticos ha sido probado mediante el ensayo clínico del National Institute of Child Health and Human (NICHD) (40), su valor en los pacientes adultos no ha sido demostrado todavía. Hay poca evidencia de que las IgIV sean eficaces en pacientes VIH asintomáticos.

En un estudio clínico controlado, aleatorio, con adultos VIH+, los pacientes tratados con IgIV (400 mg/kg dosis de carga seguida de 200 mg/kg/veintiún días) presentaron menor número infecciones graves y se redujo la hospitalización frente al grupo que no recibió tratamiento. No hubo diferencias en cuanto al número de muertes (41). En otro estudio clínico controlado con tres brazos de tratamiento, en que se estudiaron 35 pacientes VIH+ sintomáticos, con menos de 300 CD4/ml,

no se demostró que la administración de IgIV fuese eficaz en cuanto a presencia de fiebre, tratamiento antibiótico u hospitalización (42).

Sin embargo, en un pequeño estudio clínico controlado en 24 pacientes VIH+ la supervivencia fue significativamente mejor en el grupo tratado (43). Son necesarios más estudios para clarificar el papel de las IgIV en el tratamiento de los pacientes adultos VIH+.

En niños, los resultados del estudio clínico controlado, aleatorio, doble ciego frente a placebo realizado por el NICHD demostró que la administración mensual de IgIV (400 mg/kg) aumenta de forma significativa la duración del período libre de infecciones en el subgrupo de pacientes con CD4 > 200/ml (seiscientos ochenta y uno frente a doscientos ochenta y tres días). La mortalidad no se modifica (40, 44).

Aunque la administración profiláctica de IgIV en pacientes pediátricos con SIDA y CD4 > 200/ml ofrece una cierta protección frente a infecciones bacterianas, la racionalidad de su empleo continúa en entredicho.

Enfermedad de Kawasaki

El síndrome de Kawasaki es una enfermedad febril aguda infantil que cursa con inflamación orofaríngea, conjuntivitis, adenopatías cervicales, exantema y artritis. Es además la primera causa de cardiopatía adquirida en niños, ya que en un 20% se forman aneurismas coronarios.

El tratamiento con dosis altas de AAS no impide la aparición de aneurismas coronarios. Sin embargo, la asociación de AAS con IgIV disminuye la incidencia de aneurismas coronarios (45, 46), por lo que se recomienda esta terapia como tratamiento inicial (47).

La dosis recomendada de IgIV es de 400 mg/kg/día durante cuatro días dentro de los diez primeros días del diagnóstico más AAS (48). Algunos autores afirman que la prevalencia de anomalías cardíacas es inversamente proporcional a la dosis total de IgIV e independiente de la de AAS, por lo que sugieren 2 g/kg de IgIV como infusión única y 30-50 mg/kg/día de AAS (49). Según Sundel et al, el tratamiento con IgIV parece seguro y puede mejorar el curso clínico (50). Las IgIV están indicadas en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki, disminuyendo claramente las secuelas cardíacas que ésta puede originar.

Trasplante alogénico de médula ósea

El trasplante de médula ósea de tipo alogénico (TAMO) conlleva una inmunosupresión farmacológica que puede facilitar el desarrollo de distintas infecciones, entre las que destaca la neumonía intersticial causada por citomegalovirus, de pronóstico grave. La utilidad potencial de las IgIV en el TAMO tiene una doble vertiente. Por un lado estaría el papel protector de las IgIV en los pacientes inmunodeprimidos y por otro el papel inmunomodulador, que contribuirá a evitar la enfermedad del

injerto contra huésped. En el caso del trasplante autólogo no es necesario el tratamiento con IgIV (51, 52).

Su utilidad en el TAMO ha sido analizada por diversos autores (51-59). Inicialmente, los ensayos clínicos en pacientes con TAMO fueron dirigidos a evaluar la prevención de la enfermedad por citomegalovirus. Según Sullivan, aunque la mayoría de los estudios han mostraron un efecto beneficioso, el efecto profiláctico actualmente se logra mediante el uso de derivados sanguíneos CMV-negativos y profilaxis con ganciclovir en pacientes CMV-negativos y CMV-positivos, respectivamente (60).

Cuatro estudios clínicos controlados que fueron hechos hasta 1996 han mostrado que la administración de IgIV hasta noventa-ciento veinte días postrasplante reduce de forma significativa la enfermedad aguda injerto contra huésped. Además, la infección bacteriana en el período postrasplante inmediato parece reducirse. En un metaanálisis de los ensayos clínicos controlados no se encontró reducción significativa del riesgo de rechazo agudo injerto contra huésped, pero sí en la mortalidad global de los pacientes tratados con IgIV (60).

En ausencia de hipogammaglobulinemia, las IgIV (500 mg/kg) administradas mensualmente desde el día 90 al 360 parecen no reducir la incidencia de enfermedad crónica injerto frente a huésped o las complicaciones tardías (60).

La administración profiláctica de IgIV asociada a ganciclovir en aquellos pacientes trasplantados y susceptibles de presentar una neumonía por CMV ha resultado eficaz para su prevención. Los resultados no son tan esperanzadores cuando se utiliza únicamente IgIV sin asociar a ganciclovir (61, 62).

Los estudios publicados no resultan concluyentes acerca de las ventajas de emplear IgIV; no se han encontrado mejoras de la supervivencia ni en la incidencia de infecciones globalmente consideradas.

La pauta recomendada es de 500 mg-1 g/kg/una-dos semanas, empezando una semana antes del TAMO y continuando hasta cien-ciento veinte días postrasplante, habitualmente 500 mg/kg/semana durante tres meses (60, 63).

Anemia hemolítica del recién nacido

Es una enfermedad hemolítica icterógena que suele ser grave y siempre eritroblastósica, vinculada a incompatibilidades entre el grupo sanguíneo antigénico Rh (D) del feto, que sensibiliza a la madre y las hemaglutininas que ésta forma contra dicho grupo. Suele ocurrir después de que un primer embarazo heteroespecífico (madre e hijo con distinto Rh) origine una sensibilización en la madre y le hace elaborar anticuerpos que en embarazos posteriores alcanzan un título suficiente para dañar al feto. En todas sus variantes se observa una intensa eritroblastosis periférica.

El tratamiento de elección es la plasmáfesis y la fotoexposición del recién nacido y en caso de eritroblastosis fetal grave transfusiones intravasculares intrauterinas periódicas. Las IgIV se han utilizado solas o

combinadas con los tratamientos anteriores como terapia alternativa en casos refractarios. Se utilizan dosis elevadas cuando se administran a la madre al detectarse eritroblastosis fetal grave: 1,0 g/kg peso materno una vez a la semana; en el recién nacido se emplea una dosis simple de 500 mg/kg de peso en un período aproximado de dos horas y se suspende la administración tan pronto como haya desaparecido la incompatibilidad debida al Rh; se monitorizará al niño para prevenir los efectos secundarios posibles debido a la administración de IgIV.

El tratamiento de primera línea sigue siendo la plasmaféresis y en eritroblastosis fetal grave las transfusiones. Los estudios publicados sobre esta terapia aportan resultados dispares y en todos ellos se dispone de muy pocos pacientes; hay un solo ensayo clínico multicéntrico controlado con 32 pacientes (64) que aunque encuentra significación para el hecho de que de los 16 niños tratados con IgIV a altas dosis sólo dos necesitaron plasmaféresis, mientras que en el grupo control, también constituido por 16 pacientes, hubo que transfundir a 11; además se lograron bajar significativamente los niveles plasmáticos de bilirrubina en el grupo tratado. No obstante, la publicación establece la necesidad de disponer de estudios bien diseñados que establezcan la idoneidad del tratamiento y el mecanismo de acción de la IgIV en niños con enfermedad hemolítica debida al factor Rh.

En un trabajo con cinco embarazadas (65) a las que se administró IgIV a dosis de 1,0/kg de peso se concluyó con que no existía evidencia de que éstas previnieran los efectos de la eritroblastosis en el feto y no se observó descenso del título materno de anticuerpos. Margulies y Voto (66) aducen que a pesar de los resultados del trabajo anterior, perfundiendo IgIV a dosis de 400 mg/kg/día durante quince días y repitiendo la administración cada quince-veintiún días, únicamente se previene la hemólisis, pero no se puede resolver la anemia intrauterina. En réplica a lo expuesto por Margulies, Chitkara (67) cuestiona la validez de los datos del trabajo y Rubo (68) considera que los resultados iniciales parecen indicar que puede reducirse la frecuencia de las transfusiones combinando fototerapia y administración de IgIV a dosis de 500 mg/kg durante dos horas en enfermedad hemolítica debida a incompatibilidad de Rh en recién nacidos, pero el número de pacientes es escaso. El trabajo de Ratko (1995) (4) indica que no existe evidencia para utilizar IgIV a altas dosis en enfermedad hemolítica del recién nacido.

Por todo ello se concluye con que el tratamiento de elección en anemia hemolítica del recién nacido sigue siendo la de combinar plasmaféresis con fotoexposición. No hay en este momento evidencia de que las transfusiones maternas de IgIV en el embarazo o el uso de las mismas en el recién nacido sean eficaces o al menos complementarias al tratamiento habitual.

Síndrome de Guillain-Barré

Es un síndrome caracterizado por debilidad muscular aguda que puede ser progresiva; se caracteriza por la

presencia de infiltrados inflamatorios en zonas de desmielinización. También se denomina polirradiculoneuropatía desmielinizante. Su etiología aunque desconocida parece ser de tipo autoinmune; gran cantidad de pacientes refieren en los días previos a la aparición de los síntomas cuadros catarrales, exposición a alguna vacuna, picaduras de algún insecto o un embarazo.

El tratamiento se suele reservar a aquellos casos en los que la enfermedad evoluciona hacia la progresión. El tratamiento de elección es la plasmaféresis (PE), si bien se ha considerado como una alternativa la administración de IgIV a razón de 0,4 g/kg peso/día durante cinco días consecutivos.

En un estudio del grupo alemán sobre SGB (69) con 147 pacientes se concluye que las IgIV a las dosis indicadas son al menos tan efectivas como la plasmaféresis. Otro estudio sobre 225 pacientes (70) concluye que las IgIV combinadas con PE son tan efectivas como la PE o las IgIV solas. Existe un estudio de 1994 donde se concluye que la asociación con metilprednisolona de las IgIV es más efectiva que las IgIV solas, si bien se requieren más estudios que lo confirmen (71). Otros estudios que llegan también a esta conclusión son los realizados por Ravasio sobre 36 pacientes (72) y Urtasum sobre seis pacientes (73). Existen también estudios en pediatría en los que se concluye que la PE y las IgIV son igualmente efectivas (74-78). Las IgIV son tan eficaces como las plasmaféresis, pudiendo sustituir a ésta en algunos casos cuando el coste-beneficio y/o el coste-eficacia sean favorables al uso de IgIV.

Categoría II. No aprobadas por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Miastenia gravis

La miastenia grave (MG) es una enfermedad neuromuscular caracterizada por debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos. La debilidad aumenta durante el uso repetido de los mismos (fatiga) y puede mejorar tras el reposo o el sueño. Perteneció al grupo de las enfermedades autoinmunes y está bien documentada desde el punto de vista inmunopatológico. En los pacientes con MG existe una disminución del número de receptores del neurotransmisor acetilcolina (AChR) debido a un proceso autoinmune mediado por anticuerpos. Así, el 90% de los pacientes con MG presentan anticuerpos a AChR (anti-AChRs) responsables de la mayoría de los procesos de debilidad muscular. La evolución de la MG es variable, se pueden producir exacerbaciones y remisiones, sobre todo en los primeros años del comienzo de la enfermedad. Las remisiones no suelen ser completas o permanentes. Las infecciones o los trastornos sistémicos concomitantes suelen producir un aumento de la debilidad miasténica que puede desencadenar la denominada crisis miasténica (exacerbación de la debilidad) durante la cual se produce un empeoramiento acusado de los síntomas que pueden ocasionar trastornos vitales para el

paciente: insuficiencia respiratoria (debilidad de la musculatura intercostal y diafragmática) y disfagia (secundaria a la debilidad muscular faríngea).

El tratamiento de elección en MG sigue siendo muy discutido, existiendo en la actualidad dos líneas de tratamiento: la plasmaféresis (PE) y la administración de IgIV a dosis elevadas o la administración conjunta de ambos tratamientos con el fin de obtener un efecto sinérgico. No existe un consenso general para el tratamiento de la MG debido a:

- La dificultad de realizar ensayos doble ciego a aleatorios sobre PE e IgIV.
- La PE presenta limitaciones técnicas y no está disponible en todos los hospitales.
- Existen contraindicaciones de utilización de PE. Por otra parte, muchos autores siguen considerando la PE como tratamiento idóneo.

Los últimos estudios publicados indican que el tratamiento deberá individualizarse en función de las características y disponibilidad de cada hospital (facilidad de realizar PE), ya que cada tratamiento tiene sus limitaciones. El tratamiento con IgIV parece ser una terapéutica alternativa en las fases agudas de MG, especialmente cuando esté contraindicada la PE.

Entre los estudios realizados destaca el ensayo clínico aleatorio de Gadjos et al que incluía 86 pacientes (PE: 41 pacientes/IgIV: 46 pacientes); en él se compara la eficacia de la PE respecto a la de las IgIV 400 mg/kg/día durante cinco días (23 pacientes) o 400 mg/kg/día durante tres días (23 pacientes); no encuentran diferencia significativa en ambos esquemas de tratamiento, si bien la tolerancia a IgIV fue mejor que a PE; únicamente hubo un 2% de efectos secundarios con IgIV frente al 20% que presentaron los pacientes tratados con PE. Tampoco encontraron diferencias significativas al comparar los esquemas de duración de tratamiento, cinco o tres días (79). Los restantes estudios realizados aconsejan dosis de IgIV de 400 mg/kg/día durante cinco días (80-83).

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

Se trata de la forma crónica del síndrome de Guillain-Barré. Un 80% de los pacientes se recupera en el curso de seis meses. Un panel de expertos recomienda el uso de IgIV como alternativa equivalente a la plasmaféresis tanto en adultos como en niños (4).

Varios estudios han demostrado la mejoría de los pacientes después del tratamiento con IgIV y concluyen que es tan eficaz como la plasmaféresis (84) y los corticoides (85), manifestándose menos efectos secundarios a largo plazo (86). Su utilidad para el tratamiento de pacientes refractarios a la plasmaféresis está establecida (87); además, Mobini aconseja el tratamiento con IgIV de las manifestaciones severas de la enfermedad (47).

La dosis más frecuente de IgIV para estos casos es la de 400 mg/kg/día durante cinco días (5). Se puede con-

cluir con que el uso de IgIV es una alternativa equivalente a la plasmaféresis en polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Prematuridad y/o bajo peso al nacer

Aunque la supervivencia ha mejorado en los niños prematuros y/o con bajo peso al nacer, la infección nosocomial continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en esta población. La patogénesis de esta tendencia a la infección es multifactorial: neutropenia, citocinas, hipogammaglobulinemia, etc. El transporte de Igs maternas al feto tiene lugar principalmente después de las treinta y dos semanas de gestación y la síntesis endógena no comienza hasta después de pasadas aproximadamente veinticuatro semanas del nacimiento, por lo que el niño prematuro es especialmente vulnerable a las infecciones en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (88). Los niveles séricos medios de Igs en niños menores de treinta y dos semanas de gestación son de 400 mg/dl en comparación con los 1.000 mg/dl que presentan los recién nacidos a término (89, 90).

La administración de IgIV a niños de bajo peso al nacer ha sido estudiada extensamente tanto en ensayos clínicos (91-107), como en metaanálisis y revisiones (108-115). Diversos estudios clínicos han puesto de manifiesto que la administración profiláctica inmediatamente después del nacimiento de dosis y posologías diferentes de IgIV puede ser eficaz en la prevención de la sepsis neonatal. Estudios de revisión apoyan la reducción de la sepsis neonatal (109) y/o de las infecciones graves (115).

Sin embargo, en el estudio clínico más completo, publicado por Fanaroff et al. realizado en 2.416 niños de bajo peso al nacer, la incidencia de infección no se redujo en el grupo tratado con IgIV (17,3% en este grupo frente a 19,1% en placebo, riesgo relativo: 0,91, intervalo de confianza del 95%: 0,77-1,08), ni se observaron decrementos de la morbilidad o de la mortalidad. La duración media de la estancia de los grupos fue similar, acortándose la estancia tan sólo en niños infectados (103). También Salzer y Lacy, en sendos metaanálisis, de siete y 17 estudios clínicos respectivamente, concluyeron que no se producía reducción en la incidencia de sepsis en el grupo de niños tratados con IgIV (108, 110).

En un estudio reciente de Tanzer, la administración de IgIV redujo la mortalidad en niños prematuros tratados (7,5% grupo tratado y 7,5% grupo placebo) (107). Jenson y Pollock en su metaanálisis, al igual que Lacy, notaron heterogeneidad entre los estudios y concluyeron que ésta probablemente contradice el beneficio mínimo del uso profiláctico de las IgIV, que es lo máximo que se alcanza con su administración (112).

Al igual que Fanaroff, otros autores en sus estudios de revisión tampoco han concluido que la administración de IgIV reduzca la estancia media (115) ni la mortalidad (110, 115). En 1993, en «Effective care of the newborn infant», Baley y Fanaroff presentaron una revisión de siete ensayos clínicos controlados en los que

se estudiaba el uso profiláctico de IgIV sobre la aparición de sepsis, en la que concluían que los datos preliminares publicados eran prometedores, pero que el uso de esta terapéutica debía ser considerado como experimental, y que, por tanto, debería ser utilizada sólo en ensayo (109).

Posteriormente, diversos autores también han considerado inadecuado o cuestionable el uso rutinario de IgIV en niños prematuros debido a la limitada eficacia de las IgIV en la prevención de la sepsis neonatal y a no haberse demostrado una reducción en la mortalidad (110, 113, 114). Sin embargo, el grupo italiano de Rinaldi et al en un metaanálisis publicado en 1995 aboga por el empleo de las IgIV para la prevención de la sepsis neonatal (111).

Según Ratko et al, la administración de IgIV puede ocupar un sitio en profilaxis de la infección en neonatos de alto riesgo hipogammaglobulinémicos, de menos de 1.500 g de peso, o que permanezcan en lugares calificados de alto riesgo para morbilidad o infección (4). Recientemente, Ohlsson y Lacy, tras la evaluación sistemática de 15 ensayos clínicos que incluían 5.054 niños, han concluido con que la decisión de usar IgIV dependerá de los costes y del valor que se asigne a los resultados clínicos esperados (115).

No existe dosis claramente establecida, pero puede asignársele los valores de 900 mg/kg en niños de < 1.000 g de peso al nacer y de 700 mg/kg si el peso es de 1.000-1.500 g cada quince días hasta que se alcancen los 1.800 g de peso (103).

Anemia hemolítica autoinmune

En esta enfermedad el eritrocito es atacado por un anticuerpo que procede del mismo individuo afectado por la enfermedad (autoanticuerpo). Por pérdida del equilibrio inmunológico, el sujeto forma anticuerpos contra sus propios antígenos eritrocitarios: anti-Rh, anti-E, anti-I. En el proceso pueden estar implicados anticuerpos calientes, crioanticuerpos u otros tipos, lo que originará sintomatologías diferentes. Las anemias hemolíticas con autoanticuerpos IgM están con mucha frecuencia determinadas por causa conocida (que debe buscarse), mientras que las que manifiestan anticuerpos IgG son en general idiopáticas.

Las anemias hemolíticas por crioaglutininas pueden surgir sintomáticamente en neumonía atípica por *Mycoplasma pneumoniae*, mononucleosis infecciosa, parotiditis u otras infecciones, pero también de forma idiopática. Cuando su causa es una afección vírica o micoplásmica originan el síndrome que corresponde a una crisis hemolítica aguda con hemoglobinuria, esplenomegalia y acrocianosis ocasional. La forma más frecuente de origen idiopático es una anemia hemolítica crónica, que se suele manifestar en ancianos, en la que a temperaturas frías se les manifiesta acrocianosis; ésta puede desembocar si la exposición es muy prolongada en aparición de trombosis y de hemoglobinurias.

El tratamiento de elección es evitar las exacerbaciones y conseguir la remisión de éstas; en las formas agudas, por transfusión y por administración de glucocorticoides, evitando el frío al enfermo, y en las crónicas la terapia es poco eficaz y consiste en la administración de citostáticos inmunodepresores, así como de mercaptanos y/o penicilamina para que se desintegren los anticuerpos fríos.

Las anemias hemolíticas por anticuerpos calientes incompletos son la forma más frecuente de la enfermedad; predominan en mujeres y pueden aparecer en cualquier etapa de la vida. En un 60% son idiopáticas y el resto son un síntoma de hemopatías malignas, colagenosis u otras enfermedades autoinmunes. Se inician de forma insidiosa y evolucionan con una frecuencia similar al modo agudo o al crónico, con aparición de fiebre, subictericia o ictericia, palidez franca y astenia.

El tratamiento usual es la administración de glucocorticoides hasta conseguir la remisión (suele tener éxito en un 50-60% de los casos tratados); si falla esta terapia después de seis semanas de tratamiento se puede recurrir a esplenectomía o con mayor frecuencia a las transfusiones de hemáties concentrados y lavados y, por último a la administración de inmunosupresores (azatioprina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina). Las IgIV a altas dosis pueden ser una alternativa cuando fallan estos tratamientos.

Por último, la anemia hemolítica con hemoglobinuria paroxística a *frigori* es una patología rara que se presenta con igual frecuencia en ambos sexos y a cualquier edad; incide sobre todo en luéticos, algunos congénitos, pero existen casos en no luéticos (mononucleosis infecciosa, sarampión, varicela, etc.). Se presenta de forma brusca, después de un enfriamiento por paroxismo hemolítico con escalofríos, fiebre de 39-40° C, cefalea, cianosis, adinamia, dolores lumbares (nefralgia), náuseas, vómitos y a veces diarrea. El acceso dura pocas horas y la orina se presenta sanguinolenta, con hemoglobina libre y en parte transformada en metahemoglobina.

Su tratamiento es la administración de penicilina, en la forma luética específica y la de corticoides en las formas inespecíficas. Se considera que la administración de IgIV es la última alternativa al tratamiento de algunas formas de la anemia hemolítica autoinmune.

No hay justificación científica para el uso habitual de IgIV, pero el fármaco puede ser útil en pacientes con anemia hemolítica con deficiencia demostrada de inmunoglobulinas (4, 116). Las dosis varían de unos estudios a otros: 400 mg/kg/día durante cuatro días (117), 400 mg/kg/día durante cinco días (118, 119), 450 mg/kg/día durante cinco días (120) y 800 mg/kg/día durante tres días (121).

Esta terapia representa una alternativa para aquellos pacientes refractarios al tratamiento habitual (116).

Neutropenias inmunes

El descenso importante del número de neutrófilos o una neutropenia absoluta ($< 0,5 \times 10^9/l$) disminuye las defensas del paciente frente a microorganismos invaso-

res. La consecuencia de ello es un riesgo incrementado de enfermedades infecciosas crónicas o recurrentes. La etiología de la neutropenia puede ser una enfermedad infecciosa consecuencia del efecto tóxico de la quimioterapia o de la administración de ciertos fármacos, pero también puede ser mediada por mecanismos dependientes de anticuerpos (122).

Se han estudiado las IgIV en el tratamiento de las neutropenias inmunes. Las recomendaciones del panel de expertos para el uso de IgIV en indicaciones no aprobadas (4) hacían notar que la evidencia no ha apoyado hasta ese momento el uso rutinario de IgIV aunque pudieran manifestar eficacia en enfermedades graves que no responden a otros tratamientos o éstos están contraindicados. Los estudios posteriores (122, 123) no han aportado datos nuevos; por tanto, se aceptan las recomendaciones del panel de expertos.

Trombocitopenia neonatal aloinmune (TNA)

La TNA es una de las causas de trombocitopenia en el período neonatal y está originada por aloanticuerpos antiplaquetarios transplacentarios maternos. Las recomendaciones del panel de expertos del University Hospital Consortium (4) indicaban que aunque no hay evidencia que sustente el empleo rutinario de IgIV en esta patología se pueden utilizar en neonatos con trombocitopenia inmune grave cuando otras intervenciones fracasan o están contraindicadas. Un estudio posterior (124) en el que se administraban conjuntamente transfusiones y altas dosis de IgIV a un recién nacido mostró una evolución clínica favorable del paciente.

La infusión maternal antenatal puede ser una alternativa (4); en un estudio reciente (125) sobre 10 sujetos se demostraba que la administración de IgIV a la madre originaba cierto beneficio al observarse una mejoría de la evolución del niño.

Aplasia pura de células rojas (APCR)

La APCR se caracteriza por una anemia normocítica normocrómica severa asociada con reticulocitopenia y ausencia de eritroblastos con una médula ósea normocelular (126). La etiología de la APCR es heterogénea, se ha asociado con tumores, infecciones, fármacos y enfermedades autoinmunes. En pacientes inmunológicamente comprometidos la infección crónica por parvovirus humano B19 puede provocar también esta enfermedad (126, 127).

El uso rutinario de IGIV en la APCR no se sustenta en evidencia científica, aunque pueda desempeñar un papel en pacientes con infecciones documentadas por parvovirus B19 y en anemia grave (4), puesto que las preparaciones de inmunoglobulinas son una buena fuente de anticuerpos anti-B19. Se han realizado estudios posteriores con administración de altas dosis de IgIV (126-130) con un número pequeño de pacientes, pero no aportan información adicional.

Trombocitopenia refractaria a transfusión de plaquetas

El rechazo a la transfusión de plaquetas es una complicación grave que se desarrolla en pacientes con aplasia medular severa, siendo la aloinmunización tras múltiples transfusiones la causa principal, aunque puedan estar implicados otros factores (131).

Se han estudiado las inmunoglobulinas por vía intravenosa por si incrementan la respuesta plaquetaria. Sin embargo, de los trabajos disponibles dos son publicaciones de casos clínicos con resultados positivos, aunque no significativos (132, 133) y el resto corresponde a estudios no controlados, no aleatorios, realizados en un pequeño número de pacientes y sin uniformidad del esquema terapéutico. Solamente en uno de ellos los resultados son parcialmente favorables (131), mientras que en el resto no hubo mejoría en la respuesta a la transfusión de plaquetas tras la administración de inmunoglobulinas intravenosas (134, 135)

Dada la carencia de estudios sólidos que demuestren el beneficio subsidiario al empleo de inmunoglobulinas intravenosas en pacientes refractarios a transfusión de plaquetas no se puede recomendar su uso con este fin. Sin embargo, sí pueden utilizarse en pacientes con trombocitopenia severa documentada de base inmunitaria cuando los demás tratamientos hayan fracasado o estén contraindicados (4).

Púrpuras postransfusionales

Las púrpuras postransfusionales se caracterizan por severas trombocitopenias acompañadas de diátesis hemorrágicas generalizadas en pacientes que han sido transfundidos en los últimos cinco-catorce días con sangre o con cualquier componente sanguíneo. Este síndrome está producido por aloanticuerpos plaquetarios específicos (136).

La revisión del papel de las IgIV en esta patología (4) indica que las IgIV pueden considerarse de primera elección en pacientes con afectación grave. Estudios posteriores (136) incluyen solamente dos pacientes que fueron tratados con éxito por la administración de IgIV a altas dosis (400 mg/kg/día × cinco días), lo cual viene a reforzar la anterior afirmación.

Dermatomiositis

Es una enfermedad de carácter inflamatorio que afecta a la musculatura esquelética (polimiositis) y que además ocasiona lesiones cutáneas. Su origen podría ser doble (infección vírica y autoinmunidad), si bien no serían excluyentes, pues existen argumentos para justificar el origen de la enfermedad con estos dos factores. Se han descrito casos de dermatomiositis inducidos por fármacos, antineoplásicos fundamentalmente.

El tratamiento de elección se realiza con corticosteroides; también se han utilizado inmunosupresores, plasmaféresis e incluso irradiación, pero debido a los efectos se-

cundarios y a la poca efectividad ya no se utilizan. Las IgIV se han propuesto como alternativa en casos refractarios al tratamiento convencional, a dosis de 1-2 g/kg/día durante dos días, repitiéndose esta pauta mensualmente durante al menos seis meses (nueve-doce meses).

El tratamiento de elección sigue siendo el de administrar corticosteroides. En los casos en que éstos se muestren refractarios, aparezcan efectos secundarios graves o intolerancia a los mismos, sí podrían emplearse las IgIV a las dosis indicadas. Los estudios presentan resultados dispares, todos ellos con pocos pacientes y sólo uno doble ciego controlado frente a placebo (137) que recoge 15 pacientes, encontrando mejoría clínica en nueve de los 12 pacientes analizados. Otros trabajos (138-146) presentan un número de enfermos que oscila entre uno y 11 pacientes y en todos ellos parece existir mejoría clínica y bioquímica, con una disminución del consumo de corticosteroides, llegando en algunos casos a la supresión de éstos en el tratamiento.

El tratamiento con IgIV podría ser una alternativa al tratamiento convencional cuando fallen los corticosteroides o cuando no puedan utilizarse debido a sus efectos secundarios.

Polimiositis

La mayoría de los autores consultados recomiendan las IgIV como tratamiento de segunda línea cuando

existe alguna contraindicación a los corticoides y en los ancianos para evitar los efectos adversos de los mismos, ya que permiten reducir la dosis de esteroides y de inmunosupresores (4, 139, 140, 147). La dosis de IgIV más usual es de 1 g/kg/día durante dos días consecutivos cada cuatro semanas durante un período de cuatro meses (140). No se aconseja el uso rutinario de IgIV para el tratamiento de la polimiositis, sino sólo en aquellos pacientes que presenten un cuadro agudo resistente a otros tratamientos o intolerantes a los mismos.

Trasplante de órganos sólidos: donante- receptor+

La incidencia de infecciones por **Citomegalovirus** (CMV) en el trasplante de órganos sólidos depende de varios factores, entre ellos del tipo de trasplante, del régimen inmunosupresor y del estado serológico para CMV tanto de los donantes (D) como de los receptores (R) (148, 149). En los artículos revisados sobre el uso de inmunoglobulinas intravenosas en profilaxis de enfermedad por CMV en trasplante de órganos sólidos no es frecuente hallar el referido *status* serológico. Sólo en uno de ellos se señala la condición de D-R+ con resultados concretos (150), mientras en el resto no se encuentra especificado (151-155).

De estos artículos algunos son análisis retrospectivos no significativos (150, 155), si bien otros son estudios aleatorios, controlados y prospectivos, aunque con resul-

Tabla 3. Categoría I: indicaciones autorizadas en España por la DGFPS

Indicaciones	Dosis
Tratamiento de reposición en agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas y otros síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como inmunodeficiencia común variable, síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia severa combinada	200-400 mg/kg/cuatro semanas.
Hipogammaglobulinemia secundaria en pacientes con leucemia linfocítica crónica con infecciones bacterianas recurrentes	250-400 mg/kg/cada tres-cuatro semanas.
Hipogammaglobulinemia secundaria en pacientes con mieloma múltiple con infecciones bacterianas recurrentes	400 mg/kg/cuatro semanas.
Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática cuando se necesita aumentar rápidamente la cifra de plaquetas para controlar las pérdidas hemáticas o permitir que un paciente sea sometido a cirugía	400 mg/kg/día x cinco días o 1 g/kg/día x dos días.
SIDA en pacientes pediátricos con infecciones bacterianas de repetición	400 mg/kg/cuatro semanas.
Enfermedad de Kawasaki	400 mg/kg/día x cuatro días o 2 g/kg en dosis única.
Profilaxis de infecciones y de la enfermedad de injerto contra huésped tras el trasplante de médula ósea	500-1.000 mg/kg cada una-dos semanas desde semana -1 hasta 100-120 días post-TMO.
Tratamiento prenatal y postnatal de la enfermedad hemolítica del recién nacido (incompatibilidad al factor Rh)	Madre: 1 g/kg/d semanal. Niño: 1 dosis 500 mg/kg.
Síndrome de Guillain-Barré	400 mg/kg/día x cinco días.

tados contradictorios; en dos de ellos (151, 152) no se encuentran beneficios en el uso de IgIV y uno sí lo aprecia (154). El contraste entre estos resultados puede atribuirse a las diferencias de diseño, de duración de los tratamientos y de la selección en las poblaciones de pacientes. Teniendo en cuenta que la administración de ganciclovir ha mostrado ser efectiva en la prevención de enfermedad por CMV en trasplante de órganos sólidos, y considerando el pequeño número de artículos, así como la heterogeneidad de los mismos, es patente la necesidad de más estudios para recomendar el uso de IgIV con esta finalidad.

Epilepsia intratable

No hay acuerdo en definir cuántos fármacos antiépilépticos son necesarios para decir que la epilepsia de un niño pueda ser considerada completamente intratable (en ausencia de una evidencia firme se postula como intratable el fallo terapéutico tras la administración de tres fármacos a la dosis máxima tolerada). Por otro lado, los estudios a largo plazo demuestran que con el paso del tiempo, presumiblemente acompañado de madu-

ración cerebral, remitirán las convulsiones de muchos niños con epilepsia intratable (156).

En la literatura revisada existen estudios realizados con niños epilépticos refractarios al tratamiento farmacológico y diagnosticados de displasias focales corticales, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Rasmussen's, síndrome de Lennox-Gastaud, ausencias atípicas, epilepsias focales, así como otras sin especificar. Estos trabajos describen la eficacia de las gammaglobulinas basándose en ensayos no controlados (157, 158) o en publicaciones anecdóticas con muy pocos pacientes (159, 160). Se detecta en ellos heterogeneidad en dosis, edad, frecuencia de administraciones y duración de la terapia. Estas variaciones se detectan también en los artículos de revisión que se han encontrado sobre el uso de inmunoglobulinas intravenosas en epilepsias intratables (4, 161-163).

Síndrome de vasculitis sistémica

La vasculitis es un proceso clinicopatológico que se caracteriza por inflamación y necrosis de los vasos san-

Tabla 4. Categoría II: indicaciones no autorizadas en España por la DGFPS pero avalados científicamente en determinadas situaciones clínicas

Indicaciones	Dosis
Episodio de descompensación grave de <i>Myastenia gravis</i> cuando el tratamiento habitual está contraindicado, no se tolera o no se obtenido respuesta al mismo	400 mg/kg/día × cinco días.
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	400 mg/kg/día × cinco días.
Profilaxis de las infecciones en neonatos de menos de 1.500 mg de peso al nacer	No establecida.
Anemia hemolítica autoinmune cuando el tratamiento habitual está contraindicado, no se tolera o no se ha obtenido respuesta al mismo	Variable.
Neutropenias inmunes cuando el tratamiento habitual está contraindicado, no se tolera o no se ha obtenido respuesta al mismo	Variable.
Trombocitopenia neonatal aloinmune grave cuando el tratamiento habitual está contraindicado, no se tolera o no se ha obtenido respuesta al mismo	Variable.
Aplasia pura de células rojas con infección confirmada por <i>Parvovirus B19</i> y anemia severa ..	Variable.
Trombocitopenia refractaria a transfusiones sanguíneas de base inmunitaria cuando el tratamiento habitual está contraindicado, no se tolera o no se ha obtenido respuesta al mismo..	Variable.
Púrpura postransfusional grave	400 mg/kg/día × cinco días.
Dermatomiositis cuando el tratamiento habitual está contraindicado, no se tolera o no se ha obtenido respuesta al mismo	1-2 g/kg/día × dos días/mes durante seis meses.
Polimiositis en enfermedad aguda resistente o cuando el tratamiento habitual está contraindicado	1-2 g/kg/día × dos días/mes durante cuatro meses.
Trasplante de órganos sólidos donante -, receptor +	Variable.
Epilepsia intratable en pediatría	Variable.
Síndrome de vasculitis sistémica cuando el tratamiento habitual está contraindicado, no se tolera o no se ha obtenido respuesta al mismo	400 mg/kg/día × cinco días.
Síndrome de lupus eritematoso cuando el tratamiento habitual está contraindicado, no se tolera o no se ha obtenido respuesta al mismo	400 mg/kg/día × cinco días.

guíneos. Como consecuencia de la inflamación puede debilitarse la pared del vaso y causar aneurismas y ruptura de la misma (164). Una vez confirmado el diagnóstico el tratamiento se basa en administrar corticoides y/o fármacos citotóxicos.

En la literatura revisada solamente se han encontrado artículos en los que se describe la eficacia del tratamiento con IgIV en ciertos síndromes de vasculitis sistémicos tales como en poliarteritis nodosa (165-167), en anginitis primaria (166) y en síndrome de Wegener (165), pero todos son publicaciones de casos clínicos. A la misma conclusión llegan Ratko et al en su trabajo de revisión (4) de usos no aprobados de las IgIV. La carencia de ensayos clínicos controlados determina la imposibilidad de recomendar el uso rutinario de IgIV en el síndrome de vasculitis sistémica (excepto en el síndrome de Kawasaki), salvo cuando ésta evoluciona a enfermedad activa y grave, y cuando exista contraindicación de empleo o resistencia a otros tratamientos.

Síndrome de lupus eritematoso

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica para la que hasta el momento no se conoce tratamiento curativo. La administración de fármacos pretende controlar las exacerbaciones agudas o graves de la enfermedad; se emplean para ello AINEs, corticosteroides y agentes citotóxicos (168). Se han estudiado las inmunoglobulinas intravenosas como tratamiento del LES, si bien las publicaciones disponibles consisten en estudios que incluyen un pequeño número de pacientes (169, 170) o casos aislados (171, 172) que refieren la posibilidad de utilizarlas en situaciones graves o cuando el tratamiento convencional sea insatisfactorio o esté contraindicado.

Se han localizado estudios en los que se administran inmunoglobulinas intravenosas asociadas a otros tratamientos, pero las conclusiones no definen resultados firmes (173) o bien las IgIV se utilizan con finalidades diferentes a la que se considera en este apartado (por ejemplo, para tratar la trombocitopenia asociada a LES); en este último caso se apunta la aparición de cierta mejoría para algunos síntomas de la enfermedad (174-176).

Consecuentemente con lo expuesto, puesto que en la bibliografía revisada no se han encontrado publicaciones sobre ensayos clínicos controlados o que al menos lleguen a resultados concluyentes, no se puede recomendar el empleo rutinario de IgIV en el tratamiento del LES, sino sólo si la enfermedad activa es grave o cuando los otros tratamientos hayan fallado o estén contraindicados (4).

CONCLUSIONES

Las patologías revisadas para las que se acepta el tratamiento con IgIV a altas dosis figuran en la tablas 3 y 4.

Deberá tenerse en cuenta que en las indicaciones incluidas en la categoría II el uso del fármaco está restringido a determinadas situaciones clínicas de esa patología en algunos casos y que como tales indicaciones no están aceptadas por la DGFPS, su empleo debe ser solicitado y tramitado de acuerdo con la normativa existente para medicamentos de uso compasivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montoro JB, Alonso P, Jódar RJ. Inmunoglobulinas de uso intravenoso (IgIV): indicaciones y características técnicas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1997.
2. Buckley RH, Schiff, RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Eng J Med* 1991;325:110-7.
3. Thurmann P, Harder S. Criteria for the appropriate drug utilisation of immunoglobulin. *Pharmacoconomics* 1996;9:417-29.
4. Ratko TA, Burnett DA, Poulke GE, Matuszewski KA, Sacher RA y University Hospital Consortium Expert Panel for Off-label Use of Polyvalent Intravenously Administered Immunoglobulin Preparations. Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. *JAMA* 1995;273:1865-70.
5. Masa C, Negreira S. Indicaciones actuales del tratamiento con gammaglobulinas intravenosas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1994;18:201-6.
6. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. Madrid; 1997.
7. Ministerio de Sanidad y Consumo. Circular 13/1998. Utilización de inmunoglobulinas de administración endovenosa.
8. Buckley, RH. Immunodeficiency diseases. *JAMA* 1987;258:2841-50.
9. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies, parts I and II. *N Engl J Med* 1984;311:235-42,300-10.
10. Anon. Primary immunodeficiency diseases: report of a world health organization scientific group. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;40:161-96.
11. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1:1075-7.
12. Pirofsky B. Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 1984;76:53-60.
13. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984;101:435-9.
14. Dwyer JM. Intravenous therapy with gammaglobulin. *Adv Intern Med* 1987;32:111-36.
15. Schiff RI. Individualizing the dose of intravenous immune serum globulin for therapy of patients with primary humoral immunodeficiency. *Vox Sang* 1985;1:15-24.

16. Shiff RI, Rudd C, Johnson R, et al. Use of new chemically modified intravenous IgG: efficacy and attempts to individualize dosage. *Clin Immunol Immunopathol* 1984;31:13-23.
17. Chapel HM, for the Consensus Panel for the Diagnosis and Management of Primary Antibody Deficiencies. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. *BMJ* 1994;308:581-5.
18. Chapel HM, Bunch C. Mechanisms of infection in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol* 1987;24:291-6.
19. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia: a randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319:902-7.
20. Bunch C. Immunoglobulin replacement in chronic lymphocytic leukaemia. *Nouvelle Review Francaise Hematol* 1988;30:419-22.
21. Dicato M, Chapel H, Gamm H, et al. Use of Intravenous immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. A brief review. *Cancer* 1991;68:1437-9.
22. Cunningham. Establish and new uses of IgIV. *Mt Sinai. J Med* 1992;59:335-40.
23. Gamm H, Huber CH, Chapel H, et al. Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Exp Immunol* 1994;97(Supl 1):17-20.
24. Rozman C, Monsterrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1995;333:1052-7.
25. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IGIV) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81:121-6.
26. Pirofsky B, Kinzey DM. Intravenous immune globulins. A review of their uses in selected immunodeficiency and autoimmune diseases. *Drugs* 1992;43:6-14.
27. Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1991;325:81-6.
28. ASHP Commission on Therapeutics. Summary of the American Society of Hospital Pharmacists therapeutic guidelines for intravenous immune globulin. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:652-4.
29. ASBT consensus symposium. Indications for use of intravenous immunoglobulin. *Med J Australia* 1993;159:204-6.
30. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995;17:75-80.
31. Jurlander J, Hartmann GC, Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur J Haematol* 1994;53:114-8.
32. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK group for immunoglobulin replacement therapy in multiple myeloma. *Lancet* 1994;343:1059-63.
33. Brenner B. Clinical experience with octagam, a solvent detergent virus inactivated intravenous gamma-globulin. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:S115-9.
34. Altintop L, Al Bayrak D. Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1997;56:191-2.
35. Pacetti P, Garau D, Caramatti C, et al. Assessment of the efficacy of a last-generation polyvalent immunoglobulin in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Curr Med Res Opin* 1997;13:517-27.
36. Corrigan JJ. Treatment dilemma in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1997;350:602-3.
37. Proctor SJ, Crossley AP, Calvert JE, Dickinson AM. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1997;350:368.
38. Schneider P, Wehmeier A, Schneider W. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1997;337:1087-8.
39. Krasinski K, Borkowsky W, Bonk S, et al. Bacterial infections in human-immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:323-8.
40. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Study Group. Intravenous immunoglobulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;325:73-80.
41. Kiehl MG, Stoll R, Broder M, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin for the prevention of serious infections in adults with advanced human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1996;156:2545-50.
42. Jablonowski H, Salder O, Willers R, et al. The use of intravenous immunoglobulins in symptomatic HIV infection. Results of a randomized study. *Clin Investig* 1994;72:220-4.
43. Saint-Marc T, Touraine JL, Berra N. Beneficial effects of intravenous immunoglobulins in AIDS (letter). *Lancet* 1992;340:1347.
44. Mofenson LM, Moye JJ. Intravenous immune globulin for the prevention of infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Res* 1993;33(Supl 1):S80-7.
45. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7.
46. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-61.
47. Mobini N, Sarela A, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulins in the therapy of autoimmune and systemic inflammatory disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:119-28.
48. AHSP Commission on Therapeutics. AHSP therapeutic guidelines for intravenous immune globulin. *Clin Pharm* 1992;11:117-36.

49. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93.
50. Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 1993;123:657-9.
51. Wolff SN, Fay JW, Herzig RH, et al. High-dose weekly intravenous immunoglobulin to prevent infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation or severe myelosuppressive therapy. *Ann Intern Med* 1993;118:937-42.
52. Rowe JM, Ciobanu N, Ascensao J, et al. Recommended guideline for the management of autologous and allogenic bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1994;120:143-58.
53. Winston DJ, Ho WG, Lin CH, et al. Intravenous immune globulin for prevention of cytomegalovirus infection and interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1987; 106:12-8.
54. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al. Immunomodulatory and antibacterial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;323:705-12.
55. Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, Champlin RE. Intravenous immunoglobulin and CMV-seronegative blood products for prevention of CMV infection and disease in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:283-8.
56. Zaia JA. Prevention and treatment of cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1993;17(Supl 2):S392-9.
57. Forman SJ, Zaia JA. Treatment and prevention of cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: where do we stand? *Blood* 1994; 83:2392-8.
58. Shannon G, Smaill FM. Use of immune globulin to prevent symptomatic cytomegalovirus disease in transplant recipients. A meta-analysis. *Clin Transplant* 1994;8:10-8.
59. Klaesson S, Ringden O, Markling L. Intravenous Immunoglobulin: immune modulatory effects *in vitro* and clinical effects in allogenic bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27: 3536-7.
60. Sullivan KM. Immunomodulation in allogenic marrow transplantation: use of intravenous immune globulin to suppress acute graft *versus* host disease. *Clin Exp Immunol* 1996;104(Supl 1):43-8.
61. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, et al, and the City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogenic bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1991;324:1011-55.
62. Badas S, Stoukides CA, et al. Guidelines for prophylaxis of cytomegalovirus disease in bone marrow transplant patients. *Ann Pharmacother* 1996;30:1483-6.
63. Siadak MF, Kopecky K, Sullivan KM. Reduction in transplant-related complications in patients given intravenous immune globulin after allogenic marrow transplantation. *Clin Exp Immunol* 1994;97 (Supl 1):53-7.
64. Rübo et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1992;121:93-7.
65. Chitkara U, et al. High-dose intravenous gamma globulin: does it have a role in the treatment of severe erythroblastosis fetalis? *Obstet Gynecol* 1990;76:703-8.
66. Margulies M, et al. High-dose intravenous gamma globulin: does it have a role in the treatment of severe erythroblastosis fetalis? (reply) (letter). *Obstet Gynecol* 1991;77:804-5.
67. Chitkara U, et al. High-dose intravenous gamma globulin: does it have a role in the treatment of severe erythroblastosis fetalis? (reply) (letter). *Obstet Gynecol* 1991;77:805-6.
68. Rübo et al. High-dose intravenous gammaglobulin in rhesus-haemolytic disease (letter). *Lancet* 1991; 337:914.
69. Van der Merche FGA. Intravenous immune globulin in the Guillain-Barré syndrome. *Clin Exp Immunol* 1994;97(Supl 1):43-7.
70. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349:225-30.
71. Anónimo. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. *Ann Neurol* 1994;35:749-52.
72. Ravasio A, et al. High dose intravenous immune globulins and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ital J Neurol Sci* 1995;16:487-92.
73. Urtasun M, López de Munain A, Carrera N, et al. High-dose intravenous immune globulin in the management of severe Guillain-Barré syndrome. *Ann Pharmacother* 1992;26:32-3.
74. Van der Merche FGA, Schmitz PIM, and dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1123-9.
75. Shahar E, Gordon EG, Roifman CM. Benefit of intravenously administered immune serum globulin in patient with Guillain-Barré syndrome. *J Pediatr* 1990;116:141-4.
76. Shahar E, et al. Immune globulins are effective in severe pediatric Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Neurol* 1997;16:32-6.
77. Baskin E, et al. High-dose intravenous immune globulin in the management of severe Guillain-Barré syndrome. *Turk J Pediatr* 1995;38:119-23.
78. McGhee B, Jarjour IT. Single-dose intravenous immune globulin for treatment of Guillain-Barré syndrome. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:97-9.
79. Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997; 41:789-96.
80. Tatay J, Díez-Tejedor E, Frank A, Tejada J, Marro C, Barreiro P. Association of plasmapheresis and high doses of intravenous immunoglobulins in the treatment of myasthenia gravis. *Rev Neurol* 1997; 25:1402-6.

81. Meche FG, Doorn PA. The current place of high-dose immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 1997;20:136-47.
82. Raphael JC, Annane D, Chevret S, Chillet P, Gadjos P. Respective indications of plasma exchange and high-dose immunoglobulins in polyradiculoneuritis and myasthenia gravis. *Presse Med* 1996;25:1516-22.
83. Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP. Myasthenia gravis: immunological mechanisms and immunotherapy. *Ann Neurol* 1995;37(Supl 1):S51-62.
84. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suárez GM, Low PA, Pineda M, Windebank AJ, Karnes JL, O'Brien PC. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838-45.
85. Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997;48:321-8.
86. Choudhary PP, Hughes RAC. Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *Q J Med* 1995;88:493-502.
87. Thonnard JL, Detrembleur C, Van der Bergh PYK. Assessment of hand function in a patient with chronic sensory demyelinating neuropathy. *Neurology* 1997;49:253-7.
88. Backer CJ. New uses of immunoglobulin fortification in preventing infections in newborn infants. *J Clin Immun* 1990;10:47S-55.
89. Hobbs JR, Davis JA. Serum IgG-globulin levels and gestational age in premature babies. *Lancet* 1967;1:757-9.
90. Stiehm RE, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics* 1966;37:715-27.
91. Haque KN, Zaidi MH, Haque SK, Bahakim H, El-Hazmi M, El-Swailem M. Intravenous immunoglobulin for prevention of sepsis in preterm and low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:622-5.
92. Chirico G, Rondini G, Plebani A, et al. Intravenous gammaglobulin therapy for prophylaxis of infection in high-risk neonates. *J Pediatr* 1987;110:432-7.
93. Didato MA, Gioeli R, Priolisi A. The use of intravenous gamma-globulin for prevention of sepsis in preterm infants. *Helv Paediatr Acta* 1988;43:283-94.
94. Stabile A, Sopo SM, Romanelli V, Pastore M, Pesaresi MA. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of neonatal sepsis in premature infants. *Arch Dis Child* 1988;63:441-3.
95. Christensen RD, Hardman T, Thornton J, Hill HR. A randomized, double-blind, placebo-controlled investigation of the safety of intravenous immune globulin administration to preterm neonates. *J Perinatol* 1989;9:126-30.
96. Clapp DW, Kliegman RM, Baley JE, et al. Use of intravenously administered immune globulin to prevent nosocomial sepsis in low birth weight infants: report of a pilot study. *J Pediatr* 1989;115:973-8.
97. Bussel JB. Intravenous gammaglobulin in the prophylaxis of late sepsis in very-low-birth-weight infants: preliminary results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Infect Dis* 1990;12:S457-62.
98. Conway SP, Ng PC, Howel D, Maclain B, Gooi HC. Prophylactic intravenous immunoglobulin in preterm infants: a controlled trial. *Vox Sang* 1990;59:6-11.
99. Magny JF, Bremard-Oury C, Brauit D, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for prevention of infection in high-risk premature infants: report of a multicentre, double-blind study. *Pediatrics* 1991;88:437-43.
100. Ratisawadi V, Srisuwanporn T, Puapondh Y. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for infection in very low birth-weight infants. *J Med Assoc Thai* 1991;74:14-8.
101. Baker CJ, Melish ME, Hall RT, et al. Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates. *N Engl J Med* 1992;327:213-9.
102. Van Overmeire B, Bleyaert S, Van Reempts PJ, Van Acker KJ. The use of intravenously administered immunoglobulins in the prevention of severe infection in very low birth weight neonates. *Biol Neonate* 1993;64:110-5.
103. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994;331:1107-13.
104. Spady DW, Pabst HF, Byrnes P. Intravenous immunoglobulin (IVIG) shortens stay for low birth weight infants. *Pediatr Res* 1994;35:304A (abstract 1811).
105. Weissman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, et al. Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 1994;125:922-30.
106. Adhikari M, Wesley AG, Fourie PB. Intravenous immunoglobulin prophylaxis in neonates on artificial ventilation. *S Afr Med J* 1996;86:542-5.
107. Tanzer F, Yazar N, Hakgudener Y, Kafali G. Intravenous immunoglobulin for sepsis prevention in preterm infants. *Turk J Pediatr* 1997;39:341-5.
108. Salzer HR, Weninger M, Pollak A, Kolmer M. Prophylactic immunoglobulin (IG) treatment in infants less than 30 weeks gestation: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 1991;150:604 (abstract 13).
109. Baley JE, Fanaroff AA. Neonatal infections. Part 2: specific infectious diseases and therapies. En: Sinclair J, Bracken MB, eds. *Effective care of the newborn infant*. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 496-506.
110. Lacy JB, Ohlsson A. Administration of intravenous immunoglobulin for prophylaxis or treatment of infection in preterm infants: meta-analysis. *Arch Dis Child* 1995;72:F151-5.
111. Rinaldi M, Bardelli F, Rampazzo R, Lussuriello P, Messori A. Effectiveness of immunoglobulins for the prevention of systemic infections. A meta-analysis of 8 clinical studies in premature infants. *Clin Drug Invest* 1995;10:328-36.
112. Jenson HB, Pollock BH. Meta-analysis of effectiveness of intravenous immune globulin for prevention

- and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997; 99:101-5.
113. Consensus Working Group. Present and future uses of IVIG: a Canadian multidisciplinary consensus-building initiative. *Can J Allergy Clin Immunol* 1997;2:176-208.
 114. Wolach B. Neonatal sepsis: pathogenesis and supportive therapy. *Semin Perinatol* 1997;21:28-38.
 115. Ohlsson A, Lacy JB. Prophylactic intravenous immunoglobulin (IVIG) in preterm and/or low-birth-weight neonates (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 1998.
 116. Bjornson DC, et al. Immune globulin (drug evaluation). En: Gelman CR, et al, ed. *Drugdex information system*. Vol. 99. Englewood: Micromedex Inc; 1999.
 117. Lachaux A, Bertrand Y, Bouvier R, Dumont C, Pinzaru M, Hermier M. Intravenous immunoglobulin therapy in an infant with autoimmune hemolytic anemia associated with necrotic hepatitis and peliosis. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1966;22:99-102.
 118. Besa EC. Rapid transient reversal of anemia and long-term effects of maintenance intravenous immunoglobulin for autoimmune hemolytic anemia in patients with lymphoproliferative disorders. *Am J Med* 1988;84:691-8.
 119. Richmond GW, Rau I, Korenblitt A. Initial stabilization preceding enhanced hemolysis in autoimmune hemolytic anemia treated with intravenous gammaglobulin. *J Pediatr* 1987;110:917-9.
 120. Leickly FE, Buckley RH. Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia in common variable immunodeficiency with high-dose intravenous gamma globulin. *Am J Med* 1987;82:159-62.
 121. Keller T, McGrath K, Newland A, Gatenby P, Cobcroft R, Gibson J. Indications for use of intravenous immunoglobulin. Recommendations of the Australasian society of blood transfusion consensus symposium. *Med J Aust* 1993;159:204-6.
 122. Kuijpers TW, De Haas M, De Groot CJ, Von dem Borne AEGKr, Weening RS. The use of rh-G-CSF in chronic autoimmune neutropenia: reversal of autoimmune phenomena, a case history. *Br J Haematol* 1996;94:464-9.
 123. Rodwell RL, Gray PH, Taylor KM, Minchinton R. Granulocyte colony stimulating factor treatment for alloimmune neonatal neutropenia. *Arch Dis Child* 1996;75:F57-8.
 124. Matsui K, Ohsaki E, Goto A, Koresawa M, Kigawa H, Shibata Y. Perinatal intracranial hemorrhage due to severe neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura associated with anti-Yukb (HPA-4a) antibodies. *Brain Dev* 1995;17:352-5.
 125. Kornfeld I, Wilson RD, Ballem P, Wittmann BK, Farquharson DF. Antenatal invasive and noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. *Fetal Diagn Ther* 1996;11:210-7.
 126. Orbach H, Ben-Yehuda A, Ben-Yehuda D, Manor D, Rubinow A, Naparstek Y. Successful treatment of pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus with erythropoietin. *J Rheumatol* 1995; 22:2166-9.
 127. Roychowdhury DF, Linker CA. Pure red cell aplasia complicating an ABO-compatible allogeneic bone marrow transplantation, treated successfully with antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:471-2.
 128. Ramratnam B, Gollerkeri A, Schiffman FJ, Rintels P, Flanigan TP. Management of persistent B19 parvovirus infection in AIDS. *British Journal of Haematology* 1995;91:90-2.
 129. Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, Abkowitz JL. The pathophysiology of pure red cell aplasia: implications for therapy. *Blood* 1996;87:4831-8.
 130. Kwong YL, Wong KF, Liang RH, Chu YC, Chan LC, Chan TK. Pure red cell aplasia: clinical features and treatment results in 16 cases. *Ann Hematol* 1996; 72:137-40.
 131. Zeigler ZR., Shaddock R., Rosenfeld C, Mangan K, Winkelstein A, et al. High-dose intravenous gamma globulin improves responses to single-donors platelets in patient refractory to platelet transfusion. *Blood* 1987;70:1433-6.
 132. Becton D, Kinney T, Chaffee E, Kurtzberg J, Friedman H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin for severe platelet alloimmunization. *Pediatrics* 1984;74:1120-2.
 133. Roy V, Verfaillie CM. Refractory thrombocytopenia due to anti-PLA1 antibodies following autologous peripheral blood stem cell transplantation: case reports and review of literature. *Bone Marrow Transplant* 1995;17:115-7.
 134. Shiffer C, Hooge D, Aisner J, Dotcher J, Lee E, Papenberg D. High-dose intravenous gammaglobulin in alloimmunized platelet transfusion recipients. *Blood* 1984;64:937-40.
 135. Knupp C, Chamberlain JK, Raab SO. High-dose intravenous gammaglobulin in alloimmunized platelet transfusion recipients. *Blood* 1985;65:776.
 136. Muñoz-Díaz E, Sandoval V, De la Calle O, Cecchini C, Gil S, Puig L, Madoz P. Posttransfusion purpura. Description of 2 cases diagnosed at the same hospital in a 6-month period. *Sangre (Barc)* 1996; 41:59-64.
 137. Dalakas MC et al. A controlled trial of high dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329: 1993-2000.
 138. Barron KS, Sher MR, Silverman ED. Intravenous immunoglobulin therapy: magic or back magic? *J Rheumatol* 1992;19(Supl):94-7.
 139. Cherin P, Herson S, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Coutellier A, Ziza JM, Godeau P. Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. *Am J Med* 1991;91: 162-8.
 140. Cherin P, Piette JC, Wechsler B, Bletry O, Ziza JM, Laraki R, Godeau P, Herson S. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 1 adult patients. *J Rheumatol* 1994;21:1092-7.
 141. Collet E, et al. Juvenile dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. *Br J Dermatol* 1994;130: 231-4.

142. Lang BA, Laxer RM, Murphy G, Silverman ED, Roifman CM. Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. *Am J Med* 1991;91:169-72.
143. Roifman CH. Use of intravenous immunoglobulin in therapy of children with rheumatological diseases. *J Clin Immunol* 1995;15:42s-51.
144. Saadeh C, Bridges W, Burwick F. Dermatomyositis: remission induced with combined oral cyclosporine and high dose intravenous immune globulin. *South Med J* 1995;88:866-70.
145. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin juvenil dermatomyositis: four year review of nine cases. *Arch Dis Child* 1995;72:25-8.
146. Schmidt K, Westenberger-Treumann M, Stadler R. High dose intravenous immune globulin therapy in juvenile dermatomyositis. *Hautarzt* 1994;45:854-7.
147. Roifman CM, Schaffer FM, Wachsmuth SE, Murphy G, Gelfand EW. Reversal of chronic polymyositis following intravenous immune serum globulin therapy. *JAMA* 1987;258:5135.
148. Conti DJ, Freed BM, Gruber SA, Lempert N. Prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Arch Surg* 1994;129:443-7.
149. Glowacki S, Smaill F. Use of immune globulin to prevent symptomatic cytomegalovirus disease in transplant recipients-a meta-analysis. *Clin Transplant* 1994;8:10-8.
150. Valenza M, Czer L, Pan S, Aleksic Y, Freimark D, et al. Combined antiviral and immunoglobulin therapy as prophylaxis against cytomegalovirus infection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:659-65.
151. Kasiske BL, Heim-Duthoy KL, Tortorice KL, Ney AL, Odland, Rao KV. Polyvalent immune globulin and cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Arch Intern Med* 1989;149:2733-6.
152. Peraldi MN, Akposso K, Haymann JP, Flaraut A, Marlin C, et al. Long-term benefit of intravenous immunoglobulins in cadaveric kidney retransplantation. *Transplantation* 1996;62:1670-3.
153. Winston D. Prevention of cytomegalovirus disease in transplant recipients. *Lancet* 1995;346:1380.
154. Steinmuller D, Novick AC, Strem S, Graneto D, Swift C. Intravenous immunoglobulin infusions for the prophylaxis of secondary cytomegalovirus infection. *Transplantation* 1990;49:68-70.
155. Strata R, Taylor R, Binon S, Lowell J, Catral M, et al. Viral prophylaxis in combined pancreas-kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;57:506-12.
156. Camfield P, Camfield C. Antiepileptic drug therapy. When is epilepsy truly intractable? *Epilepsia* 1996;37(Supl 1):S60-5.
157. Schwartz SA, Gordon K, Johnston MV, Goldstein GW. Use of intravenous immune globulin in the treatment of seizure disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:603-7.
158. Hart YM, Cortez F, Andermann P, Fish DR, Dulac O, Silver K, Fejerman N, Cross H. Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology* 1994;44:1030-6.
159. Fayad M, Choueiri R, Mikati M. Landau-Kleffner syndrome: consistent response to repeated intravenous gammaglobulin doses: a case report. *Epilepsia* 1997;38:489-94.
160. Sgully, MD, Mark E. Case records of de Massachusetts senenal Hospital. *N Engl J Med* 1996;334:229-37.
161. Intravenous immunoglobulin. Prevencion y treatment of disease. NIH Consensus Conference. *JAMA* 1990;264:422.
162. Aseuri N, Stafstrom C, Holmes G. Alternative epilepsy therapies: the ketogenic diet, immunoglobulins and steroids. *Epilepsia* 1996;37(Supl 1):S81-95.
163. Marinos C, Dalakas MD. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Int Med* 1997;126:721-30.
164. Fauci AS. Síndromes de vasculitis. En: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martín JB, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 13.^a ed. México: Interamericana Mc-Graw Hill; 1994. p. 1922-32.
165. Finkel TH, Torok TJ, Ferguson PJ, Durigon EL, Sherif RZ, Laung DM, et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet* 1994;343:1255-8.
166. Boman S, Ballen JL, Seggev JS. Dramatic responses to intravenous immunoglobulin in vasculitis. *J Int Med* 1995;238:375-7.
167. Walter GD. Responses to pooled gamma globulin therapy in a child with polyarteritis nodosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:543-4.
168. Intravenous immune globulin for inducing remissions in systemic lupus erythematosus. *Ann Pharmacother* 1997;31:242-4.
169. Schroeder J, Zeuner R, Euler H, Löffler H. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol* 1996;23:71-5.
170. Francioni C, Galeazzi M, Fiovanti A, Gelli R, Megale F, Marcolongo R. Long term I.V. Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:163-8.
171. Winder A, Molad Y, Ossfeld I, Kenet G, Pinkhas J, Sidi Y. Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose intravenous immunoglobulin: report 2 cases. *J Rheumatol* 1993;20:495-8.
172. Puddu P, De Pita O. Intravenous immunoglobulin therapy: modification of immunofluorescence pattern in the skin of six patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;4:704-8.
173. Ling-Yoeu Y, Wei-Peng C, Ching-Yuang L. Lupus nephritis in children. A review of 167 patients. *Pediatrics* 1994;94:335-40.
174. Silverman E. What's new in the treatment of pediatric SLE. *J Rheumatol* 1996;23:1657-60.
175. EK LI, CY LI. SLE-associated thrombocytopenia in pregnancy: successful outcome with combined IgG infusion and platelet transfusion. *Br J Clin Pract* 1993;47:338-9.
176. Chetrit E. Clinical problem solving: lucky lady. *N Engl J Med* 1993;328:636-9.