

Uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa

María Dolores Mogica-Martínez

Médico adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con:
Ma. Dolores Mogica-Martínez.
Tel. y fax: 5361 3720.
Dirección electrónica: dmogica@aol.com.

RESUMEN

La administración de los preparados intravenosos de la inmunoglobulina humana se ha relacionado con diferentes enfermedades: las inmunodeficiencias primarias y secundarias, donde existe alteración de: anticuerpos, infecciones virales, bacterianas graves, padecimientos autoinmunes incluyendo los de origen reumatológico, dermatológico, neurológico, hematológico; y en trasplantes. En esta revisión se evalúa la evidencia y recomendación en una variedad de padecimientos, así como su velocidad de infusión y reacciones adversas.

SUMMARY

The administration of intravenous preparations of human immunoglobulin has been related to transplants and to different diseases, such as primary and secondary immunodeficiencies, where antibodies alterations, viral and bacterial serious infections, as well as autoimmune diseases (including those of rheumatologic, dermatologic, neurological and hematological origin) take place. In this revision, the evidence and recommendation in a variety of diseases, as well as its infusion rate and side effects are evaluated.

Introducción

Las inmunoglobulinas son un grupo heterogéneo de anticuerpos producidos en respuesta a un estímulo antigénico. El uso terapéutico inicial fue descrito desde el siglo XIX como "antitoxina", fueron obtenidas de suero animal para prevenir enfermedades infecciosas en el ser humano. En 1952 Bruton demostró la causa de una inmunodeficiencia primaria, encontró agammaglobulinemia en un niño con infecciones graves recurrentes, lo manejó con inmunoglobulinas obtenidas por el método de fraccionamiento de Cohn, que en la fracción II contiene la mayor parte de los anticuerpos presentes en el plasma.¹⁻³

El uso de la inmunoglobulina de uso intramuscular es limitado, ya que es dolorosa en el sitio de su aplicación y no nos permite manejar grandes volúmenes. En la actualidad se indica la de uso intravenoso, compuesta en más de 95 % de IgG, con

trazas de otras proteínas, como IgM, IgA, IgE; antígenos de histocompatibilidad y receptores solubles de CD4. Su vida media es de 21 hasta 33 días. Existen las liofilizadas y las líquidas. Los productos que no requieren reconstituirse son más estables. Es de gran importancia saber qué tipo de estabilizador contiene la preparación de inmunoglobulina a utilizar, pues la sucrosa como estabilizador tiene mayor riesgo de causar insuficiencia renal aguda, no así la maltosa, glicina, albúmina y sacarosa.³

Mecanismo de acción

1. Actividad antígeno-específica:
Incluye las funciones de opsonización, neutralización y activación del complemento.
2. Actividad inmunomoduladora:
 - a) Supresión de autoanticuerpos reactivos a través de la red idiotipo-anti-idiotipo.

Palabras clave:

- ✓ inmunoglobulina G intravenosa
- ✓ inmunodeficiencias
- ✓ autoinmunidad
- ✓ infecciones
- ✓ trasplante.

Key words:

- ✓ intravenous G immunoglobulin
- ✓ immunodeficiencies
- ✓ autoimmunity
- ✓ infections
- ✓ transplant

- b) Anergia de las células B, no activación en la producción de autoanticuerpos al saturar receptores de superficie.
- c) Inhibición de las células T autorreactivas. Anticuerpos contra TCR, moléculas solubles inhibitorias: HLA-I, HLAII, CD4.
- d) Inhibe la diferenciación y maduración de las células dendríticas.
- e) Disminuye la secreción de citocinas a través de su síntesis y anticuerpos contra IL1, INF γ , TGF β y efecto protector contra la acción de TNF α .
- f) Inhibición de la fagocitosis por bloqueo transitorio de las células fagocíticas y sus receptores.
- g) Activación del complemento: C1q, C3 y C4. Además puede bloquear a C1, C3b y C4b al saturar receptores CR1 CR2 de los fagocitos.
- h) Neutralización de superantígenos. Interfiere con la activación de superantígenos de las células T citotóxicas.

Otras funciones

- a) Anticuerpos agonistas y bloqueadores contra el FAS (CD95), a través del enlace de células T y células B en la apoptosis *in vitro*.
- b) Efecto inhibitorio sobre la metástasis tumoral por la baja regulación de la metaloproteína 9 en macrófagos, y niveles bajos de proteínas.
- c) Interferencia de la interacción célula-célula, matriz-célula, incluyendo leucocitos y plaquetas.

- d) Estimula la fagocitosis a nivel de sistema nervioso central. Actividad a nivel de mielina provocando remielinización espontánea.

Indicaciones

Las indicaciones de la gammaglobulina intravenosa aprobadas por la FDA se enumeran en el cuadro I. La función básica de los preparados de inmunoglobulina IV es cubrir las necesidades de cualquier patología donde hay cifras bajas de IgG para evitar infecciones graves y de repetición, así como de inmunomodular la respuesta inmunológica.^{4,5}

Inmunodeficiencias primarias

La indicación absoluta en estos padecimientos se presenta en la agammaglobulinemia donde se observa la ausencia de las células B maduras y el deterioro de anticuerpos con cifras ausentes de inmunoglobulina G, se utiliza como terapia de reemplazo para prevenir infecciones recurrentes y/o severas. En otro grupo de inmunodeficiencias, son las combinadas severas, como terapéutica conservadora antes de poder ser trasplantado el paciente. En la producción deficiente de anticuerpos se indica por no tener la capacidad de respuesta para la producción de IgG secundario a un estímulo antigénico. En la inmunodeficiencia común variable se ha demostrado que reduce la incidencia de infecciones, sobre todo a nivel pulmonar, evitando el daño progresivo a ese nivel.⁵⁻⁷ El síndrome de Hiper-IgM se caracteriza por hipogammaglobulinemia con cifras bajas de IgG e IgA con un notable incremento de IgM y la severidad para la producción de anticuerpos específicos. La terapia de reemplazo con IgG IV en estos pacientes, reduce la incidencia de neumonía de 7.6 % a 1.4 % por año. En la deficiencia de subclases de IgG y en el síndrome de Hiper IgE con mala respuesta a la producción de anticuerpos específicos.

Se contraindica su uso en caso de presentar anticuerpos específicos de IgE contra la IgA por el riesgo de anafilaxia en el paciente. Otras indicaciones son en el síndrome linfoprolifera-

Cuadro I. Indicaciones aprobadas por la FDA

Enfermedad	Dosis de IgG IV
Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral.	300-400 mg/kg/día. Mensual
Púrpura trombocitopénica idiopática	400 mg/kg/día por 5 días ó 1 gramo/kg/día dosis única.
Enfermedad de Kawasaki	2 gramos/kg dosis única
Inmunodeficiencias secundarias: leucemia linfocítica crónica de células B	200-400 mg/kg cada 2-4 semanas.
Prevención de infecciones en trasplante de médula ósea	500-1 000 mg/kg semanal.
Infección por VIH	200-400 mg/kg cada 2-4 semanas.

tivo ligado a X y en las inmunodeficiencias combinadas, como en el Wiskott-Aldrich.⁵

Inmunodeficiencias secundarias

Su uso se limita a tres enfermedades: leucemia linfocítica crónica de células B, infección-VIH en pediatría y prematurez. La dosis de 400 mg/kg mensual previene infecciones, sepsis en el recién nacido y reduce las hospitalizaciones en estos pacientes cuando los niveles de IgG son inferiores a 500 mg/dL.^{5,8}

Autoinmunidad

Existe controversia del uso de la IgG IV en las enfermedades autoinmunes de acuerdo a la revisión sistemática de la literatura, con una clara recomendación tipo A en la púrpura trombocitopénica idiopática y en la oftalmopatía de Graves; recomendación tipo B en las dermatomiositis, polimiositis, uveítis autoinmune, artritis reumatoide severa y diabetes mellitus. Recomendación C en la púrpura posttransfusión. Recomendación D en anemia hemolítica autoinmune, lupus eritematoso sistémico, trombocitopenia aloinmune fetomaterna, hemofilia autoinmune, neutropenia autoinmune y vasculitis.

Enfermedades hematológicas autoinmunes

La púrpura trombocitopénica inmune es un desorden que afecta a niños y adultos. A pesar de que el niño puede recuperarse espontáneamente, está indicada en los casos con riesgo de complicaciones y pobre respuesta al uso de esteroides IgG anti-D o ambos; incrementa las cifras de plaquetas y bloquea los receptores Fc responsables de la fagocitosis de anticuerpos antiplaquetas opsonizados. Estimula la expresión Fc gamma RIIB en los macrófagos que tienden a inhibir la fagocitosis de las plaquetas. Inhibe la producción de anticuerpos antiplaquetas y su destrucción a través del complemento.^{3,5}

En la púrpura postransfusión que se presenta de 7 a 10 días posteriores a una transfu-

sión de plaquetas por la producción de anticuerpos contra el antígeno Ia plaquetario su uso está permitido cuando la vida del paciente está en peligro.

En la neutropenia autoinmune se indica como coadyuvante al manejo con esteroides en los momentos de agudización de los síntomas, ya que se ha visto que incrementa la sobrevivencia de los neutrófilos. En otras enfermedades hematológicas autoinmunes se indica su uso cuando la terapéutica primaria falla.

Miopatías inflamatorias autoinmunes

En la dermatomiositis y polimiositis se indica cuando son severas, sin respuesta a los tratamientos convencionales y dependencia a los esteroides. Aquí regula la red idiotipo-anti-idiotipo, bloquea de receptores Fc de la IgG en los fagocitos, controla las células T autorreactivas y las células B que originan anticuerpos, bloquea la activación y función de las citocinas proinflamatorias.^{3,5}

Enfermedades reumatológicas autoinmunes

Se ha demostrado que el uso de IgG IV en dosis altas beneficia a los pacientes con artritis reumatoide, en la fase aguda de la enfermedad y cuando cursan con cifras de inmunoglobulinas mayores de 1,000 a 1,800 mg/dL. En el lupus eritematoso sistémico hay mejoría hasta en 65 %, transitoria y en la fase de agudización de los síntomas y en la nefritis lúpica proliferativa a dosis altas: 2 g/kg/día en una sola aplicación. La mejoría se debe a que neutraliza los autoanticuerpos, complejos inmunes y la función de células T hiperreactoras, superantígenos, citocinas y apoptosis.^{3,5} En el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se ha utilizado en aquellos casos con antecedentes de abortos recurrentes o prematurez.

Enfermedades autoinmunes organoespecíficas

En la diabetes mellitus autoinmune (tipo 1) disminuyen las cifras de anticuerpos correlacio-

**María Dolores
Mogica-Martínez.
Inmunoglobulina
intravenosa**

nados directamente con los requerimientos para el uso de la insulina.

En la oftalmopatía de Graves se ha utilizado la IgG IV a dosis de 1 g/kg durante dos días, cada 3 semanas.

El uso de la IgG IV es aceptable en la uveítis posterior autoinmune como terapia inmunosupresora. Se ha administrado a dosis de 1.6 g/kg cada 4 semanas hasta cada 8 semanas, de acuerdo al estado clínico del paciente. Otras patologías como en la hepatitis autoinmune crónica activa aún está pendiente su aplicación.⁵

Enfermedades neurológicas

La aplicación de la IgG IV en el síndrome de Guillain-Barré está indicada como tratamiento de primera línea, en las primeras dos semanas del inicio de los síntomas, en pacientes con síntomas leves que progresan y en los que necesitan ventilación asistida. La dosis que se utiliza es 1-2 g/kg en una sola dosis.

En la miastenia gravis se indica cuándo el paciente cursa con infección grave, candidatos a cirugía, miastenia del neonato inmunodeprimido: para evitar infecciones y procedimientos invasivos, a dosis de 2 g/kg en una sola dosis o 400 mg/kg en 5 días. Posterior a su aplicación se ha demostrado títulos bajos de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. En el síndrome miasténico de Lambert-Eaton está indicado en los pacientes que no responden o no toleran la terapéutica habitual. Se indica IgG IV en la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda y crónica en los pacientes susceptibles a complicarse con el uso de esteroides y no se cuenta con unidad de plasmáféresis, a dosis de 1-2 g/kg en una sola dosis o 400 mg/kg/dosis por 5 días. Valorar su uso a las 2 a 8 semanas de la primera aplicación.

Existe controversia en la esclerosis múltiple, sin embargo existen estudios clínicos donde se demuestra beneficio en la reducción de las exacerbaciones en 34 % comparado con 15 % del grupo placebo, como función principal se ha encontrado remielinización espontánea y efectos inhibitorios de macrófagos y de otras células antiinflamatorias. La dosis utilizada es: 1-2 g/kg en una sola dosis o 400 mg/kg en 5 días. Otros

síndromes neurológicos como la epilepsia intratable en los niños, incluyendo el síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West, encefalopatía mioclónica temprana, se ha visto beneficio clínico en algunos pacientes, a dosis de 400 mg/kg, cada 2, 3, 6 semanas, por 6 meses, donde se ha visto una reducción de los síntomas de 52 % comparado con 28 % del grupo placebo. El mecanismo de acción es la neutralización de anticuerpos patógenos, modulación de la respuesta de los linfocitos B, aporte de anticuerpos contra interleucina 6 y FNT α , aún se desconoce el mecanismo exacto sobre la vaina de mielina.^{3,5,10}

Enfermedades dermatológicas

En los padecimientos dermatológicos se ha propuesto en las urticarias de origen autoinmune severa con o sin angioedema que no responden al tratamiento inmunosupresor. En el pénfigo se utiliza cuando es severo, extenso y para disminuir gradualmente dosis de esteroides. En la necrólisis epidérmica tóxica es una indicación absoluta en la fase de agudización de los síntomas. La dosis es de 2 g/kg en una sola aplicación o repartida en 5 días. A dosis altas en el síndrome de Stevens-Johnson en la fase clínica temprana reduce la mortalidad, el mecanismo propuesto es el bloqueo del CD95, promoviendo la sobrevivencia celular. Neutraliza, acelera el catabolismo y suprime la producción de anticuerpos, inhibe las moléculas de adhesión, modula la proliferación celular de células T y la apoptosis, restaura el balance TH1-TH2. Las indicaciones en la dermatitis atópica y en la psoriasis no es tratamiento de primera línea; se debe de valorar su uso en las complicaciones.^{3,5}

Infecciones

Enfermedad de Kawasaki

El uso de la IgG IV conjuntamente con la ingesta de aspirina en los primeros 10 días del inicio de los síntomas previene la aparición de aneurismas coronarios. Se utiliza a dosis de 2 g/kg. Su mecanismo de acción se

debe a la neutralización de superantígenos bacterianos y por ende evita la inflamación y daño del endotelio vascular, además inhibe el complemento.⁵

Sepsis, shock séptico y síndrome de shock tóxico

En la sepsis previene la mortalidad a través de la actividad bactericida de la IgG IV neutralizando anticuerpos IgG e IgM, estimulando la fagocitosis y neutralizando toxinas bacterianas. Existen meta-análisis donde se comprueba su uso en la sepsis neonatal temprana, aún existe controversia de su uso en otros tipos de sepsis neonatal, por lo que se analizan estudios controlados para una indicación más precisa. La dosis utilizada es de 1-2 g/kg dosis única o dosis fraccionada. Está indicada la profilaxis en el neonato de alto riesgo: bajo peso, prematurez, hospitalización prolongada a dosis de 500 mg/kg/dosis, repetir al séptimo día.^{5,8}

Infecciones por citomegalovirus y virus sincitial respiratorio

Se indica IgG IV conjuntamente al manejo con ganciclovir en aquellos pacientes con sospecha de infección viral asociada a inmunodeficiencias primarias, secundarias y en la profilaxis del trasplante de médula ósea. En las infecciones de vías respiratorias por el virus sincitial respiratorio se asocia con ribavirina, sobre todo pacientes de alto riesgo, (prematurez, displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas).

Infecciones gastroenterológicas

En la diarrea causada por virus, reduce la replicación viral, la duración de la diarrea y acorta los días de hospitalización. Se puede administrar en forma oral a dosis de 300 mg/kg/dosis.

Síndrome de fatiga crónica

Existen pocos estudios que demuestren su uso. Valorar su uso en las etapas de agudización de los síntomas.

Trasplantes

En los trasplantes tiene como finalidad modificar la infección por citomegalovirus, sobre todo a nivel pulmonar y disminuir la enfermedad injerto contra huésped. La dosis que se emplea es de 300-600 mg/kg cada semana. Dar inicio antes del trasplante y terminar su aplicación a los 90 días.^{3,5}

Reacciones adversas

Para disminuir eventos adversos la infusión debe de ser lenta, a 1 mg/kg/minuto, incrementar el goteo cada 30 minutos, no sobrepasar a una infusión de 32 mg/kg/minuto. Los eventos adversos más comunes son: escalofríos, cefalea, hipotensión y fiebre, los cuales desaparecen al disminuir el goteo.

Las reacciones serias reportadas con algunos tipos de inmunoglobulinas son: a) Nefropatía por sucrosa; este es un estabilizador que incrementa la osmolaridad plasmática. b) Meningitis aséptica, se desconoce la patofisiología, c) Eventos tromboembólicos en pacientes que tienen riesgo de incrementar la viscosidad sérica, como en la hipertensión, inmovilización prolongada, enfermedades vasculares, en la deshidratación y en la gammapatía monoclonal. d) Anafilaxia en pacientes con deficiencia selectiva de IgA.^{4,11}

Conclusiones

El uso actual de la inmunoglobulina intravenosa se debe al conocimiento de los diferentes mecanismos de acción en las diversas patologías donde está involucrada la respuesta inmune, así como los adelantos en la preparación de los diferentes productos comerciales, siendo cada vez más eficaces e inocuos. Esto nos lleva a una mejoría en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Referencias

1. Sacher-Ronald A. Evaluation and review: Symposium covers indications for the use of intravenous immunoglobulin. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S89-90.

**María Dolores
Mogica-Martínez.
Inmunoglobulina
intravenosa**

2. Weiler-R Catherine. Immunoglobulin therapy: history, indications and routes of administration. *Int J Dermatol* 2004;43:163-166.
3. Berrón-P Renato, Espinoza- R Francisco, Marquez-A Martha, Sainos-R Alejandra, Marfil-R Javier, Selva-P Julio, Mogica-M Dolores y cols. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. *Revista Alergia México* 2005;52(1):42-50.
4. Knezevic-Maramica I and Kruskall-S M. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003;43:1460-1480.
5. Orange-SJ, Hossny-ME, Weiler-RC, Ballow M, Berger M, Bonilla-A F et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the primary immunodeficiency committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S525-53.
6. Ticket KM, Kumaratne DS, Banerjee AK, et al. Common variable immunodeficiency: respiratory manifestation pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM* 2002;95(10):655-62.
7. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001-4.
8. Jenson-B Hal, Pollock-H Brad. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Seminars in Perinatology* 1998;22(1):50-63.
9. R-K Gupta, MR-N Nampoory, K-V Jonhy, J-Costandi, I-Francis. Intravenous immunoglobulins in lupus nephritis. *Medical principles and practice* 2001;10:197-203.
10. Marinos C Dalakas. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004;291(19):2367-2375.
11. Durandy Anne, Wahn Volker, Petteway Steve, Gelfand Erwin. Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases-maximizing success. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;1362:217-229. 

