

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Aplicaciones terapéuticas de las inmunoglobulinas humanas en Pediatría

Therapeutic applications of human immunoglobulines in Pediatrics

**MSc. Dr. Amauri Lázaro Noda Albelo, MSc. Dr. Lázaro Arturo Vidal Tallet,
MSc. Dr. Boris Rodríguez Ramos**

Hospital Pediátrico Eliseo "Noel" Caamaño. Matanzas, Cuba.

RESUMEN

En la actualidad existen diversos productos farmacéuticos constituidos por inmunoglobulinas (fundamentalmente IgG), purificadas por diversos métodos, lo que implica que pueden ser administradas por diversas vías (intramuscular, intravenosa y subcutánea). Estos productos tienen un amplio espectro de indicaciones en diversas enfermedades. Las inmunoglobulinas son los efectores finales de la respuesta inmune humoral, por lo que sus indicaciones fundamentales incluyen la terapia de reemplazo en enfermedades que cursan con déficit en la producción de anticuerpos, las situaciones en que se necesita de manera inmediata la presencia de anticuerpos neutralizantes, como en las terapias posexposición, y en enfermedades que cursan con disregulación de la respuesta inmune.

Palabras clave: inmunoglobulinas, inmunización pasiva, profilaxis posexposición, inmunorregulación.

ABSTRACT

There are presently several pharmaceuticals made up of immunoglobulines (fundamentally IgG) purified by several methods, which means that they can be administered by different routes (intramuscularly, intravenously and subcutaneously). These products have a wide spectrum of prescriptions for several diseases. The immunoglobulins are the final effectors of the humoral immune response, so their

fundamental prescriptions cover replacement therapies in diseases with antibody production deficit, situations requiring immediate presence of neutralizing antibodies such as post-exposure therapies, and diseases with immune response deregulation.

Key words: immunoglobulins, passive immunization, post-exposure prophylaxis, immunoregulation.

INTRODUCCIÓN

Las inmunoglobulinas son moléculas multifuncionales del sistema inmune. Estas moléculas median la interacción entre el antígeno y una amplia variedad de mecanismos efectores del sistema inmune humoral y celular. El primer producto de inmunoglobulina humana (fundamentalmente IgG), producido a gran escala, fue elaborado por *E. J. Cohn* y sus colaboradores, pertenecientes al Departamento de Química-Física de *Harvard Medical School*, en los primeros años de la década de 1940.^{1,2}

Bruton utilizó este producto en el año 1952,³ lo cual mejoró el estado clínico de un niño con niveles indetectables de inmunoglobulinas. Los primeros preparados farmacéuticos solo podían aplicarse por la vía intramuscular (IM). El posterior avance tecnológico ha permitido elaborar productos menos reactogénicos que permiten también la utilización de la vía intravenosa y la subcutánea.⁴ Conjuntamente con estas posibilidades, el mejor conocimiento de los mecanismos de regulación de la respuesta inmune e inflamatoria, ha justificado ampliar la utilización de las inmunoglobulinas a enfermedades de diversa etiología.

INMUNIZACIÓN PASIVA

La inmunización pasiva es la administración de anticuerpos preformados a un sujeto, para proveer protección temporal contra agentes microbianos, toxinas o células. Generalmente está indicada en pacientes no inmunizados expuestos a una enfermedad infecciosa cuando la inmunización activa no está disponible, contraindicada, o no se ha administrado antes de la exposición. La inmunización pasiva está indicada también en pacientes con síntesis inadecuada de anticuerpos por alteraciones congénitas o adquiridas de las células B. La duración de la inmunidad pasiva es corta y variable (1 a 6 semanas).⁵

INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL PARA USO INTRAMUSCULAR (IGIM), INDICACIONES PARA SU USO

- Es la terapia de reemplazo en desórdenes con deficiencia de anticuerpos: la dosis usual en estas afecciones es 100 mg/kg/mes. El intervalo inter-dosis habitualmente es cada 2 o 4 semanas, aunque después se ajusta de acuerdo con las concentraciones de IgG (superior a 500 mg/dL en sangre) y a la respuesta clínica individual.^{6,7} En ocasiones es necesario utilizar 25 mg/kg por semana para mantener libre de síntomas

a determinados pacientes. Esto se debe a la especial farmacocinética de la molécula IgG, cuyo catabolismo está relacionado con las concentraciones séricas de esta, y se hace necesario fraccionar la dosis para establecer niveles funcionales.⁸ El medicamento se debe injectar en masas musculares grandes, no sobrepasar los 3 mL por inyección en el niño y los 5 mL en el adulto. Durante la infección aguda el catabolismo de la IgG se incrementa, por lo que en ocasiones se necesitan dosis extra del medicamento.⁷

- Profilaxis de la hepatitis A: la eficacia de la IGIM es de más del 85 % en prevenir la hepatitis A cuando se administra antes o en los primeros 15 días después del contacto con el virus.^{9,10} Está indicada en la profilaxis posexposición al virus de hepatitis A, y se debe administrar en los primeros 14 días después de la exposición. La dosis recomendada para la solución al 16,5 % es 0,02 mL/kg,¹¹ dado tan pronto como sea posible después de la exposición, y si la solución es al 10 %, se indicaría 0,04 mL/kg. En niños menores de 1 año en los que se anticipa un riesgo de exposición por 3 meses o menos, la dosis para la solución al 16,5 % sería de 0,02 mL/kg y 0,04 mL/kg si es al 10 %. Si el riesgo puede durar más de 3 meses, entonces se recomienda 0,06 mL/kg¹² de la solución al 16,5 %, o 0,1 mL/kg solución al 10 %, dosis que se repetirá cada 3 o 4 meses. Si la exposición continúa, en el caso de personas mayores, se recomiendan estas dosis, pero asociar a vacunación contra hepatitis A, que es la mejor solución para la profilaxis pre-exposición.^{13,14}
- Profilaxis del sarampión: la principal estrategia de prevención del sarampión es la vacunación, pero la profilaxis de la enfermedad con el uso de IGIM continúa siendo importante en niños menores de 1 año, en mayores que no han sido vacunados y en inmunocomprometidos que no reciben terapia de reemplazo con inmunoglobulinas de manera rutinaria. La dosis indicada es 0,25 mL/kg de la solución al 16,5 % y 0,5 mL/kg de la solución al 10 % (~40 mg/kg IgG). Se debe administrar tan rápido como sea posible, siempre dentro de los primeros 6 días después de la exposición. En inmunocomprometidos la dosis necesaria es 0,5 mL/kg de la solución al 16,5 % y 0,8 mL/kg de la solución al 10 % (~80 mg/kg IgG), y en niños pequeños no más de 3 mL por inyección.^{15,16}
- Profilaxis posexposición de rubéola durante el embarazo: la IGIM puede modificar o prevenir las manifestaciones clínicas de la rubéola adquirida. Sin embargo, la ausencia de manifestaciones clínicas no indica la ausencia de viremia. Por lo tanto, la IGIM no está recomendada de manera rutinaria como profilaxis posexposición en la mujer susceptible embarazada. Solo debe ser considerada cuando otra opción no es posible. La dosis de IGIM recomendada en la profilaxis posexposición es de 0,5 mL/kg (dosis máxima 15 mL) de la solución al 16,5 % y 0,8 mL/kg de la solución al 10 % (~80 mg/kg IgG), dentro de las 72 horas después de la exposición.^{17,18}

Reacciones adversas de la IGIM

Las manifestaciones más frecuentes son el dolor y las molestias en el sitio de inyección, menos frecuente es la cefalea, los temblores, las náuseas y *flusching*. Las reacciones graves son infrecuentes, e incluyen, dolor torácico, fiebre, disnea, anafilaxia, colapso sistémico y *shock*. Estas manifestaciones pueden ocurrir por la administración endovenosa de manera inadvertida del fármaco, y de manera excepcional puede presentarse en pacientes con deficiencia selectiva de IgA.⁷

INMUNOGLOBULINA HUMANA ESPECÍFICA O HIPERINMUNE PARA USO IM (IGHIM)

La IGHIM se obtiene a partir de plasma de individuos que se han expuesto a un determinado antígeno (por ejemplo, toxoide tetánico, antígeno de superficie de hepatitis B), y presentan títulos elevados de IgG contra un patógeno u antígeno específico.¹⁹

INMUNOGLOBULINA ESPECÍFICA PARA HEPATITIS B (HBIG)

Todo recién nacido de madre positiva para el antígeno de superficie (HBsAg) debe recibir 0,5 mL IM de HBIG, tan rápido como sea posible, dentro de los primeros 7 días después del nacimiento, más la vacuna para hepatitis B que se inyecta en un sitio separado de la HBIG y con una jeringuilla diferente. En el pretérmino de < 2 kg, si el estatus materno con respecto al HBsAg es desconocido y no se puede determinar rápidamente, están indicados 0,5 mL de HBIG, así como la vacuna. Los recién nacidos que reciban la dosis HBIG no deben ser vacunados con BCG hasta 3 meses después. La HBIG está indicada, además, en cualquier niño no inmunizado o inadecuadamente inmunizado expuesto a sangre o fluido corporal procedente de persona infectada por el virus de la hepatitis B, exposición que debe ser percutánea o mucosa, que puede ocurrir por contacto sexual o a través de una mordida, y en tales casos la dosis es 0,06 mL/kg (máximo 5 mL), que es efectiva en los primeros 14 días después de la exposición.^{20,21}

INMUNOGLOBULINA PARA LA RABIA (IGR)

La IGR está indicada en la profilaxis posexposición, y está justificada si la piel es rota y el niño es expuesto por mordida, arañazo o por otro medio, a fluidos de un animal salvaje o doméstico que se conoce o sospecha que tiene rabia. La profilaxis posexposición a la rabia es una intervención médica urgente, y debe comenzar tan pronto como sea posible después de la presumible exposición. La administración de IGR suministra anticuerpos neutralizantes contra el virus de la rabia, de manera inmediata. Hasta que los anticuerpos protectores se comiencen a producir en respuesta a la vacuna, la IGR se debe suministrar de manera concomitante con la primera dosis de la vacuna. La dosis es 20 UI/kg, dosis que debe ser infiltrada en la herida. Si la dosis excede la cantidad necesaria para infiltrar la herida, entonces la cantidad sobrante se inyecta en un sitio diferente con una nueva jeringuilla y una aguja limpia; si por el contrario, no alcanza para la infiltración, por ser múltiples las heridas o muy extensa, se debe diluir la dosis en solución salina y distribuirla en la infiltración.^{22,23}

INMUNOGLOBULINA PARA EL TÉTANOS (IGT)

El uso de inmunoglobulinas para el tratamiento del tétanos data de 1890, cuando el suero obtenido de caballos inmunizados fue utilizado para el tratamiento del tétanos severo.²⁴ En la actualidad el suero de caballo ha sido reemplazado por la IGT humana. La IGT está recomendada para el tratamiento del tétanos y para la profilaxis en determinadas circunstancias, como en pacientes que no han recibido todo el esquema de vacunación, o no se conoce su estatus, y presentan lesiones potencialmente tetanígenas. La dosis es de 250 U, y, de manera concomitante, en un sitio separado, se administra la vacuna.²⁵ La IGT está indicada como parte del régimen de tratamiento del tétanos, y la dosis recomendada en esta situación es 3 000 a 6 000 U. En el tétanos *neonatorum* se ha reportado eficacia con dosis de 500 U.

INMUNOGLOBULINA PARA VARICELA ZOSTER (IGVZ)

Desde 1969, la utilización de inmunoglobulina hiperinmune anti-zoster ha mostrado efectividad en prevenir el desarrollo de varicela clínica en niños expuestos al virus.²⁶ La IGVZ está indicada en individuos expuestos susceptibles y con riesgo de desarrollar varicela severa, entre los que se citan: niños inmunocomprometidos, embarazadas susceptibles, recién nacidos de madres con signos y síntomas de varicela dentro de 5 días antes del parto o en las primeras 48 horas después del parto, prematuros de > 28 semanas que se exponen en periodo neonatal sin evidencias de inmunidad en la madre, así como prematuros de < 28 semanas y peso < 1 000 g expuestos en periodo neonatal independientemente del estatus inmune de la madre. La dosis IGVZ es 125 U (1 ampolla)/10 kg de peso, dosis máxima 625 U y la dosis mínima 125 U. Se debe suministrar en las primeras 96 horas después de la exposición.²⁷ Si no se puede obtener la IGVZ en 96 horas, es preferible administrar inmunoglobulina endovenosa (EV) a la dosis de 400 mg/kg.

INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL PARA USO ENDOVENOSO (IGHNEV)

Este producto farmacéutico consiste en inmunoglobulinas (principalmente IgG) purificadas de varios lotes de plasma humano, procedentes de múltiples donantes. Estas inmunoglobulinas actualmente son utilizadas como tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, incluyendo estados de inmunodeficiencias primarias y secundarias, enfermedades hematológicas y desórdenes autoinmunes.^{28,29}

La administración de IGHNEV se realiza en un rango de tiempo de 1-4 horas, la velocidad inicial de infusión de la solución al 5 % es de 0,01 mL/kg/min, lo que suministra 0,5 mg/kg/min de IgG. La velocidad de infusión puede ser duplicada cada 20-30 minutos, mientras se monitorizan estrechamente los signos vitales del paciente, o la aparición de síntomas subjetivos. Si no existe efecto indeseable, la velocidad de infusión puede llegar a un máximo de 0,08 mL/min (4 mg/kg/min de IgG). Para reducir la posibilidad de reacciones indeseables, está justificado el uso previo de antihistamínicos, hidrocortisona o antipiréticos.³⁰ Si se presentan manifestaciones adversas se debe enlentecer la velocidad de infusión, o detenerla para continuar un rato después. En la práctica las manifestaciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión.

Terapia de remplazo en desórdenes con deficiencia de anticuerpos

La meta clínica de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas en pacientes con inmunodeficiencias, es proveer la cantidad adecuada de anticuerpos, para prevenir las infecciones severas y mantenerlos libres de sepsis, neumonías, y otras infecciones bacterianas graves a los pacientes afectos por este heterogéneo grupo de afecciones.

- Inmunodeficiencia primaria asociada a deficiencia de anticuerpos: la IGHNEV representa la terapia estándar de las inmunodeficiencias primarias o secundarias, asociadas al déficit de anticuerpos circulantes. Su utilización terapéutica en estas afecciones, implica reducción en la incidencia de infecciones bacterianas del tracto respiratorio superior e inferior, reducción en la utilización de antimicrobianos, disminución del número de ingresos hospitalarios, mejoría de función pulmonar, así como mejoría del medro y la calidad de vida del paciente.^{30,31} La dosis estándar de

IGHNEV, para el tratamiento del paciente con déficit de anticuerpos, es 400 mg/kg (rango de 300 a 500 mg/kg) cada 3 o 4 semanas. Esta dosis debe ser individualizada. Habitualmente se debe mantener una concentración meseta de 500 mg/dL de IgG, pero esa concentración meseta óptima varía de individuo a individuo, en dependencia de particularidades farmacocinéticas.³²⁻³⁴ La meta terapéutica personalizada es utilizar dosis que mantengan al paciente libre de síntomas.

- Infección por el VIH en Pediatría: la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE), ha reducido drásticamente la mortalidad y la morbilidad de los pacientes infectados por el VIH. Estos efectos de la TARVAE se deben, en gran medida, a la restauración del sistema inmune de los pacientes afectados por el virus. Debido a lo antes expuesto y a los avances actuales de la TARVAE, la necesidad de la terapia con IGHNEV en el VIH pediátrico se ha reducido proporcionalmente.³⁵ Se justifica su utilización en pacientes pediátricos con hipogammaglobulinemia (IgG< 250 mg/dL) o infecciones bacterianas serias recurrentes (definido como 2 o más infecciones bacterianas graves, tales como, bacteriemia, meningitis o neumonía en un periodo de 1 año); además, está indicada en niños que fallan en desarrollar anticuerpos contra antígenos comunes, así como en pacientes que viven en áreas de alta prevalencia de sarampión y no han desarrollado respuesta de anticuerpos después de 2 dosis (con 1 mes de intervalo) de la vacuna de la parotiditis, el sarampión y la rubéola (PRS).³⁶ La dosis de IGHNEV es 400 mg/kg cada 4 semanas. La IGHNEV también está indicada en la trombocitopenia asociada al VIH en dosis de 500 a 1 000 mg/kg/día por 3 a 5 días.³⁶ Los pacientes pediátricos infectados por el VIH, que están afectados por bronquiectasias, pueden ser beneficiados por la terapia con IGHNEV a la dosis de 600 mg/kg cada 4 semanas.³⁶

- Trasplante de medula ósea: el uso de IGHNEV reduce la incidencia de complicaciones infecciosas que siguen al trasplante alogénico de medula ósea, cuando se utiliza en los primeros 3 meses después del trasplante. La dosis es de 500 mg/kg semanal hasta los primeros 90 días, después cada 4 semanas hasta los 360 días. Esta indicación puede reducir la incidencia de enfermedad injerto contra huésped en pacientes mayores de 20 años, reduce la incidencia de neumonía intersticial en pacientes seropositivos para citomegalovirus, y reduce el riesgo de sepsis a gramnegativos y las infecciones locales.³⁷

- Leucemia linfocítica crónica (LLC): la mayoría de los pacientes afectados de LLC desarrollan hipogammaglobulinemia en algún momento del curso de su enfermedad. El uso de IGHNEV pudiera restaurar los niveles de IgG. La terapéutica de reemplazo puede ser de utilidad en pacientes con niveles de IgG menores de 500 mg/dL que experimenten infecciones recurrentes. La dosis de IGHNEV recomendada es 400 mg/kg cada 3 o 4 semanas.²⁸

- Terapia inmunorreguladora: la IGHNEV ejerce sus efectos inmunomoduladores a través de mecanismos complejos no excluyentes,³⁸ que incluyen la neutralización de autoanticuerpos y anticuerpos anti-idiotipos, neutralización de toxinas y superantígenos, y aquellos mecanismos mediados por la modulación de receptores Fc en las células del sistema inmune.³⁹ En la terapia inmunorreguladora se recomienda la dosis de 1-2 g/kg de peso, la dosis total se puede administrar en una dosis o fraccionarse. Sin embargo, si se tienen en cuenta los intrincados mecanismos que justifican los efectos inmunomoduladores de la IGHNEV,⁴⁰ las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco estarían directamente relacionadas con las bondades terapéuticas, por lo que sería preferible no fraccionar la dosis.

- Púrpura trombocitopenica inmunológica (PTI): es un desorden adquirido, mediado inmunológicamente, caracterizado por trombocitopenia aislada y ausencia de otra condición o agente conocido que induce trombocitopenia. En el niño la mayoría de los casos resuelven espontáneamente. Si se decide tratamiento, una alternativa es IGHNEV. La dosis recomendada es 1 g/kg IV dosis única, y repetir si es necesario.⁴¹ Es útil cuando se requiere un rápido incremento de plaquetas, para prevenir sangrados, o previo a cirugía.

- Enfermedad de Kawasaki (EK): es una vasculitis sistémica de etiología no precisada. Se sospecha que se deba a activación difusa del sistema inmune, por un agente infeccioso, en un hospedador genéticamente susceptible.⁴² La EK es la causa líder de enfermedad cardiovascular adquirida en niños de Norteamérica y Japón. La utilización de IGHNEV reduce drásticamente el periodo de estado de la enfermedad y la incidencia de aneurisma de las arterias coronaria. La dosis de IGHNEV recomendada es 2 g/kg IV (dosis única), e infundir en un rango de tiempo de 8-12 horas.^{43,44} Si hay persistencia de signos y síntomas, considerar segunda dosis. Debe ser utilizada en los primeros 10 días del inicio de los síntomas.

- Síndrome de Guillain-Barré (SGB): el SGB es reconocido como un desorden heterogéneo con varias manifestaciones clínicas. Se define como una polineuropatía inflamatoria aguda mediada por una respuesta inmune aberrante. La IGHNEV es efectiva como terapéutica, posiblemente interfiriendo en la síntesis de anticuerpos antineuronales, modulando la inflamación mediada por el sistema inmune, y estimulando la remielinización. Se recomiendan dosis altas (1 g/kg/día) en 2 días consecutivos. Otra opción es 400 mg/kg/día por 5 días consecutivos.²⁸ La IGHNEV es tan efectiva como la plasmaféresis en la terapéutica del SGB.²⁸

INMUNOGLOBULINA HUMANA ESPECÍFICA O HIPERIMMUNE PARA USO ENDOVENOSO (IGHEV). IGHEV PARA CITOMEGALOVIRUS (CMV-IGHEV)

Está indicada para la profilaxis de la enfermedad asociada al citomegalovirus (CMV) en el paciente sometido a transplante de órganos. Las dosis serán de 150 mg/kg en las primeras 72 horas después del trasplante, y continuar con 6 dosis bisemanales de 50 mg/kg^{44,45} (para trasplante de riñón), o 100 mg/kg (para trasplante de hígado, pulmón, páncreas o corazón).

IGHEV PARA VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO (VSR) (RSV-IGIV)

Está indicada en niños de alto riesgo (displasia broncopulmonar, cardiópata, prematuro), y la dosis es 750 mg/kg/mes. Es de señalar que en la actualidad el uso de palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado (95 % humano, 5 % murino), ha remplazado el uso de RSV-IGIV. El palivizumab es administrado vía IM, a la dosis de 15 mg/kg mensualmente, a los niños de alto riesgo, durante la epidemia estacional de VSR.⁴⁶ No interfiere con los antígenos vacunales.

IGHEV PARA BOTULISMO

En el niño menor de 1 año es de utilidad la IGHEV anti-toxina botulínica. La IGHEV está disponible con el nombre de BabyBIG, y la dosis es de 50 mg/kg.⁴⁷ Debe usarse en los primeros 3 días de las manifestaciones clínicas. Su utilización reduce el tiempo de ventilación mecánica y la estadía del paciente en la unidad de cuidados intensivos.⁴⁷

EFECTOS ADVERSOS DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS EV

Los efectos adversos de las inmunoglobulinas para uso EV, en su mayoría son ligeros y de tipo no anafiláctico, e incluyen: cefalea, mialgias, fiebre, temblores, náuseas y vómitos. Con menos frecuencia pueden presentarse manifestaciones más graves, como, alteraciones hemodinámicas, dificultad respiratoria y anafilaxia.⁴⁸ En ocasiones el fármaco produce meningitis aséptica, fallo renal agudo (la disfunción renal previa, y los preparados farmacéuticos que contienen sucrosa incrementan el riesgo), así como trombosis venosas. El principal riesgo de aparición de efectos adversos es la velocidad de infusión rápida.

INMUNOGLOBULINAS UTILIZADAS POR VÍA SUBCUTÁNEA

El uso de la vía subcutánea para la administración de inmunoglobulinas en la terapia sustitutiva tiene la ventaja de que provoca menos reacciones adversas que la vía EV, y es posible administrar en pacientes portadores de déficit de IgA, incluso en los que previamente han experimentado reacciones sistémicas a las inmunoglobulinas IV. Oferta la posibilidad de la administración en la casa.⁴⁹ Las concentraciones plasmáticas de IgG se mantienen estables entre las dosis, por lo que disminuye la posibilidad de los procesos infecciosos al final del intervalo interdosis. La principal desventaja de esta vía de administración es la frecuencia con que debe ser utilizada y las reacciones locales al medicamento. La dosis recomendadas es de 158 mg/kg semanal, se infunde lentamente con bomba de infusión, preferiblemente en la pared abdominal, se puede infundir en más de un sitio al mismo tiempo, con una velocidad de infusión promedio de 0,176 mL/sitio/kg/h; por ejemplo, en un adulto de 70 kg sería 12 mL/sitio/h, y en un niño de 6 años de 20 kg serían 3,5 mL/sitio/h. Las principales reacciones adversas son ligeras: se ha descrito cefalea, sensación de ardor o quemazón en el sitio de infusión, enrojecimiento del área, y nódulos en el sitio de infusión que pueden durar días.⁵⁰ Por esta vía se han usado los preparados para uso IM y también los destinados al uso EV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohn EJ, Strong LE, Hughes WL Jr, Mulford DJ, Ashworth JN, Melin M. Preparation and properties of serum and plasma proteins III: a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc.* 1946;68:459-75.
2. Oncley JL, Melin M, Richert DA, Cameron JW, Gross PM. The separation of the antibodies, isoagglutinins, prothrombin, plasminogen and beta-lipoprotein into subfractions of human plasma. *J Am Chem Soc.* 1949;71:541-50.
3. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952;9:722-7.
4. Hooper JA. Intravenous Immunoglobulins: Evolution of Commercial IVIG Preparations. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2008;28:765-78.
5. Raab CP. Passive Immunization. *Prim Care Clin Office Pract.* 2011;38:681-91.

6. Orenstein WA, Pickering LK. Immunization Practices. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th edition. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 881-95.
7. Stiehm ER. Appropriate Therapeutic Use of Immunoglobulin. *Transfusion Medicine Reviews*. 1996;X(3):203-21.
8. Bonilla FA. Pharmacokinetics of Immunoglobulin Administered via Intravenous or Subcutaneous Routes. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008;28:803-19.
9. Kim W. Immunology and Allergy. In: Tschudy MM, Arcara KM, editors. Johns Hopkins: The Harriet Lane Handbook. 19th edition. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 354-69.
10. Bell BP, Fiore AE. Hepatitis A Virus. In: Long SS, Pickering LK, Prober ChG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 1157-62.
11. Wasley A, Feinstone SM, Bell BP. Hepatitis A Virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. p. 2367-87.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Update: prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(41):1080-4.
13. Nguyen CT, Tran TT. Hepatitis Vaccination and Prophylaxis. *Clin Liver Dis*. 2009;13:317-29.
14. Brundage SC, Fitzpatrick NA. Hepatitis A. *Am Fam Physician*. 2006;73:2162-8.
15. Gershon AA. Measles Virus (Rubeola). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. p. 2229-387.
16. Mason WH. Measles. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th edition. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1069-75.
17. Maldonado YA. Rubella Virus. In: Long SS, Pickering LK, Prober ChG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 1096-101.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps and rubella: vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47:1-57.
19. Berger M. Principles of and Advances in Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008;28:413-37.

20. Gonik B. Passive immunization: the forgotten arm of immunologically based strategies for disease containment. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:444.e1-444.e6.
21. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-16):1-33.
22. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlerdacha B, Guerra M, et al. Human rabies prevention-United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-3):1-28.
23. World Health Organization. WHO recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct technique. 1. Guide for rabies post-exposure treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1997. p. 1-10.
24. Grundbacher FJ. Behring's discovery of diphtheria and tetanus antitoxins. *Immunol Today.* 1992;13:188-90.
25. Kak V, Sundaresan V, Modi J, Khardori NM. Immunotherapies in Infectious Diseases. *Med Clin N Am.* 2012;96:455-74.
26. Brunell PA, Ross A, Miller LH, Kuo B. Prevention of varicella by zoster immune globulin. *N Engl J Med.* 1969;280:1191-4.
27. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(RR-4):1-40.
28. Orange JS, Hossny EM, Catherine R. Weiler CR, Ballow M, Berger M, 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.
29. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders. *Neurology.* 2012;78:1009-15.
30. Silvergleid AJ, Berger M. General principles in the use of immune globulin [homepage en Internet] [citado 14 de agosto de 2012]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/general-principles-in-the-use-of-immune-globulin?source=search_result&search=Intravenous+Immunoglobulin&selected>Title=2%7E150
31. Ferrara G, Zumla A, Maeurer M. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) for Refractory and Difficult-to-treat Infections. *The American Journal of Medicine.* 2012;10:1-8.
32. Buckley RH. Primary Defects of Antibody Production. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* 19th edition. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 722-8.

33. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S182-94.
34. Berger M. Immune globulin therapy in primary immunodeficiency [homepage en Internet] [citado 14 de agosto de 2012]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/immune-globulin-therapy-in-primary-immunodeficiency?source=see_link
35. Deener A, Mehra A, Bernstein L, Shlizberg J, Rubinstein A. Intravenous Gammaglobulin Treatment in HIV-1 Infection. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008; 28:851-9.
36. American Academy of Pediatrics. Human immunodeficiency virus infection. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. 2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 378-401.
37. Anaissie E. Prophylaxis of infections in hematopoietic cell transplant recipients [homepage en Internet] [citado 14 de agosto de 2012]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-infections-in-hematopoietic-cell-transplant-recipients?source=see_link&anchor=H37#H37
38. Noda Albelo AL, Rodríguez Ramos B, Vidal Tallet LA. Mecanismos de acción de la gammaglobulina para uso endovenoso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2002;18(1):41-7.
39. Lee SJ, Chinen J, Kavangaugh A. Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusión proteins, cytokines, and immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S314-23.
40. Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, Basta M, Miescher S, Ravetch JV. Intravenous immunoglobulins-understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(Suppl 1):2-13.
41. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2010;24:249-73.
42. Yeung RS. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:551-60.
43. Vidal Tallet LA, Noda Albelo AL, Casal Menéndez AX, Sánchez Hernández CA, Montell Hernández OA, Linares Álvarez I. Enfermedad de Kawasaki. Aspectos a considerar. *Rev Med Electrón* [serie en Internet]. 2010 [citado 13 de agosto de 2012];32(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242010000400007&script=sci_arttext
44. Scuccimarra R. Kawasaki Disease. *Pediatr Clin N Am*. 2012;59:425-45.
45. Vella J, Bennett WM, Brennan DC. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients [homepage en Internet] [citado 14 de agosto de 2012]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/cytomegalovirus-infection-in-renal-transplant-recipients?source=search_result&search=Cytomegalovirus+infection+in+renal+transplant+recipients&selectedTitle=1%7E15

46. Crowe JE. Respiratory Syncytial Virus. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th edition. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1126-9.
47. Reddy P, Bleck TP *Clostridium botulinum* (Botulism). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. p. 3097-102.
48. Hsu JL, Safdar N. Polyclonal Immunoglobulins and Hyperimmune Globulins in Prevention and Management of Infectious Diseases. *Infect Dis Clin N Am.* 2011; 25: 773-88.
49. Haddad A, Barnes D, Kafal A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulins for patients with primary immunodeficiency diseases. *Transfus Apher Sci.* 2012; 46(3): 315-21.
50. Berger M. Subcutaneous Administration of IgG. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2008; 28: 779-802.

Recibido: 13 de septiembre de 2012.

Aprobado: 24 de octubre de 2012.

Amauri Lázaro Noda Albelo. Hospital Pediátrico Eliseo "Noel" Caamaño. Santa Isabel y América. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: amaurn.mtz@infomed.sld.cu