

Inmunoglobulinas intravenosas en pediatría

M. I. PANADERO ESTEBAN, J. CARCELÉN ANDRÉS, E. URBIETA SANZ¹, M. C. VIÑUALES ARMENGOL², A. IDOPE TOMÁS¹

Servicio de Farmacia. Hospital Montepríncipe. ¹Hospital Universitario Miguel Servet. ²Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Resumen

El uso de inmunoglobulinas intravenosas sigue siendo controvertido tras su aparición en la terapéutica en la década de los ochenta. Su mecanismo de acción aún no explicado en ciertas patologías, su aplicación en nuevas indicaciones y su impacto económico, las hace objeto de numerosos estudios y protocolos de utilización.

La administración de inmunoglobulinas intravenosas como terapia de sustitución se aplica en el tratamiento de inmunodeficiencias primarias y secundarias. Por otra parte tienen un efecto inmunomodulador que es la base para su utilización en un amplio abanico de enfermedades autoinmunes y procesos inflamatorios, si bien no siempre se emplean para las indicaciones autorizadas.

En este trabajo se realiza una revisión del uso de las inmunoglobulinas intravenosas en la población pediátrica, distinguiendo en una primera parte las indicaciones autorizadas por el Ministerio de Sanidad y a continuación las indicaciones no autorizadas pero descritas en la literatura científica.

Palabras clave: Pediatría. Inmunoglobulina intravenosa. Gammaglobulina intravenosa. Inmunoglobulina humana. Gammaglobulina humana.

Summary

The use of intravenous immunoglobulins remains controversial after their introduction in therapeutics during the 80's. Their mechanism of action remains unexplained for certain pathologies, but their application to new indications and their economical impact makes them a target of many studies and protocols of use.

Recibido: 22-05-2002
Aceptado: 19-03-2003

Correspondencia: J. Carcelén Andrés. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza.

Intravenous immunoglobulins are administered as substitution therapy in primary and secondary immunodeficiencies. On the other hand, their immunomodulating effect is the basis of their use on a great variety of autoimmune diseases and inflammatory processes, although not always following the authorised indications.

This study reviews the use of intravenous immunoglobulins in pediatric population, making the distinction between the indications authorised by the regulatory authorities, and those non-authorised but supported by scientific publications.

Key words: Pediatrics. Immunoglobulins. Intravenous immunoglobulin. Intravenous gammaglobulin. Human immunoglobulin. Human gammaglobulin.

INTRODUCCIÓN

En este recién estrenado siglo XXI, cuando la información científica martillea con nuevos anticuerpos monoclonales y la investigación está encaminada en busca de la terapia génica para tratar enfermedades concretas, se ha decidido hacer una revisión de un medicamento que, sin embargo, va a basar en la inespecificidad su aplicación en enfermedades muy dispares entre sí.

Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) se vienen empleando en terapéutica desde principios de los años 80. Se han utilizado como tratamiento de sustitución en las inmunodeficiencias primarias y secundarias, así como agente inmunomodulador en ciertos trastornos autoinmunes e inflamatorios. El mecanismo de acción de las IGIV es complejo y no bien conocido para algunas enfermedades (1).

Con las IGIV, al igual que ocurre con la inmensa mayoría de medicamentos, los ensayos clínicos y estudios realizados en niños son muy escasos. Este trabajo se ha centrado en un grupo de edad que abarca desde el neo-

nato hasta el adolescente, revisando la aplicación terapéutica de los preparados de IGIVs exclusivamente en la población pediátrica.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es hacer una revisión del empleo terapéutico de las IGIV en la población pediátrica (teniendo en cuenta tanto las indicaciones aprobadas por el Ministerio de Sanidad como las no autorizadas, pero descritas en la literatura científica).

MATERIAL Y MÉTODO

Para la realización de este trabajo se ha utilizado la bibliografía referenciada en las bases de datos de Index Medicus, Medline y Excerpta Médica, utilizando las lenguas inglesa, francesa y española, así como las revistas de divulgación nacional, formularios, libros de monografías, farmacopeas, catálogos, obras de medicina interna, fichas técnicas e informes de los distintos preparados registrados en España y las indicaciones autorizadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

El trabajo se estructura en tres partes:

- Breve descripción de los preparados de IGIV.
- Revisión de las patologías en las que está autorizada la utilización de IGIV en España y que están vinculados principalmente a la población pediátrica.
- Utilización de las IGIV en indicaciones no autorizadas en España en pacientes pediátricos.

PREPARADOS DE IGIV

Inmunoglobulinas humanas (2,3)

Las inmunoglobulinas son proteínas sintetizadas por las células plasmáticas (células B) de nuestro organismo que actúan en la respuesta inmune humoral. Están constituidas por cuatro cadenas polipeptídicas, dos pesadas y dos ligeras, unidas por puentes disulfuro. En un extremo de cada una de las cadenas pesadas y ligeras de cada inmunoglobulina se encuentra la región variable que determina la especificidad y se va a unir al antígeno. El resto de la molécula se denomina región constante.

Existen cinco tipos de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD y IgE. Las IgG son las más importantes en la inmunidad humoral, representan el 70-80% de las inmunoglobulinas del suero y tienen una semivida elevada (entre 21-23 días).

El catabolismo de las inmunoglobulinas tiene lugar principalmente en el interior de los granulocitos, en las células del sistema reticuloendotelial y en el tracto gastrointestinal, aunque también se eliminan pequeñas cantidades por vía renal.

Proceso de fabricación de las IGIV (4-7)

Los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud para los preparados de IGIV son:

—Cada lote debe proceder del plasma de más de 1.000 donantes.

—Deben estar libres de activador de prekalicreína, quininas, plasmina y conservantes.

—Contener al menos un 90% de IgG intacta, con subclases de IgG en las proporciones normales y con los mínimos agregados posibles. La IgG debe mantener toda su actividad biológica.

—Estar libres de agentes infecciosos u otros posibles contaminantes.

Las IGIV son extraídas de plasma humano mediante el método de fraccionamiento de Cohn o alguna modificación de éste. El mayor constituyente de la fracción II de Cohn es IgG, aproximadamente un 95%.

Las IgG tienden a agregarse formando complejos de elevado peso molecular responsables de las reacciones adversas de las IGIV. Para eliminar dichos complejos se aplica un proceso de purificación mediante métodos enzimáticos, químicos o no desnaturizantes (diafiltración, precipitación con polietilenglicol, cromatografía de intercambio iónico).

La selección de donantes y el *screening* de marcadores víricos (AgHBs, anti-VHC, anti-VIH1 y anti-VIH2) minimizan la carga viral que entra en el proceso de fabricación. En dicho proceso se incluye una etapa de inactivación vírica. En los preparados comerciales de IGIV se utilizan distintos métodos de inactivación: pasteurización, métodos enzimáticos, adición de solvente/detergente.

A pesar de las diferencias entre unos preparados y otros, las IGIV se pueden considerar equivalentes desde el punto de vista terapéutico.

Reacciones adversas (5,6)

Las reacciones adversas se pueden agrupar en:

—Reacciones no anafilácticas: suelen aparecer a los 30 minutos de haber comenzado la infusión. Se observan fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, fatiga, náuseas, vómitos, etc. Se pueden prevenir disminuyendo la velocidad de infusión y con premedicación con ácido acetilsalicílico.

—Reacciones anafilácticas: son menos frecuentes. Se han descrito en pacientes con déficit selectivo de IgA o inmunodeficiencia común variable que tienen anticuerpos contra la IgA tras el tratamiento con IGIV. Los síntomas incluyen disnea, cianosis, ansiedad, vómitos, hipotensión, pérdida de conciencia y, en algunos casos, muerte. La administración de inmunoglobulinas debe interrumpirse y hay que tratar el cuadro anafiláctico.

Velocidad de infusión (6)

Flebogamma® (solución inyectable al 5%: 500 mg, 2,5 g, 5 y 10 g): en la primera dosis, o tras dos meses sin tratamien-

to con IGIV se recomienda administrar a una velocidad de 0,01-0,02 ml/kg/minuto durante la primera media hora. Si el paciente no experimenta ningún malestar, puede aumentarse la velocidad de infusión a 0,04 ml/kg/minuto. En el caso de que aparezcan efectos adversos deberá reducirse la velocidad de infusión o interrumpirse hasta que disminuyan los síntomas. La infusión puede reanudarse a la velocidad tolerada por el paciente. La ficha técnica no especifica excepciones en la población pediátrica.

Endobulin® (solución inyectable al 5%: 500 mg, 2,5 g, 5 y 10 g): la velocidad de infusión debe ser de 25 mg/kg de peso corporal/hora durante los primeros 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 400 mg/kg de peso corporal/hora para el resto de la infusión. La velocidad máxima en niños se encontrará entre 135-810 mg/kg/hora.

Gammagard® (solución inyectable al 5%: 500 mg, 2,5 g, 5 y 10 g): se recomienda un ritmo inicial de 0,5 mL/kg/hora. Si este ritmo es bien tolerado por el paciente, puede aumentarse gradualmente hasta 4 mL/kg/hora.

INDICACIONES AUTORIZADAS (8,9)

Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades que presentan una alteración en el desarrollo y maduración del sistema inmunológico. En su mayor parte son de carácter hereditario y se caracterizan clínicamente por la gran susceptibilidad a las infecciones de los niños afectados (4).

Las inmunodeficiencias primarias se clasifican en cuatro grupos en función del componente del sistema inmunitario deficiente:

- Deficiencia de células B (inmunidad mediada por anticuerpos).
- Deficiencia de células T (inmunidad celular).
- Deficiencias fagocíticas.
- Deficiencias del complemento (10).

El descubrimiento de la agammaglobulinemia ligada al sexo por Bruton en 1952, planteó la necesidad del uso sustitutivo de anticuerpos para prevenir las infecciones bacterianas repetidas y graves que padecían estos niños. La eficacia de este tipo de tratamiento se puso de manifiesto desde el principio, con el uso de inmunoglobulinas intramusculares, pero hasta 1981 no comienza el empleo terapéutico de IGIV (4).

Diferentes estudios muestran una reducción significativa en el número de infecciones en aquellos pacientes hipó agammaglobulinémicos tratados con IGIV (11-14).

Dentro de las inmunodeficiencias primarias, las IGIV están indicadas fundamentalmente en:

- Deficiencias de linfocitos B (excepto en el déficit selectivo de IgA, en que está contraindicada la administración de IGIV) (4,5):

- Síndrome de Bruton.
- Déficit de anticuerpos con niveles de Ig normales o casi normales.
- Inmunodeficiencia común variable.
- Síndrome de hiper-IgM.
- Deficiencias combinadas de células B y T:
 - Ataxia-telangelectasia.
 - Síndrome de Wiskott-Aldrich.

La mayoría de los pacientes con deficiencia de anticuerpos tienen unos niveles de IgG inferiores a 200 mg/dL, por lo que debe iniciarse el tratamiento con una dosis de 400 mg/kg de IGIVs, repitiendo la dosis a los 3 ó 7 días, para seguir a continuación con la administración de dosis de 400-500 mg/kg cada 28 días (4).

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad caracterizada por la presentación, habitualmente aguda, de un síndrome purpúrico debido a trombocitopenia periférica en niños que carecen de antecedentes u otra patología que explique dicha citopenia.

La incidencia anual es de 1/10.000 niños, con un pico entre los 2 y 4 años, y sin diferencias entre ambos sexos.

La exploración física es normal a excepción de la sintomatología hemorrágica que puede incluir, además de la púrpura cutáneo-mucosa, epistaxis, gingivorragias, menorragias, hemorragias del tracto gastrointestinal, del tracto urinario y más raramente hemorragia intracraneal.

La teoría patogénica más aceptada en la actualidad es la destrucción de las plaquetas por un mecanismo autoinmune. Existe una producción de anticuerpos, fundamentalmente de clase IgG, dirigidos frente a algunas glicoproteínas de la membrana plaquetaria o una reacción Ag-Ac con depósito sobre la membrana plaquetar; las células del sistema mononuclear fagocítico a través de los receptores para la fracción Fc captan las plaquetas y las destruyen.

El recuento plaquetario se normaliza en el 80-90% de los niños durante los seis primeros meses de evolución, posteriormente existe tal posibilidad pero es más rara.

Convencionalmente se ha considerado como PTI aguda aquella que se cura en un periodo inferior a seis meses y como PTI crónica a la de duración superior.

La mortalidad es inferior al 1% y está ligada en la mayoría de casos a la complicación más grave, que es la hemorragia intracraneal. El tratamiento está dirigido a procurar un ascenso del recuento plaquetario hasta su normalización o por lo menos a valores que eviten complicaciones hemorrágicas potencialmente letales o generadoras de secuelas graves (15).

El tratamiento terapéutico de la PTI implica la utilización de corticoides, IGIV y agentes inmunosupresores.

El mecanismo por el que las IGIV aumentan el número de plaquetas no ha sido completamente esclarecido. Pare-

ce ser que las IGIV saturan los receptores-Fc de los componentes del sistema reticulo-endotelial. Este bloqueo de receptores puede ser el resultado del aumento de competitividad por dicho receptor-Fc debido al incremento de concentración sérica de IgG. Otros mecanismos o procesos que pueden estar implicados son la afinidad alterada de las IgG por el receptor-Fc y la supresión de la producción de anticuerpos antiplaquetas (16).

Según el protocolo de estudio y tratamiento de la PTI de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica, las dosis de IGIV recomendadas son:

—PTI aguda. En pacientes con recuento inferior a 20.000 plaquetas/mm³ y con sagrado activo de mucosas: se propone administrar una dosis única de 800 mg/kg.

—PTI crónica. En pacientes con recuento inferior a 20.000 plaquetas se propone un programa de seis meses de tratamiento con IGIV, a la dosis de 800 mg/kg cada 2-4 semanas, para mantener niveles mínimos de 20.000 plaquetas.

De acuerdo con la información técnica de los distintos preparados comercializados en España, otras pautas recomendadas en el tratamiento de la PTI son de 400 mg/kg durante 3-7 días o 1g/kg durante 2 días (3,17,18).

SIDA INFANTIL

La administración de IGIV está indicada en aquellos niños diagnosticados de SIDA que presenten infecciones bacterianas recidivantes. La utilización de IGIV en la profilaxis de las infecciones bacterianas se ha mostrado especialmente eficaz en aquellos niños menos inmunodeprimidos (CD4 > 200/mL) (19). Un ensayo clínico demostró que las IGIV son también útiles en los niños con infección por VIH con recuentos de linfocitos T4 inferiores a 200/mL, frente a placebo, cuando éstos no recibían profilaxis para neumonía por *Pneumocystis carinii* con cotrimoxazol (20).

Las IGIV son efectivas en la profilaxis de las infecciones bacterianas e incluso virales (sarampión, varicela-zóster y citomegalovirus) de los niños con infección por VIH.

Las dosis recomendadas oscilan entre 250-500 mg/kg a intervalos de 3-4 semanas. Se aconseja administrar dosis bajas al principio del tratamiento, aumentando progresivamente hasta alcanzar la dosis deseada con el fin de evitar las reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones, aparentemente de hipersensibilidad, se asocian más a la velocidad de infusión de las IgG que a un efecto directo de las mismas. Se desconoce el mecanismo por el cual actúan las IGIV en estos pacientes que, paradójicamente, presentan en su mayoría hipergammaglobulinemia (21).

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Se trata de una enfermedad febril aguda autolimitante de etiología desconocida, que afecta principalmente a

niños (lactantes y menores de 5 años) (22). Se manifiesta con fiebre, conjuntivitis bilateral, linfadenopatía cervical, cambios en la mucosa oral, *rash* eritematoso y erupción polimorfa. La característica anatomopatológica más importante es la vasculitis de las arterias pequeñas y medianas de todo el organismo, pero especialmente de las arterias coronarias. Son frecuentes las complicaciones en los pacientes sin tratar, incluyendo aneurisma de las arterias coronarias, miocarditis, infarto de miocardio, artritis y meningitis (23).

La mayoría de la morbilidad/mortalidad asociada a esta enfermedad es atribuible al desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias. El tratamiento durante la fase aguda con IGIV y ácido acetilsalicílico presenta una significativa reducción en las complicaciones coronarias (24).

Las dosis recomendadas de IGIV son de 400 mg/kg/día durante cuatro días o 2 g/kg como dosis única. El tratamiento debe ser instaurado dentro de los diez días posteriores al diagnóstico de la enfermedad (25,26).

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Las IGIV se utilizan en pacientes mayores de 20 años sometidos a trasplante de médula ósea para disminuir el riesgo de septicemia y otras infecciones, de neumonía intersticial de etiología infecciosa o desconocida y en la enfermedad de injerto contra huésped en la que actúa como agente inmunomodulador. En un estudio controlado en adultos sometidos a trasplante de médula ósea alogénico con y sin profilaxis por IGIV, hubo una disminución clínicamente importante en la incidencia de la enfermedad de injerto contra huésped aguda, de neumonía intersticial asociada y de septicemia en los pacientes que recibieron IGIV durante los 100 días posteriores al trasplante. Sin embargo, este efecto no ha quedado demostrado en pacientes menores de 20 años (16).

ANEMIA HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO. INCOMPATIBILIDAD Rh

Es una enfermedad hemolítica, frecuentemente grave, que puede ocasionar eritroblastosis fetal. Está ligada a la incompatibilidad antigénica Rh. La incompatibilidad Rh aparece cuando una mujer Rh-negativa está embarazada de un feto Rh-positivo. La isoimmunización de la madre aparece después de que algunos hematíes fetales incompatibles atraviesan la placenta e inducen una respuesta inmunológica de anticuerpos maternos que, posteriormente, atraviesan la placenta pasando al feto y provocan una hemólisis.

La primera inmunización puede aparecer por un aborto o un embarazo con feto Rh-positivo. La gravedad de la isoimmunización aumenta en los embarazos siguientes y cada uno de los posteriores recién nacidos tiene más posibilidades de ser afectado. La inmunización Rh puede pre-

venirse habitualmente mediante la administración correcta de inmunoglobulina anti-Rh a la mujer Rh-negativa inmediatamente después del parto o un aborto (27).

El tratamiento de elección en el neonato es la plasmaféresis y la fotoexposición. En caso de eritroblastosis fetal grave estarían indicadas las transfusiones intravasculares intrauterinas periódicas (28). Las IGIV se utilizan solas o combinadas con los tratamientos anteriores en casos refractarios (29,30).

En cuanto a la posología de las IGIV, se recomienda la administración a la madre una dosis de 1 g/kg una vez por semana al detectarse la eritroblastosis fetal grave. El niño debe recibir una dosis simple de 500 mg/kg en infusión de aproximadamente dos horas, interrumpiéndose la administración tan pronto como desaparezca la incompatibilidad al Rh (7).

Las opiniones referidas al empleo de IGIV en esta patología son controvertidas. En el trabajo de Ratko y cols. (23) se afirma que no existe evidencia para utilizar las IGIVs a altas dosis en la enfermedad hemolítica del recién nacido. Omeñaca (31) señala que la combinación de plasmaféresis y administración de IGIV da buenos resultados, pasando de formas graves o muy graves a leves o moderadas. Por otra parte, en el Formulario Nacional Americano no se contempla el uso de las IGIV en esta enfermedad (16).

Son necesarios más estudios para esclarecer si es adecuado o no el tratamiento con IGIV de la madre y el neonato en la enfermedad hemolítica del recién nacido o en qué casos sería beneficioso su uso.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El síndrome de Guillain-Barré, también conocido como polineuropatía desmielinizante aguda, es una forma aguda y en general rápidamente progresiva de polineuropatía inflamatoria, caracterizada por debilidad muscular y leve pérdida sensitiva distal. En más de dos terceras partes de los casos el paciente presenta como antecedente una infección viral, manifestada por la clínica o por la elevación de los tipos de anticuerpos séricos, entre una y tres semanas antes del inicio de la neuropatía. En este caso, las infecciones por virus del grupo herpes (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr) son las más frecuentes. En un 5-10% de los casos, el síndrome de Guillain-Barré, se produce al cabo de 1-4 semanas tras una intervención quirúrgica. También se han registrado casos tras una vacunación (32,33).

Aunque la mayor parte de los datos sugieren que el síndrome de Guillain-Barré es un trastorno autoinmune, su inmunopatogenia sigue siendo desconocida. Se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios en zonas de desmielinización.

El tratamiento de elección es la plasmaféresis. Actualmente las IGIV se están utilizando como alternativa.

En un ensayo clínico que incluyó 150 pacientes con un

límite inferior de edad de 4 años, se concluye que las IGIV son al menos tan eficaces como la plasmaféresis en el tratamiento de este síndrome (34).

En 1990 Shahar y cols. (35) describen la mejoría de tres pacientes, entre 12 y 13 años, con síndrome de Guillain-Barré tras el tratamiento con IGIV. Posteriormente, en 1997, Shahar y cols. (36) realizan un estudio prospectivo con 26 niños con síndrome de Guillain-Barré agudo. Se les administró una dosis total de 2 g/kg en dos días consecutivos. Hubo una mejoría marcada y rápida en 25 niños. Este estudio concluye que las IGIV son seguras y efectivas en niños con síndrome de Guillain-Barré agudo y quizás pueda considerarse como tratamiento de primera elección.

El panel de expertos del *University Hospital Consortium* (UHC) sobre el uso de IGIV en indicaciones no aprobadas en EE.UU., recomienda el tratamiento con IGIV en el síndrome de Guillain-Barré como una alternativa equivalente a la plasmaféresis en niños y adultos (23).

Las dosis de IGIV recomendada para el tratamiento de este síndrome es de 400 mg/kg/día durante 5 días.

INDICACIONES NO AUTORIZADAS EN ESPAÑA

Miastenia gravis

La miastenia *gravis* es un trastorno neuromuscular caracterizado por debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos. El fenómeno subyacente es una disminución en el número de receptores de acetilcolina disponibles, lo cual se debe a un proceso autoinmune mediado por anticuerpos. Se desconoce el episodio desencadenante que lleva a la producción de anticuerpos. La enfermedad aparece la mayoría de las veces entre los 20-40 años, sobre todo en mujeres, pero puede presentarse a cualquier edad.

La miastenia gravis neonatal es un síndrome de debilidad generalizado que puede aparecer en el 12-56% de los niños nacidos de madres miasténicas como consecuencia de la transferencia pasiva de anticuerpos a través de la placenta. Algunos casos pueden asociarse con complicaciones fetales y se manifiestan postnatalmente con fallo respiratorio requiriendo ventilación mecánica (32,37).

Para el tratamiento de pacientes adultos se utilizan a menudo la plasmaféresis y las IGIV. Hay estudios que demuestran la reducción del título de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina y la mejoría clínica de los pacientes tratados con altas dosis de IGIV (38,39).

En cuanto a la miastenia gravis neonatal, el uso de IGIVs es muy limitado y controvertido. En el trabajo de Tagher y cols. (40) se describe el caso de una niña con miastenia gravis neonatal grave que fue tratada con IGIV sin conseguir una rápida recuperación tras su administración. Por otra parte, Bassau (41) comenta el caso de un

recién nacido pretérmino con miastenia gravis neonatal tratado con IGIV, a la dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días, iniciando el tratamiento el séptimo día de vida. La mejoría clínica comenzó antes de la tercera dosis, acompañada por una disminución del título de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina. Ante la escasa experiencia en el manejo de las IGIV en la miastenia gravis neonatal y los resultados dispares obtenidos, serán necesarios más estudios para valorar la utilidad de las mismas en este grupo de edad.

Anemia hemolítica autoinmune

La anemia hemolítica autoinmune es un síndrome clínico que se caracteriza por la aparición de una anemia hemolítica, que resulta de una respuesta inmune aberrante iniciada por el huésped y dirigida contra los antígenos eritrocitarios normales del propio huésped (42,43). Bajo el punto de vista serológico y según el tipo de anticuerpo involucrado, IgG o IgM, pueden clasificarse en dos grandes grupos:

—Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. Está mediada por IgG. El antígeno al que están dirigidas las IgG suele ser uno de los antígenos Rh del eritrocito. El anticuerpo parece tener su máxima actividad a 37 °C. (44). Los anticuerpos pueden aparecer de manera espontánea (forma idiopática), asociados a ciertas enfermedades (LES, enfermedad de Hodgkin, etc.) o tras estimulación por algún fármaco. La sintomatología de la anemia suele aparecer de manera brusca y el desenlace puede llegar a ser mortal (45).

—Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos. Está mediada por IgM que se dirigen contra antígenos relacionados con la membrana del eritrocito. La afinidad de la IgM es más elevada en medio frío (0-10 °C) disminuyendo a temperaturas superiores. Los anticuerpos fríos pueden existir en números bajos en el suero normal, pero tras infecciones virales (mononucleosis infecciosa) o neumonías por mycoplasma, pueden aumentar considerablemente.

En la anemia hemolítica autoinmune mediada por IgG la mayoría de los pacientes responde al tratamiento con corticoides. Los agentes inmunosupresores como la azatioprina o la ciclosporina A pueden ser una opción para casos refractarios. La utilización de IGIV a altas dosis se ha mostrado eficaz en algunos pacientes. En situaciones de refractariedad se ha realizado plasmaféresis. La esplenectomía estaría indicada en aquellos pacientes que continúan con hemólisis a pesar del tratamiento con altas dosis de corticoides e IGIV durante 3-4 semanas (44,46).

En los niños la anemia hemolítica autoinmune normalmente sigue un curso autolimitado. La respuesta a corticoides es generalmente buena y las recaídas no son tan comunes como en los adultos. Las IGIV se han administrado a pacientes pediátricos con anemia hemolítica autoinmune obteniendo resultados variables. Las dosis más empleadas han sido 400 mg/kg/día y 1 g/kg/día durante 5 días (47).

Neutropenia inmune

La neutropenia es una reducción en el número de neutrófilos sanguíneos que conduce frecuentemente a una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas. La causa más frecuente de neutropenia es la alteración celular por fármacos, como efecto adverso o reacción idiosincrásica. La reducción de neutrófilos también ocurre en enfermedades hereditarias y congénitas poco frecuentes y en otras ocasiones se desconoce la etiología (48).

Según el consenso del panel de expertos del UHC, la evidencia no apoya el uso rutinario de IGIV y sólo pueden tener un papel justificado en caso de enfermedad grave que no responde a otros tratamientos o están contraindicados (23).

Trombocitopenia neonatal aloinmune

Las trombopenias representan la alteración de la hemostasia más frecuente en el recién nacido. La trombocitopenia neonatal aloinmune está causada por los aloanticuerpos antiplaquetarios transplacentarios maternos.

La trombocitopenia en el feto puede ser causa de hemorragia intracraneal y daño cerebral definitivo. Ante una forma grave de trombocitopenia neonatal aloinmune se pueden seguir diversas estrategias: realizar transfusiones de plaquetas en el feto, hacer una cesárea electiva en una edad gestacional muy precoz o administrar corticoides o IGIV a la madre (49).

Omeñaca señala que los corticoides tienen una eficacia limitada en el tratamiento del neonato y muchos niños no normalizan sus plaquetas hasta 2-3 semanas de iniciado el tratamiento. La dosis de IGIV oscila entre 1-2 g/kg durante 1-5 días, siendo la más recomendada 1 g/kg/durante 3 días, hasta que las plaquetas superen 50.000/mm³. El mismo autor concluye que la asociación de corticoides e IGIV parece constituir la mejor opción de tratamiento (50).

Silver y cols. (51) describen el tratamiento con IGIVs de 8 madres y 2 fetos. En 6 de los 8 casos de administración materna hubo un aumento de las plaquetas fetales. Los dos fetos que recibieron la infusión por la vena umbilical no presentaron mejoría. El papel de las IGIV en el aumento del recuento plaquetario no es consistente y quizás se pueda atribuir a factores placentarios o relacionados con la madre.

Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica

Es la forma crónica del síndrome de Guillain-Barré. Se trata de una enfermedad crónica del sistema nervioso periférico con implicaciones sensitivas y motoras. Los músculos proximales y distales se ven afectados tanto en niños como en adultos.

Se han realizado estudios no controlados de la eficacia de la terapia inmunomoduladora en niños con esta patología. En algunos de ellos se ha encontrado una mejoría clínica después del tratamiento con prednisolona, plasmaféresis e IGIV, y resultados no satisfactorios con otros agentes inmunosupresores (52).

Las recomendaciones del panel de expertos del UHC apuntan al uso de las IGIV como una alternativa equivalente a la plasmaféresis en niños y adultos (23).

Las dosis utilizadas han sido las mismas que las recomendadas para el síndrome de Guillain-Barré: 400 mg/kg/día durante 5 días.

Dermatomiositis y polimiositis

La dermatomiositis y la polimiositis son enfermedades inflamatorias musculares que pueden llegar a presentar complicaciones vitales. Es importante reconocer y tratar la enfermedad en las etapas tempranas (53). Los corticoides orales son el tratamiento de elección para las miopatías inflamatorias, pero debido a sus efectos adversos y a la existencia de un grupo de pacientes que sólo son controlados con altas dosis de corticoides, Villalba y cols. recomiendan considerar en los estadios tempranos la utilización de agentes inmunomoduladores de segunda línea o pulsos de metilprednisolona intravenosa (54).

En la población pediátrica hay pocos estudios enfocados al uso de las IGIV en este tipo de patologías y éstos incluyen además un reducido número de pacientes. En algunos casos se refiere una mejoría de los síntomas y recuperación de la debilidad muscular, mientras que en otros se produce un empeoramiento al discontinuar el tratamiento con IGIV, incluso hay pacientes que no han respondido al tratamiento (55-58).

Se puede concluir que las IGIV podrían constituir una alternativa a los corticoides en los casos en que se requieran elevadas dosis de estos, con los consecuentes efectos adversos, siempre sin olvidar que su eficacia a largo plazo es cuestionable.

Sepsis neonatal

La sepsis bacteriana contribuye significativamente a la morbi/mortalidad neonatal. Los neonatos, en especial los pretérmino, tienen un mayor riesgo de contraer infecciones y deberían considerarse como inmunodeprimidos (59). El paso transplacentario de IgG al feto tiene lugar generalmente después de la 34ª semana de gestación (60) y la síntesis endógena por el recién nacido comienza pasadas las 24 semanas de vida.

Las IGIV se han utilizado para la prevención y tratamiento de la infección neonatal.

Se han realizado varios estudios para valorar la eficacia de las IGIV como adyuvantes de la terapia antimicrobiana en la sepsis neonatal. En el estudio de Weisman y

cols. (61) se utilizaron lotes de IGIV preseleccionados por su especificidad contra *Streptococcus* del grupo B. Las IGIV se administraron como dosis única de 500 mg/kg durante las 12 horas posparto. Se encontró un aumento significativo en la supervivencia a los 7 días postinfusión en los neonatos tratados con IGIV (100%) versus los controles tratados con albúmina (70%), sin embargo la supervivencia total a los 56 días de edad postnatal no fue significativamente diferente.

En el estudio de Faranoff (62) no se encontró diferencia en las tasas de infección nosocomial, duración de hospitalización, morbi/mortalidad entre neonatos que recibieron dosis repetidas de IGIVs y neonatos no tratados.

En el metanálisis de Jenson y Pollak (63) se concluye que dada la heterogeneidad entre los diversos estudios, lo máximo que se puede conseguir con la administración profiláctica de las IGIV es un beneficio mínimo que no justificaría su uso en esta patología.

El uso profiláctico con IGIV debería ser considerado en neonatos pretérmino con infecciones recurrentes o en neonatos reingresados en UCI con elevada tasa de infección. También podrían obtener beneficio los neonatos con sepsis que no hayan respondido al tratamiento antibiótico estándar y los neonatos con concentraciones de IgG muy bajas (64).

La dosis óptima de IGIV no está establecida, las recomendaciones para su uso profiláctico en neonatos pretérmino son: 900 mg/kg para niños entre 501-1000 g y 700 mg/kg para niños entre 1001-1500 g, para obtener concentraciones séricas de IgG de 700 mg/dL (62).

Otras patologías

Las IGIV se han utilizado en diversas patologías, descritas en la literatura científica, en las que el número de casos relatado es bajo, resultando difícil obtener conclusiones respecto al posible beneficio encontrado en algunas ocasiones.

El tratamiento con IGIV se ha aplicado a enfermedades como epilepsia (65), síndrome de Stevens-Johnson (66), lupus (67), síndrome de Wegener (68), poliarteritis nodosa (69), enfermedades de componente alérgico (70, 71), asma (72,73), aplasia de células rojas, incluso en casos de niños autistas (74).

CONCLUSIONES

Los preparados de IGIV constituyen un arma terapéutica útil en ciertas patologías, actuando como inmunomoduladores en enfermedades como la PTI o como tratamiento de reposición de inmunoglobulinas en las inmunodeficiencias primarias.

Por otro lado, la utilización de las IGIV es en ocasiones controvertida, debido al cuestionable beneficio obtenido en aquellas indicaciones no autorizadas y a su eleva-

do coste, además de las posibles transmisiones producidas por microorganismos infecciosos a pesar de la realización de la selección de donantes y del *screening* de marcadores víricos, así como de la existencia de posibles patógenos desconocidos. En el campo de la pediatría esta situación se ve afectada además por el menor número de estudios realizados en la población pediátrica, lo que con-

lleva a su aplicación a pacientes como alternativa al tratamiento estándar, a pesar de la escasez de datos publicados. Por tanto sería conveniente llevar a cabo más estudios y ensayos clínicos para ampliar las indicaciones o, en caso contrario, descartar su uso en aquellas situaciones clínicas en que no se ha encontrado un claro beneficio para el paciente.

Bibliografía

- Nowak-Wegrzyn A, Lederman H. Supply, use, and abuse of intravenous immunoglobulin. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 533-9.
- Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica; 8ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill. Interamericana de España, 1994. p. 389-99
- Endobulin®. Barcelona: Immuno, 1988. Endobulin®. Monografía Técnica. Barcelona: Immuno, 1994. Endobulin S/D®. Ficha Técnica. Valencia: Baxter, 1999.
- Lorente F, Romo A, Laffond E, Dávila A, Moreno E. Tratamiento de las inmunodeficiencias primarias. *Pediatr Integral* 1999; 4: 27-39.
- Masa C, Negreira S. Indicaciones actuales del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1994; 18: 201-6.
- Montoro JB, Alonso P, Jodar RJ. Inmunoglobulinas de uso intravenoso (IgIV): indicaciones y características técnicas. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 1997.
- Vallejo I, Socias MS, López C, Mangués I, Marín JF, Sacristán MP, et al. Inmunoglobulinas de administración intravenosa. Actualización de sus indicaciones. *Farm Hosp* 1999; 23: 271-88.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2001.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Circular 13/1998, de 7 de agosto. Utilización de inmunoglobulinas de administración endovenosa.
- Stiehm ER. Enfermedades por inmunodeficiencia. En: Berkow R, (ed). *El Manual Merck*, 9ª Ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, 1994. p. 334-51.
- Roifman CM, Levinson H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987; 1: 1075-7.
- Pirofsky B. Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 1984; 76: 53-60.
- Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithmick EM, Lion-Boule A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984; 101: 435-9.
- Dwyer JM. Intravenous therapy with gammaglobulin. *Arch Intern Med* 1987; 32: 111-36.
- Protocolo de estudio y tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática. Madrid: Sociedad Española de Hematología Pediátrica, 1995.
- McEvoy GK, ed. AHFS Drug Information, 1999. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 1999. p. 2857-66.
- Flebogamma® IV. Barcelona: Instituto Grifols 1995. Flebogamma® IV. Ficha técnica. Barcelona: Instituto Grifols, 2001.
- Gammagard®. Valencia: Baxter, 1995. Ficha técnica. Valencia: Baxter, 1995.
- Immuneoglobulin Study Group. Intravenous immunoglobulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325: 73-80.
- Spector SA, Gelber RD, McGrath N, Wara D, Barzilai A, Abrams E, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994; 331: 1181-7.
- Fortuny C. Infección por VIH en el niño. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J, ed. *Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento*, 6ª Ed. Barcelona: Masson, 2000. p. 483-515.
- Schiff RI. Intravenous gammaglobulin, pharmacology, clinical uses and mechanisms of action. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 127-56.
- Ratko TA, Burnett DA, Poulke GE, Matuszewski KA, Sacher RA. University Hospital Consortium Expert Panel for off-label Use of Polyvalent Intravenously Administered Immunoglobulin Preparations. *JAMA* 1995; 273: 1865-70.
- Laupland KB, Dele-Davies H. Epidemiology, etiology, and management of Kawasaki disease: state of the art. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 177-83.
- AHSP Commission on Therapeutics. AHSP therapeutic guidelines for intravenous immune globulin. *Clin Pharm* 1992; 11: 117-36.
- Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997; 131: 888-93.
- Dilts PV. Anomalías y complicaciones del embarazo. En: Berkow R, (ed). *El Manual Merck*, 9ª ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, 1994. p. 2066-77.
- Kopelman AE. Enfermedades de los recién nacidos y de los lactantes. En: Berkow R, (ed). *El Manual Merck*, 9ª ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, S. A., 1994. p. 2207-11.
- Cámara C, Arrieta R, González A, Iglesias E, Omenaca F. High dose intravenous immunoglobulin as the sole prenatal treatment for severe Rh immunitation. *N Engl J Med* 1988; 338: 519-20.
- Tanniradom Y, Rodeck CH. New approaches in the treatment of hemolytic disease of the fetus. *Baillier's Clinical Hematology* 1990; 3: 289-320.
- Omeñaca F. Hematología perinatal. Enfermedad hemolítica del recién nacido. En: Madero L, Muñoz A. *Hematología y Oncología pediátricas*. Madrid: Ediciones Ergón, 1997. p. 33-6.
- Nealon NM. Trastornos del sistema nervioso periférico. En: Berkow R, (ed). *El Manual Merck*, 9ª ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, 1994. p. 1682-703.
- Asbury AK. Enfermedades del sistema nervioso periférico. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, ed. *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 12ª ed. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana de España, 1991. p. 2433-46.
- Vande-Merche FGA, Schmitz PIM, and dutch Guillain-Barre Study Group. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 32-6.
- Shahar E, Gordon EG, Roifman CM. Benefit of intravenously administered immune serum globulin in patients with Guillain-Barre syndrome. *J Pediatr* 1990; 116: 141-4.
- Shahar E, Shorer Z, Roifman CM, Levi Y, Brand N, Ravid, et al. Immunoglobulins are effective in severe pediatric Guillain-Barre syndrome. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 32-6.
- Drachman DB. Miastenia grave. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Ed. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 12ª ed. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana de España, 1991. p. 2459-62.
- Gajdos PH, Outin HD, Morel E, Raphail JC. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange? *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505: 828-31.
- Gajdos PH. Intravenous immune globulin in myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 1994; 97 (Supl. 1): 49-51.

40. Thager RJ, Baumann R, Desai N. Failure of intravenously administered immunoglobulin in the treatment of neonatal myasthenia gravis. *J Pediatr* 1999; 134: 233-5.
41. Bassau H. Intravenous immunoglobulin in neonatal myasthenia gravis. *J Pediatr* 1999; 135: 790.
42. Schriber A, Gill FM, Manu CS. Autoimmune hemolytic anemia. In Nathan DG Oski FA, eds. *Haematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders, 1993. p. 511-28.
43. Schwartz R, Silberstein L, Berkaman EM. Autoimmune Hemolytic Anemias. En Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, eds. *Haematology Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone, 1995. p. 710-29.
44. Madero L, Díaz MA, Ruano D. En: Madero L, Muñoz A, ed. *Hematología y Oncología pediátricas*. Madrid: Ediciones Ergón, 1997. p. 67-80.
45. Fren-Kel EP. Anemias; Trastornos de los eosinófilos. En: Berkow R. (ed). *El Manual Merck*, 9ª ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, 1994: 1295-310.
46. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol* 1993; 44: 237-42.
47. 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.
48. Dale DC. Infecciones en el paciente inmunodeprimido; Leucopenia; Neutropenia. En: Berkow R. ed. *El Manual Merck*. 9ª ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros 1994. p. 1366-8.
49. Daffos F, Forestier F, Muller JY, Reznikoff-Etievant M, Habibi A, et al. Prenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1984; 2: 632-4.
50. Omeñaca F. Síndromes de fracaso medular. En: Madero L, Muñoz A, ed. *Hematología y Oncología pediátricas*. Madrid: Ediciones Ergón, 1997. p. 81-93.
51. Silver RM, Porter TF, Branch DW, Esplín MS, Scott JR. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: antenatal management. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1233-8.
52. Tabarki B, Ponsot G, Prieur AM, Tardieu M. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Europ J Paediatr Neurol* 1998; 2: 169-77.
53. Kaye SA, Isenberg DA. Treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Br J Hosp Med* 1994; 52: 463-8.
54. Villalba L, Adams EM. Update on therapy for refractory dermatomyositis and Polymyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 544-51.
55. Tsai MJ, Lai CC, Lin SC, Chiang BL, Chou CC, Hsieh KH. Intravenous immunoglobulin therapy in juvenile dermatomyositis. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1997; 38: 111-5.
56. Roifman CM. Use of intravenous immune globulin in the therapy of children with Hematological diseases. *J Clin Immunol* 1995; 15 (Supl. 6): 425-515.
57. Vedanarayanan V, Subramony SH, Ray LI, Evans OB. Treatment of Childhood dermatomyositis with high dose intravenous immunoglobulin. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 336-9.
58. Saadeh C, Bridges W, Burwick F. Dermatomyositis: remission induced with combined oral cyclosporine and high dose intravenous immunoglobulin. *South Med J* 1995; 88: 866-70.
59. Kraus DM, Halzopoulos FK. Neonatal Therapy. Neonatal sepsis and meningitis. En: *Applied Therapeutics: The clinical use of drugs*. 6th ed Ref. Curso de Farmacia Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona, noviembre 2000; 1996: 16-7.
60. Ballow M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weigh (less than 1500 g) premature infants: concentration of plasma immunoglobulines and patterns of infection. *Pediatr Res* 1986; 20: 899-904.
61. Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, Rubio H, Frank CG, Heiman HS, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for the early-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 1992; 121: 434-43.
62. Faranoff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC, Poland RL, Bauer CB, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infection in very low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 1107-13.
63. Jenson HB, Pollock BH. Meta-analysis of effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997; 99: 101-5.
64. Fisher GW. Use of intravenous immune globulin in newborn infants. *Clin Exp Immunol* 1994; 97 (Supl. 1): 73.
65. Topýču M, Turanlı G, Aynaci FM, Yalnizoglu D, Saatýci I, Yigit A. Rasmussen encephalitis in childhood. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 395-402; discussion: 403.
66. Straussberg R, Harel L, Ben-Amitai D, Cohen D, Amir J. Carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome treated with IV steroids and IVIG. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 231-3.
67. Hariharan D, Manno CS, Seri I. Neonatal lupus erythematosus with microvascular hemolysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 351-4.
68. Taylor CT, Buring SM, Taylor KH. Treatment of Wegener's granulomatosis with immune globulin: CNS involvement in an adolescent female. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1055-9.
69. Gedalia A, Sorensen R. Intravenous immunoglobulin in childhood cutaneous polyarteritis nodosa [letter; comment] *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 767.22.
70. Huang JL, Lee WY, Chen LC, Kuo ML, Hsieh KH. Changes of serum levels of interleukin-2, intercellular adhesion molecule-1, endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and Th1 and Th2 cell in severe atopic dermatitis after intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 345-52.
71. Rabinovitch N, Gelfand EW, Leung DY. The role of immunoglobulin therapy in allergic diseases. *Allergy* 1999; 54: 662-8.
72. Spahn JD, Leung DY, Chan MT, Szefer SJ, Gelfand EW. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (3 PT 1): 421-6.
73. Niggemann B, Leupold W, Schuster A, Schuster R, von Berg A, Grýubl A. Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicentre study on the effect of high-dose, intravenous immunoglobulin in children and adolescents with severe bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 205-10.
74. Plioplýs AV. Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism. *J Child Neurol* 1998; 13: 79-82.