

Tratamiento de padecimientos neuromusculares con inmunoglobulina y plasmaféresis

Porras-Betancourt Manuel*

RESUMEN

Existen varios padecimientos del sistema nervioso periférico inmunomediados que abarcan alteraciones musculares, de los nervios y la unión entre ambos. Dado el origen inmunológico de dichos padecimientos, el tratamiento se basa en la inmunosupresión y/o la inmunomodulación. La aplicación de inmunoglobulina intravenosa y el recambio plasmático se consideran dentro del tratamiento de dichas enfermedades como terapias inmunomoduladoras que retrasan la progresión y mejoran la calidad de vida de quienes padecen estos problemas. La presente revisión se enfoca en las indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa y el recambio plasmático en padecimientos del sistema nervioso periférico.

Palabras clave: recambio plasmático, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, sistema nervioso periférico.

Treatment of neuromuscular disorders with immunoglobulin and plasmapheresis

ABSTRACT

There are several immunomediated diseases of the peripheral nervous system, such as muscular, nervous and neuromuscular junction abnormalities. Thinking about the immunological basis of those illnesses, the treatment is immunomodulated and immunoregulated-based. Both intravenous immunoglobulin and plasma exchange are considered as immunomodulatory therapies which delay the progression and improve the patients' quality of life. This review focuses in the indications of these treatments in peripheral nervous system diseases.

Key words: Plasma exchange, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, peripheral nervous system.

INTRODUCCIÓN

Los padecimientos neurológicos inmunomediados son variados, involucrando tanto el sistema nervioso central como el periférico; a pesar del relativo privilegio con el que cuenta el sistema nervioso, existen muchos padecimientos autoinmunes, en los cuales el sistema inmunológico tiene un papel preponderante en la fisiopatología, que lo afectan, postulándose factores ambientales, genéticos e inmunológicos que intervienen en el desarrollo de dichos padecimientos.¹ Dentro de las afecciones neuromusculares están neuropatías, alteraciones en la unión neuromuscular y miopatías, las cuales se resumen en la tabla 1. En las últimas tres décadas el tratamiento de las enfermedades neuromusculares ha mejorado notablemente, esto con base en que se tiene una mejor comprensión de la fisiopatología de éstas y al desarrollo de terapias inmunológicas, dentro de las cuales se encuentran el recambio plasmático o plasmaféresis y la aplicación de inmunoglobulina intravenosa.²

RECAMBIO PLASMÁTICO

El recambio plasmático constituye una técnica de depuración sanguínea extracorpórea diseñada para remo-

ver partículas de gran peso molecular que están presentes en el plasma. Se extrae la sangre completa y luego se separa en sus componentes celular y plasmático. Esta separación se realiza mediante centrifugación o por el paso a través de membranas semipermeables. En el primero se separan los componentes sanguíneos de acuerdo con su densidad, mientras que en el segundo la separación se basa en el tamaño molecular, que permite la filtración de sustancias por encima de 3×10^6 Da de peso molecular, que incluyen las inmunoglobulinas, complejos inmunes, lipoproteínas, factores del complemento y toxinas.³ Posteriormente se repone el volumen extraído con albúmina al 5% y solución salina, albúmina y expansores del plasma o con plasma.⁴ El principal mecanismo de acción se basa en la remoción de autoanticuerpos circulantes, complejos inmunes, citocinas y otros mediadores inflamatorios.³

La recomendación de tratamiento es hacer el recambio de uno a uno y medio volúmenes plasmáticos por día durante tres a cinco días, aunque esto puede prolongarse para alcanzar el máximo efecto benéfico sin aumentar las posibilidades de efectos adversos. El volumen a extraer es de acuerdo al cálculo de la presión oncótica del paciente, que se efectúa mediante la utilización de un normograma. Lo habitual es remover 250 mL por kilogramo de peso corporal del paciente.⁵

* Neurólogo y Neurofisiólogo Clínico. Pensiones Civiles del Estado de Chihuahua, Centro Médico de Especialidades de Ciudad Juárez, Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

Tabla 1
Padecimientos neuromusculares inmunomediados que afectan al sistema nervioso periférico

Sitio de lesión	Padecimiento
Nervios periféricos	• Síndrome de Guillain Barré ◦ Polineurorradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) ◦ Neuropatía axonal motora aguda (AMAN) ◦ Neuropatía axonal sensitivo motora aguda (AMSAN) ◦ Síndrome de Miller Fisher (MFS) ◦ Pandisautonomía aguda • Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) ◦ Clásica, idiopática ◦ Asociada a diabetes ◦ Asociada a gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS) ◦ (IgG, IgA) ◦ Variante sensitiva ◦ Neuropatía motora multifocal (MMN) con y sin bloqueo de la conducción ◦ Neuropatía sensitivo motora multifocal adquirida (MADSAM) o síndrome de Lewis-Sumner ◦ Neuropatía sensitivo motora multifocal adquirida (MASAM) ◦ Neuropatía sensitiva desmielinizante distal adquirida (DADS) • Mononeuritis múltiple • Neuropatías paraneoplásicas • Neuropatías disglobulinémicas (neuropatías asociadas a paraproteínas, gammopatías monoclonales de IgM) ◦ Macroglobulinemia de Waldenstrom ◦ Gammopatía asociada a la glucoproteína asociada a la mielina (MAG) ◦ Síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos) ◦ Crioglobulinemia mixta ◦ Síndrome GALOP (polineuropatía y ataxia de la marcha de inicio tardío) ◦ Gammopatías monoclonales de significado incierto • Neuropatías asociadas a enfermedades del tejido conectivo • Neuroborreliosis
Unión neuromuscular	• Miastenia gravis autoinmune • Síndrome de Eaton-Lambert
Músculo	• Polimiositis • Dermatomiositis • Miositis por cuerpos de inclusión • Miositis eosinofílica

Dentro de las cuestiones técnicas requeridas están la de tener un acceso venoso central y anticoagulación con heparina para el ultrafiltrado. Cuando se realiza la aféresis por centrifugación, se puede utilizar un acceso venoso periférico.

La Academia Estadounidense de Neurología (*American Academy of Neurology* [AAN])⁶ y El comité de aplicaciones de aféresis de la Sociedad Estadounidense para la Aféresis (*The American Society for Apheresis* [ASFA])⁵ la recomiendan para varios padecimientos neurológicos. La AAN marca cuatro clases de evidencia de los artículos que tratan la efectividad terapéutica, las cuales se muestran en la tabla 2. En la última revisión para las guías en el uso terapéutico de aféresis de la ASFA,⁵ se incluyen cuatro categorías de indicaciones y una categoría pendiente, esta

última por no utilizarse aún en los Estados Unidos (Tabla 3), dan la pauta para la utilización en varias condiciones clínicas, que incluyen los padecimientos neuromusculares, entre los que se mencionan están las polineurorradiculopatías desmielinizantes inflamatorias aguda y crónica, la *Miastenia gravis*, el síndrome de Eaton-Lambert y las polineuropatías paraproteinémicas.⁵ En otras afecciones no se ha demostrado efecto terapéutico. Se describen a continuación los efectos del recambio plasmático sobre dichos padecimientos.

Síndrome de Guillain Barré

Éste es uno de los padecimientos neurológicos en los cuales se ha utilizado más ampliamente y con mejores re-

Tabla 2
Clasificación de la evidencia de la AAN, para posicionar a los artículos sobre efectividad terapéutica

Clase I:	<i>Estudios clínicos controlados, aleatorizados, prospectivos, con valoración de la respuesta clínica definitiva al tratamiento, en una población representativa; con una clara definición de los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Las características entre los grupos son similares y con un apropiado ajuste estadístico de las diferencias.</i>
Clase II:	<i>Estudios prospectivos de grupos cohorte de una población representativa con una valoración final de los resultados con una clara definición de los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Las características entre los grupos son similares y con un apropiado ajuste estadístico de las diferencias; o un estudio controlado y aleatorizado que no cumple todos los criterios de la clase I.</i>
Clase III:	<i>Otros estudios controlados (que incluyen estudios con una bien definida historia natural de los controles) de una población representativa donde la valoración de la valoración de la respuesta final es independiente del tratamiento del paciente.</i>
Clase IV:	<i>Evidencia de estudios no controlados, series de casos, reportes de caso y opiniones de expertos.</i>

Tabla 3
Indicaciones para el uso terapéutico del recambio plasmático de la ASFA

Categoría 1.	<i>Terapia estándar aceptable</i>
Categoría 2.	<i>Suficiente evidencia para sugerir su eficacia, usualmente como terapia adjunta</i>
Categoría 3.	<i>Evidencia de eficacia no concluyente, o balance de riesgo/beneficio incierto</i>
Categoría 4.	<i>Falta de eficacia en estudios controlados</i>

sultados⁷ el recambio plasmático, sea como terapia única o asociado a inmunoglobulina intravenosa (IgIV). La recomendación de la AAN es tipo A (evidencia clase I) y la de la ASFA para utilizarse en este padecimiento es categoría I, presentándose alrededor de 19 estudios controlados y aleatorizados en donde se incluyen un total de 1,770 pacientes y siete series de casos con más de 300 pacientes incluidos.⁵ Uno de los más importantes es el realizado por el grupo de estudio del síndrome de Guillain Barré,⁸ en donde se incluyeron 245 pacientes, unos tratados con plasmaféresis y otros con tratamiento de sostén; se valoró la mejoría motora en la capacidad para caminar a las cuatro semanas y los seis meses. Otro de los estudios sobresalientes es el realizado por el grupo cooperativo francés⁹ en el que se incluyeron 109 pacientes para recambio plasmático y 111 como grupo control, encontrando mejoría en la recuperación motora, que fue completa en 71% de los pacientes tratados con plasmaféresis contra 52% del grupo control, después de un año de seguimiento.¹⁰ Los resultados de los estudios que comparan la utilización de plasmaféresis contra sólo medidas de soporte, encontraron recuperación de la función motora más rápida y disminución del tiempo del uso de ventilación mecánica, aunque el tiempo de incapacidad motora continúa siendo significativo. Se comparó el uso de plasmaféresis, IgIV y la asociación de ambas, demostrando que son equivalentes en efectos benéficos y que no aumenta la eficacia al asociar ambas terapias,¹¹ sólo se ha reportado que los pacientes que tienen variantes axonales y/o con daño axonal asociado un mayor beneficio

con el uso de plasmaféresis que con la IgIV.¹² El inicio del tratamiento se recomienda dentro de los siete primeros días del inicio del padecimiento, dado que ha demostrado mayor efectividad, aunque sigue siendo efectiva si se inicia después de 30 días.¹³ Se realizan recambios de 250 mL por kilogramo de peso corporal durante 10 a 14 días, que requiere de cinco a seis procedimientos con aplicación de albúmina y una con aplicación de plasma.⁵ El grupo cooperativo francés publicó en 1997 que el número de recambios plasmáticos influye sobre la mejoría de la discapacidad.¹⁴ Incluyeron 556 pacientes divididos en tres grupos de acuerdo al nivel de discapacidad, que eran leve, moderada y severo. Al grupo de discapacidad leve se les realizaron de 0 a 2 recambios, al moderado de 2 a 4 y al severo de 4 a 6 sesiones de aféresis. En el primer grupo, dos recambios fueron mejores que ninguno y en el segundo grupo cuatro recambios mejores de sólo dos. Más de cuatro sesiones no fueron de mayor utilidad en el grupo de discapacidad severa, demostrado en estudios subsecuentes.¹⁵ A pesar de esto, actualmente no hay un consenso de cuántos recambios hay que realizar.⁵

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

Se caracteriza por debilidad muscular, habitualmente simétrica, alteraciones de la sensibilidad que tienden a progresar y a presentar recaídas a lo largo de varios meses o años. Es otro padecimiento donde se han en-

contrado anticuerpos contra proteínas y glucolípidos de los nervios periféricos en la sangre y el líquido cefalorraquídeo.^{16,17}

Dentro de los tratamientos utilizados están los esteroides, IgIV, plasmaféresis y terapia inmunosupresora con azatioprina, ciclosporina, interferón alfa y ciclofosfamida,^{5,18,19} cuya elección se basa en el costo y el beneficio. Sesenta a 80% de los pacientes tienen buena respuesta con el tratamiento inicial, pero los resultados a largo plazo suelen variar.⁵ La base de datos Cochrane²⁰ y la ASFA recomiendan el recambio plasmático, en esta última como categoría I, de acuerdo con cuatro estudios aleatorizados y controlados, 22 series de casos y 27 registros de casos.⁵ Dos de los estudios clase I que apoyan su utilización son el realizado por Dyck, et al.²¹ en donde se incluyeron 29 pacientes en dos grupos, uno en tratamiento con plasmaféresis y otro con placebo. Otro realizado por Hahn, et al.²² quienes incluyeron 18 pacientes en dos grupos, similares a los del estudio anterior. En ambos se encontraron mejorías significativas, tanto clínicas como por estudios de conducción nerviosa en el grupo tratado con aféresis. En el estudio realizado por Dyck, et al.²³ en donde incluyeron a 20 pacientes tratados, un grupo con plasmaféresis y otro con IgIV, sin encontrarse diferencias significativas en ambos grupos.

Los recambios suelen ser de uno a uno y medio de dos a tres veces por la semana hasta que haya mejoría, posteriormente se realizarán cada semana o cada mes, de acuerdo a como se necesite para mantener un buen control de los síntomas.⁵

Neuropatías paraproteinémicas

Existen varias neuropatías asociadas a la elevación monoclonal de inmunoglobulinas, siendo la más común la gammapatía monoclonal de significado incierto.²⁴ Otras neuropatías paraproteinémicas se resumen en la tabla 1. Dyck, et al. (recomendación tipo A, evidencia clase I, categoría I de la ASFA) utilizaron al recambio plasmático como tratamiento de la polineuropatía asociada a gammapatía monoclonal de significado incierto. Se estudiaron 39 pacientes a los cuales se les efectuaba plasmaféresis dos veces a la semana por tres semanas o sólo tratamiento de sostén. El grupo tratado con aféresis experimentó una mejoría significativa en la escala de discapacidad neurológica, sin que existieran diferencias significativas en los estudios de conducción nerviosa de ambos grupos. También se documentó que los pacientes que tenían gammapatías IgA e IgG obtuvieron un mayor beneficio con la plasmaféresis, comparados con las neuropatías asociadas a IgM.^{25,26} Su utilización en otras neuropatías paraproteinémicas, como el síndrome POEMS

y la macroglobulinemia Waldenström, son series y registros de casos con un bajo nivel de recomendación (evidencia clase III, categoría ASFA III)⁵ y afectividad terapéutica incierta (recomendación U). El recambio plasmático se realiza en cualquier momento de la evolución de la enfermedad; se recambian uno a uno y medio volúmenes plasmáticos que se efectúan cada tercer día en cinco a seis ocasiones en 10 a 14 días. La frecuencia del tratamiento a largo plazo dependerá de la gravedad de los síntomas y la respuesta clínica del paciente.⁵

Miastenia gravis

Esta enfermedad se caracteriza por debilidad muscular fluctuante y fatigabilidad²⁷ producida por la presencia de anticuerpos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina que inactivan al receptor²⁸ o anticuerpos contra los receptores tirosin-cinasa músculo específicos.²⁹ El tratamiento utilizado incluye timentomía, inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes inmunosupresores, IgIV y plasmaféresis.⁵ El recambio plasmático se indica principalmente en la crisis miasténica y como procedimiento prequirúrgico y posquirúrgico en timentomía^{5,30,31} o como tratamiento adjunto a otras terapias,⁵ aún y cuando su nivel de recomendación es bajo (evidencia clase IV, recomendación tipo U) para la AAN. La ASFA lo recomienda como categoría I, a pesar de que son pocos los estudios bien diseñados que lo demuestran.⁵ El efecto clínico puede tardar de 24 h a una semana y pueden permanecer de dos a cuatro semanas. Hay dos estudios aleatorizados que comparan el uso de IgIV y de plasmaféresis. En uno de ellos (estudio no ciego) se incluyeron 87 pacientes (41 en aféresis, 23 tratados con IgIV tres días y 23 por cinco días). Se evaluaron con la escala de función muscular para MG, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos y con efectos similares entre los grupos de IgIV.^{32,33} Otro estudio incluyó 12 pacientes con afección moderada a severa, donde encontraron mejoría al realizar la aféresis a la semana, una mejoría equivalente a las cuatro semanas y sin mejoría a las 16 semanas.³³ En otro estudio donde se comparó la utilización de IgIV o plasmaféresis en la crisis miasténica, hubo mejor respuesta terapéutica con IgIV a las dos y cuatro semanas.³³

Se obtiene una buena respuesta clínica desde dos recambios, pero la frecuencia y duración dependerán del estado del paciente.⁵

Síndrome de Eaton-Lambert

Es un padecimiento autoinmune presináptico que se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra los canales de calcio dependientes de voltaje tipos P/Q,^{34,35} que la mayoría de las veces se asocia con carcinoma de

células pequeñas de pulmón. Hay pocos estudios que evalúan la eficacia de la plasmaféresis en el Síndrome de Eaton-Lambert, siendo éstos series y reportes de caso con pocos pacientes estudiados (evidencia clase IV), siendo categoría II de la ASFA.⁴ Davis estudió nueve pacientes tratados con aféresis y terapia inmunosupresora. Ocho de ellos tuvieron mejoría clínica y electrofisiológica.³⁶

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV)

Las inmuglobulinas (Igs) se introdujeron como tratamiento de la deficiencia congénita de anticuerpos en los años 50, estableciéndose desde entonces como un tratamiento utilizado en varios padecimientos inmunes.^{37,38} Las Igs se extrajeron del plasma humano en los años 40,³⁷ utilizando métodos para fraccionar que se aplicaban intramuscularmente. Posteriormente se desarrollaron preparados para aplicación intravenosa, asociados a impurezas que podían causar activación del complemento. Después se desarrollaron productos con una mayor concentración de Igs, con una pequeña proporción de dímeros.³⁷ En los años 80 se lanzaron al mercado preparados comerciales que permitían la aplicación de Ig intravenosa en grandes cantidades, con buen efecto sobre la prevención de infecciones y que, posteriormente, se fueron haciendo con mayor especificidad para ciertos microorganismos, principalmente virus.³⁷ En el 2002 habían siete diferentes preparaciones de Igs, estas preparaciones se obtienen de cientos de donadores cuyas muestras se someten a un proceso de congelación en seco en presencia de etanol, produciendo formas insolubles de Igs. Luego se someten a diferentes procedimientos para hacer que los preparados puedan ser administrados intravenosamente.

Existe mucha evidencia de que la IgIV actúa en padecimientos autoinmunes y que involucran dentro de su

fisiopatología el sistema inmunológico, los cuales incluyen padecimientos que afectan el nervioso central, con un efecto más relevante en trastornos neuromusculares.³⁹

La IgIV ejerce su efecto a través de varios mecanismos de acción, dentro de los cuales se incluyen la neutralización de autoanticuerpos al fijarse a la Fracción Fab del mismo (Figura 1).³⁸⁻⁴⁰ La mayoría de estas Igs están en forma monomérica y alrededor de 40% formando dímeros (Figura 2),³⁹ que aunado a que las preparaciones de Igs son de varios donadores, aumentan el espectro de especificidad idiotípica y anti-idiotípica.³⁹ Otro mecanismo de acción estriba en la supresión de la producción de autoanticuerpos por las Igs anti-idiotípicas, mediante su acción sobre las Igs de membrana⁴¹ y con las moléculas CD5 en las células B, lo cual produce un efecto negativo para la producción de anticuerpos.³⁹ Las Igs también aceleran la destrucción de los anticuerpos mediante la saturación de los receptores de transporte FcRn, que es un receptor protector en las vesículas endocíticas presente principalmente en las células endoteliales, que al saturarse envía los anticuerpos al sistema lisosomal para ser destruidos.⁴²

Las IgIV también tienen la capacidad de suprimir la producción de algunos mediadores de la inflamación, citocinas patogénicas, tales como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa,⁴³ metaloproteasas (MMP-2, MMP-7 y MMP-9), de las que disminuye su expresión proteica y del mRNA⁴⁴ y quimiocinas y sus receptores (CCR-1, CCR-4, CCR-5, CXCR-3), en las cuales modula la unión entre las quimiocinas y sus receptores y disminuye la expresión de dichos receptores en los

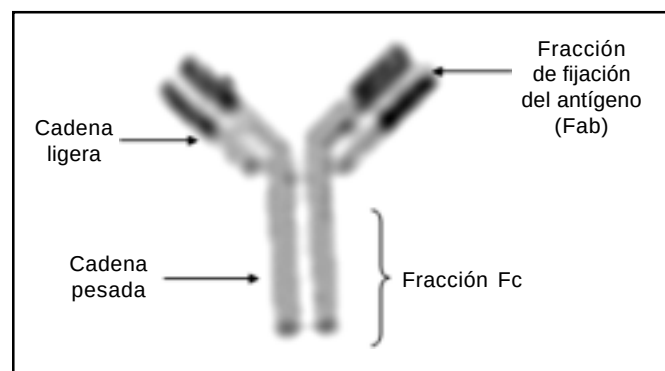


Figura 1. Estructura de la inmunoglobulina.

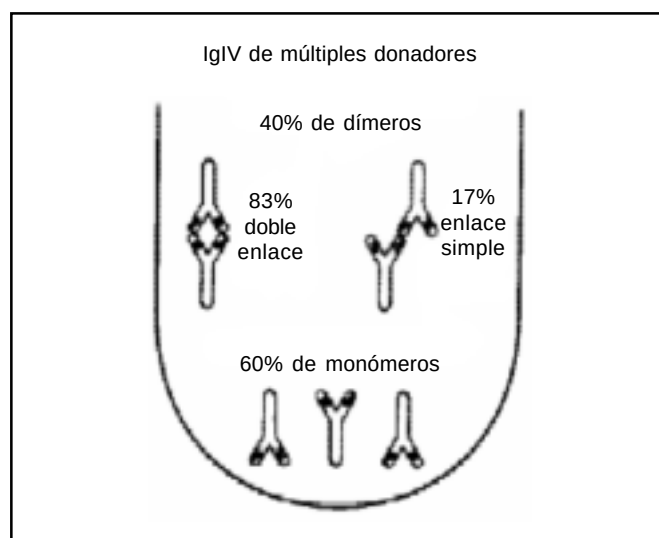


Figura 2. IgIV de múltiples donadores. Formación de monómeros y dímeros en los preparados de inmunoglobulina de múltiples donadores (modificado en esquemas de la referencia 39).

macrófagos.⁴⁵ También son capaces de inhibir la unión del complemento (C3 y C4) a las células endoteliales y la formación de los complejos de ataque a la membrana celular,⁴⁶ de modular y bloquear los receptores Fc en las células fagocíticas, lo que produce una inactivación de las mismas³⁹ y de ejercer múltiples efectos sobre los linfocitos T, como son la neutralización de superantígenos,⁴⁷ modular la expresión de las moléculas de adhesión, como ICAM-1 y el antígeno asociado a la función linfocitaria 1⁴⁸ y de modular las moléculas asociadas con el reconocimiento antigénico, dado que los preparados de IgIV contienen moléculas CD4, CD8, HLA-I y HLA-II que interfieren con el reconocimiento antigénico por parte de los linfocitos T.⁴⁹

Dado que en los procesos patológicos neuromusculares se pueden encontrar alteraciones vasculares, procesos inflamatorios y de daño a los nervios y los músculos, la IgIV puede actuar directamente en estas regiones. La vida media de las IgIV es similar a la de las nativas, entre 18 y 32 días, lo cual hace que al aplicarse en infusión sus niveles plasmáticos aumenten hasta cinco veces, para declinar después de 72 h y volver a los valores basales entre 21 y 28 días.³⁹ Al principio hay un descenso que se debe a la distribución extravascular de las Igs, incluyendo el sistema nervioso central, donde se puede elevar a dos veces su valor y regresando al basal en una semana.³⁹

La Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) aprobó la IgIV para seis indicaciones: síndromes de deficiencia primaria y secundaria de inmunoglobulina, prevención de la enfermedad de injerto contra huésped e infecciones en pacientes transplantados de médula ósea, infección pediátrica por VIH, púrpura

trombótica trombocitopénica y enfermedad de Kawasaki, a las cuales se han ido agregando otras indicaciones, además de que se utiliza más en la práctica clínica que en lo recomendado por la FDA.⁵⁰ Con base en lo anterior, se ha utilizado en numerosos padecimientos neurológicos, en los que los diferentes mecanismos de acción de las Igs juegan diferentes papeles, como se resume en la tabla 4.⁵¹ Se ha establecido su efecto benéfico en el Síndrome de Guillain Barré, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, Miastenia Gravis, dermatomiositis, Síndrome de Kawasaki, síndrome de la persona rígida y se han repostado en múltiples padecimientos autoinmunes con inflamación sistémica.^{50,52}

Síndrome de Guillain Barré (SGB)

Aunque el o los antígenos diana no están bien definidos, las respuestas celular y humoral juegan un papel trascendente en la fisiopatología de este padecimiento, con activación del complemento y la formación de complejos de ataque a las membranas celulares en las vainas de mielina, asociados a la presencia de anticuerpos circulantes antigangliósido, aumento de los productos de activación para linfocitos T y citocinas, e invasión de la mielina por macrófagos.^{51,53} El tratamiento que demostró inicialmente ser efectivo durante la primera semana de inicio del SGB fue el recambio plasmático. Posteriormente, en estudios aleatorizados controlados (evidencia clase I) la comparación entre IgIV y plasmaféresis evidenció que la IgIV es efectiva e incluso superior al recambio plasmático.¹¹ En uno de dichos estudios se incluyeron 74 pacientes que recibieron IgIV 0.4 g/kg/d durante cinco días y 73 a los cuales se les realizó plasmaféresis. Del

Tabla 4
Mecanismos de acción de la inmunoglobulina intravenosa y su relevancia en el tratamiento de algunos padecimientos neuromusculares (modificado de la referencia 51)

<i>Mecanismos de acción de la IgIV</i>	<i>Padecimientos neuromusculares</i>
<i>Aporte de anticuerpos idiotípicos, neutralizar anticuerpos patogénicos y suprimir la producción de anticuerpos</i>	<i>MG, SEL, posiblemente neuropatías mediadas por anticuerpos anti GM-1 y anti-MAG</i>
<i>Acelerar la destrucción de anticuerpos por anticuerpos anti GM-1 y anti-MAG</i>	<i>MG, SEL, posiblemente neuropatías mediadas</i>
<i>Suprimir citocinas patogénicas desmielinizantes, MG</i>	<i>Miopatías inflamatorias, neuropatías</i>
<i>Inhibir la fijación y activación del complemento</i>	<i>Dermatomiositis, SGB, MG</i>
<i>Modular y bloquear el receptor Fc</i>	<i>SGB, PDIC, miopatías inflamatorias</i>
<i>Modular la función de los linfocitos T</i>	<i>SGB, PDIC, miopatías inflamatorias</i>
<i>¿Remielinización?</i>	<i>SGB, PDIC</i>

MG: Mitenia gravis. **SEL:** Síndrome de Eaton-Lambert. **SGB:** Síndrome de Guillain-Barré. **PDIC:** Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

grupo de la IgIV 52.7% tuvieron mejoría en las primeras cuatro semanas, comparado contra 34% del grupo sometido a recambio plasmático, con menos efectos adversos en el grupo de la IgIV.⁵⁴ En un estudio francés que incluyó 39 pacientes y comparó la efectividad de diferentes dosis de IgIV (1.2 g/kg vs. 2.4 g/kg) y con diferente duración de la aplicación de la IgIV (tres vs. seis días) demostró que los pacientes que recibieron mayores dosis de IgIV tuvieron una recuperación más rápida y sostenida al año de seguimiento, sin que existiera una diferencia significativa entre los tiempos de aplicación.⁵⁵ Se han realizado estudios en los cuales se aplica terapia combinada de IgIV y plasmaféresis, sin demostrar un efecto benéfico adicional que el de las mismas por separado, incluso el realizar plasmaféresis posterior a la administración de IgIV no es recomendable, dado que elimina las Igs circulantes.^{56,57}

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

Los pacientes con PDIC mejoran con esteroides,⁵⁸ plasmaféresis y con IgIV.⁵⁹ Varios estudios aleatorizados y controlados (evidencia clase I) han demostrado el efecto benéfico de la IgIV en PDIC. Uno de ellos es el realizado por Hughes, et al. donde se incluyeron 32 pacientes y se comparó IgIV (1 g/kg/día por dos días consecutivos) contra prednisolona. Hubo una diferencia leve en la mejoría de la discapacidad y una mejoría en la calidad de vida en el grupo de la IgIV.⁶⁰ Otro estudio realizado por Mendell, et al. en el cual participaron 33 pacientes en dos grupos, uno tratado con IgIV (1 g/kg/día en los días 1, 2 y 21 de la evolución inicial) contra placebo. Los resultados mostraron una mejoría significativa a los 42 días de evaluación en los pacientes tratados con IgIV, con una mejoría más evidente posterior al décimo día del inicio del tratamiento.⁶¹ En el estudio de Dyck, et al. de 1994 se compararon IgIV (0.2-0.4 g/kg por semana durante seis semanas) contra plasmaféresis, incluyendo a 20 pacientes en donde se encontró una mejoría similar en ambos grupos,²³ que posteriormente fue confirmado en otros estudios,⁶²⁻⁶⁴ por lo que la IgIV se considera el tratamiento de elección en la PDIC, por producir una mejoría rápida en pacientes con debilidad moderada a severa. La dosis recomendada es de 0.4 g/kg/día por cinco días, con una adecuada tolerabilidad. Los pacientes con PDIC requieren de tratamiento a largo plazo, para lo cual están indicados los esteroides, otros inmunosupresores y la IgIV, cuya dosis de mantenimiento varía en cada paciente, con una dosis recomendada de 0.4 g/kg/día como aplicación única cada dos a cuatro semanas,⁶⁵ algunos pacientes requieren dosis mayores en el mismo intervalo y otros se mantienen en buen estado hasta por ocho semanas,

también es una adecuada opción para disminuir la dosis de esteroides en los pacientes tratados con ellos.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Es una neuropatía motora rara, crónica y lentamente progresiva en la cual hay una desmielinización selectiva de los nervios motores, con simetría asimétrica que afecta mayormente las extremidades superiores que las inferiores en la distribución de uno o más nervios individuales. En los estudios de conducción nerviosa aparece bloqueo de la conducción de los nervios motores sin afección sensitiva. Se encuentran niveles séricos elevados de anticuerpos anti-GM1 en 40-50% de los casos.⁶⁶ La efectividad de la IgIV ha sido demostrada en estudios aleatorizados doble ciego placebo controlados (evidencia clase I).⁶⁷⁻⁶⁹ En el estudio de Federico, et al. se incluyeron 16 pacientes agrupados en dos brazos, uno tratado con IgIV (0.4 g/mg/día por cinco días) contra placebo, encontrando una mejoría significativa en la discapacidad neurológica en el grupo de la IgIV y empeoramiento en el grupo placebo.⁶⁷ Otro estudio realizado por Van den Berg-Vos, et al. donde se estudiaron 11 pacientes tratados con IgIV 0.4 g/kg/día por cinco días como tratamiento inicial, seguido de la misma dosis un día a la semana por un año, se encontró una mejoría en la fuerza muscular que declinó paulatinamente durante el seguimiento a largo plazo.⁶⁹

Las dosis recomendada en el tratamiento de la NMM es variada, que va desde 0.4 g/kg/día una vez a la semana hasta 1 a 2 g/kg repartidos en dos a cinco días cada mes.⁵⁶ En el tratamiento a largo plazo se encuentra una respuesta cada vez menos satisfactoria con el transcurrir del tiempo, que se puede asociar a degeneración axonal.⁵⁶

Neuropatías desmielinizantes paraproteínémicas (NDP)

Se asocia con elevación de IgM y anticuerpos contra glucoproteínas asociadas a mielina.⁷⁰ Estas IgM se depositan en las fibras mielinizadas, causando desmielinización. También la eficacia de la IgIV ha sido probada en las NDP con estudios que tienen evidencia clase I, mostrando poco beneficio en el estudio de Dalakas, et al., que incluyó 11 pacientes en dos grupos tratados con IgIV o placebo. Sólo hubo una discreta mejoría en dos de los 11 pacientes del grupo de la IgIV.⁷¹ El estudio de Comi, et al. se incluyeron 22 pacientes en dos grupos, tratados con IgIV (2 g/kg 24-48 h) contra placebo. El grupo de la IgIV mostró mejoría significativa de la discapacidad, pero con muy modesta respuesta en los puntos secundarios (escala de Rankin, el tiempo para caminar 10 m y en la escala de síntomas sensitivos).⁷²

Miastenia gravis (MG)

Se han utilizados múltiples tratamientos inmunosupresores, como prednisolona, piridostigmina, timectomía, plasmaféresis e IgIV.⁵⁶ El papel de esta última como parte del tratamiento de la MG se ha estudiado en varios estudios aleatorizados controlados, uno de ellos fue el realizado por Gajdos, et al. en 1997, que incluyó a 87 pacientes, unos tratados con IgIV (0.4 g/kg/día) (23 tratados con IgIV tres días y 23 por cinco días) y 41 con plasmaféresis. En los tres grupos se obtuvo mejoría en la escala funcional de MG, sin diferencia significativa entre ellos a las dos semanas de valoración.^{32,33} Otro estudio de Gajdos, et al. del 2005 comparó dos grupos tratados con IgIV, uno con 1 g/kg/d en dos días consecutivos y otro con la misma dosis, un solo día, sin mostrar diferencias en la evolución.⁷³ Dado que la IgIV funciona tan bien como el recambio plasmático, también debe de considerarse como uno de los tratamientos de primera línea en la crisis miasténica^{33,74} y, aunque hay poca evidencia para recomendar la IgIV para tratar otros aspectos de la MG, se debe tener en cuenta como una opción terapéutica en pacientes seleccionados.⁷⁴ En estudios recientes del uso de IgIV en modelos experimentales de *Miastenia gravis* autoinmune se ha encontrado que el efecto es benéfico dado por inmunoglobulinas antígeno-específicas (anti-idiotípicas), lo cual da la pauta para la potencial creación de IgIV específica para los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina.⁷⁵

Síndrome de Eaton-Lambert (SEL)

Éste es un trastorno paraneoplásico en 60% de los casos, principalmente asociado a carcinoma pulmonar de células pequeñas, mediado por anticuerpos contra los canales de calcio presinápticos dependientes de voltaje que limita la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. Este síndrome responde adecuadamente a inmunosupresores y a IgIV.⁵⁶ Hay un solo estudio cruzado placebo-controlado realizado por Bain, et al. en 1996 en donde se aplicaron 1 g/kg/día por dos días de IgIV contra placebo en nueve pacientes que no habían tenido una adecuada respuesta con agentes inmunosupresores; se encontró una mejoría significativa de la debilidad muscular y disminución de los anticuerpos circulantes contra los canales de calcio en el grupo de la IgIV, que alcanzó el pico máximo entre las dos y cuatro semanas, pero declinó después de ocho semanas.⁷⁶ Esto apoya el uso de IgIV como tratamiento en pacientes con SEL que no responden a otros tratamientos, pero su utilización como primera línea terapéutica no está sustentada por otros estudios.

Dermatomiositis (DM)

La IgIV también se ha usado para tratar problemas de miopatías inflamatorias. En el caso de la DM se demostró una mejoría clínica e histopatológica. En el estudio realizado por Dalakas, et al. en 1993 con 15 pacientes con DM refractaria, los cuales se dividieron en dos grupos, uno tratado con IgIV, 2 g/kg por mes durante tres meses y un grupo tratado con placebo, se reportó una mejoría significativa de la fuerza muscular, en las escalas de síntomas neuromusculares y en el rash. También hubo mejoría de la citoarquitectura, disminución de complejo mayor de histocompatibilidad clase I, del factor transformante del crecimiento beta y de las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) expresadas en el músculo, en el grupo de la IgIV;⁷⁷ gran parte de esto debido al efecto supresor de citocinas y de moléculas de adhesión, inhibición de la fracción circulante C3 del complemento y de la formación del complejo de ataque a membrana.⁷⁸ Por esto, la IgIV es una opción terapéutica de utilidad en los pacientes con DM refractaria, aunque el estudio que lo sustenta incluyó pocos pacientes y no hay otros estudios que lo respalden.

Polimiositis (PM)

Los pacientes con PM se tratan con esteroides y con otros fármacos inmunosupresores, por separado o como terapia combinada. No se han realizado estudios con un adecuado grado de evidencia y recomendación en donde se utiliza de IgIV como parte del tratamiento. Hay un estudio prospectivo abierto en 35 pacientes con PM refractaria tratados con esteroides, de los cuales 25 tuvieron mejoría de la fuerza muscular y, la mitad de ellos, redujo la dosis utilizada de esteroides.⁷⁹

Miositis por cuerpos de inclusión (MCI)

Es la miopatía inflamatoria más frecuente en mayores de 50 años, que no tienen una adecuada respuesta con fármacos inmunomoduladores.⁵⁶ Dos estudios realizados por Dalakas, et al. comparando IgIV contra placebo en uno de ellos⁸⁰ e IgIV y prednisona contra placebo y prednisona en el otro⁸¹ no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Otro estudio más reciente muestra que algunos pacientes con MCI tienen una mejoría ligera de la disfagia al tratarse con IgIV.⁸²

Otros trastornos neuromusculares

Se ha utilizado el IgIV como tratamiento en otro tipo de padecimientos neuromusculares como la miopatía de Miyoshi, neuropatía diabética proximal, polimiositis aso-

ciada a retrovirales, neuropatía sensorial paraneoplásica, distrofia muscular de Duchenne y neuropatía del enfermo crítico, en los cuales los resultados han sido malos, las muestras pequeñas y en estudios mal diseñados, por lo cual su uso es más anecdótico y no se recomienda como una forma de tratamiento para ninguno de ellos.⁵⁶

EFFECTOS ADVERSOS DE LA IGIV

Se calcula que hay efectos secundarios en 15% de los pacientes a los cuales se les aplica IgIV, siendo la mayoría leves y que no contraindican la continuación del tratamiento, y que pueden aparecer sólo en las primeras aplicaciones o en cada una de ellas. Estas reacciones adversas leves se resumen en la tabla 5. Los efectos adversos más comunes son cefalea, fiebre, urticaria, escalofríos, mialgias, artralgias, náusea, hipertensión, hipotensión y malestar general, los cuales mejoran al disminuir la velocidad de infusión de la IgIV.⁵⁶ Todos estos efectos secundarios mejoran con el tratamiento sintomático. La cefalea más común durante y posterior a la aplicación de IgIV es la cefalea de tipo tensional, que aparece hasta en 56% de los pacientes,⁸³ que se relaciona con hipertensión durante la infusión. También pueden ocurrir ataques de migraña en pacientes con antecedentes de la misma.⁸⁴ Los cuadros de urticaria ocurren durante la infusión, que se puede prevenir premedicando al paciente con antihistamínicos, como difenhidramina o dosis bajas de esteroides intravenosos.⁸⁴ Las reacciones adversas más severas (Tabla 5) incluyen meningitis aséptica, choque anafiláctico, falla renal aguda, eventos tromboembólicos que incluyen los eventos vasculares cerebrales, la embolia pulmonar e infarto agudo del miocardio. La meningitis aséptica que aparece en alrededor de 10% de los pacientes,⁸³ lo que contraindica el tratamiento posterior con IgIV. Esto se ve en pacientes con enfermedades de base severas y es de-

pendiente de la dosis de IgIV, presentándose más frecuentemente cuando la dosis es igual o mayor de 2 g/kg/ciclo y los cuadros de meningitis se pueden repetir con cada aplicación, persistiendo por menos de cinco días.⁸⁴ La falla renal aguda se presenta principalmente en pacientes deshidratados, diabéticos, con alteraciones preexistentes de la función renal (creatinina mayor de 1.4 mg/dL) y en aquéllos que reciben tratamiento con preparados de IgIV que contienen sucrosa como estabilizador, por lo que se debe valorar la función renal antes de iniciar el tratamiento con IgIV.⁸⁵ Las reacciones anafilácticas son raras y se presentan principalmente en pacientes con deficiencia severa o ausencia de IgA, de los cuales 30-40% tienen anticuerpos contra IgA circulantes.⁸⁵ Los eventos tromboembólicos se relacionan con el aumento de la viscosidad y del volumen circulante secundarios a la aplicación de la IgIV. Los estudios de eventos vasculares cerebrales asociados al uso de IgIV reportan una incidencia del 0.6%,⁸⁶ que se puede presentar durante la infusión o hasta 24 h después, que ocurre habitualmente, alrededor de la mitad de los casos, durante la primera aplicación. La mayoría de los pacientes que desarrollan eventos vasculares cerebrales tienen factores de riesgo para esto, por lo que debe valorarse adecuadamente el riesgo beneficio en cada caso particular. Los infartos a miocardio, la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar se han reportado como casos aislados en asociación a la aplicación de IgIV, en pacientes que tienen factores predisponentes para desarrollar eventos vasculares de este tipo.⁸⁴ Todos estos eventos trombóticos no tienen una relación directa con la dosis de IgIV aplicada, muchos de estos pacientes recibieron 2 g/kg/d o menos dosis.⁸⁴

CONCLUSIONES

En los últimos años se han hecho importantes avances en la investigación del tratamiento de padecimientos neuromusculares que involucran el sistema inmunológico como parte de la fisiopatología. El descubrimiento de los varios mecanismos de acción de la IgIV ha dado la pauta para su utilización en varios trastornos neuromusculares, en algunos de ellos, como el SGB, MG, SEL, entre otros ha demostrado gran efectividad y, por lo tanto es uno de los tratamientos de elección en dichos padecimientos. En otros, la recomendación no es tan clara, dado que hay pocos estudios bien diseñados que los respalden y sólo se toman como anécdotas, con potencial terapéutico y sin un adecuado sustento. Se deben realizar estudios que involucren a más pacientes y tengan mejor diseño para sustentar tanto a la plasmaféresis como a la IgIV en otro tipo de padecimientos neurológicos.

Tabla 5
Efectos adversos del
tratamiento con IgIV (modificado de la referencia 85)

Leves	Grave
Cefalea	Meningitis aséptica
Náusea	Falla renal aguda
Fiebre	Eventos vasculares cerebrales
Malestar general	Infarto agudo al miocardio
Mialgias	Tromboembolia pulmonar
Artralgias	Trombosis venosa profunda
Escalofríos	Choque anafiláctico
Ansiedad	
Urticaria	
Dolor abdominal	
Eritema	
Leucopenia	

Las dosis recomendadas para la IgIV o en número de recambios plasmáticos, así como la frecuencia del tratamiento, para cada uno de los padecimientos no se establecen con claridad. Se menciona que estos dependerán en gran medida de la respuesta clínica que tenga el paciente y la tolerancia al tratamiento. Los recambios plasmáticos recomendados van desde uno a uno y medio volúmenes plasmáticos que se efectúan cada tercer día en dos a seis ocasiones en 10 a 14 días. Como dosis estándar de IgIV se recomienda 0.4 g/kg/día por tres a cinco días como tratamiento inicial para la mayoría de los padecimientos neuromusculares mencionados, aunque esta dosis puede variar.

Una de las importantes limitantes en el uso de estos tratamientos es el costo que implican, muchas veces por largo tiempo y que no pueden ser sustentados en nuestro medio por la mayoría de los pacientes que no cuentan con servicio médico.

Los efectos adversos con ambos tratamientos son relativamente raros y fáciles de controlar, y ocurren en pacientes que ya tienen trastornos subyacentes que se exacerban o desencadenan durante el tratamiento. La valoración integral del paciente para identificar los factores de riesgo para determinadas entidades nosológicas es fundamental antes de iniciar el tratamiento con IgIV o plasmaféresis.

REFERENCIAS

- Chitnis T, Khoury SJ. Immunologic neuromuscular disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S659-68.
- Kokontis L, Gutmann L. Current treatment of neuromuscular diseases. *Arch Neurol* 2000; 57: 939-43.
- Lehmann HC, Hartung HP, Gerd RH, Stuve O, Kieseier BC. Plasma exchange in neuroimmunological disorders. Part 1: rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. *Arch Neurol* 2006; 63: 930-5.
- Korach JM, Berger P, Giraud C, Le Perff-Desman C, Chillet P. French Registry Cooperative Group. Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. *Intensive Care Med* 1998; 24: 452-8.
- Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic apheresis in clinical practice-Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apheresis* 2007; 22: 106-75.
- Assessment of plasmapheresis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 1996; 47: 840-3.
- Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apheresis* 2000; 15: 74-128.
- Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1096-104.
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1987; 22: 753-61.
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1992; 32: 94-7.
- Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet* 1997; 349: 225-30.
- Dada MA, Kaplan AA. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barré syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 409-12.
- Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001798.
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41: 298-306.
- Haupt WF. Recent advances of therapeutic apheresis in Guillain-Barre syndrome. *Ther Apher*. 2000; 4: 271-4.
- Khalili-Shirazi A, Atkinson P, Gregson N, Hughes RA. Antibody responses to P0 and P2 myelin proteins in Guillain-Barré syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 1993; 46: 245-51.
- Kieseier BC, Dalakas MC, Hartung HP. Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Neurology* 2002; 59: S7-S17.
- Toyka KV, Gold R. The pathogenesis of CIDP: rationale for treatment with immunomodulatory agents. *Neurology* 2003; 60:S2-S7.
- Sutton LJ, Winer JB. Immunosuppression in peripheral neuropathy: rationale and reality. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 291-5.
- Mehndiratta MM, Hughes RA, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3): CD003906.
- Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986; 314: 461-5.
- Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 1996; 119: 1055-66.
- Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; 36: 838-45.
- Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1601-7.
- Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991; 325: 1482-6.
- Simovic D, Gorson KC, Ropper AH. Comparison of IgM MGUS and IgG-MGUS polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 194-200.
- Vincent A, Drachman DB. Myasthenia gravis. *Adv Neurol* 2002; 88: 159-88.
- De Baets M, Stassen MH. The role of antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2002; 202: 5-11.
- Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-8.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference. The use of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Transfus Med Rev* 1988; 2: 48-53.
- Assessment of plasmapheresis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 47: 840-3.
- Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997; 41: 789-96.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2): CD002277.
- Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical diagnosis, immune-mediated mechanisms, and update on therapies. *Ann Neurol* 1995; 37(Suppl. 1): S63-S73.
- Lang B, Waterman S, Pinto A, et al. The role of autoantibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841: 596-605.

36. Newsom-Davis J, Murray NM. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1984; 34: 480-5.
37. Lemm G. Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy. *Neurology* 2002; 59(Suppl. 6): S28-S32.
38. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Advances in immunology: immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.
39. Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 2002; 59(Suppl. 6): S13-S21.
40. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin therapy for neurological diseases. *Ann Intern Med* 1997; 126: 721-30.
41. Diegel M, Rankin B, Bolen J, Dubois P, Kiener P. Cross linking of Fc receptor to surface immunoglobulin on B cells provides an inhibitory signal that closes the plasma membrane calcium channel. *J Biol Chem* 1994; 269: 11409-16.
42. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1999; 340: 227-228.
43. Ankrust P, Muller F, Svenson M, Nordoy I, Bendtzen K, Froland SS. Administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) in vivo down-regulatory effects on the IL-1 system. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 136-43.
44. Kieseier BC, Kiefer R, Clements JM, et al. Matrix metalloproteinase-9 and -7 are regulated in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 1998; 121: 159-66.
45. Damås JK, Gullestad L, Aass H, et al. Enhanced gene expression of chemokines and their corresponding receptors in mononuclear blood cells in chronic heart failure-modulatory effect of intravenous immunoglobulin. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 187-93.
46. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994; 94: 1729-35.
47. Leung DY, Burns JC, Newburger JW, Geha RS. Reversal of lymphocyte activation in vivo in the Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. *J Clin Invest* 1987; 79: 468-72.
48. Rigal D, Vermot-Desroches C, Heitz S, Bernaud J, Alfonsi F, Monier JC. Effect of IVIg in peripheral blood B, NK, and T cell subpopulations in women with recurrent spontaneous abortions: specific effect on LFA-1 and CD56 molecules. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 71: 309-14.
49. Blasczyk R, Westhoff V, Grosse-Wilde H. Soluble CD4, CD8 and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. *Lancet* 1993; 341: 789-90.
50. Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion* 2006; 46: 741-53.
51. Dalakas MC. Intravenous Immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines *Muscle Nerve* 1999; 22: 1479-97.
52. Misra N, Bayry J, Ephrem A, Dasgupta S, et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disorders: a mechanistic perspective. *J Neurol* 2005; 252[Suppl. 1]: 1-6.
53. Hartung HP, Pollard JD, Harvey GK, Toyka KV. Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barre' syndrome-part II. *Muscle Nerve* 1995; 18: 154-64.
54. van der Meche FGA, Schmitz PIM, and the Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123-9.
55. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 235-8.
56. Ross MA. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Neuromuscular Disorders. *Semin Neurol* 2007; 27: 340-6.
57. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225-30.
58. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; 11: 136-41.
59. Hahn AF. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1998; 51: S16-S21.
60. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50: 195-201.
61. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001; 56: 445-9.
62. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1067-77.
63. Choudhary PP, Hughes RAC. Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *Q J Med* 1995; 88: 493-502.
64. van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, Meulstee J, Vermeulen M. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1990; 40: 209-12.
65. van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *Lancet Neurol* 2002; 1: 491-8.
66. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. *Muscle Nerve* 2005; 31: 663-80.
67. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000; 55: 1256-62.
68. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001; 124: 145-53.
69. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: longterm clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain* 2002; 125: 1875-86.
70. Dalakas MC. Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune Neuromuscular Diseases. *JAMA* 2004; 291: 2367-75.
71. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996; 40: 792-5.
72. Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002; 249: 1370-7.
73. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin 1g/kg versus 2g/kg: a randomized double blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005; 62: 1689-93.
74. Illa I. IVIg in myasthenia gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies: current status. *J Neurol* 2005; 252: 114-18.
75. Fuchs S, Feferman T, Zhu KY, et al. Suppression of Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis by Intravenous Immunoglobulin and Isolation of a Disease-Specific IgG Fraction. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1110: 550-8.
76. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; 47: 678-83.

77. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000.
78. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994; 94: 1729-35.
79. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term follow-up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 467-74.
80. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 48: 712-16.
81. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001; 56: 323-7.
82. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. *Neurology* 2002; 58: 326.
83. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; 121: 259-62.
84. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *International Immunopharmacology* 2006; 6: 535-42.
85. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004; 102: 177-93.
86. Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, Peacock Jr JE. The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IGIV. *Neurology* 2003; 60: 1822- 4.



Correspondencia: Dr. Manuel Porras-Betancourt
Av. Hnos. Escobar 3101, Col. La Playa,
C.P. 32310, Ciudad Juárez, Chih.
Tel.: (01 656) 613 0076
Correo electrónico: mc_pbet@yahoo.com.mx