



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO
DE GUAYAQUIL**

**Facultad de Ciencias Médicas
Escuela de Graduados**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**USO DE LA INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA.
HOSPITAL DE NIÑOS “DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE”
PERÍODO 2005-2009**

Autora:

Dra. Margarita Bravo Trujillo

Director:

Dr. Jimmy Pazmiño Arroba

Guayaquil – Ecuador

2012

AGRADECIMIENTO

Agradecerte a ti Señor Jesús no es suficiente, te ofrezco mi vida y mis logros.

A mi familia por su apoyo incondicional.

A ti mamá, de quien debo la vida, mi fortaleza para avanzar cada día, mi amor incondicional.

A mi tía Zoila (+) para quien no me alcanzara toda la vida para agradecerle todo lo que hizo por mí, lo que significo en mi vida, éste también es tu logro, es nuestro sueño, te lo dedico en el cielo, Gracias por todo.

A mi estimado Dr. Jimmy Pazmiño Arroba, Director de mi tesis, maestro y amigo, gracias por confiar en mí.

Al Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” por darme la oportunidad de ser parte de un equipo humano extraordinario.

Al Departamento de Estadística del Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde.”

A todos mis compañeros y amigos de la Guardia 2, los mejores.

RESUMEN

Antecedentes: El empleo de inmunoglobulina en patologías para las que no existe evidencia de su eficacia clínica, unido al hecho de sus potenciales riesgos y elevado coste, justifica la necesidad de un especial control de las mismas. El empleo más o menos generalizado de este medicamento e indicaciones no aprobadas o en una patología para la que no existe otro abordaje terapéutico coloca a los servicios médicos en situaciones en las que se debe evaluar el uso de éste tipo de medicamento en tales situaciones. **Objetivos:** Determinar si el porcentaje de pertinencia entre el diagnóstico e indicación absoluta del uso de inmunoglobulina se aproxima al 90% en los pacientes atendidos en el hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” en el período 2005-2009. La dosis utilizada se relaciona en un 100% con las indicaciones absolutas. **Método:** Se realizó un reporte de serie de casos. **Análisis:** Para la descripción de los resultados del estudio se utilizaron frecuencias simples, porcentajes y promedios. **Resultados:** De los 106 pacientes estudiados el 83% recibió dosis óptima y el 17% de la dosis fue subóptima. Del total de la dosis de inmunoglobulina aprobada en el hospital el 92% correspondieron a 97 pacientes portadores de patologías con indicación absoluta de las mismas de acuerdo al consenso de expertos. **Conclusiones:** La inmunoglobulina es de valor en los pacientes portadores de inmunodeficiencias, así como en enfermedades hematológicas, dermatológicas y ciertas infecciosas. Los pacientes tratados con dosis óptimas mostraron mejoría significativa.

Palabras clave: Inmunoglobulina intravenosa – consenso de expertos – dosis óptima.

SUMMARY

Background: The use of immunoglobulin in diseases for which there is no evidence of clinical efficacy, coupled with the fact the potential risks and high cost justifies the need for a special control them. The more or less widespread use of this drug and non-approved indications or in a disease for which no other therapeutic approach to health care placed in situations to be evaluated using this type of medication in such situations. **Objectives:** To determine the percentage of relevance between diagnosis and absolute indication of the use of immunoglobulin were close to 90% in patients treated at Children's Hospital "Dr. Robert E. Gilbert "in 2005-2009. The dose used is related to 100% with absolute indications. **Method:** We conducted a case series report. **Analysis:** To describe the results of the study used simple frequencies, percentages and averages. **Results:** Of the 106 patients studied, 83% received optimal dose and 17% of the dose was suboptimal. Of the total approved dose of immune globulin in the hospital, 92% were 97 patients with diseases with the same absolute indication according to the consensus of experts.. **Conclusions:** Immune globulin is of value in patients with immunodeficiencies, as well as blood diseases, skin diseases and certain infectious diseases. Patients treated with optimal doses showed significant improvement.

Keywords: Intravenous immunoglobulin - expert consensus - optimal dose.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Paginas
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. EL PROBLEMA.....	4
2.1 Identificación, valoración y planteamiento.....	4
2.2 Formulación.....	4
3. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÌFICO.....	5
3.1 General.....	5
3.2 Específico.....	5
4. REVISIÒN DE LA LITERATURA.....	7
4.1 Marco referencial.....	7
4.2 Marco teórico.....	9
4.2.1 Definición.....	9
4.2.2 Principales mecanismos de acción.....	10
4.2.3 Reacciones adversas.....	12
4.2.3.1 Reacciones no anafiláticas.....	12
4.2.3.2 Reacciones anafiláticas.....	12
4.2.4 Indicaciones de la inmunoglobulina.....	14
4.2.4.1 Inmunodeficiencias primarias.....	15
4.2.4.2 Agamaglobulinemia de Bruton.....	17
4.2.4.3 Enfermedades Autoinmunitarias.....	19
4.2.4.4 Enfermedades de la piel.....	27
4.2.4.5 Enfermedades neurológicas.....	45
4.2.4.6 Enfermedad hematológica.....	50
4.2.4.7 Enfermedades del niño críticamente grave....	55
5 HIPÒTESIS.....	57
6 MÈTODO.....	58

6.1	Justificación de la elección del método.....	58
6.2	Operacionalización de las variables.....	59
6.3	Diseño de la investigación	61
6.3.1	Criterios y procedimiento de selección.....	61
6.3.2	Técnica de recolección de la información.....	62
6.3.3	Técnica de análisis de la información.....	62
7	PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	63
8	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	94
9	CONCLUSIONES.....	101
9.1	Recomendaciones.....	101
10	VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	102

ÍNDICE DE GRÁFICOS

7.1	Distribución de pacientes por grupos de edad.....	63
7.2	Distribución de pacientes por grupos de sexo.....	65
7.3	Indicaciones de la Inmunoglobulina intravenosa de acuerdo al consenso de expertos.....	66
7.4	Dosis de inmunoglobulina empleada en el total de los pacientes incluidos en el estudio.....	67
7.5	Dosis de inmunoglobulina empleada en los pacientes con indicación absoluta.....	68
7.6	Patologías en las cuales se utilizó inmunoglobulina.....	69
7.7	Tiempo de inicio del tratamiento con inmunoglobulina una vez establecido el diagnóstico.....	71
7.8	Tiempo de duración del tratamiento con Inmunoglobulina.....	72
7.9	Tiempo de hospitalización luego de iniciado el tratamiento con inmunoglobulina.....	73
7.10	Beneficios por el uso de la inmunoglobulina intravenosa en todos los pacientes.....	74
7.11	Beneficios por el uso de la inmunoglobulina en relación a la duración del tratamiento.....	75
7.12	Beneficios por el uso de la inmunoglobulina en relación al inicio del tratamiento.....	77
7.13	Beneficios por el uso de la inmunoglobulina en relación a la dosis óptima utilizada.....	78
7.14	Beneficios por el uso de la inmunoglobulina en relación a la dosis subóptima utilizada.....	79
7.15	Servicio del hospital en el que recibió la inmunoglobulina.....	80
7.16	Patologías de origen neurológico en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa.....	81
7.17	Patologías de origen dermatológico en las cuales se	

utilizó inmunoglobulina intravenosa.....	82
7.18 Patologías de origen hematológico en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa.....	83
7.19 Patologías de origen infeccioso en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa.....	84
7.20 Patologías de origen inmunitario en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa.....	85
7.21 Valoración del beneficio del uso de inmunoglobulina en pacientes con Kawasaki.....	86
7.22 Valoración del beneficio del uso de inmunoglobulina en pacientes con Steven Johnson.....	87
7.23 Valoración del beneficio del uso de inmunoglobulina en pacientes con Guillain Barre.....	88
7.24 Valoración del beneficio del uso de inmunoglobulina en pacientes con Miastenia Gravis.....	89
7.25 Valoración del beneficio del uso de inmunoglobulina en pacientes con Pùrpura trombocitpènica.....	90
7.26 Valoración del beneficio del uso de inmunoglobulina en pacientes con sepsis.....	91
7.27 Valoración del beneficio del uso de inmunoglobulina en pacientes con dermatomiositis.....	93

ÍNDICE DE TABLAS

7.1	Distribución de pacientes por grupos de edad en quienes se indicó inmunoglobulina intravenosa.....	64
7.2	Distribución de pacientes por el sexo en quienes se indicó inmunoglobulina intravenosa.....	65
7.3	Indicación de inmunoglobulina intravenosa de acuerdo al Consenso de expertos.....	66
7.4	Dosis de inmunoglobulina intravenosa empleada en el total de los pacientes incluidos en el estudio.....	67
7.5	Patologías en las cuales se utilizó inmunoglobulina.....	70
7.6	Tiempo de inicio del tratamiento una vez establecido el Diagnóstico.....	71
7.7	Tiempo de duración del tratamiento con inmunoglobulina.....	72
7.8	Tiempo de hospitalización luego de iniciado el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.....	73
7.9	Beneficios por el uso de inmunoglobulina intravenosa en todos los pacientes incluidos en el estudio.....	74
7.10	Beneficios por el uso de inmunoglobulina intravenosa en relación a la duración del tratamiento.....	76
7.11	Beneficios por el uso de inmunoglobulina intravenosa en en relación al inicio del tratamiento	77
7.12	Servicios del hospital de niños "Dr. Roberto Gilbert E" en el que fueron administradas las inmunoglobulinas.....	80
7.13	Patologías de origen neurológico en las cuales se administró inmunoglobulina intravenosa.....	81
7.14	Patologías de origen dermatológico en las cuales se administró inmunoglobulina intravenosa.....	82
7.15	Patologías de origen hematológico en las cuales se	

administró inmunoglobulina intravenosa.....	83
7.16 Patologías de origen infeccioso en las cuales se administró inmunoglobulina intravenosa.....	84
7.17 Patologías de origen inmunitario en las cuales se administró inmunoglobulina intravenosa.....	85
7.18 Valoración del beneficio de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con patologías neurológicas.....	89
7.19 Valoración del beneficio de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con púrpura trombocitopènica.....	90
7.20 Valoración del beneficio de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con sepsis.....	91
7.21 Valoración del beneficio de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con patologías infecciosas.....	92
7.22 Valoración del beneficio de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con hipogammaglobulinemia.....	93

ANEXOS

1. Consenso de expertos en el uso actual de la inmunoglobulina intravenosa.....	107
2. Ficha de recolección de datos	116
3. Abreviaturas.....	117

1. INTRODUCCIÓN

Las inmunoglobulinas (Igs) son glicoproteínas producidas por las células plasmáticas (células B) de nuestro organismo que actúan en la respuesta inmune humoral. Existen cinco tipos de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD y IgE. Las IgG son las más importantes en la inmunidad humoral, representan el 70-80% de las inmunoglobulinas del suero y tienen una semivida elevada (entre 21-23 días) y provee la mayor parte de la actividad de anticuerpos (acs) contra diferentes microorganismos infectantes de diseminación hematógica: bacterias, virus, parásitos y hongos (3,17).

El catabolismo de las inmunoglobulinas tiene lugar principalmente en el interior de los granulocitos, en las células del sistema reticuloendotelial y en el tracto gastrointestinal, aunque también se eliminan pequeñas cantidades por vía renal. Los preparados de inmunoglobulinas intravenosas (IGIVS) son concentrados de inmunoglobulinas, principalmente inmunoglobulina G, obtenidos de mezcla de plasma humano procedente de 3.000 a 6.000 donantes. Aunque también existen preparados monoclonales y policlonales con indicaciones diferente (3,17).

Las IGIV son extraídas de plasma humano mediante el método de fraccionamiento de Cohn o alguna modificación de éste (1,3). Los métodos de manufactura varían entre los diferentes fabricantes, pero el producto final es una Inmunoglobulina intravenosa purificada, compuesta de IgG en más del 95%, con trazas de otras proteínas, como IgM, IgA, IgE, antígenos de histocompatibilidad solubles y receptores solubles tipo CD4, los cuales contienen anticuerpos específicos contra antígenos de diversos origen como: proteínas virales, polisacáridos bacterianos, toxinas, citocinas, etc. La principal característica clínica es la presencia o ausencia de la IgA (17).

Está comprobado que la inmunoglobulina intravenosa es eficaz para incrementar de manera específica las concentraciones de anticuerpos IgG en las inmunodeficiencias; asimismo ayuda, por su actividad antígeno específica, a mejorar

la opsonización, actúa en el complemento y disminuye el número y la gravedad de las infecciones. Otros estudios han mostrado buena actividad opsonica en la IGIV contra estreptococos A, B, G y D, Staphylococcus epidermidis, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa (17).

La IGIVS tiene actividad inmunomoduladora que aumenta o reduce las concentraciones de citocinas (según la dosis administrada). Si lo que se busca es evitar un proceso inflamatorio por autoinmunidad en un paciente con inmunodeficiencia, la dosis deberá ser alta para bloquear los receptores Fc. (17).

Las IGIVS se vienen empleando en terapéutica desde principios de los años 80. Se han utilizado como tratamiento de sustitución en las inmunodeficiencias primarias y secundarias, así como agente inmunomodulador en ciertos trastornos autoinmunes e inflamatorios, aunque no siempre se emplean para las indicaciones autorizadas. El mecanismo de acción de las IGIV es complejo y no bien conocido para algunas enfermedades. Su uso sigue siendo controvertido tras su aparición en la terapéutica, su aplicación en nuevas indicaciones y su impacto económico las hace objeto de numerosos estudios y protocolos de utilización (17).

Los requisitos actuales de la Organización Mundial de la Salud para garantizar la calidad de un preparado de inmunoglobulina intravenosa para uso en humanos son:

1. Colectarse de un mínimo de 1,000 donadores voluntarios sanos, idealmente de 5,000 a 10,000 (se han colectado incluso de 100,000 donadores), a fin de asegurar la alta concentración y diversidad adecuada de anticuerpos contra agentes infecciosos y toxinas.
2. El producto debe estar libre de precalicreína, cininas, plasmina, agregados de proteínas y conservadores.
3. Contener un rango normal de subclases de IgG.
4. Tener un amplio espectro de anticuerpos, sobre todo contra tétanos y sarampión.

5. Cumplir con los siguientes requisitos de bioseguridad: provenir de plasma de donadores sanos voluntarios; el plasma debe tamizarse para alanina aminotransferasas, antígenos contra hepatitis B, hepatitis C, VIH y VDRL.

6. Incluir técnicas de inactivación viral (fraccionamiento de Cohn), tratamiento con derivados de ácido propiónico, (β -propiolactona que disminuye la carga de VIH y hepatitis B), pH bajo (alrededor de cuatro), tratamiento enzimático con pepsina, pasteurización y uso de detergentes solventes que inactivan el virus con envoltura lipídica, como el de la hepatitis C.

2. EL PROBLEMA

2.1 Identificación, valoración y planteamiento

El empleo de inmunoglobulina intravenosa en patologías para las que no existen evidencias de su eficacia clínica, unido al hecho de sus potenciales riesgos y elevado costo, justifica la necesidad de un especial control de las mismas. El empleo más o menos generalizado de este medicamento en indicaciones no aprobadas o en patologías para las que no existe otro abordaje terapéutico, coloca al servicio médico en situaciones en las que se debe evaluar el uso de este tipo de fármacos en tales indicaciones. Todo ello, unido al elevado costo de este medicamento, aconseja la racionalización de su uso, sobre todo en aquellas patologías en las que se está utilizando con relativa frecuencia sin existir evidencias claras de su eficacia clínica.

2.2 Formulación

El propósito de esta tesis es realizar el seguimiento clínico de los pacientes que recibieron tratamiento con IGIV en el hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.”, valorando la justificación y racionalidad de su uso, según criterios establecidos, apoyados en la literatura científica y compararlos con las indicaciones protocolizadas en el consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la Inmunoglobulina intravenosa.

3. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS

3.1 General

Determinar si el porcentaje de pertinencia entre el diagnóstico e indicación absoluta del uso de inmunoglobulina intravenosa se aproxima al 90% en los pacientes atendidos en el Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” en el período establecido 2005 a 2009. Y si la dosis utilizada se relaciona en un 100% con las indicaciones absolutas.

3.2 Específico

1. Caracterizar a los pacientes que usaron inmunoglobulina intravenosa según el sexo y edad.
2. Determinar cuántos pacientes de los que usaron Inmunoglobulina intravenosa en el hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” durante el período 2005 a febrero del 2009 cumplieron con los criterios de su uso de acuerdo a las indicaciones absolutas establecidas en el consenso de expertos.
3. Determinar cuáles fueron las principales patologías, relacionadas con las indicaciones de IGIVS, en las que se determinó su uso.
4. Establecer el tiempo de inicio de la terapéutica con la IGIV en las diferentes patologías.
5. Analizar si las dosis utilizadas fueron las adecuadas (óptimas o subóptimas) de acuerdo a la patología.
6. Determinar el tiempo de duración de tratamiento con la IGIV.
7. Determinar el tiempo de hospitalización luego de iniciado el tratamiento con inmunoglobulina.

8. Establecer el porcentaje de pacientes que se beneficiaron con el uso precoz o tardío de la IGIV.

4. REVISIÓN DE LA LITERATURA

4.1 Marco referencial

El uso de las inmunoglobulinas inespecíficas ha experimentado un incremento significativo en los últimos años. Las inmunoglobulinas humanas para uso intravenoso tienen como principales indicaciones clínicas la terapia sustitutiva en déficit congénito o adquirido y la terapia inmunomoduladora en una gran variedad de patologías autoinmunes ⁽²⁶⁾.

El desarrollo de los productos derivados del plasma, como la gammaglobulina, comenzó en el siglo pasado, siendo por primera vez utilizados en 1950, como terapia de reemplazo para Inmunodeficiencias primarias ^(1,2,7). En 1952 Bruton demostró, por primera vez, la causa de una inmunodeficiencia primaria. Encontró agammaglobulinemia en un niño con infecciones graves recurrentes, y lo trató con gammaglobulinas obtenidas por el método de fraccionamiento de Cohn ^(1,2)

Se descubrió que la fracción II contenía la porción de gammaglobulinas de las proteínas séricas, las cuales incluían la mayor parte de los anticuerpos presentes en el plasma. Hoy en día, este método sigue siendo el procedimiento básico para la obtención de proteínas plasmáticas o alguna modificación de éste ^(1,2).

Cohn introdujo el fraccionamiento en etanol frío para producir globulina inmune (humana) como fue denominada por primera vez en 1936. El material fraccionado en alcohol se utilizó para la profilaxis contra el sarampión y la hepatitis A en 1945. En 1952 fueron utilizados concentrados de inmunoglobulinas en el tratamiento de la enfermedad de inmunodeficiencia humana ⁽¹⁷⁾.

Actualmente, la inmunoglobulina es producida de pools de plasma derivados de sangre obtenidas de 500 a 2 000 voluntarios; en algunos países se utiliza sangre placentaria. El procedimiento que se ha utilizado para obtener las inmunoglobulinas

es tratar el plasma con alcohol para precipitar la fracción que contiene inmunoglobulinas y después se purifica. La preparación estándar contiene aproximadamente 15 % de inmunoglobulinas, de las cuales 85 % es IgG, 10 % es IgM y 5 % es IgA, aunque se encuentran presentes otras proteínas del suero en cantidades trazas (17).

Sin embargo los métodos de manufactura varían entre los diferentes fabricantes, pero el producto final es una inmunoglobulina intravenosa purificada, compuesta en más del 95% por IgG, con trazas de otras proteínas, como IgM, IgA, IgE, antígenos de histocompatibilidad solubles y receptores solubles tipo CD4, los cuales contienen anticuerpos específicos contra antígenos de diverso origen como: proteínas virales, polisacáridos bacterianos, toxinas, citocinas, idiotipos, etc. La principal característica clínica es la presencia o ausencia de IgA. La vida media varía entre 21 y 33 días y la composición de subclases es similar a la del plasma humano normal (1, 2, 30).

4.2 Marco teórico

4.2.1 Definición

Las inmunoglobulinas son proteínas sintetizadas por las células plasmáticas (células B) de nuestro organismo que actúan en la respuesta inmune humoral. Están constituidas por cuatro cadenas polipeptídicas, dos pesadas y dos ligeras, unidas por puentes disulfuro. En un extremo de cada una de las cadenas pesadas y ligeras de cada inmunoglobulina se encuentra la región variable que determina la especificidad y se va a unir al antígeno. El resto de la molécula se denomina región constante (2).

Existen cinco tipos de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD y IgE. Las IgG son las más importantes en la inmunidad humoral, representan el 70-80% de las inmunoglobulinas del suero. El catabolismo de las inmunoglobulinas tiene lugar principalmente en el interior de los granulocitos, en las células del sistema reticuloendotelial y en el tracto gastrointestinal, aunque también se eliminan pequeñas cantidades por vía renal (2).

Los preparados de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) son concentrados de inmunoglobulinas, principalmente inmunoglobulina G altamente purificada y trazas de inmunoglobulina A (IgA), Inmunoglobulina M (IgM) y albúmina, obtenidos de mezcla de plasma humano procedente de 6.000 a 10.000 donantes (3, 4,7).

Los requisitos actuales de la Organización Mundial de la Salud para garantizar la calidad de un preparado de inmunoglobulina intravenosa para uso en humanos son:

1. Colectarse de un mínimo de 1,000 donadores voluntarios sanos, idealmente de 5,000 a 10,000 (se han colectado incluso de 100,000 donadores), a fin de

asegurar la alta concentración y diversidad adecuada de anticuerpos contra agentes infecciosos y toxinas ^(1,4).

2. El producto debe estar libre de precalicreína, cininas, plasmina, agregados de proteínas y conservadores.
3. Contener un rango normal de subclases de IgG, un 90% de IgG intacta y con los mínimos agregados posibles. La IgG debe mantener toda su actividad biológica posible ^(1,2).
4. Tener un amplio espectro de anticuerpos, sobre todo contra tétanos y sarampión.
5. Cumplir con los siguientes requisitos de bioseguridad: provenir de plasma de donadores sanos voluntarios; el plasma debe tamizarse para alanina aminotransferasas, antígenos contra hepatitis B, hepatitis C, VIH y VDRL.
6. Incluir técnicas de inactivación viral (fraccionamiento de Cohn), tratamiento con derivados de ácido propiónico, (β -propiolactona que disminuye la carga de VIH y hepatitis B), pH bajo (alrededor de cuatro), tratamiento enzimático con pepsina, pasteurización y uso de detergentes solventes que inactivan el virus con envoltura lipídica, como el de la hepatitis C ⁽¹⁾.

4.2.2 Los principales mecanismos de acción de la gammaglobulina son:

1. Actividad antígeno específica: se calcula que la inmunoglobulina intravenosa posee anticuerpos con 10 millones de especificidades diferentes, las cuales cumplen funciones de opsonización, neutralización y activación del complemento.
2. Actividad inmunomoduladora: comprende acciones en:
 - a) Receptores de fagocitos con un bloqueo transitorio en células fagocíticas y de receptores FcRn, que al unirse evitan su degradación en los lisosomas a fin de ser nuevamente liberados y continuar con sus efectos ^(1,7).

- b) Complemento: activación del complemento: C1q, C3 y C4. Además puede bloquear la unión de C1, C3b y C4b al saturar receptores CR1 y CR3 de fagocitos (Inhibición del daño mediado por complemento) (1,7,30).
- c) Antiidiotipo: bloquea el sitio activo de los autoanticuerpos. Es decir, neutralización de autoanticuerpos por mecanismo idiotipo-antiidiotipo (1,7).
- d) Citocinas: anticuerpos anti-IL1, INF γ , TGF- β y efecto protector contra daño de TNF α . Regulación de la síntesis y liberación de citocinas y sus antagonistas. Disminuye la producción de interleuquinas (IL) 1, 4, 6 FNT- α (1,7).
- e) Células T: (inhibición de las células T autorreactivas) anticuerpos contra TCR, HLA-I, LFA- 1 (ligando de molécula de adhesión), contra superantígenos, moléculas solubles inhibitorias: HLA-I, HLA-II, CD4, alteración o bloqueo de apoptosis.
- f) Células B: (anergia de las células B) anticuerpos contra CD5 (células productoras de auto-anticuerpo natural), inactivación de producción de auto-anticuerpo al saturar receptores de superficie.
- g) Receptores de glucocorticoesteroides: por incremento de su cantidad con mayor supresión de linfocitos activados (1,30).
- h) Inhibe la diferenciación y maduración de las células dendríticas (30)

3. 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 metaloproteinasas 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 ⁽³⁰⁾.

4.2.3 Reacciones adversas

Los efectos adversos de la inmunoglobulina intravenosa se observan en menos del 5% de los pacientes. Se pueden agrupar en dos grupos:

4.2.3.1 Reacciones no anafilácticas: suelen aparecer a los 30 minutos de haber comenzado la infusión. Se observan fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, fatiga, náuseas, vómitos, etc. Se pueden prevenir disminuyendo la velocidad de infusión y con premedicación con ácido acetilsalicílico ^(1,2).

4.2.3.2 Reacciones anafilácticas: son menos frecuentes. Se han descrito en pacientes con déficit selectivo de IgA o inmunodeficiencia común variable que tienen anticuerpos contra la IgA tras el tratamiento con IGIV. Los síntomas incluyen disnea, cianosis, ansiedad, vómitos, hipotensión, pérdida de conciencia y, en algunos casos, muerte. La administración de inmunoglobulinas debe interrumpirse y hay que tratar el cuadro anafiláctico ^(1, 2, 7).

- *Estado general:* dentro de los 30 a 60 minutos posteriores al inicio de la infusión pueden aparecer cefalea, fiebre, flushing, hipotensión, taquicardia, escalofríos, mialgias, diaforesis, vértigo, náuseas y/o vómitos. Son poco frecuentes, leves y autolimitados ⁽⁷⁾.

- Se producirían como resultado del agregado de inmunoglobulinas, formación de inmunocomplejos y posterior activación del complemento. Parecen depender de la tasa de infusión y no de la dosis total de inmunoglobulina administrada. Pueden prevenirse o minimizarse administrando un corticoide o antihistamínico endovenosos antes de la infusión de IGIV o bien disminuyendo la velocidad de infusión ⁽⁷⁾.

- **Cardiovasculares:** desarrollo de hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca durante la infusión. Debido a la modificación en la viscosidad sanguínea producida por la infusión de IGIV, pueden producirse episodios tromboembólicos (7).

- **Nefrológicos:** se ha descrito la ocurrencia de insuficiencia renal aguda asociada a IGIV, secundaria a necrosis tubular renal proximal por mecanismo osmótico. Según algunos estudios la utilización de IGIV que contenga sucrosa se asociaría a un mayor riesgo de desarrollo de esta nefropatía (7).

- **Neurológicos:** aparición de meningitis aséptica en aproximadamente el 11% de los pacientes que reciben IGIV. Más frecuente en pacientes con historia de migraña (7).

- **Cutáneos:** a nivel del sitio de infusión se han descrito eritema, dolor y reacciones eczematosas. Han sido reportados ocasionalmente alopecia y eritema polimorfo (7).

- **Interacción con vacunas:** la IGIV puede interactuar con vacunas a virus vivos, por lo que se recomienda no aplicar dichas vacunas 15 días antes y hasta 3 meses después de la infusión de IGIV (7).

- **Riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas:** existe el potencial riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de la infusión de IGIV. Tanto la sangre de donantes de la cual se extrae, como los lotes de IGIV son tamizados para la detección de VIH, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C y sífilis. Además los lotes de IGIV son sometidos a rigurosos procedimientos de purificación e inactivación viral (1,7).

- **Las complicaciones** como meningitis aséptica y anafilaxia en pacientes sensibilizados a IgA son muy raras, así como insuficiencia renal por productos hiperosmolares e hiperviscosidad por productos con agregación de IgG que, por lo general, se relacionan con la rápida administración del producto (1,2).

4.2.4 Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa

Está comprobado que la inmunoglobulina intravenosa es eficaz para incrementar de manera específica las concentraciones de anticuerpos IgG en las inmunodeficiencias; asimismo ayuda, por su actividad antígeno específica, a mejorar la opsonización, actúa en el complemento y disminuye el número y la gravedad de las infecciones (1).

La inmunoglobulina intravenosa tiene actividad inmunomoduladora que aumenta o reduce las concentraciones de citocinas (según la dosis administrada). Si lo que se busca es evitar un proceso inflamatorio por autoinmunidad en un paciente con inmunodeficiencia, la dosis deberá ser alta para bloquear los receptores Fc (1).

En el año 1981 la FDA aprobó el uso de IGIV para las siguientes condiciones: inmunodeficiencias primarias, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Kawasaki, trasplante reciente de médula ósea, leucemia linfocítica crónica de células B e infección por VIH tipo 1 en pacientes pediátricos (7). 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 (30).

En la actualidad las especialidades clínicas en las que se usa la IGIV son Neurología, Hematología, Inmunología, Nefrología, Reumatología y Dermatología (4).

Las indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las inmunodeficiencias primarias se clasifican en:

Absolutas, cuando existe una clara deficiencia cuantitativa de IgG, acompañada de infecciones recurrentes y evolución natural de complicaciones a largo plazo. **Relativas**, en caso de síndromes con IgG total normal o cerca de los valores normales para la edad, con deficiencia comprobada en la producción de anticuerpos específicos y antecedentes de infecciones recurrentes de moderadas a severas (1).

Las ventajas del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en las inmunodeficiencias son: menos días de hospitalización y menor número de internamientos por año, menor frecuencia y gravedad de las infecciones, disminución de la necesidad de tratamiento antibiótico y prevención y retraso de complicaciones y secuelas, como las bronquiectasias ⁽¹⁾.

Los fracasos terapéuticos más frecuentes del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa se deben a: las pérdidas de IgG por el intestino o riñón; factores locales que predisponen a las infecciones; infecciones ocultas, como sinusitis e infecciones de las vías urinarias, lo que acelera el catabolismo del producto biológico terapéutico; dosis inadecuadas e intervalos prolongados entre las aplicaciones, es decir, cuando las infusiones se espacian por más de 21 días, aunque hay quienes dejan que transcurran incluso más de 30 días ⁽¹⁾.

Las desventajas, como en cualquier tipo de tratamiento, son las reacciones adversas que pueden ser causadas por un mecanismo inflamatorio o anafiláctico ⁽¹⁾.

Para minimizar o evitar las reacciones adversas debe administrarse la infusión a velocidad lenta, a razón de 1 mg/kg/min, al incrementar cada 30 minutos el goteo para hacer que se transfundan 2, 3 y 4 mg/kg/min la velocidad de infusión máxima debe ser de 32 mg/kg/ min, a fin de minimizar la vasodilatación ⁽¹⁾.

4.2.4.1 Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades que presentan una alteración en el desarrollo y maduración del sistema inmunológico. En su mayor parte son de carácter hereditario y se caracterizan clínicamente por la gran susceptibilidad a las infecciones de los niños afectados ⁽²⁾.

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

- Deficiencia de células B (inmunidad mediada por anticuerpos).
- Deficiencia de células T (inmunidad celular).
- Deficiencias fagocíticas.
- Deficiencias del complemento (1, 2, 12).

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, en las cuales está indicada el uso de inmunoglobulina son las combinadas severas, como terapéutica conservadora antes de poder ser trasplantado el paciente (30).

El descubrimiento de la agammaglobulinemia ligada al sexo por Bruton en 1952, planteó la necesidad del uso sustitutivo de anticuerpos para prevenir las infecciones bacterianas repetidas y graves que padecían estos niños (1, 2, 12).

Están indicadas fundamentalmente en:

1. Deficiencias predominantes de anticuerpos:

Indicación absoluta: agammaglobulinemia ligada al X, inmunodeficiencia común variable, síndrome de hiper IgM, síndrome linfoproliferativo ligado al X con hipo o agammaglobulinemia.

Indicación relativa: deficiencia de subclase de IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, deficiencia de anticuerpos específicos (30).

2. Deficiencia combinadas:

Indicación absoluta: Inmunodeficiencia severa combinada, Síndrome de Wiskott-Aldrich.

Indicación relativa: Síndrome Digeorge.

3. Deficiencia de células fagocíticas:

Indicación relativa: síndrome de hiper IgE con infecciones recurrente (1).

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 intravenosa en estos pacientes, reduce la incidencia de neumonía de 7.6 % a 1.4 % por año (30).

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 (30).

4.2.4.2 *Agammaglobulinemia de Bruton*

Las agammaglobulinemias constituyen el 10% de las inmunodeficiencias primarias. Entre ellas, las agammaglobulinemia ligadas al cromosoma X (ALX) representan aproximadamente el 80% (16). La agammaglobulinemia ligada a X (XLA) o también conocida como agammaglobulinemia congénita o de tipo Bruton, por haber sido descrita en primer instancia por el Dr. Ogden Bruton en 1952, consiste en una enfermedad caracterizada por una inmunodeficiencia hereditaria en la cual no se producen anticuerpos, por consiguiente los pacientes tienen susceptibilidad incrementada a infecciones oportunistas (11).

La agammaglobulinemia ligada a X (XLA) es una inmunodeficiencia que afecta a niños varones, caracterizada por niveles de IgG < 100 mg/dL y la disminución o ausencia de las otras Inmunoglobulinas, desaparición o niveles casi detectables de células B y por el comienzo de infecciones recurrentes poco después de los 6 meses de vida, cuando desaparecen los Acs maternos, localizadas principalmente en pulmones, senos paranasales y huesos, por microorganismos tales como *streptococcus pneumoniae*, *staphylococcus aureus* y *haemophilus influenzae*. También son susceptibles a la infección por poliovirus inducida por la vacuna y a la encefalitis crónica por virus ECHO (11,12).

Síntomas y Diagnóstico

Los síntomas son evidentes dentro de los primeros seis meses, cuando los anticuerpos maternos adquiridos pasivamente comienzan a desaparecer, manifestándose severas infecciones bacterianas recurrentes, especialmente por *streptococcus pneumoniae*, *staphylococcus aureus* y *haemophilus influenzae*, no obstante, pueden aparecer tardíamente entre los 3 y 5 años de edad (3,11).

La mayoría de los pacientes tienen historia recurrente de otitis a la hora del diagnóstico, lo cual combinado con el hallazgo físico de marcada disminución o ausencia de nódulos linfáticos cervicales y de amígdalas, podría alertar al médico del diagnóstico de XLA (12, 13, 14, 15).

También se manifiestan otras enfermedades infecciosas comunes, tales como sinusitis, piodermia, conjuntivitis, osteomielitis, meningitis, bronquitis, neumonía, diarrea, artritis, entre otras; presentando además complicaciones y cuadros crónicos de las mismas (16).

El diagnóstico de la agamaglobulinemia ligada a X, se fundamenta en la sospecha clínica, los antecedentes familiares, la presencia de hipogammaglobulinemia grave y ausencia de linfocitos B en sangre periférica (16), partiendo del cuadro infeccioso, puede ser confirmado fácilmente por medio de una electroforesis sérica, siendo los niveles de IgG de los individuos afectados usualmente el 10 – 20% de los niveles normales y otros isotipos no son detectables (12, 16).

Actualmente el diagnóstico de certeza en pacientes con sospecha de ALX se realiza por medio de técnicas de biología molecular. En 1993 se identificó al gen que codifica para la proteinquinasa de Bruton (Btk) como responsable de ALX, constituyéndose en la primera inmunodeficiencia primaria en la cual pudo

identificarse el defecto molecular subyacente. El gen Btk se encuentra en el brazo largo del cromosoma X (Xq21.3) (12,15,16).

El análisis genético, a través de citometría de flujo utilizando la técnica de primers en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con segmentos de Btk conteniendo las secuencias mutadas, se pueden detectar portadores, distinguir el cuadro de otras hipogamaglobulinemias y constituye una importante herramienta en el diagnóstico definitivo y prenatal. (12,15, 16)

Tratamiento y pronóstico

Los pacientes con XLA requieren inyecciones periódicas de gamma globulina para protegerlos pasivamente contra infecciones bacterianas. Se ha establecido que niveles séricos de IgG entre 300 – 500 mg/dL son suficientes para un tratamiento efectivo (11,12). No obstante, los pacientes tratados son todavía susceptibles a infecciones sinopulmonares, debido a que la IgA secretora no es transferida por inyecciones de gamma globulina (12).

Asimismo, no se ha visto un mayor beneficio con los trasplantes de médula ósea o de sangre de cordón umbilical en este caso, por consiguiente, no se recomienda su uso. Es importante en esta enfermedad un diagnóstico y tratamiento precoz para asegurar una vida normal y activa al paciente sin mayores contratiempos. No es necesario el aislamiento (12,14).

4.2.4.3 Enfermedades autoinmunitarias

Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, polimiositis/dermatomiositis

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica compleja que resulta de la interacción de factores ambientales, hormonales y genéticos. El LESp representa aproximadamente entre el 15 y el 20 %

del total de los pacientes con LES. Es más común en el sexo femenino que en el masculino (22,23).

En ésta los cambios en los órganos se originan por autoanticuerpos, complejos inmunológicos y linfocitos T, citocinas, quimiocinas, moléculas proinflamatorias, complemento y por radicales libres de oxígeno; además, existe alteración en la regulación de autoanticuerpos. Los autoanticuerpos, complejos inmunitarios y linfocitos T anormales están dados por la hiperactividad de linfocitos T y B, regulada por superantígenos, citocinas y alteraciones en la apoptosis; esto, a su vez, genera daño por células inflamatorias y por otros mecanismos en las células endoteliales (1).

Las características clínicas y la afectación de los diferentes órganos varían dependiendo de la edad de presentación, el sexo y la raza. En general, los niños con LES desarrollan formas más graves de la enfermedad con un curso clínico más agresivo en comparación a los adultos con LES (1).

- ***Manifestaciones cutáneas***

La piel se afecta con frecuencia en el LESp. Se han descrito diversas manifestaciones cutáneas en niños durante la evolución de la enfermedad incluyendo: eritema malar (22-74 %), úlceras orales (26-48 %), erupción vasculítica (10-52 %), fotosensibilidad (16-50%), alopecia (7-48 %), lesiones discoides (5-19 %) y fenómeno de Raynaud. (1,22).

- ***Manifestaciones musculoesqueléticas***

La artritis ocurre en más del 75 % de los pacientes pediátricos con LES. Puede ser variable, habitualmente se presenta como una poliartritis simétrica, no erosiva, muy dolorosa, que afecta a articulaciones grandes y pequeñas y rara vez se asocia con cambios radiográficos (22).

- ***Alteraciones hematológicas***

Hasta el 39 % de los niños con LES desarrollan alteraciones hematológicas durante el transcurso de la enfermedad. La trombocitopenia autoinmunitaria es la manifestación inicial en el 15 % de los casos pediátricos, aunque puede preceder en varios años a la aparición de LES (22).

En el 27-52% de los casos pediátricos se observa leucopenia, principalmente debido a la disminución del número de linfocitos totales. La granulocitopenia también es común. En el 75 % de los pacientes con LESp se detectan anticuerpos antifosfolípido (AAF) (22).

Los pacientes pediátricos con LES y AAF, específicamente el anticoagulante lúpico (AL), corren riesgo de desarrollar fenómenos tromboembólicos. La incidencia de tromboembolismos en pacientes con AL positivo es del 54%. Por tanto, se debe considerar la anticoagulación de por vida después del primer episodio tromboembólico (22).

- ***Manifestaciones cardíacas***

Las formas principales son cuatro: pericarditis (la forma más común de afectación cardíaca), miocarditis, enfermedad valvular y enfermedad coronaria secundaria a arteritis coronaria o aterosclerosis (22).

- ***Manifestaciones neuropsiquiátricas***

El LES se produce en el 20-45% de niños y adolescentes, y constituye la tercera causa de mortalidad en esta población. Las manifestaciones del LES-NP son diversas, y varían desde una disfunción global del SNC con parálisis y convulsiones, hasta síntomas más leves o focales como cefalea o pérdida de la memoria (22).

- ***Afectación pulmonar***

Las manifestaciones pulmonares varían desde alteraciones subclínicas hasta formas más complicadas que pueden llevar a la muerte. Las formas más frecuentes de afectación pulmonar incluyen pleuritis (forma más común), neumonitis, neumonía, neumotórax, enfermedad intersticial difusa, hipertensión pulmonar y hemorragia pulmonar; complicación infrecuente pero potencialmente letal. La mayoría de los niños desarrollan manifestaciones pulmonares en algún momento de la evolución de la enfermedad ⁽²²⁾.

- ***Afectación renal***

La afectación renal no sólo representa la primera manifestación de la enfermedad en el 60-80% de pacientes con LESp, sino que también determina el pronóstico de los pacientes con LES. Aproximadamente el 80 % de los pacientes que desarrollan alteraciones renales presentarán las alteraciones durante el primer año de enfermedad ^(22,23).

Debido a que las manifestaciones clínicas no se correlacionan con los hallazgos histológicos, la biopsia renal es necesaria con el objetivo de establecer un diagnóstico preciso y decidir el tratamiento específico. En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó la nefritis lúpica en seis categorías, basándose en los hallazgos histológicos. La nefropatía más común en el LESp es el grado IV y es la que más comúnmente se asocia con el desarrollo de enfermedad renal terminal o mortal ^(22,23).

- ***Diagnóstico***

La naturaleza heterogénea del lupus hace que sea un reto médico diagnóstico. Debido a que no existe un síntoma o hallazgo exclusivo para hacer el diagnóstico de la enfermedad, se ha establecido criterios clínicos generales para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de lupus. Las normas, creadas en 1982 y actualizadas en 1997, combinan 11 criterios (clínicos y de laboratorio) y permiten establecer el diagnóstico de LES cuando cuatro o más criterios están presentes. ⁽²²⁾

- ***Tratamiento***

El tratamiento del LES depende de las manifestaciones clínicas y de la presencia/ausencia de afectación de órganos vitales. La metilprednisolona (MEP) intravenosa en forma de bolo se ha usado para tratar con éxito la afectación de órganos vitales y/o ciertas manifestaciones que conllevan una elevada mortalidad. Los antipalúdicos son efectivos para tratar manifestaciones más leves y, a su vez mejoran la densidad ósea y la dislipoproteinemia (22).

La ciclofosfamida (CYC) permanece como primera línea de tratamiento para la afectación de órganos vitales. La inmunoglobulina intravenosa se usa desde 1982 para tratar el *lupus eritematoso sistémico* (22).

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido ó síndrome de Hughes (SAF), es una enfermedad autoinmune, en la que se altera la coagulación sanguínea y se caracteriza por episodios trombóticos esporádicos impredecibles y en ocasiones con compromiso vital. El proceso patológico más fundamental es la trombosis que produce la mayoría de las manifestaciones clínicas que presentan estos pacientes (38).

La trombosis recurrente, junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) y la presencia en el suero de anticuerpos dirigidos contra el fosfolípido (aFL), en particular anticardiolipina (ACA) y/o anticoagulante lúpico (AL), definen el síndrome (38).

Las trombosis arterial y venosa, pueden estar presentes en el SAF, distinguiendo a este, de otros estados protrombóticos, como la deficiencia de protrombina C, S o antitrombina, en los que solo aparece trombosis venosa. Cualquier órgano y cualquier tamaño de vaso (pequeño, mediano o grande) pueden verse afectados en esta enfermedad (38).

El SAF se clasifica en primario cuando no se evidencia ninguna otra enfermedad, y secundario cuando se asocia a otras enfermedades principalmente LES y síndrome antifosfolípido catastrófico cuando ocurren múltiples trombosis en 3 o más órganos a la vez. El SAF es una situación de hipercoagulabilidad que constituye actualmente la trombofilia adquirida más frecuente. Los pacientes con SAF pueden presentar trombosis tanto arteriales como venosas, distinguiéndose de otras trombofilias (38).

- ***Manifestaciones clínicas***

Sistema Nervioso Central (SNC): las manifestaciones clínicas del SAF asociadas con el SNC incluyen episodios trombóticos arteriales, fenómenos psiquiátricos y una variedad de otros síndromes neurológicos no trombóticos. Parece claro que el SNC es un órgano diana para los aFL. Otras manifestaciones neurológicas que se han asociado a la presencia de aFL son: corea, mielitis transversa, la epilepsia y en ocasiones la cefalea (38).

Afectación cardíaca: el SAF presenta diversas manifestaciones cardíacas. Las más importantes son: la enfermedad valvular, la enfermedad arterial coronaria y menos habitualmente la miocardiopatía y los trombos cardíacos. Estas lesiones aparecen en el SAF primario y en el secundario a LES (38).

Afectación pulmonar: las manifestaciones pulmonares del SAF incluyen el tromboembolismo y la hipertensión pulmonar y con menos frecuencia, trombosis de la microvasculatura pulmonar y hemorragia alveolar (38).

Afectación renal: los diferentes tipos de afectación renal en pacientes con SAF incluyen los siguientes: trombosis de capilares glomerulares, microangiopatía trombótica, necrosis cortical, trombosis o estenosis de la arteria renal y trombosis de la vena renal. La hipertensión arterial es la manifestación clínica más frecuente presente en más del 70% de los pacientes (38).

Afectación cutánea: la lívido reticularis es la manifestación más frecuente a la presencia de aFL. Otra manifestación frecuente son las úlceras cutáneas, también la necrosis difusa superficial de la piel que se da en nalgas y en miembros inferiores (38).

Manifestaciones hematológicas: la más frecuente es la trombocitopenia moderada (50.000-100.000 plaquetas/mm³). La anemia hemolítica se ha descrito, pero es infrecuente (38).

Manifestaciones oculares: la isquemia aguda ocular es una característica fundamental del SAF, siendo el hallazgo más frecuente la afectación de los vasos retinianos y coroides (38).

Afectación del oído: en algunos pacientes con SAF puede aparecer una sordera súbita neurosensorial (38).

Síndrome catastrófico: se denomina SAF catastrófico a una determinada presentación clínica del síndrome que consiste en múltiples trombosis, ocurriendo simultáneamente o en un breve espacio de tiempo, afectando a 3 o más órganos. La afectación renal es la más frecuente (78%), seguida por la pulmonar (56%), cardíaca (50%), piel (50%) y neurológicas (30%). Un 25% de pacientes presentan coagulación intravascular diseminada. La tasa de mortalidad esta en un 50% y la causa de muerte suele ser el fallo multiorgánico (38).

Poliomiositis y dermatomiositis

La dermatomiositis juvenil es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida, con inflamación de los músculos y la piel por compromiso de vasos pequeños, como arteriolas y capilares. Constituye la miopatía inflamatoria idiopática más frecuente en la niñez. La etiología es aún desconocida y la mayoría de los estudios sugieren una patogenia de tipo autoinmune sustentada en la evidencia de miocitotoxicidad mediada por linfocitos T, microangiopatía mediada por

complemento, posible microquimerismo materno y la respuesta clínica a inmunosupresores' (27).

Su incidencia se ha estimado entre 1,7 y 3,0 por millón de niños, siendo más frecuente en mujeres y con una distribución menores de 16 años, de distribución bimodal, con puntas de edad de inicio a los 6 y 12 años. Existe un amplio espectro de manifestaciones clínicas, siendo lo más característico el compromiso cutáneo y el muscular (27).

Dentro de las manifestaciones cutáneas se describen el exantema eritematovioláceo de párpados, simétrico, con o sin edema (rash heliótropo) y las pápulas de Gottron, las que corresponden a placas eritematodescamativas en superficies extensoras de las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas. Se puede encontrar también eritema periungueal y telangectasias (27).

El compromiso muscular se manifiesta por dolor y debilidad muscular de predominio proximal, asociado a alteraciones electromiográficas y/o de enzimas musculares. Los pacientes habitualmente se presentan también con síntomas constitucionales como fiebre, fatiga y disminución de peso (27).

En 3-5% de los casos sólo se encuentra compromiso cutáneo sin manifestaciones musculares. El espectro de manifestaciones clínicas es muy amplio ya que se pueden comprometer el sistema gastrointestinal, respiratorio, cardiovascular y renal (27).

En la etiopatogenia de la *polimiositis* y *dermatomiositis* participan mecanismos de autoinmunidad, debido a los anticuerpos del plasma de los pacientes y a la respuesta favorable a la inmunosupresión (1). El tratamiento óptimo de esta enfermedad no ha sido establecido. Los beneficios de la IGIV en pacientes con dermatomiositis (DM) refractaria a terapia inmunosupresora estándar convencional o de inicio agudo ha sido demostrada en estudios rdbdomizados placebos controlado (4,27).

Los mecanismos implicados son: la neutralización de anticuerpos para antígenos infecciosos, regulación de la red idiotipo-antiidiotipo, bloqueo de receptores Fc IgG en fagocitos, control de la proliferación de linfocitos T autorreactivos y de la producción de linfocitos B que originan anticuerpos, modulación de la actividad del sistema del complemento y bloqueo de la activación y acciones de citocinas proinflamatorias (1) y se ha demostrado recientemente que este tratamiento atenúa la amplificación de complemento, estimulando la inactivación de C3 convertasa (27).

4.2.4.4 *Enfermedades de la piel*

Urticaria, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica y enfermedad de Kawasaki

El uso de inmunoglobulina humana en las enfermedades dermatológicas asociadas a trastornos inmunológicos ha sido ampliamente abordado en la literatura. A la luz de los nuevos conocimientos de la inmunopatogenia de muchas de estas enfermedades es posible atisbar con más claridad los posibles mecanismos de la inmunomodulación con inmunoglobulina (24).

La acción de la inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades de la piel consiste en: la neutralización, aceleración del catabolismo y supresión de la producción de anticuerpos; neutralización de los efectos del complemento, interferencia con los anticuerpos de citotoxicidad celular e inhibición de las moléculas de adhesión, modulación de la proliferación celular y la apoptosis, activación de células T y restauración del balance TH1/TH2 (1).

La influencia de inmunoglobulina intravenosa en los procesos inmunitarios se observa en la disminución de células CD8 (linfocitos T autorreactivos) de IL-

1, TNF- α , INF- γ y la modulación en la producción de anticuerpos contra el endotelio (1).

Enfermedad de Kawasaki

La Enfermedad de Kawasaki, es una enfermedad febril aguda autolimitante de etiología desconocida, que afecta principalmente a niños menores de 5 años y lactantes. Descrita en Japón en 1960 por el Dr. Tomisaku Kawasaki. Se manifiesta con fiebre, conjuntivitis bilateral, linfadenopatía cervical, cambios de la mucosa oral, rash eritematoso y erupción polimorfa (2, 4,7).

Referencia histórica

La primera descripción de la enfermedad de Kawasaki (EK) fue realizada en Japón por el Dr. Tomisaku Kawasaki en el año 1961. Se trataba de un niño de cuatro años, que ingresó al hospital de la Cruz Roja en el sexto día de evolución de la enfermedad, que presentaba fiebre, adenopatía cervical, erupción cutánea, congestión conjuntival, alteraciones en labios y boca, ictericia, anemia hemolítica y descamación. Fue tratado con corticoides y antibióticos, siendo dado de alta a los 41 días de iniciada la enfermedad. Fue considerada como una enfermedad de etiología desconocida, benigna, autolimitada, sin secuelas (18).

En el año 1962, T. Kawasaki realizó una comunicación sobre siete casos clínicos, denominándolos como “síndrome febril no-escarlatina con descamación” y en el año 1964 comunicó 22 casos clínicos más, denominándolos como “síndrome mucocutáneo ocular” (18). A pesar de la acumulación de nuevos casos, muchos clínicos consideraban que no se trataba de una nueva enfermedad, sino de una presentación atípica del síndrome de Stevens-Johnson (18).

En el año 1965, el Dr. Noburu Tanaka realizó una autopsia a un niño que tenía el diagnóstico de síndrome mucocutáneo ocular, que había muerto en forma

súbita e inesperada, descubriendo una trombosis en una arteria coronaria. Hasta ese momento no se había correlacionado la enfermedad con afectación de las arterias coronarias, y muchos clínicos negaron la asociación del síndrome mucocutáneo ocular con complicaciones cardíacas fatales (18, 19,20).

Epidemiología

La EK afecta primariamente a niños pequeños y tiene una considerable variabilidad geográfica y racial. La EK es más frecuente en menores de 4 a 5 años, siendo poco frecuente por debajo de los tres meses, aunque puede presentarse en todas las edades, desde la etapa neonatal a la adolescencia (21).

Los varones son más afectados que las niñas, con una relación de 1,4 a 1. La incidencia de la EK es variable según diferentes países. En Japón es de 108 casos por 100.000 niños menores de cinco años de edad, siendo el país de mayor incidencia. En EE.UU. es de 10 casos por 100.000 niños menores de cinco años de origen no asiático y de 44 casos por 100.000 en los de origen asiático (21).

Etiología

La etiología de la EK continúa siendo desconocida. Sin embargo, diversos aspectos clínicos y epidemiológicos sugieren una etiología infecciosa. Al ser una enfermedad autolimitada, acompañada de fiebre, exantema, enantema y adenopatía, sugiere una causa infecciosa. Es una enfermedad que tiene un patrón de incidencia estacional, con mayor predominio durante los meses de primavera e inicio del verano, como sucede en las infecciones virales (20).

El desarrollo de la EK en epidemias en diferentes países, así como mayor incidencia en algunas regiones, es otro factor que sugiere una causa infecciosa. Otro elemento que soporta la etiología infecciosa es la ocurrencia de EK en hermanos de individuos afectados, los que se enferman la mayoría de las veces (54%) en los primeros 10 días del caso índice, lo que sugiere la exposición a un agente etiológico común, oponiéndose a una predisposición de tipo genético solamente (20).

La baja frecuencia de la enfermedad en lactantes pequeños y en niños mayores y adultos, es consistente con la hipótesis de que la EK es causada por un agente al cual la mayoría de los adultos son inmunes y que los lactantes están protegidos por anticuerpos maternos. En contra de la etiología infecciosa, está el hecho de la escasa evidencia de que la EK pueda contagiarse de persona a persona, aunque la mayoría de los individuos podrían presentar una infección asintomática y solo algunos desarrollar síntomas de EK (20).

A pesar de una probable etiología infecciosa, no hay evidencia firme para ningún germen. Se ha vinculado con diferentes virus (parvovirus B19, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, otros herpes virus, virus del sarampión, etcétera), pero no se ha demostrado la implicancia como agente etiológico de ninguno de éstos (25). También se ha vinculado a la EK con bacterias (*mycoplasma pneumoniae*, *propionibacterium acnes*, *mycobacterium tuberculosis*, *yersinia pseudotuberculosis*, meningococo, etcétera) (20,25).

Anatomía patológica

La característica anatomopatológica más importante es la vasculitis de las arterias pequeñas y medianas de todo el organismo, pero especialmente de las arterias coronarias. Son frecuentes las complicaciones en los pacientes sin tratar, incluyendo aneurisma de las arterias coronarias, miocarditis, infarto de miocardio, artritis y meningitis (2, 4,5).

La mayoría de la morbilidad/mortalidad asociada a esta enfermedad es atribuible al desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias. El tratamiento durante la fase aguda con IGIV y ácido acetilsalicílico presenta una significativa reducción en las complicaciones coronarias (2, 4, 5, 7, 20).

En los vasos más afectados, como las arterias coronarias, se produce inflamación de la capa media, con edema y necrosis del músculo liso. Se pierde la integridad de la pared, lo que favorece la dilatación y formación de aneurismas. En

etapas más avanzadas puede desarrollarse estenosis y oclusión arterial por trombosis sobre agregada (20).

Aunque la vasculitis de las arterias coronarias es la más conocida, pueden afectarse otras arterias de gran y mediano tamaño con debilitamiento de la pared y formación de aneurismas y estenosis. Las más comúnmente afectadas son: renales, ilíacas, paraováricas, paratesticulares, mesentéricas, pancreáticas, hepáticas, esplénicas y axilares (20).

Manifestaciones clínicas clásicas

El diagnóstico de EK es clínico. No existe ningún examen ni test de laboratorio específico. El diagnóstico se basa en el reconocimiento de los aspectos clínicos, que incluyen:

- fiebre de más de cinco días de duración;
- presencia de cuatro de cinco criterios principales (afectación ocular, cambios en labios y boca, erupción cutánea, cambios en las extremidades, adenopatía de cuello);
- sin otra causa que explique la enfermedad (20,24).

Criterios diagnósticos de EK

- Fiebre de más de 5 días de duración.
- Cuatro de los siguientes 5 signos:
 1. Conjuntivitis bilateral no exudativa
 2. Rash polimorfo
 3. Cambios en labios y boca
Labios rojos, secos, fisurados
Eritema de boca y faringe
 4. Cambios en extremidades
Eritema de palmas y plantas
Edema de manos y pies

Descamación manos, pies, periné

5. Adenopatía cervical

Mayor 15 mm, unilateral, única, dolorosa, no supurada

- No evidencia de otra enfermedad que explique las manifestaciones clínicas.

La bibliografía de origen japonés considera que si sólo se detectan cuatro de los síntomas clásicos, la enfermedad se cataloga como Kawasaki atípico, y si hay tres síntomas principales se cataloga como Kawasaki sospechoso (20).

Fiebre: la fiebre es generalmente elevada: 39 a 40°C, o mayor. El primer día de la fiebre es considerado el primer día de la enfermedad, aunque algunos pacientes pueden presentar uno o más de los otros síntomas clínicos el día antes del inicio de la fiebre. La duración de la fiebre, en ausencia de tratamiento, es de una a dos semanas, pero puede prolongarse hasta tres o cuatro semanas. Con el tratamiento adecuado (IGIV y AAS), la fiebre remite en uno a dos días después de iniciado el mismo (20).

Afectación ocular: a nivel ocular se evidencia una hiperemia conjuntival, que es característica. La afectación de la conjuntiva bulbar es más evidente que la de la conjuntiva palpebral. No se acompaña de exudado, configurando una “conjuntivitis seca”, aunque estrictamente no está afectada la conjuntiva, sino que es la presencia de pequeños vasos dilatados la que determina el enrojecimiento. La hiperemia conjuntival es más débil alrededor del iris, formando un halo más claro alrededor del mismo. Es frecuente la presencia de uveítis anterior, lo que puede detectarse por lámpara de hendidura (20)

Cambios en labios y boca: los cambios en los labios se manifiestan por eritema, sequedad, fisuras y sangrado espontáneo o al mínimo tacto. A nivel de la boca se evidencia eritema de la mucosa oral y faríngea, lengua aframbuesada con papilas prominentes eritematosas. No se observan ulceraciones, exudados, ni manchas de Koplik. La lengua aframbuesada no es específica de la EK, y puede estar presente en otras enfermedades mediadas por toxinas (enfermedades estreptocócicas y

estafilocóccicas). Las alteraciones en ojos y boca determinan una imagen características (20)

Erupción cutánea: las manifestaciones cutáneas pueden adoptar varias formas de presentación. Lo más característico es la presencia de un *rash* cutáneo eritematoso, polimorfo, máculo-papular no específico. En ocasiones se presenta una erupción de tipo escarlatiniforme o con manifestaciones similares al eritema polimorfo. No se presentan vesículas ni bullas (20).

En ocasiones pueden presentarse pequeñas pústulas, sobre todo en las zonas de extensión. Las lesiones elementales pueden acompañarse de púrpura, lo que es poco frecuente, pero característico. Las manifestaciones cutáneas se acentúan con la fiebre y son cambiantes. El eritema cutáneo es más marcado en el área del pañal, siendo fácilmente confundido con una dermatitis del pañal o candidiasis. Las manifestaciones cutáneas en el área perineal también se presentan en enfermedades estreptocóccicas y estafilocóccicas (20).

La descamación cutánea en la fase aguda de la enfermedad está presente sobre todo en el área perineal, afectando el escroto en los varones y en las niñas los labios mayores (50%). Estas manifestaciones se observan tanto en los niños que utilizan pañales como en los que no los usan. Es frecuente la descamación perianal y la presencia de eritema a nivel del meato urinario (20).

Cambios en las extremidades: a nivel de las extremidades se presenta eritema bilateral de las palmas y de las plantas. Se caracteriza por ser intenso, con cambios abruptos, llegando a desaparecer, dejando una piel de características normales, para posteriormente reaparecer. Se intensifica con la fiebre. Las manos y pies presentan edema, sobre todo a nivel del dorso, que no deja godet (20).

Es un edema “molesto”, evidenciándose porque el niño “no quiere pararse”, “no quiere caminar”, o no puede sostener objetos con sus manos. Esto es debido al

dolor determinado por la inflamación de pequeñas y medianas articulaciones. La inflamación articular puede afectar medianas y grandes articulaciones, aunque lo más frecuente es que afecte a las de pequeño tamaño, evidenciándose a nivel de las manos por la presencia de dedos de aspecto fusiforme (20).

El dolor aumenta con la movilización, y en el lactante se manifiesta por llanto al movilizarlo. En la etapa de convalecencia de la enfermedad, se observa descamación a nivel periungueal, que puede acompañarse de otras alteraciones en las uñas y descamación en las plantas. Después de uno a dos meses de la enfermedad, pueden desarrollarse surcos transversales en las uñas (líneas de Beau). Estas líneas desaparecen con el crecimiento de la uña y en ocasiones se produce el recambio de ésta (20).

Adenopatía cervical: la adenopatía cervical es el signo menos frecuente en comparación con las otras manifestaciones clínicas. Aunque se considera que el tamaño de la adenopatía debe tener como mínimo 1,5 cm, cuando está presente es notoria. Habitualmente es unilateral. Puede acompañarse de eritema de la piel, pero la adenopatía no presenta fluctuación, y no se obtiene pus si es puncionada (20).

Otras manifestaciones clínicas

Una gran variedad de síntomas y signos se presentan en la EK, aunque no están incluidos en los criterios diagnósticos. Un signo de gran valor, y que habitualmente está presente, es la ***irritabilidad***. Ésta es intensa, a diferencia de otras enfermedades exantemáticas, y se presenta sobre todo en lactantes, lo que frecuentemente determina la realización de punción lumbar para descartar meningitis (18,37).

Aproximadamente un cuarto de los pacientes con EK tiene ***meningitis aséptica***, con presencia de linfocitos en el líquido cefalorraquídeo, con recuento entre 15–100 elementos/mm³, con valores de glucosa normal y moderada elevación de las proteínas. No es necesaria la realización de punción lumbar en forma sistemática para el diagnóstico de EK (18, 37).

Un signo de gran valor es la presencia de **eritema e induración en el sitio de inoculación de la vacuna BCG**, cuando ésta se ha aplicado en forma reciente (seis meses a un año). Este signo está presente en el 36% de los casos y ha sido incorporado en las guías diagnósticas de la EK en Japón (18,37).

Es frecuente la presencia de *artralgia* y de *artritis*. Se afectan las manos, rodillas y codos, y ocasionalmente caderas. La afectación articular puede estar presente en la primera semana de la enfermedad o puede presentarse en forma tardía, en la segunda o tercera semana de enfermedad. Desde que se realiza el tratamiento precoz, estas manifestaciones son menos frecuentes (18,37).

El líquido sinovial en las artritis precoces presenta elevado recuento de células (100.000 – 300.000 elementos/mm³), con predominio de polimorfonucleares, en tanto que las de manifestación tardía presentan menor celularidad (50.000 elementos/mm³), con 50% de polimorfonucleares (18).

Se presentan alteraciones a nivel *hepático*, manifestadas por elevación en el valor de las transaminasas, y en ocasiones se acompaña de ictericia. La distensión de la *vesícula biliar* es frecuente, manifestándose por dolor en hipocondrio derecho. La ecografía evidencia una distensión alitiásica. No requiere tratamiento quirúrgico. Otras manifestaciones menos frecuentes son *diarrea, neumonitis, otitis media, uretritis con piuria estéril* (20).

En ocasiones la EK puede presentarse con predominancia de síntomas de afectación del sistema nervioso central, como convulsiones, alteraciones del estado de conciencia, hemiplejía, parálisis facial, ataxia, sordera neurosensorial, infarto cerebral y derrame subdural. Algunos pacientes con manifestaciones neurológicas pueden quedar con secuelas permanentes (20)

Manifestaciones cardíacas

Las manifestaciones cardíacas son uno de los hechos más importantes en la EK (20).

Dilatación y aneurismas coronarios.

Aproximadamente el 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo dilatación difusa y formación de aneurismas. La dilatación coronaria puede detectarse a partir de los 7-10 días de iniciada la enfermedad, pero es entre la tercera y cuarta semana en donde se produce el pico de mayor incidencia (20).

Se define arteria coronaria normal como la medida < 2 DS de un niño sano con similar superficie corporal. ***Ectasia*** coronaria se define como una medida > 2 DS de un niño sano con similar superficie corporal, con un diámetro máximo de 4 mm. ***Aneurisma*** coronario se define como una medida entre 4 a 8 mm de diámetro, y ***aneurisma gigante*** si mide más de 8mm de diámetro. Es fundamental que la medida de las arterias coronarias sea realizada por ecocardiografista con amplia experiencia en niños (20).

El desarrollo de aneurismas coronarios se vincula con el riesgo de muerte súbita, por trombosis coronaria e infarto agudo de miocardio. En el seguimiento a largo plazo de los pacientes con dilataciones coronarias y aneurismas, se evidenció que el retroceso de las anomalías coronarias es un hecho frecuente, hasta en 50% de los casos, y en los restantes se evidenció disminución del tamaño de aneurismas, con o sin estenosis coronaria (25%), retroceso de aneurismas pero con estenosis coronaria (15%) y en los restantes finas irregularidades de los vasos coronarios pero sin estenosis (10%) (20).

La forma más severa de afectación coronaria es el desarrollo de aneurismas gigantes (≥ 8 mm). Estos aneurismas tienen menos probabilidad de retroceder y son frecuentes las complicaciones (trombosis, ruptura, estenosis) (20).

El porcentaje de niños con EK que desarrollarán aneurismas gigantes es variable, reportándose valores de entre 1 a 4%, con una mortalidad elevada. Si se realiza tratamiento con IGIV y AAS antes de los 10 días de iniciada la enfermedad, la incidencia de alteraciones coronarias disminuye notoriamente, a porcentajes < de 5% (20).

La afectación de otras arterias puede ser causa de manifestaciones poco habituales aunque severas, como gangrena de extremidades por isquemia periférica, cuando se comprometen las arterias axilares o isquemia intestino-mesentérica por afectación de las arterias mesentéricas (20).

Infarto agudo de miocardio

Está vinculado a la presencia de anomalías coronarias. Su manifestación clínica es diferente a la del adulto. La forma de presentación es variada, inespecífica, y en ocasiones de diagnóstico difícil: shock, vómitos, dolor abdominal, palidez, diaforesis, llanto, debilidad (20).

En niños grandes puede presentarse con dolor torácico. En la mayoría se presenta durante el sueño o el reposo y en ocasiones es asintomático. Puede ser causa de muerte súbita. Las manifestaciones electrocardiográficas y los cambios en las enzimas cardíacas son típicas. Es más frecuente en la fase subaguda de la enfermedad, momento de mayor frecuencia de aneurismas coronarios, pero también se puede presentar en la fase aguda o en etapas más tardías (20).

Otras manifestaciones cardíacas

La *miocarditis* es la manifestación cardíaca más frecuente en la fase aguda de la EK de compromiso no coronario, presentándose en hasta el 50% de los pacientes. Se manifiesta por taquicardia desproporcionada al grado de fiebre. No es frecuente que se acompañe de insuficiencia cardíaca congestiva o shock cardiogénico (20).

Puede acompañarse de *arritmias cardíacas*. Los cambios electrocardiográficos que pueden evidenciar miocarditis son: prolongación del espacio PR, alteraciones en el segmento ST y onda T, y disminución de voltaje de la onda R. La *pericarditis con derrame pericárdico* está presente en el 25% de los casos en la fase aguda. Puede presentarse compromiso valvular, evidenciado por *valvulitis*, sobre todo insuficiencia mitral (20).

Fases clínicas de la enfermedad

El curso de la EK puede ser dividido en tres fases clínicas: agudo, sub-agudo y convalecencia.

La fase aguda dura entre una a dos semanas, se caracteriza por fiebre y las manifestaciones clásicas de la enfermedad. Es en esta etapa que se presenta la miocarditis y la pericarditis. La arteritis está presente, pero rara vez se detectan la presencia de aneurismas por ecocardiografía (20).

La fase subaguda comienza cuando retrocede la fiebre, la erupción cutánea y la adenopatía cervical, pero puede persistir irritabilidad, anorexia y la hiperemia conjuntival, con descamación a nivel de los dedos y pies. Esta fase se prolonga habitualmente hasta cuatro semanas de iniciada la enfermedad. Los aneurismas de las arterias coronarias se desarrollan en esta fase y el riesgo de muerte súbita es elevado (20).

La etapa de convalecencia se prolonga hasta que retrocede toda la sintomatología y finaliza cuando se normaliza el valor de la velocidad de eritrosedimentación (VES), habitualmente en plazos de 6 a 8 semanas de iniciada la enfermedad (20).

Laboratorio

Los hallazgos de laboratorio en EK no son específicos de la enfermedad, pero presentan características particulares. En la fase aguda de la enfermedad, existe

aumento de los glóbulos blancos con predominio de neutrófilos con desviación a izquierda de la fórmula leucocitaria. Puede presentarse eosinofilia, hasta en un tercio de los casos. La leucopenia no se presenta en la EK y su presencia debe hacer dudar del diagnóstico (20)

Es frecuente la anemia normocítica y normocrómica. Se ha vinculado con aumento de lesiones coronarias, sobre todo si es intensa. El recuento plaquetario es normal en la fase aguda de EK, presentándose trombocitosis en la fase sub-aguda (segunda a tercera semana), elemento característico de la EK, con valores elevados, de hasta 1 millón/dl (20).

La presencia de plaquetopenia en la fase aguda se asocia con mayor incidencia de lesiones coronarias e infarto de miocardio. La VES y la PCR están elevadas en la fase aguda y pueden persistir valores elevados durante cuatro a seis semanas. La evolución de los valores de la VES y PCR no necesariamente van juntas, ya que elevaciones modestas de la VES pueden acompañarse de valores muy elevados de la PCR. En etapas precoces de EK existe hipercoagulabilidad asociada a un aumento del “turnover” plaquetario y a depleción del sistema fibrinolítico (20).

En el examen de orina se detecta piuria estéril. Las células se originan en la uretra por lo que no son detectadas si la orina se recoge de la vejiga por cateterismo vesical. A nivel del líquido cefalorraquídeo se detecta en 1/3 de los pacientes con EK a los que se les realizó punción lumbar, pleocitosis con predominio de monoculares. No es frecuente la hipoglucoorraquia ni aumento de proteínas (20).

Es frecuente el aumento en el valor de las transaminasas en la fase aguda, que pueden adoptar un perfil de tipo colestático con aumento de las bilirrubinas. La GGT está elevada en 2/3 de los casos. La presencia de hipoalbuminemia se vincula a mal pronóstico. Son frecuentes las alteraciones inmunológicas. (20) En las etapas iniciales existe disminución de IgG, y en la fase subaguda aumento en valores de IgG, IgM, IgA e IgE (20).

En la evaluación de un paciente con EK con dificultades para catalogarlo como tal, es frecuente la realización de otros exámenes para descartar otros diagnósticos: hemocultivos, exudado faríngeo, perfil de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, anticuerpos ANCA), serología para bacterias y virus (20).

La evaluación cardiológica requiere radiografía de tórax, ECG y ecocardiografía. La dosificación de troponina en la fase aguda de EK, puede indicar presencia de miocarditis, aunque no es un hecho consistente por lo que no es de uso rutinario (20,37).

Tratamiento

El tratamiento estándar de EK se realiza con altas dosis de IGIV y AAS.

Inmunoglobulina de uso intravenoso (IGIV)

La administración de IGIV 2 gr/kg en infusión de 12 horas, antes del 10° día de iniciada la enfermedad, reduce la incidencia de aneurismas coronarios de 20% a menos de 4%. Produce una rápida defervescencia de la fiebre y los síntomas asociados con rápida normalización de los valores de los reactantes de fase aguda, y además mejora la función miocárdica. En los pacientes con falla cardíaca aguda puede ser necesaria la administración en forma más lenta para evitar sobrecarga de volumen (20,37).

Ácido acetilsalicílico (AAS)

El AAS se inicia con dosis elevadas, de 80-100mg/kg/día divididos en 4 dosis diarias, buscando un efecto antiinflamatorio, que se mantiene hasta por lo menos pasados 3-4 días de apirexia (algunos autores recomiendan mantener esta dosis hasta el día 14 de iniciada la enfermedad). Ésta es la dosis recomendada por la AAP y la AHA. En Japón se utilizan dosis más bajas de AAS (30-50mg/kg/día) (18, 20,21).

Posteriormente se continúa con dosis menor, 3-5mg/kg/día en una toma diaria, buscando un efecto antiplaquetario y antitrombótico, que se mantendrá como mínimo seis semanas. Si se detectan anomalías coronarias se mantiene el tratamiento profiláctico con AAS, hasta que se resuelva el problema. En EK está alterada la farmacocinética del AAS, con disminución de la absorción y aumento del *clearance*, por lo que es difícil mantener rangos de salicilemia en valores terapéuticos (18, 20,21).

Habitualmente el tratamiento con AAS en EK no determina mayor riesgo de intoxicación, pero es recomendable monitorizar los niveles séricos, sobre todo cuando se utilizan dosis elevadas (18, 20,21).

En los pacientes en los que se demoró el inicio del tratamiento más allá del décimo día de la enfermedad, está indicado el tratamiento con IGIV si persisten febriles o presentan signos de actividad de la enfermedad, ya que hay mayor posibilidad de desarrollar aneurismas coronarios. Si el paciente se presenta con más de 10 días de evolución, con varios días de apirexia y descamación, no está indicada la administración de IGIV, ya que no hay datos que sugieran la eficacia en esta situación, ya que la IGIV no previene la enfermedad coronaria después de la fase aguda de la enfermedad cuando la respuesta inflamatoria ha disminuido (18, 20,21).

Si se realiza el diagnóstico de EK en forma precoz, antes del quinto día de iniciada la enfermedad, está justificado el tratamiento con IGIV, ya que se ha determinado que mejora el pronóstico a largo plazo de secuelas coronarias y disminución de la duración de los síntomas (18,20).

Hay alrededor de 300 publicaciones que incluyen estudios controlados y revisiones Cochrane acerca del uso de la IGIV en esta patología, concluyendo que en aquellos niños que completen los criterios de diagnóstico de la enfermedad deberían recibir como tratamiento de primera línea una dosis única de IGIV de 2 g. /Kg dentro de los 10 primeros días de comienzo la enfermedad (4).

En el año 1988 la Academia Americana de Pediatría (AAP) aprobó el uso de IGIV más ácido acetilsalicílico (AAS) y en el año 1993 la American Heart Association (AHA) publicó los criterios diagnósticos y guía terapéutica de la EK (20). La IGIV en conjunto con la aspirina es el tratamiento de elección para el síndrome de Kawasaki. Recomendación grado A, nivel de evidencia Ia (9).

Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven Johnson

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) para muchos autores constituyen la misma enfermedad con diferentes estadios de severidad, de modo que se ha propuesto su unificación bajo el término de necrosis epidérmica aguda diseminada o necrólisis exantemática (32).

Ambas parecen ser variantes de la misma enfermedad con diferente severidad. Considerando que el área de superficie corporal afectada tiene implicación pronóstica, se le utilizó para la clasificación, así tenemos que corresponde a SSJ si el área de superficie corporal es menor al 10 % y a NET si es mayor al 30 %, los casos con superficie corporal afectada entre 10 y 30 % se consideran como superposición SSJ-NET (32,33).

El cuadro clínico es indistinguible en ambas condiciones aunque la afección extensa de la piel sin compromiso de mucosas es más característica de NET, comprende un período prodrómico con malestar, fiebre, odinofagia, cefalea, rinorrea, tos, seguido de aparición súbita de lesiones cutáneas eritematosas maculopapulares con rápida evolución a formación de flictenas por desprendimiento de la epidermis de la piel, aunque se describen lesiones en forma de “tiro al blanco” características en el SSJ(32,34).

El SSJ es una enfermedad estrechamente relacionada. La descripción original data de 1922, cuando Stevens y Johnson describieron los casos de dos niños con fiebre, estomatitis, conjuntivitis y una erupción cutánea diseminada compuesta por máculas parduzcas y purpúricas (34).

La NET es una enfermedad cutánea aguda caracterizada por la aparición súbita y extensa de necrosis epidérmica; representa una forma extrema de reacción adversa a fármacos, que ocurre con una incidencia estimada de 0,4 a 1,2 casos por millón en la población general, en relación al uso de variados fármacos, como por ejemplo: sulfonamidas, anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (33).

La aparición de la NET es consecuencia de una apoptosis generalizada de queratinocitos, que produce el desprendimiento de extensas áreas de piel. El desprendimiento ocurre a nivel de la unión dermoepidérmica y compromete también las mucosas. Esta condición se asocia a alteraciones metabólicas, falla multiorgánica, tromboembolismo pulmonar, hemorragia gastrointestinal y sepsis y con una mortalidad global de aproximadamente 30% (33).

Se considera que puede ocurrir en todos los grupos de edades y afecta a todas las razas. Varios factores etiológicos han sido implicados principalmente agentes infecciosos, fármacos, enfermedades sistémicas, agentes físicos y alimentos, dentro de éstos los fármacos son los más comunes (33).

Aunque la patogenia de ambas entidades (SSJ-NET) aún no es totalmente comprendida, se acepta que reacciones inmunológicas a antígenos extraños intervienen en el desarrollo de la enfermedad con un mecanismo final de apoptosis de los queratinocitos de la piel (32).

Además se ha encontrado en epidermis de pacientes enfermos macrófagos y linfocitos CD8+, y en pacientes con reacciones cutáneas a fármacos se han aislado clones de CD8+ que reaccionan al fármaco desencadenante, por lo que se piensa que la epidermis puede sufrir una reacción citotóxica en donde el fármaco que ocasionó la reacción o alguno de sus metabolitos se une a la membrana de los queratinocitos convirtiéndolos en blanco de ataque celular (33).

Considerando esto se propuso el uso de IGIV y es en 1992 cuando se utiliza por primera vez en una niña con SSJ. Posteriormente en un estudio realizado por Viard et al se explica el mecanismo inmunológico que llevaría a la muerte celular programada, a través de un receptor Fas (CD95) que en condiciones normales expresan los queratinocitos de la piel, el cual es un receptor de transmembrana que al unirse al ligando de Fas (LFas) desencadena la apoptosis celular (33).

El LFas es una proteína de membrana que en condiciones normales se encuentra en cantidades muy bajas y que *in vitro* se ha demostrado en los pacientes con NET en mayores cantidades en los queratinocitos, probablemente su incremento es inducido por el fármaco desencadenante (33).

La IGIV actúa a nivel del receptor de Fas bloqueando de este modo su unión con el LFas e impidiendo la apoptosis de los queratinocitos. Por otro lado la IGIV posee otros efectos adicionales que apoyarían su utilización en SSJ y NET, ya que puede disminuir las complicaciones infecciosas por sus propiedades antiinfecciosas, así como disminuye la pérdida de fluidos a través de la piel desnuda, y posee efectos inmunomoduladores que contribuyen a beneficios en el tratamiento (32).

La *necrólisis epidérmica tóxica*, es una rara reacción adversa cutánea a drogas, caracterizada por un promedio de mortalidad de 30%. Hasta la fecha no existe un tratamiento específico. El síndrome de Stevens-Johnson junto con la necrólisis epidérmica tóxica son las reacciones cutáneas más severas observadas en pediatría siendo la IGIV una terapia segura y efectiva. (9,32)

El tratamiento con IGIV parece ser de utilidad en pacientes con SSJ y NET, la dosis usada de 1 g/kg/dosis administrada en 3-4 días es efectiva y segura (32,33). La infusión intravenosa de inmunoglobulinas, por su acción antiapoptótica demostrada *in vitro*, podría bloquear la evolución de la NET-SSJ (34).

En la Urticaria su uso está en el grado de evidencia Ib (9).

4.2.4.5 Enfermedades neurológicas

Síndrome de Guillain Barré, poliradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, miastenia gravis y esclerosis múltiple.

La utilidad de la inmunoglobulina intravenosa se demuestra de manera contundente en enfermedades neurológicas, como en el *síndrome de Guillain Barré, poliradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, miastenia gravis y esclerosis múltiple*, además de muchos otros padecimientos que tienen un sustrato fisiopatológico autoinmunitario. En otras enfermedades, como el síndrome de West y síndrome de Lennox Gastaut, también se utiliza con eficacia (1).

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina intravenosa en estos padecimientos es la neutralización de anticuerpos patogénicos, modulación de respuestas de linfocitos B y aporte de anticuerpos contra interleucina-6 y FNT α . Además, la inmunoglobulina intravenosa disminuye la síntesis de otras citocinas proinflamatorias e inhibe la expansión policlonal (1).

Entre las acciones relevantes de la inmunoglobulina intravenosa, sobre todo en procesos desmielinizantes, está un efecto de remielinización en el sistema nervioso central y periférico, así como un efecto directo en la vaina de mielina; sin embargo, aún se desconoce el mecanismo preciso de éste (1).

Guillain Barre

El Síndrome de Guillain Barré también conocido como Polineuropatía desmielinizante aguda, es una forma aguda y en general rápidamente progresiva de polineuropatía inflamatoria, caracterizada por debilidad muscular y leve pérdida sensitiva distal (2).

El síndrome de Guillain Barré (SGB) se define clásicamente como una polirradículo-neuropatía aguda monofásica sensitivo motora adquirida, post

infecciosa mediada inmunológicamente, por lo general de naturaleza desmielinizante (28).

En más de dos terceras partes de los casos el paciente presenta como antecedente una infección viral, manifestada por la clínica o por la elevación de los tipos de anticuerpos séricos, entre una y tres semanas antes del inicio de la neuropatía. En este caso, las infecciones por virus del grupo herpes (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr) son las más frecuentes (2).

Los primeros casos fueron descritos en 1859 por Landry, quien destacó que la enfermedad podía producir compromiso motor y sensitivo, que comprometía la porción distal de las extremidades y que en algunos casos progresaba en dirección caudocefálica o ascendente con compromiso generalizado (2).

En 1916, Guillain y Barré señalaron la importancia de la disociación albúmina citológica para el diagnóstico clínico. Por décadas, estos cuadros se explicaron fisiopatológicamente como trastornos inflamatorios producidos por ataque inmunológico, cuyo blanco exclusivo eran los antígenos de la mielina periférica (2).

Por eso se denominó polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (AIDP del inglés *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*) a la forma aguda de SGB y polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante a la polineuropatía sensitivo- motora más crónica o recurrente (CIDP del inglés *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*) (28).

A la clásica AIDP se suman otras dos formas clínicas descritas hace décadas como subtipos de SGB: la neuropatía axonal aguda sensitivo motora (AMSAN del inglés *acute motor-sensory axonal neuropathy*) y el síndrome de Miller- Fisher (SMF). Finalmente se agrega la neuropatía aguda axonal motora (AMAN del inglés *acute motor axonal neuropathy*) descrita más recientemente (28).

La AMAN complica el antiguo concepto de lesión inmunológica en el SGB, pues en este cuadro sólo se comprometen los axones motores y la mielina permanece intacta. En la mayoría de los pacientes con SGB (60-70%) la enfermedad es precedida por una infección viral o bacteriana. La parálisis ocurre en forma aguda en un período de 1 a 28 días (28).

En un 5-10% de los casos, el síndrome de Guillain-Barré, se produce al cabo de 1-4 semanas tras una intervención quirúrgica. También se han registrado casos tras una vacunación. Aunque la mayor parte de los datos sugieren que el síndrome de Guillain-Barré es un trastorno autoinmune, su inmunopatogenia sigue siendo desconocida. Se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios en zonas de desmielinización (28).

El SGB es un trastorno relativamente infrecuente, con una incidencia que oscila entre 0.5 a 1.5 casos por 100.000 individuos en la población de 0-17 años. El SGB afecta a pacientes de todas las edades, desde la época de lactante hasta la vejez, pero es menos frecuente en la edad pediátrica. Afecta a ambos sexos en una proporción V/M de 1.5-1 (28).

El SGB se asocia frecuentemente con una historia reciente de infección. La gastroenteritis por *campylobacter jejuni* es el antecedente patógeno más frecuente en el SGB, especialmente la forma axonal. Los agentes virales se asocian también con frecuencia al SGB: citomegalovirus en 8-22%, epstein-barr en 2-10% y herpes zoster en el 5% de los casos. El SGB se ha asociado también con infección por *mycoplasma pneumoniae* y *haemophilus influenzae* (28).

El tratamiento específico del SGB en niños es el uso de inmunoglobulina en dosis de 0.4 g por kilo durante 5 días o dosis de 1 gramo por kilo durante 2 días (actualmente considerada más efectiva), completando siempre una dosis total de 2 gramos por kilo de hecho su uso en el tratamiento del SGB es recomendación grado A, nivel de evidencia Ia (9,28).

La IGIV es superior a ningún tratamiento específico en reducir el tiempo hasta la recuperación de la marcha (18,19). El efecto es independiente de la iniciación precoz o no de la IgIV. En edad pediátrica la IGIV, 1 g/kg por dos días administrada en el curso temprano de la enfermedad cuando aún se mantiene la capacidad de caminar cinco metros sin asistencia, si bien no previene la progresión a un estado más severo parece ser que acelera el periodo de recuperación . La evidencia disponible indica que la IGIV puede iniciarse hasta en la cuarta semana de la enfermedad aguda (11).

Actualmente se recomienda en los siguientes casos: 1. Progresión rápida de la debilidad muscular, 2. Insuficiencia respiratoria o necesidad de ventilación mecánica, 3. Compromiso de pares craneales bulbares y 4. Incapacidad para deambular independientemente (28). La plasmaféresis ha mostrado igual eficacia que la inmunoglobulina pero, como es un tratamiento más invasivo y arriesgado, se reserva sólo para los casos infantiles que muestran intolerancia o que no responden a la inmunoglobulina (2, 11, 28). Los corticoides no son eficaces en el SGB (11).

La poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, es la forma crónica del Guillain Barre. Se trata de una enfermedad crónica del sistema nervioso periférico con implicaciones sensitivas y motoras, principalmente en los músculos proximales y distales (2). En el tratamiento de la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica con IGIVS, se ha observado una mejoría clínica en los pacientes en varios estudios clínicos, aunque sin evidencias claras de su eficacia (3).

Miastenia Gravis

La miastenia gravis es un trastorno neuromuscular caracterizado por debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos. El fenómeno subyacente es una disminución en el número de receptores de acetilcolina disponibles, lo cual se debe a un proceso autoinmune mediado por anticuerpos (9).

Se desconoce el episodio desencadenante que lleva a la producción de anticuerpos (1,4). La enfermedad aparece la mayoría de las veces entre los 20-40 años, sobre todo en mujeres, pero puede presentarse a cualquier edad (9).

La miastenia gravis neonatal es un síndrome de debilidad generalizado que puede aparecer en el 12-56% de los niños nacidos de madres miasténicas como consecuencia de la transferencia pasiva de anticuerpos a través de la placenta (9).

Algunos casos pueden asociarse con complicaciones fetales y se manifiestan postnatalmente con fallo respiratorio requiriendo ventilación mecánica. En cuanto a la miastenia gravis neonatal, el uso de IGIVs es muy limitado y controvertido, en niños es recomendación grado B y nivel de evidencia Ia (9).

En la esclerosis múltiple los efectos benéficos de la IGIV es reducir la frecuencia de recaídas (4). En dos ensayos clínicos controlados obtenidos de la biblioteca Cochrane acerca del uso de la IGIVS en el tratamiento de la esclerosis múltiple con recurrencias y remisiones (EMRR) se comparó la IgIV contra el placebo en un total de 167 pacientes con EMRR. Aleatoriamente se asignaron al tratamiento activo 107 sujetos y al placebo un total de 90 personas.

El criterio fundamental de inclusión contempló pacientes con EMRR clínicamente definitiva, ambulatorios y sin inmunosupresores, inmunomoduladores o esteroides en el momento de la inclusión. Con una dosis de 0.2 g/kg o 0.4 g/kg aplicada mensualmente por un período de un año el puntaje de la discapacidad, obtenido en la escala expandida del estado de discapacidad, fue significativamente menor en el grupo que recibió el tratamiento con IgIV independiente de las dosis o tiempo de aplicación en comparación con el placebo (11).

La superioridad de la IgIV (0.15 a 0.2 g/kg) sobre el placebo se mantiene al analizar la proporción de pacientes que mejoran, se mantienen estables o empeoran. La IGIV es superior al placebo en disminuir el grado de discapacidad al año, la tasa anual de recaídas medida hasta los dos años, el tiempo hasta la primera recaída y actividad de la enfermedad según criterios de resonancia magnética cerebral (11).

4.2.4.6 Enfermedades hematológicas.

Púrpura trombocitopènica idiopática (PTI) aguda o crónica, trasplante de células hematopoyéticas.

La púrpura trombocitopènica idiopática

Es una enfermedad autoinmune, caracterizada por sangrado mucocutáneo, trombocitopenia, megacariopoyesis normal o aumentada en la médula ósea y ausencia de otras causas de plaquetopenia. Es una enfermedad caracterizada por la destrucción periférica de plaquetas y el consiguiente riesgo de sangrado. La presentación habitualmente es aguda, de un síndrome purpùrico debida a la trombocitopenia periférica en niños que carecen de antecedentes u otra patología que la explique (2).

La incidencia anual es de 1/10.000 niños, con un pico entre los 2 y 4 años, y sin diferencias entre ambos sexos (2,36). La exploración física es normal a excepción de la sintomatología hemorrágica que puede incluir, además de la púrpura cutáneo-mucosa, epistaxis, gingivorragias, menorragias, hemorragias del tracto gastrointestinal, del tracto urinario y más raramente hemorragia intracraneal (2).

El hematoma intracerebral (HIC) espontáneo asociado a PTI es una complicación poco frecuente de la enfermedad, con mayor prevalencia durante la infancia (2).

La etiología no ha sido aclarada aún, aunque se la ha relacionado a distintos factores ambientales y genéticos (2). La teoría patogénica más aceptada en la actualidad es la destrucción de las plaquetas por un mecanismo autoinmune.

Existe una producción de anticuerpos, mediada por el bazo y el hígado, fundamentalmente de clase IgG, dirigidos frente a algunas glicoproteínas de la membrana plaquetaria o una reacción Ag-Ac con depósito sobre la membrana

plaquetaria; las células del sistema mononuclear fagocítico a través de los receptores para la fracción Fc captan las plaquetas y las destruyen (2,24).

También existe destrucción intramedular de plaquetas revestidas de autoanticuerpos por macrófagos tisulares en la médula ósea. Resulta interesante el hallazgo de la enfermedad en niños que previamente han padecido infecciones virales, por lo que se ha sugerido la existencia de reacciones cruzadas entre antígenos virales y plaquetarios, la absorción de complejos inmunitarios o mecanismos mediados por haptenos y se conoce también la asociación de las trombocitopenias autoinmunitarias con enfermedades autoinmunitarias sistémicas, neoplasias y otras infecciones (24).

El recuento plaquetario se normaliza en el 80-90% de los niños durante los seis primeros meses de evolución, posteriormente existe tal posibilidad pero es más rara (2).

Convencionalmente se ha considerado como PTI aguda aquélla que se cura en un periodo inferior a seis meses y como PTI crónica a la de duración superior. La mortalidad es inferior al 1% y está ligada en la mayoría de casos a la complicación más grave, que es la hemorragia intracraneal (2).

El tratamiento está dirigido a procurar un ascenso del recuento plaquetario hasta su normalización o por lo menos a valores que eviten complicaciones hemorrágicas potencialmente letales o generadoras de secuelas graves. El tratamiento implica la utilización de corticoides, IGIV y agentes inmunosupresores (2).

El uso de inmunoglobulina endovenosa en niños, para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática, se reportó en 1981. Su mecanismo de acción comprende:

- Bloqueo de los receptores Fc, responsables de la fagocitosis de anticuerpos antiplaquetas opsonizados.

- Estimulación de la expresión FcγRIIb en los macrófagos que tienden a inhibir la fagocitosis de plaquetas.
- Inhibición de la producción de anticuerpos antiplaquetas (inmunosupresión).
- Inhibición de la destrucción de plaquetas mediada por el complemento.
- Estimulación de la producción de plaquetas.
- Bloqueo de autoanticuerpos unidos a plaquetas por anticuerpos antiidiotípicos que se encuentran en la inmunoglobulina intravenosa.
- Incremento en la eliminación de anticuerpos patogénicos. La administración de grandes cantidades de inmunoglobulina intravenosa tiene efecto a corto y largo plazo en el aumento de la cantidad de plaquetas. Al parecer, el de corto plazo ocurre por bloqueo de la Fc o por inhibición y reducción de la fagocitosis, mientras que el efecto a largo plazo se dirige contra idiotipos localizados en los autoanticuerpos GPIIb/ IIIa (1,2).

Trasplante de células hematopoyéticas

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha convertido en las últimas décadas en una alternativa de tratamiento para un grupo cada vez mayor de enfermedades tanto benignas como malignas (31,35).

A pesar de que la mayor parte de las indicaciones de TCPH en pediatría se comparten con las del adulto, existe un grupo de padecimientos característicos de la infancia en los que el TCPH es la única alternativa real de curación, mejorando no sólo la esperanza de vida de estos niños, sino también su calidad de vida. Sin duda uno de los grupos de padecimientos que se ha visto beneficiado con esta modalidad terapéutica son las inmunodeficiencias primarias (31).

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, células con capacidad de autorrenovación y reconstitución de todos los tipos de células sanguíneas, se utiliza en el tratamiento de numerosas enfermedades potencialmente letales

incluyendo leucemias y linfomas. Hoy en día es posible además aplicarlo en el tratamiento de enfermedades autoinmunes graves, como esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico o esclerosis sistémica, resistentes a la terapia convencional (29).

Estudios en modelos animales nos demuestran que la transferencia de células progenitoras hematopoyéticas podría revertir el proceso de autoinmunidad, un fenómeno que puede explicarse mediante diferentes mecanismos (29).

La aplicación de la inmunoglobulina intravenosa en el trasplante de células hematopoyéticas tiene como objetivo modificar la infección por citomegalovirus y disminuir la enfermedad de injerto contra huésped, de enfermedad veno-oclusiva y las complicaciones autoinmunitarias (29).

En diferentes estudios acerca del uso de inmunoglobulina intravenosa en el trasplante de células hematopoyéticas, se concluye que ésta disminuye la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped en 18% y, por tanto, la mortalidad hasta en 17% si se elevan las concentraciones de IgG a más de 3,000 mg/ dl (29).

En pacientes a los que se les realizó trasplante de células hematopoyéticas, la vida media de la inmunoglobulina intravenosa fue más corta de lo habitual (seis días); además, su distribución extravascular también es menor, por lo que se requiere un régimen de administración semanal. En sujetos con autotrasplantes y quimioterapia, se observó disminución en el número de infecciones, bacteriemia y fungemias; sin embargo, no es útil como tratamiento profiláctico (1).

En pacientes que reciben trasplantes alogénicos, los resultados de la prevención de infecciones por citomegalovirus son controvertidos y debe asociarse al uso de ganciclovir (1,2) . Las dosis recomendadas para el tratamiento asociado al trasplante de células hematopoyéticas es de 300-600 mg/Kg cada semana, siendo indicado dar al inicio antes de la infusión de células y terminar la administración a los 90 días (1).

En la Esclerosis Múltiple el TCPH (trasplante de células hematopoyéticas) como terapia, se introdujo a inicios de la década de los 90 en forma experimental para

tratar la encefalo-mielitis autoinmune experimental (EAE), que representa el modelo animal de EM. En estos modelos la tasa de remisión fue alta (aproximadamente del 100%), pero la tasa de recaída fue también elevada (aproximadamente del 30%) y dependiente de la intensidad del acondicionamiento (29).

El análisis de los primeros 83 casos de EM tratados con auto-TCPH fue publicado en el año 2002. El efecto más importante que se observó fue la supresión casi completa de la inflamación cerebral, un criterio de respuesta objetivo observado mediante las imágenes por resonancia magnética. Clínicamente la EM es una enfermedad donde es muy difícil poder objetivar la eficacia de terapias de investigación. De todas formas, parece ser que el auto-TCPH retrasa la progresión, especialmente en la forma progresiva secundaria y en pacientes jóvenes con bajo score de incapacidad (29).

La mortalidad relacionada al auto-TCPH que se informa para EM va del 1.5 al 5%, especialmente si los pacientes no son correctamente seleccionados o son pacientes mayores con alto score de incapacidad. Según los resultados de algunos estudios los mejores candidatos parecen ser pacientes jóvenes con enfermedad rápidamente progresiva que aún presentan un bajo score de incapacidad, con cambios inflamatorios en el sistema nervioso central y con un intervalo de enfermedad menor a 5 años (29).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a mujeres jóvenes; antes de la llegada del tratamiento inmunosupresor su curso era generalmente fatal en las formas graves de la enfermedad. Con el uso de terapias agresivas inmunosupresoras, como la ciclofosfamida para el compromiso de órganos vitales (riñón, sistema nervioso central), su mortalidad ha disminuido (29).

Sin embargo, algunos pacientes persisten con actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento. Esto ha llevado a buscar terapias alternativas. El primer auto-

TCPH en pacientes con diagnóstico de LES fue llevado a cabo por Marmont y su equipo en Italia en el año 1996. Los pacientes con LES candidatos al auto-TCPH son pacientes con diagnóstico de LES (con al menos 4 de 11 criterios del American College of Rheumatology), que requieren 20mg/día o más de prednisona o sus equivalentes, a pesar del uso de ciclofosfamida (29).

4.2.4.7 Enfermedades del niño críticamente grave

La inmunoglobulina intravenosa está indicada en niños críticamente enfermos que ingresan a unidades de terapia intensiva: enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillain Barré, necrólisis epidérmica tóxica, crisis de miastenia gravis, linfangiectasia intestinal, isoimmunización materno-fetal y trombocitopenia inmunológica neonatal. Son indicaciones potenciales: sepsis grave, sepsis neonatal temprana y profilaxis para sepsis neonatal (1).

La patogénesis de la sepsis se sustenta en la activación del sistema inmunológico, a través de toxinas bacterianas, glucoproteínas de hongos, virus y superantígenos. Los monocitos y macrófagos procesan los antígenos e inician la respuesta inmunológica adaptativa, la cual implica al sistema inmunitario celular y humoral (4).

La activación de las células inflamatorias desencadena una serie de cascadas bioquímicas que producen prostaglandinas, leucotrienos, factor de activación plaquetaria, complemento y liberación de citocinas que, en conjunto, coordinan una eficiente y controlada respuesta inmunológica e inflamatoria. Si la respuesta inmunológica celular es ineficaz para controlar la infección y depurar al antígeno, el proceso inflamatorio es exagerado, ocasiona daño orgánico, disfunción orgánica múltiple y, por último, la muerte (4).

La muerte por sepsis severa y choque séptico es frecuente; por ende, se está investigando si los anticuerpos contra endotoxinas reducen la mortalidad en pacientes con sepsis bacteriana y choque séptico. La administración intravenosa de

gammaglobulina proporciona actividad opsonica, produce activación del complemento, promueve la actividad de anticuerpos citotóxicos, aumenta la quimoluminiscencia de los neutrófilos y puede unirse a los receptores de las superficies celulares (4,5).

Los mecanismos de acción que pudieran justificar el uso de gammaglobulina intravenosa en los recién nacidos sépticos se apoyan en la capacidad de la inmunoglobulina para neutralizar toxinas, modular la acción de linfocitos T, de macrófagos, favorecer la síntesis de citocinas y facilitar la acción del complemento y de linfocitos B (4,5).

En el caso del recién nacido con sepsis, el efecto coadyuvante del tratamiento, relacionado con el uso de antibióticos, está razonablemente sustentado y existen pruebas de que su prescripción puede ayudar a disminuir la mortalidad. Representa, por tanto, un tratamiento coadyuvante promisorio para los pacientes. Sin embargo, los datos no son suficientes para sustentar los hallazgos y concluir su utilidad (1).

A pesar de lo anterior mencionado un estudio Cochrane meta análisis de 19 estudios que incluyeron aproximadamente 5000 recién nacidos prematuros demostró que la IGIV producía una reducción mínima de la frecuencia de sepsis y más importantemente no redujo la tasa de mortalidad total (4,6).

5. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

El porcentaje de pertinencia entre diagnóstico e indicación absoluta del uso de inmunoglobulina intravenosa se aproxima al 90% en los pacientes atendidos en el hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” en el periodo 2005 – 2009 (febrero).

Las dosis utilizadas se relacionan en un 100% con las indicaciones absolutas.

6. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

6.1 Justificación de la elección del método

El presente trabajo fue una investigación de tipo observacional retrospectivo de carácter documental, exploratorio y descriptivo. Documental, puesto que la información fue recogida fundamentalmente a través de las historias clínicas de pacientes atendidos en el hospital de niños “ Dr. Roberto Gilbert Elizalde” que utilizaron IGIVS, retrospectivo al realizar el estudio en cuatro años (2005 a febrero del 2009), tiempo suficiente para llegar a conclusiones certeras sobre el problema, además nos basamos en la experiencia de otros hospitales tomando en cuenta documentos publicados, como tesis, libros y publicaciones científicas de niños y adolescentes. Exploratorio, pues la temática del uso de inmunoglobulinas enfocado hacia las patologías en las que se aprueba y no su uso ha sido relativamente poco estudiada lo que generó la confección del proyecto de investigación. Además, este estudio fue de carácter descriptivo, puesto que se realizó una descripción acerca de la dosis empleada, tiempo de uso y beneficios posterior a la administración del tratamiento con IGIV. Para esta investigación, por tanto, la herramienta metodológica central fue la revisión de historias clínicas y fuentes bibliográficas con el objetivo de valorar la justificación y racionalidad de su uso, según criterios establecidos previamente, apoyados en la literatura científica.

6.2 Operacionalización de las variables

VARIABLES	DIMENSION	INDICADOR	FUENTE
EDAD	<ul style="list-style-type: none"> • De 0 a 5 años • De 6 a 10 años • De 11 a 15 años • De 15 años en adelante 	Número de años al momento del evento	Anamnesis
SEXO	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Características fenotípicas que distinguen a dos personas de la misma especie	Examen físico
DIAGNÓSTICO MÉDICO	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunitaria • Neurológica • Dermatológica • Hematológicas • Infecciosas 	Determinación de la causa de la enfermedad de un paciente	Anamnesis
DURACIÓN DE LA ESPECIALIZACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • < 15 días • 16 a 20 días • > 20 días 	Intervalo de tiempo entre el inicio y el final de la hospitalización	Anamnesis
TIEMPO DE INICIO DEL	<ul style="list-style-type: none"> • < 10 días (precoz) 	Momento de la enfermedad determinado en	Evolución clínica

TRATAMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • > 10 días (tardío) 	días en el que se inicia el tratamiento con IGIV	
DOSIS EMPLEADA	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis óptima • Dosis subóptima 	Dosificación de IGIV en miligramos indicada en cada patología	Consenso de expertos
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • Un día • 5 días • > de 5 días 	Indicador de tiempo entre el inicio y el final de la administración del tratamiento	Evolución clínica
BENEFICIO	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO 	Mejoría clínica o desaparición de los síntomas	Evolución clínica
INDICACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Absoluta • Relativa • Otra 	Caracterización de las patologías de acuerdo al consenso	Consenso de expertos

Variables

6.2.1 Variables dependientes:

Uso de Inmunoglobulina

6.2.2 Variables independientes:

1. Edad
2. Sexo
3. Diagnóstico médico
4. Tiempo de inicio
5. Dosis empleada

6. Duración del tratamiento
7. Duración de la hospitalización
8. Beneficio
9. Indicación

6.3 Diseño de la investigación

6.3.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio

Se incluyeron en el estudio pacientes pediátricos ingresados en el hospital de niños” Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, de entre 0 y 17 años durante el período enero 2005 a febrero del 2009, los mismos que debieron de cumplir los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de inclusión

Todos los pacientes masculinos y femeninos de 0 a 17 años, ingresados en el hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” que usaron Inmunoglobulinas durante el tiempo establecido.

Criterios de exclusión

Pacientes que usaron Inmunoglobulina fuera del tiempo establecido.

6.3.2. Técnica de recolección de la información

La recolección de los datos se obtuvo de la revisión de las historias clínicas de pacientes, ingresados en el hospital de niños” Dr. Roberto Gilbert Elizalde” período enero 2005 a febrero del 2009, en edades comprendidas de entre 0 y 17 años.

6.3.3. Técnica de análisis de la información

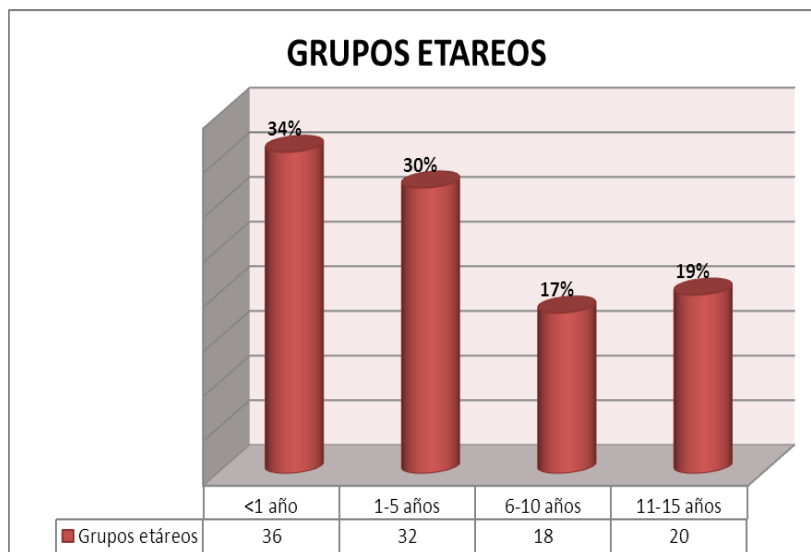
Los datos fueron registrados en fichas de recolección de datos, en la que se obtuvo la mayor cantidad de información acerca de la Patología, dosis y tiempo de administración de la IGIV, tiempo de hospitalización y beneficios o no posteriores a su uso.

7. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Se revisó un total de 284 expedientes de pacientes que ingresaron al hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” durante el período 2005 a febrero del 2009 con diagnóstico de patologías en las cuales está indicado el uso de la inmunoglobulina intravenosa de acuerdo a lo establecido en el consenso de expertos del uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa, así como las historias clínicas de aquellos en los cuales se utilizó la misma, gracias a la información obtenida de la lista de egresos de Inmunoglobulina del servicio de farmacia del hospital.

Del total de 284 expedientes se excluyeron 178 que no utilizaron inmunoglobulina intravenosa y el restante de 106 historias clínicas fue analizado.

Gráfico 7.1.- Distribución de pacientes por grupos de edad en quienes se indicó el uso de inmunoglobulina. “Hospital Roberto Gilbert Elizalde” 2005-2009.



En cuanto a la edad la población estudiada se distribuyeron 4 grupos, menores de un año que correspondieron al 34% (n=36), de 1 a 5 años al 30% (n=32), de 6 a 10 años a 17% (n=18) y más de 11 años a 19% (n=20) (tabla y gráfico N°7.1).

Tabla 7.1. .- Distribución de pacientes por grupos de edad en quienes se indicó el uso de inmunoglobulina. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

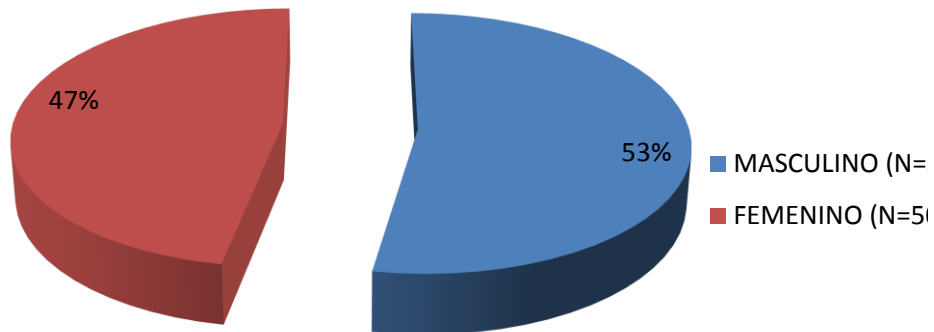
EDAD	N° pctes.	%
< 1 AÑO	36	34%
1-5 AÑOS	32	30%
6-10 AÑOS	18	17%
11-15 AÑOS	20	19%
TOTAL	106	100%

Fuente: Base de datos

Elaboración: Dra. Margarita Bravo

Tabla y Gráfico 7.1.-
Distribución de pacientes por
grupo de edad.

Gráfico 7.2. Distribución de pacientes por sexo en quienes se indicó el uso de inmunoglobulina. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



No hubo diferencia significativa en cuanto al sexo; el 53% fue de sexo masculino y 47% de sexo femenino. Con una relación hombre: mujer 1.06:1

Tabla 7.2. Tabla de distribución de pacientes por sexo en quienes se indicó el uso de inmunoglobulina. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

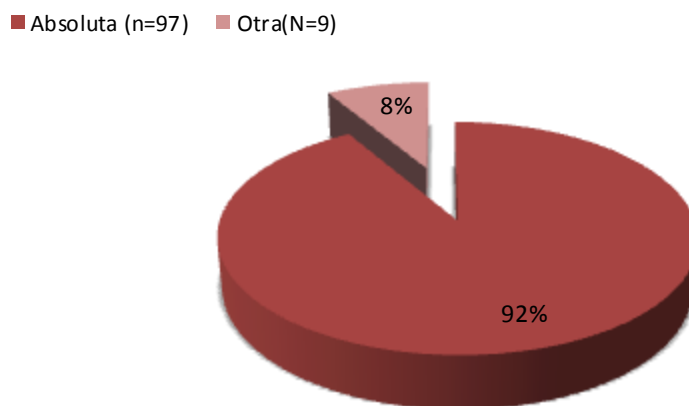
SEXO	N° Pctes.	%
Masculinos	56	53%
Femenino	50	47%
TOTAL	106	100%

Tabla y Gráfico 7.2. Distribución de acuerdo al sexo.

Fuente: Base de datos

Elaboración: Dra. Margarita Bravo

**Gráfico 7.3 Indicación de inmunoglobulina de acuerdo al consenso de expertos.
Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009**



Se dividió las patologías en dos grupos como absolutas y otras, siendo las primeras aquellas que correspondieron a las mencionadas en el consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina y como otras a aquellas que no están consideradas dentro del consenso.

Del total de 106 pacientes que se incluyeron en el estudio, 92% correspondieron a 97 pacientes portadores de patologías con indicación absoluta de inmunoglobulina, y el 8% correspondieron a 9 pacientes en quienes se indicó inmunoglobulina siendo portadores de patologías en quienes no está aprobado su uso de acuerdo al consenso de expertos.

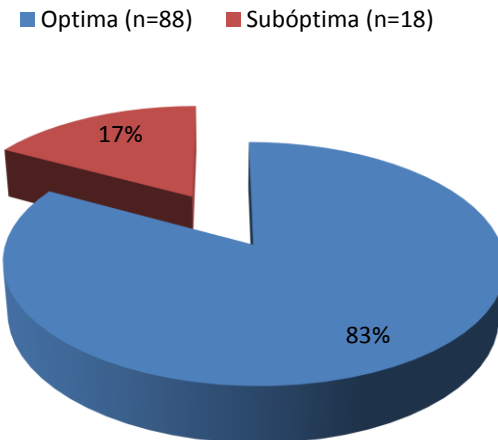
**Tabla 7.3 Indicación de inmunoglobulina de acuerdo al consenso de expertos.
Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009**

INDICACIÓN DE LA IGIV	Nº Pcte.	%
Absoluta	97	92%
Otra	9	8%
TOTAL	106	100%

Tabla y Gráfico 7.3. Indicación de inmunoglobulina intravenosa de acuerdo al consenso de expertos.

Fuente: Base de datos

Gráfico 7.4 Dosis de inmunoglobulina intravenosa empleada en el total de pacientes incluidos en el estudio. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



En cuanto a la dosis de Inmunoglobulina encontramos que de los 106 pacientes estudiados en el 83% se utilizó dosis óptima, y en el 17% la dosis fue subóptima, considerando a la dosis óptima como la dosis completa indicada de acuerdo al consenso de expertos y a la establecida en la literatura, y a la dosis subóptima como la dosis incompleta.

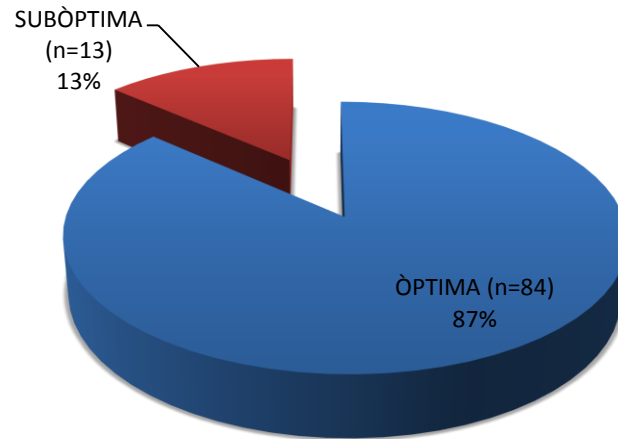
Tabla 7.4 Dosis de inmunoglobulina intravenosa empleada en el total de pacientes incluidos en el estudio. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

DOSIS	Nº Ptes.	%
ÒPTIMA	88	83%
SUBÒPTIMA	18	17%
TOTAL	106	100%

Tabla y Gráfico 7.4.- Dosis de Inmunoglobulina Intravenosa empleada.

Fuente: Base de datos

Gráfico 7.5 Dosis de inmunoglobulina intravenosa empleada en los pacientes con indicación absoluta. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



Del total de 97 pacientes en quienes se indicó el uso de inmunoglobulina diagnosticados con patologías catalogadas como indicación absoluta de acuerdo al consenso de expertos, el 87% correspondiente a 84 pacientes recibió dosis óptima y el 13% correspondiente a 13 pacientes recibió dosis subóptima, considerando a la dosis óptima como la dosis completa indicada de acuerdo al consenso de expertos y a la establecida en la literatura, y a la dosis subóptima como la dosis incompleta.

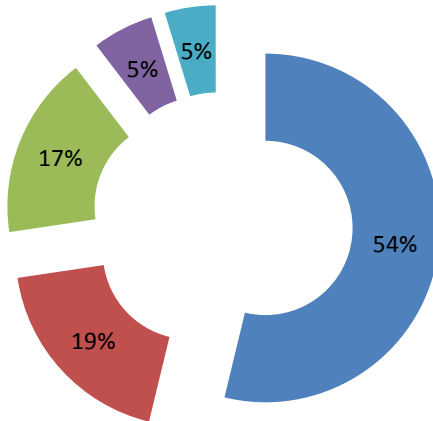
Gráfico 7.5.- Dosis de Inmunoglobulina Intravenosa empleada.

Fuente: Base de datos

Elaboración: Dra. Margarita Bravo

**Gráfico 7.6 Patologías en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa.
Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009**

■ Infecciosa (n=57) ■ Dermatológica(n=20) ■ Neurológica (n=18)
■ Inmunitaria (n=6) ■ Hematológica (n=5)



Se dividieron las patologías en cinco grupos de acuerdo a las indicaciones de su uso establecidas en el consenso de expertos, así, el mayor porcentaje de 53% se estableció en el grupo de las enfermedades del niño críticamente enfermo definidas como infecciosas (sepsis y profilaxis de neonato de alto riesgo), seguidas del 19% de patología dermatológica, 17% patología neurológica, solo un 6% de patología Inmunitaria, incluyendo en este grupo a las inmunodeficiencias primarias y enfermedades autoinmunitarias, y un 5% en patologías de origen hematológico.

Fuente: Base de datos

**Tabla 7.5 Patologías en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa.
Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009**

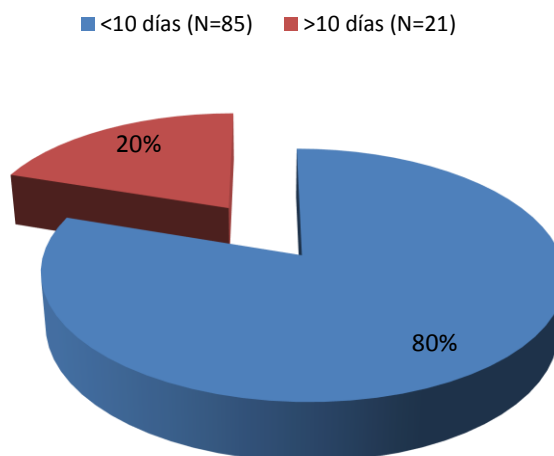
PATOLOGÍA	N° pte.	%
Infecciosa	57	53%
Dermatológica	20	19%
Neurológica	18	17%
Inmunitaria	6	6%
Hematológica	5	5%
TOTAL	106	100%

Tabla y Gráfico 7.6.- Patologías en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa

Fuente: Base de datos

Elaboración: Dra. Margarita Bravo

Gráfico 7.7 Tiempo de inicio del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa una vez establecido el diagnóstico. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



El tiempo de inicio del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa una vez realizado el diagnóstico se estableció en dos grupos: precoz al que se inició antes de los 10 días, lo que correspondió al 80% de los pacientes (n=85) y tardío al que se inició después de los 10 días, el cual correspondió al 20% del total de pacientes (n=21).

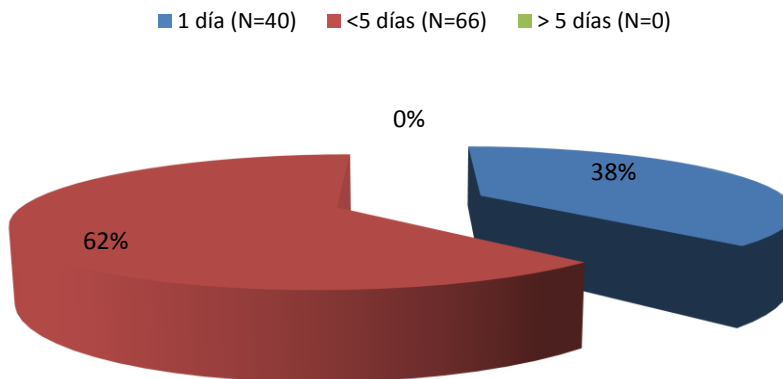
Tabla 7.6 Tiempo de inicio del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa una vez establecido el diagnóstico. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

INICIO DEL TRATAMIENTO	Nº pctes.	%
< 10 días (precoz)	85	80%
> 10 días (tardío)	21	20%
TOTAL	106	100%

Tabla y Gráfico.- Tiempo de inicio del tratamiento con IgIV una vez establecido el diagnóstico

Fuente: Base de datos

Gráfico 7.8 Tiempo de duración del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



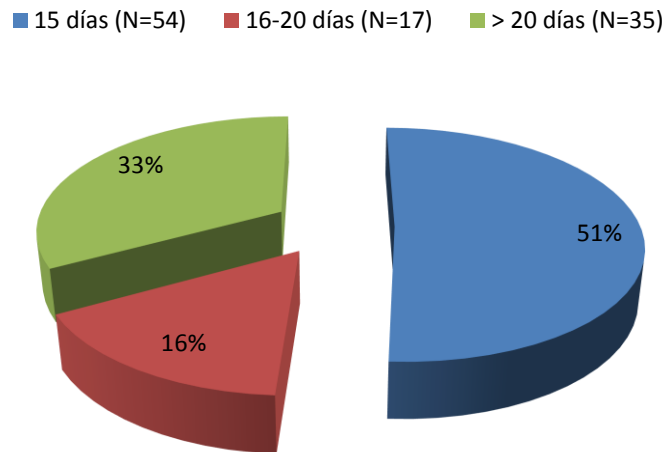
El tiempo de duración del tratamiento se dividió en tres grupos dado que en algunas patologías puede ser usada la IGIV en dosis única o fraccionadas en 3 a 5 días e inclusive en dosis semanales o mensuales de acuerdo a la patología; así el 38% de los pacientes recibieron la dosis en un día, el 62% lo recibió en menos de 5 días (entre 2 a 5 días), ningún paciente recibió dosis mensuales ni en tiempo mayor a los 5 días.

Tabla 7.7 Tiempo de duración del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	Nº pcte.	%
1 día	40	38%
< 5 días	66	62%
TOTAL	106	100%

Fuente: Base de datos

Gráfico 7.9 Tiempo de hospitalización luego de iniciado el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



En cuanto al tiempo de hospitalización luego de iniciado el tratamiento con la inmunoglobulina intravenosa se encontró que el 51% (n=54) permaneció hospitalizado dentro de los 15 días, el 16% (n=17) permaneció entre 16 y 20 días, y el 33% (n=35) permaneció más de 20 días hospitalizado.

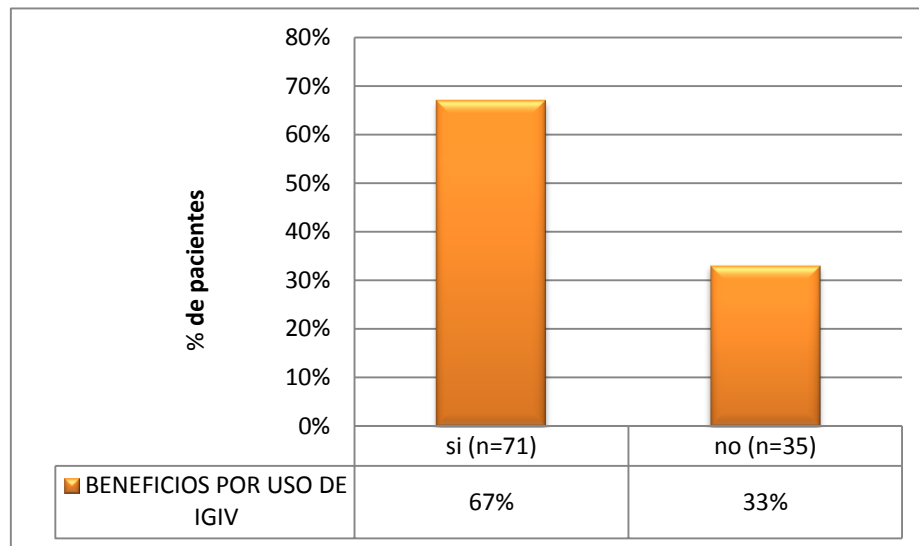
Tabla 7.8 Tiempo de hospitalización luego de iniciado el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN	Nº pcte.	%
15 días	54	51%
16-20 días	17	16%
> 20 días	35	33%
TOTAL	106	100%

Fuente: Base de datos

Tabla y Gráfico.- Tiempo de hospitalización luego de iniciado el tratamiento con IgIV

Gráfico 7.10 Beneficios por el uso de la inmunoglobulina intravenosa en todos los pacientes estudiados. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



Se encontró un beneficio del 67% (n=71) del total de 106 pacientes ingresados en el estudio independientemente del tiempo en que recibieron la inmunoglobulina y la dosis empleada, en relación al 33% (n=35) que no se benefició.

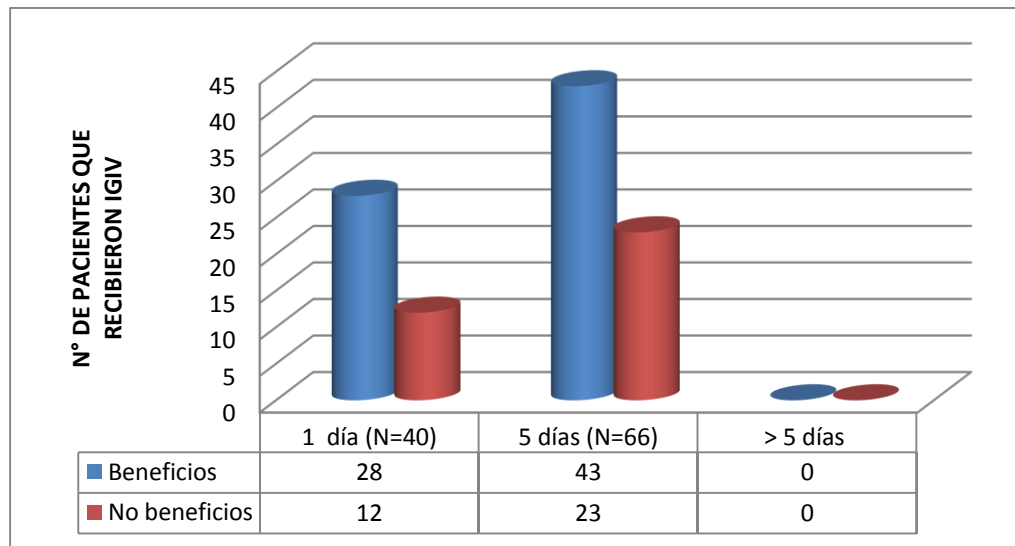
Tabla 7.9 Beneficios por el uso de la inmunoglobulina intravenosa en todos los pacientes incluidos en el estudio. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

BENEFICIOS POR USO DE IGIV	Nº pcte.	%
Si	71	67%
No	35	33%
TOTAL	106	100%

Tabla y Gráfico. Beneficios por el uso de la inmunoglobulina intravenosa

Fuente: Base de datos

Gráfico7.11 Beneficios por el uso de inmunoglobulina intravenosa en relación a la duración del tratamiento. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



En cuanto al tiempo de duración del tratamiento con la inmunoglobulina el mismo que fue establecido en días de administración, esto es un día, menos de 5 días y más de 5 días, se analizó quienes se beneficiaron y quienes no lo hicieron en relación a los días de administración encontrando que quienes recibieron la infusión de inmunoglobulina en un solo día se beneficiaron menos que aquellos que la recibieron en días fraccionados en menos de 5 días.

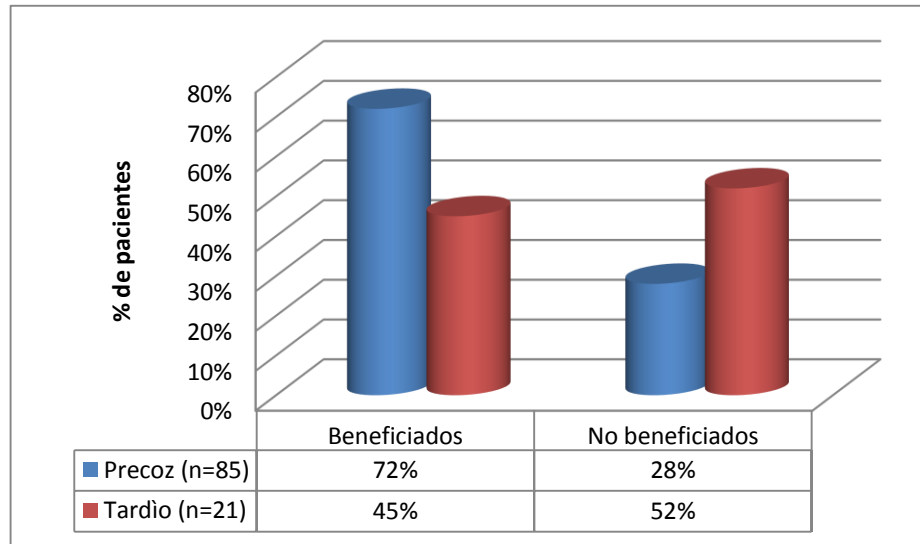
Siendo así que el 60% de aquellos que recibieron el tratamiento en 5 días se beneficiaron más en relación al 40% de aquellos que recibieron las misma en un solo día, a pesar de que los no beneficiaron se encontraron en rango similar de 66% para aquellos que recibieron el tratamiento en 5 días y 34% en un solo día

Tabla 7.10. Beneficios por el uso de inmunoglobulina intravenosa en relación a la duración del tratamiento. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	BENEFICIADOS	%	NO BENEFICIADOS	%
1 día	28	40%	12	34%
5 días	43	60%	23	66%
> 5 días	0	0	0	0
TOTAL	71	100%	35	100%

Fuente: Base de datos

Gráfico 7.12. Beneficios por el uso de inmunoglobulina intravenosa en relación al inicio del tratamiento una vez diagnosticada la enfermedad. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E. “2005-2009

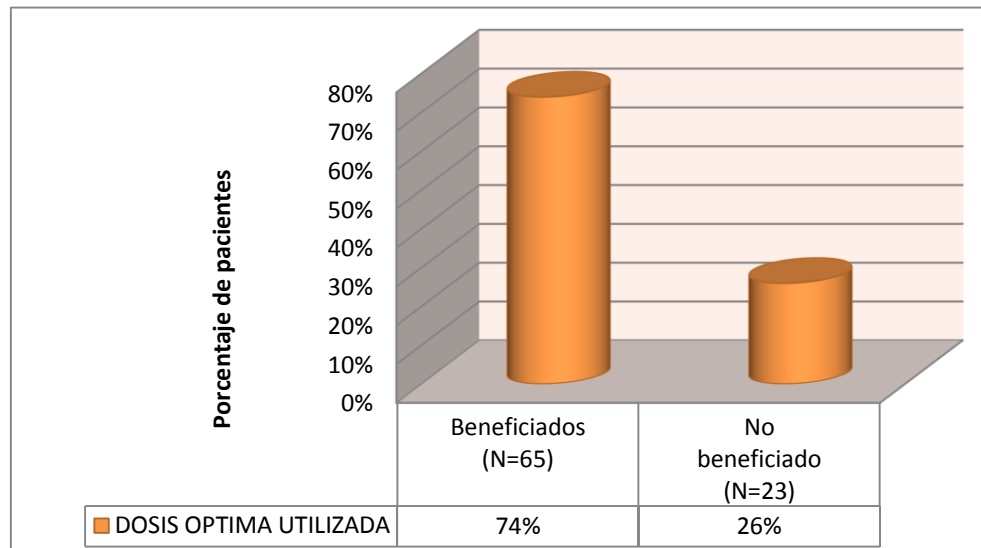


Del total de los 106 pacientes incluidos en el estudio, 85 de ellos recibieron tratamiento precoz, siendo beneficiados el 72% de ellos, con su uso antes de los 10 días y resultaron no beneficiados el 28% de ellos. Por otro lado también se valoró si hubo beneficio pese a ser utilizadas las inmunoglobulinas después de los 10 días de realizado el diagnóstico, encontrándose que de los 21 pacientes, el 52% no se benefició de su uso, y el 48% encontró beneficio.

Tabla 7.11 Beneficios por el uso de inmunoglobulina intravenosa en relación al inicio del tratamiento una vez diagnosticada la enfermedad. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E. “2005-2009

Inicio del tratamiento	Beneficiados	%	No beneficiados	%	TOTAL
Precoz	61	72%	24	28%	85
Tardío	10	48%	11	52%	21
TOTAL	71	100%	35	100%	106

Gráfico 7.13 Beneficios por el uso de la inmunoglobulina intravenosa en relación a la dosis óptima utilizada. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

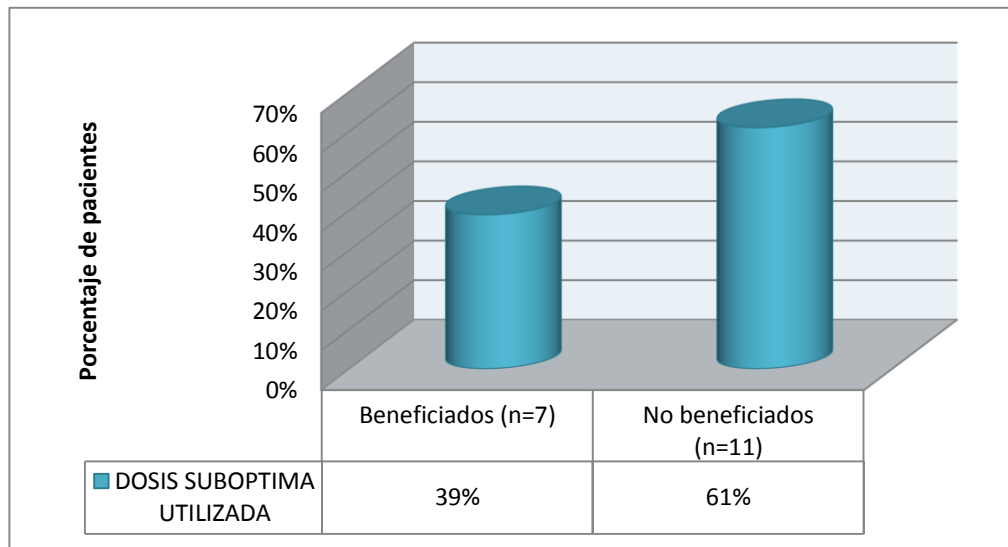


De igual manera se analizó el beneficio del uso de una dosis óptima de inmunoglobulina intravenosa, en el total de pacientes independientemente de la patología, considerando dosis óptima, como la dosis completa indicada de acuerdo a cada patología en el consenso de expertos así como en la literatura, encontrando un beneficio del 74% en contraste con el 26% de aquellos que no se beneficiaron

Fuente: Base de datos.

Gráfico. Dosis óptima de inmunoglobulina intravenosa utilizada

Gráfico 7.14 Beneficios por el uso de la inmunoglobulina intravenosa en relación a la dosis subóptima utilizada. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

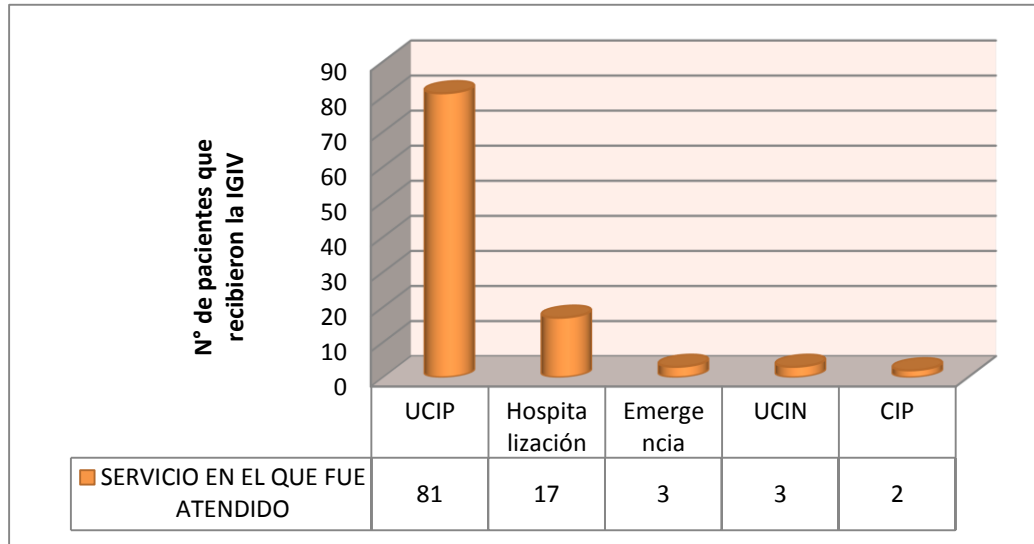


Así mismo se analizó el grupo de pacientes que recibieron una dosis subóptima de inmunoglobulina encontrando que solo el 39% de ellos se benefició con su uso, en contraste con el 61% que no se benefició.

Fuente: Base de datos

Gráfico. Dosis subóptima de inmunoglobulina utilizada

Gráfico 7.15 Servicio del Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” en el que fueron atendidos y recibieron inmunoglobulina intravenosa. 2005-2009



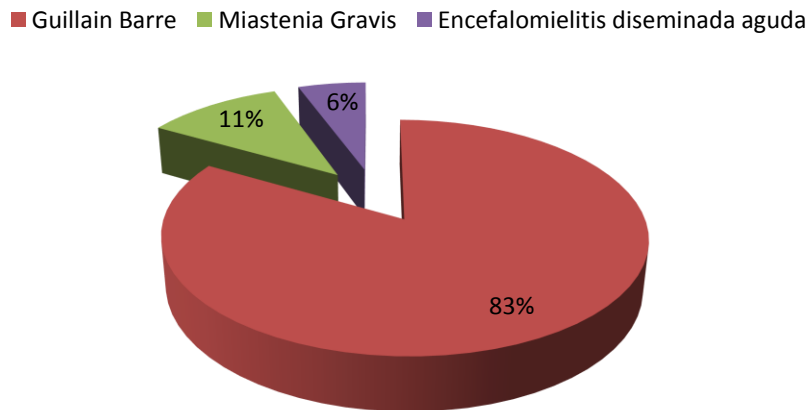
Se analizó de igual manera el servicio del hospital en el cual fue administrada la inmunoglobulina intravenosa, encontrándose el mayor número de pacientes en el área de cuidados intensivos con un 76%, seguida del área de hospitalización en un 16%, emergencia y cuidados intensivos neonatales con un 3% cada una y solo un 2% en el área de cuidados intermedios pediátricos.

Tabla 7.12 Servicio del Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” en el que fueron atendidos y recibieron inmunoglobulina intravenosa. 2005-2009

Servicio en el que fue atendido	Nº pcte.	%
UCIP	81	76%
Hospitalización	17	16%
Emergencia	3	3%
UCIN	3	3%
CIP	2	2%
TOTAL	106	100%

Fuente: Base de datos

Gráfico 7.16 Patologías de origen neurológicas en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



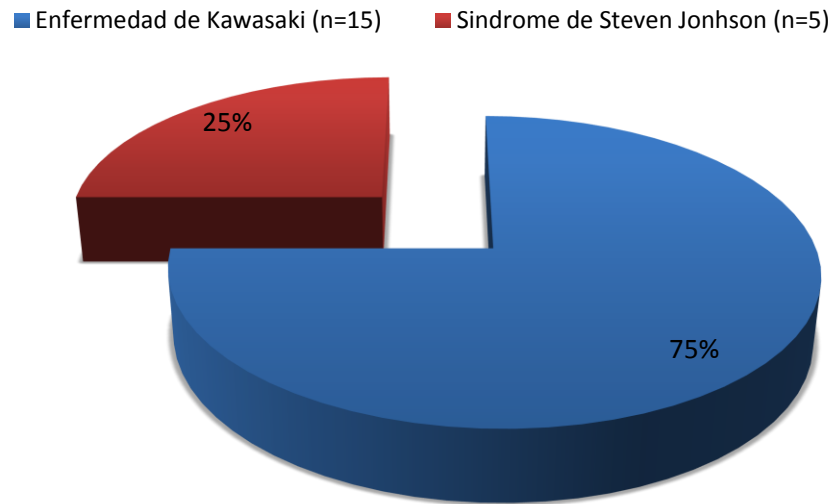
Para definir el uso de la inmunoglobulina intravenosa por patologías, se realizó el análisis individual de cada una de ellas encontrándose en las patologías de origen neurológico que el 83% (n=15) se utilizó la misma en pacientes con Guillain Barre, en el 11% (n=2) en pacientes con miastenia gravis, y en el 6% (n=1) se utilizó en la encefalomiелitis diseminada aguda.

Tabla 7.13. Patologías de origen neurológicas en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

PATOLOGIA NEUROLÓGICA	N° pcte.	%
Guillain Barre	15	83%
Miastenia Gravis	2	11%
Encefalomiелitis diseminada aguda	1	6%
TOTAL	18	100%

Tabla y Gráfico.- Patologías neurológicas en las cuales se utilizó IGIV

Gráfico 7.17 Patologías de origen dermatológico en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



En cuanto a la patologías de origen dermatológico se encontró que el 75% (n=15) se indicó inmunoglobulina intravenosa en pacientes diagnosticados con enfermedad de Kawasaki y en el 25% (n=5) en pacientes con Steven Johnson.

Tabla 7.14 Patologías de origen dermatológico en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

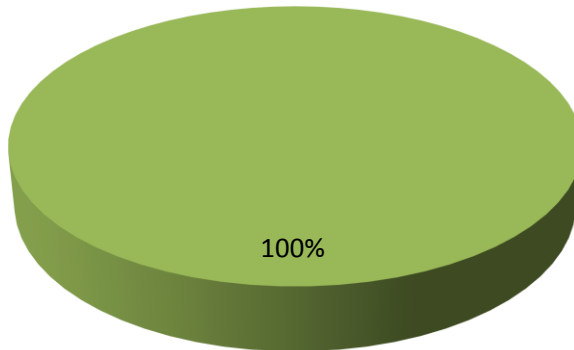
PATOLOGÍAS DERMATOLÒGICAS	Nº pte.	%
Enfermedad de Kawasaki	15	75%
Steven Johnson	5	25%
TOTAL	20	100%

Fuente: Base de datos

Tabla y Gráfico.- Patologías dermatológicas en las cuales se utilizó IGIV

Gráfico 7.18 Patologías de origen hematológico en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

Pùrpura trombocitopènica (n=5)



Se encontró que en el 100% de los pacientes con patología de origen hematológico se indicó el uso de la inmunoglobulina intravenosa, encontrándose solo una patología, pùrpura trombocitopènica idiopática.

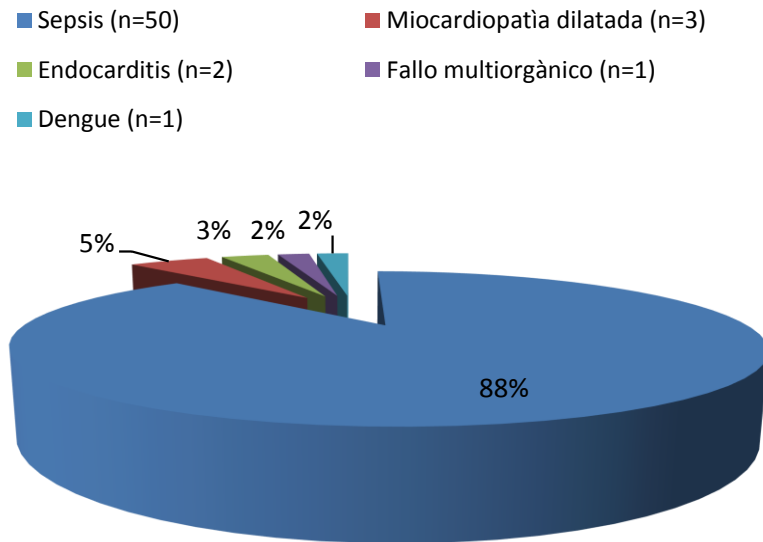
Tabla 7.15 Patologías de origen hematológico en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

Patología hematológica	N° pte.	%
Pùrpura Trombocitopènica	5	100%

Fuente: Base de datos

Tabla y Gráfico. Patología hematológica en las cuales se utilizó IGIV

Gráfico 7.19 Patologías de origen infeccioso en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



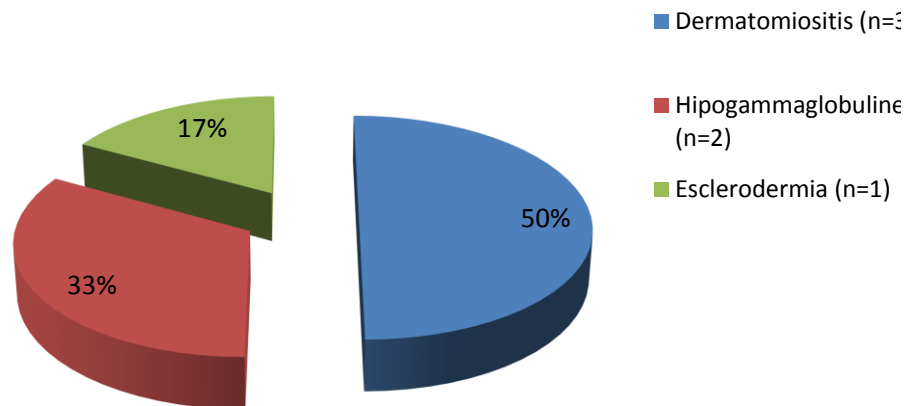
Dentro de las patologías definidas como infecciosas (enfermedad del niño críticamente enfermo) cabe destacar la sepsis en la que se utilizó en un 88%, seguida de un 5% en los pacientes con miocardiopatía dilatada, 3% con endocarditis, 2% con dengue y 2% con fallo multiorgánico.

Tabla 7.16 Patologías de origen infeccioso en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

Patologías Infecciosas	Pctes	%
Dengue	1	2%
Fallo multiorgánico	1	2%
Endocarditis	2	3%
Miocardiopatía dilatada	3	5%
Sepsis	50	88%
TOTAL	57	100%

Fuente: Base de datos

Gráfico 7.20 Patologías de origen inmunitario en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



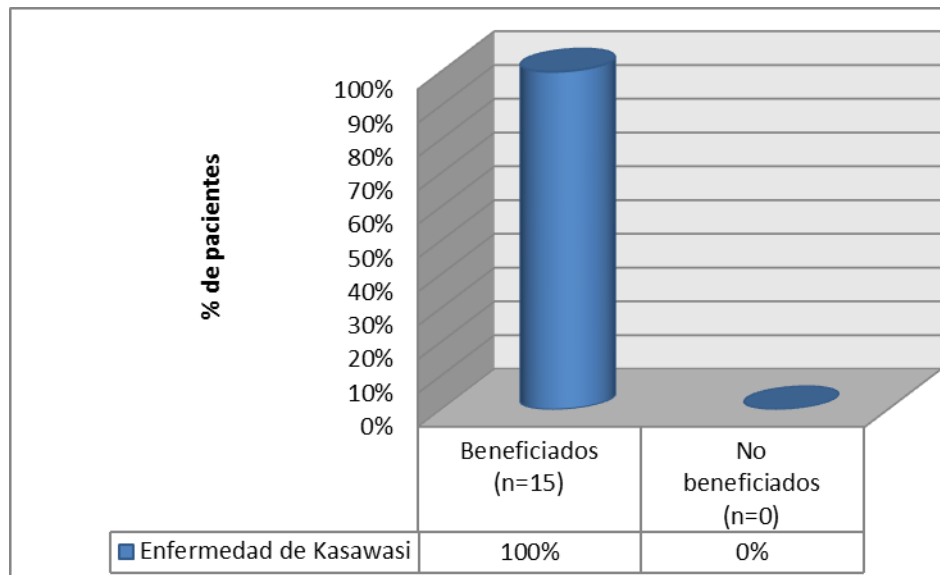
En cuanto a las patologías de origen inmunitario dentro de las cuales se consideró las autoinmunitarias y las inmunodeficiencias primarias, se encontró que en un 50% se utilizó inmunoglobulina intravenosa en pacientes diagnosticados con dermatomiositis, 33% en los diagnosticados con hipogammaglobulinemia y en el 17% en pacientes diagnosticados con esclerodermia.

Tabla 7.17 Patologías de origen inmunitario en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

Patologías Inmunitarias	%
Dermatomiositis (n=3)	50%
Hipogammaglobulinemia (n=2)	33%
Esclerodermia (n=1)	17%
Total	100%

Fuente: Base de datos

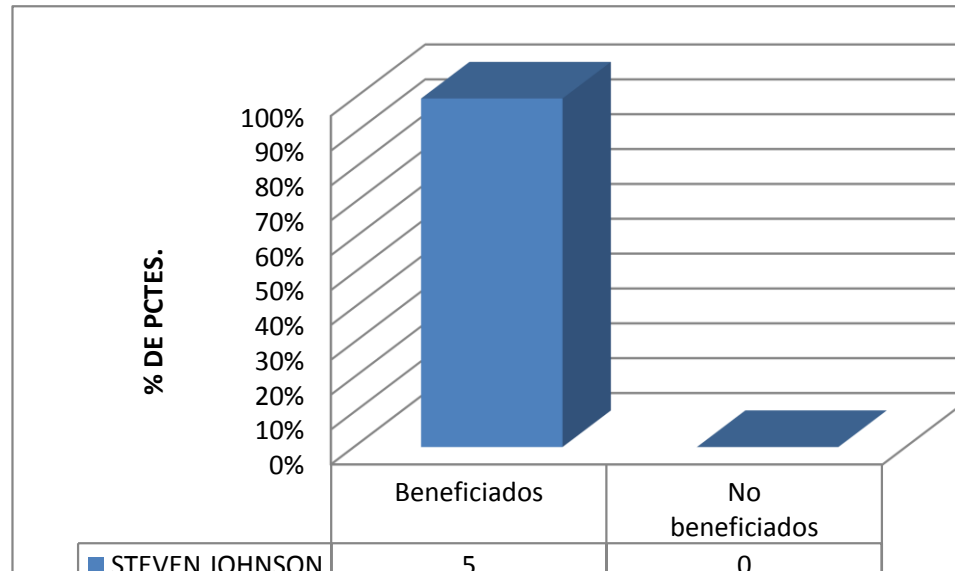
Gráfico 7.21 Valoración del beneficio del uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con enfermedad de Kawasaki. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



Para profundizar en el análisis del uso de la inmunoglobulina en cada una de las patologías de acuerdo a lo establecido en el consenso de expertos, se encontró, que de los 15 pacientes con Kawasaki que recibieron la inmunoglobulina intravenosa el 100% fueron beneficiados.

Fuente: Base de datos

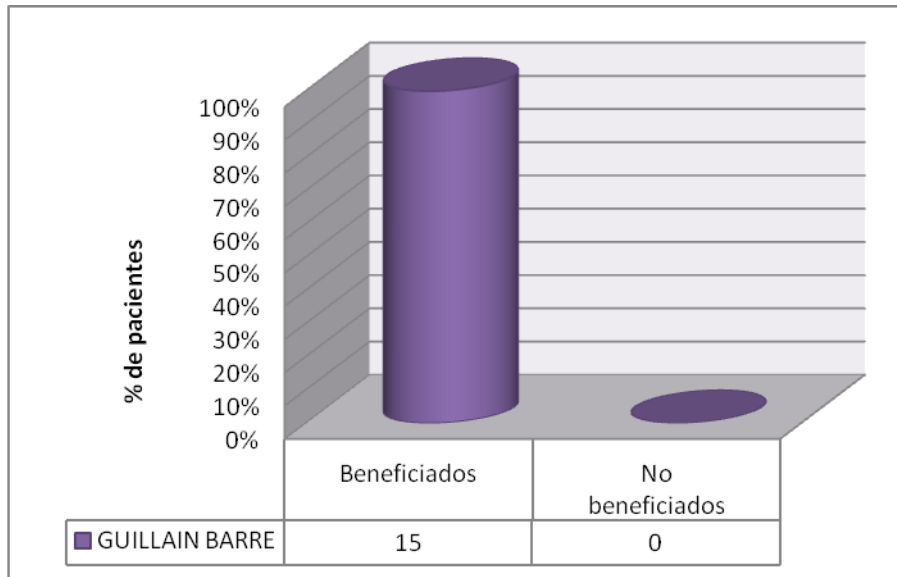
Gráfico 7.22 Valoración del beneficio del uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Steven Johnson. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



El 100% de pacientes que utilizaron inmunoglobulinas intravenosas diagnosticados con síndrome de Steve Johnson se beneficiaron de su uso.

Fuente: Base de datos

Gráfico 7.23 Valoración del beneficio del uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Síndrome de Guillain Barre. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

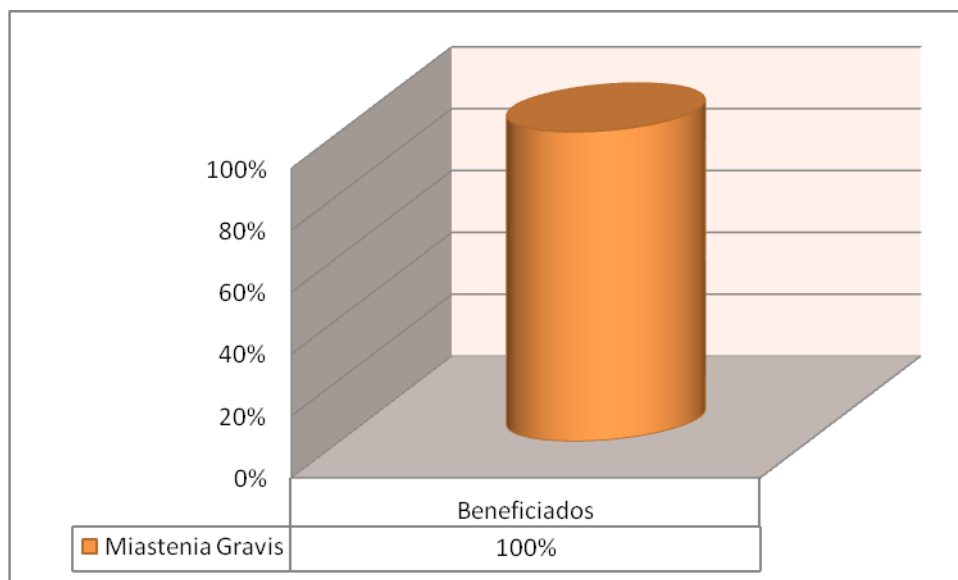


De igual manera el 100% de los pacientes diagnosticados con síndrome de Guillain Barre en quienes se administró inmunoglobulina intravenosa se beneficiaron de su uso.

Fuente: Base de datos

Gráfico.- Pacientes con Guillain Barre en los cuales se utilizó IGIV

Gráfico 7.24 Valoración del beneficio del uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Miastenia Gravis . Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



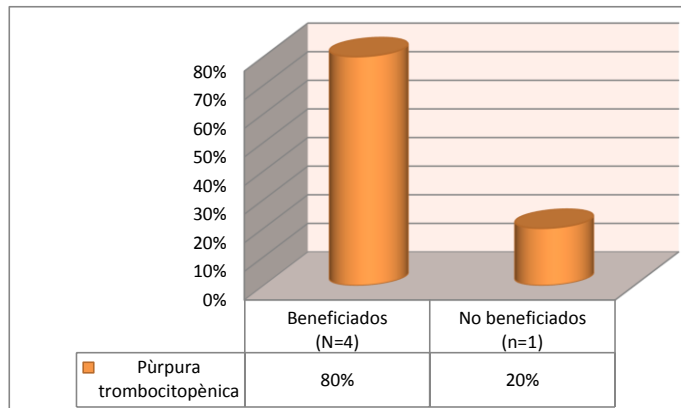
En cuanto a los pacientes diagnosticados con miastenia gravis en los cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa el 100% de ellos se benefició de su uso.

Tabla 7.18 Valoración del beneficio del inmunoglobulina intravenosa en pacientes con patologías de origen neurológico: Miastenia gravis - encefalomielitis diseminada aguda. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

PATOLOGÍA	Beneficiados	no beneficiados	%
MIASTENIA GRAVIS	2	0	100%
EMDA	0	1	100%

Fuente: Base de datos

Gráfico 7.25 Valoración del beneficio de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Púrpura trombocitopènica. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



En cuanto a las patologías de origen hematológico encontramos 5 pacientes con púrpura trombocitopenica que recibieron inmunoglobulina intravenosa, de los cuales el 80% fue beneficiado de su uso y el 20% no lo fue.

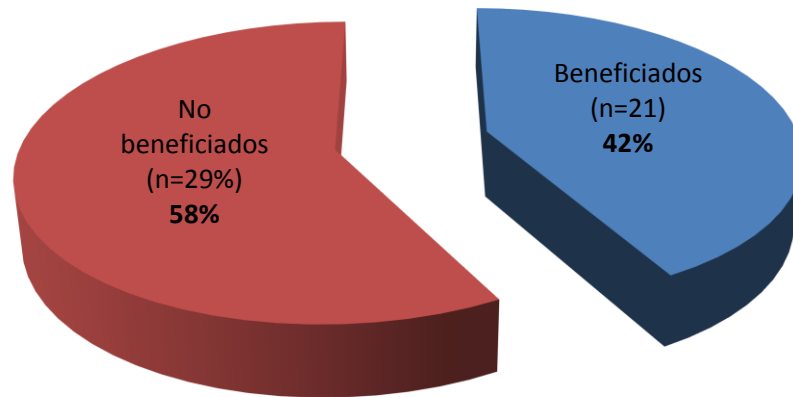
Tabla 7.19 Valoración del beneficio de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Púrpura trombocitopènica. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

PÚRPURA TROMBOCITOPÈNICA	N° pcte.	%
Beneficiados	4	80%
No beneficiados	1	20%
TOTAL	5	100%

Fuente: Base de datos

Tabla y Gráfico. Pacientes con PT en los cuales se utilizó IGIV

Gráfico 7.26 Valoración del beneficio de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Sepsis. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



Dentro de las patologías del niño críticamente enfermo incluimos a la sepsis como una patología con indicación potencial en el uso de inmunoglobulina intravenosa. Encontrándose que el 58% de los pacientes a quienes se administró inmunoglobulina intravenosa no se beneficiaron de su uso, mientras que el 42% si lo hizo.

Tabla 7.20 Valoración del beneficio de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Sepsis. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

SEPSIS	Nº pcte.	%
Beneficiados	21	42%
No beneficiados	29	58%
TOTAL	50	100%

Fuente: Base de datos

Cuadro y Gráfico. Pacientes con sepsis en los cuales se utilizó IGIV

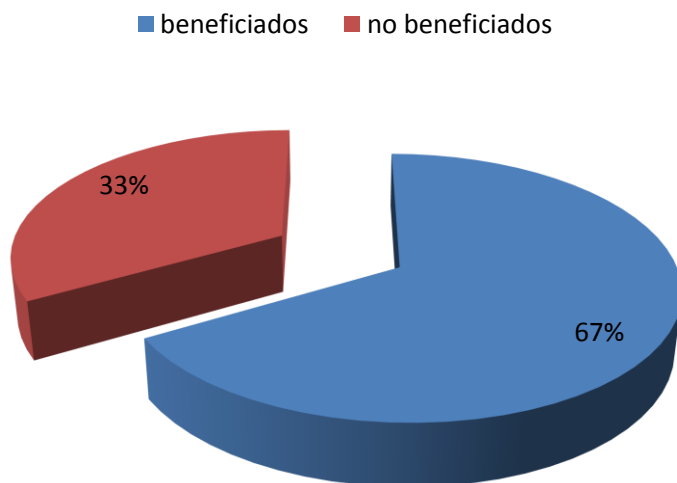
Tabla 7.21 Valoración del uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con patologías de origen infeccioso: Fallo multiorgánico – endocarditis - miocardiopatía dilatada - dengue. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009.

Patologías Infecciosas	Pctes.	%	Beneficiados	No beneficiados
Dengue	1	2%	1	0
Fallo multiorgánico	1	2%	0	1
Endocarditis	2	3%	1	1
Miocardiopatía dilatada	3	5%	3	0
Sepsis	50	88%	21	29
TOTAL	57	100%	26 (46%)	31 (54%)

En cuanto a las patologías de origen infeccioso en las cuales se utilizó inmunoglobulina intravenosa se encontró beneficio en el paciente diagnosticado con dengue, en contraste con un solo paciente diagnosticado con fallo multiorgánico en quien no se evidenció beneficio, de los dos pacientes con endocarditis se encontró 50% de beneficio y no beneficio, y de los 3 pacientes con miocardiopatía dilatada el 100% recibió beneficio tras su uso.

Fuente: Base de datos

Gráfico 7.27 Valoración del uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes diagnosticados con dermatomiositis. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009



De los 3 pacientes diagnosticados con dermatomiositis en quienes se utilizó inmunoglobulina intravenosa, se encontró un 67% (n=2) de beneficio y un 33% (n=1) de ellos no se benefició.

Tabla 7. 22 Valoración del uso de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Hipogammaglobulinemia – esclerodermia. Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert E.” 2005-2009

Patologías inmunitarias	Pctes.	%	Beneficiados	no beneficiados
Esclerodermia	1	17%	0	1
Hipogammaglobulinemia	2	33%	2	0
Dermatomiositis	3	50%	2	1
TOTAL	6	100%	4	2

En cuanto a las patologías de etiología inmunitaria y autoinmunitaria, encontramos un 100% de beneficio en los pacientes diagnosticados con hipogammaglobulinemia en quienes se empleo inmunoglobulina intravenosa, en contraste con el no beneficio de los pacientes con esclerodermi

8. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

El uso de inmunoglobulinas intravenosas sigue siendo controvertido tras su aparición en la terapéutica en la década de los ochenta. Su mecanismo de acción aún no explicado en ciertas patologías, su aplicación en nuevas indicaciones y su impacto económico, las hace objeto de numerosos estudios y protocolos de utilización. La administración de inmunoglobulina intravenosa como terapia de sustitución se aplica en el tratamiento de inmunodeficiencias primarias y secundarias (1). Por otra parte tienen un efecto inmunomodulador que es la base para su utilización en un amplio abanico de enfermedades autoinmunes y procesos inflamatorios, si bien no siempre se emplean para las indicaciones autorizadas.

El desarrollo de la Inmunoglobulina se inició en el siglo pasado, siendo Bruton en 1952 el primero en utilizarla en un paciente portador de agammaglobulinemia. A partir de entonces y a través del método de fraccionamiento de Cohn se ha obtenido globulina inmune humana como fue denominada por primera vez en 1936. En la actualidad la Inmunoglobulina es producida en pools de plasma derivados de sangre obtenidos de 500 a 2000 voluntarios sanos, idealmente de 500 a 10.000 se han colectado incluso de 100,000 donadores a fin de asegurar alta concentración y diversidad adecuada de anticuerpos contra agentes infecciosos y toxinas. La preparación estándar contiene aproximadamente un 15% de inmunoglobulina, de las cuales 85% es IgG, 10% es IgM y 5% es IgA (1, 2,17).

Está comprobado que la inmunoglobulina intravenosa es eficaz para incrementar de manera específica las concentraciones de anticuerpos IgG en las inmunodeficiencias, así mismo, por su actividad antígeno específica, ayuda a mejorar la opsonización, actúa en el complemento y disminuye el número y gravedad de las infecciones. En el año 1981 la FDA aprobó el uso de la inmunoglobulina intravenosa para las siguientes condiciones: inmunodeficiencias primarias, púrpura trombocitopénica, enfermedad de Kawasaki, trasplante reciente de médula ósea, leucemia linfocítica crónica e infección por VIH tipo 1 en pacientes pediátricos (1,30).

En la actualidad las especialidades clínicas en las cuales se usa la inmunoglobulina intravenosa son: inmunología, neurología, hematología, dermatología y las patologías del niño críticamente enfermo. Como respuesta a la rápida evolución de la inmunología y a la velocidad con la que nuevos progresos amplían y modifican el arsenal terapéutico de ésta, junto con los problemas derivados de las inmunodeficiencias primarias y secundarias y de los trastornos autoinmunitarios cada día más frecuentes, en septiembre del 2004, en Ixtapa, Zihuanatejo, México, se llevó a cabo una reunión de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa, con el objetivo de conocer las indicaciones precisas de la inmunoglobulina, analizar las dosis de ésta según la enfermedad, conocer los datos que fundamentan la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa (1,4).

El empleo de la Inmunoglobulina intravenosa en patologías para las que no existe evidencia clínica de su justificación, unida a sus potenciales riesgos y elevado coste de las mismas, justifica la necesidad de un especial control en cuanto a su indicación. De acuerdo a lo antes expuesto el presente estudio se concibió con el objetivo de realizar el seguimiento clínico de los pacientes que recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa valorando la justificación y racionalidad de su uso, según los criterios establecidos previamente apoyados en la literatura científica.

Para ello se realizó el estudio de 4 años desde el 2005 a febrero del 2009, en el hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” con un total de 106 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión al mismo. Se revisó un total de 284 expedientes de pacientes que ingresaron al hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” durante el período 2005 a febrero del 2009 con diagnóstico de patologías en las cuales está indicado el uso de la inmunoglobulina intravenosa de acuerdo a lo establecido en el consenso de expertos del uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa, así como las historias clínicas de aquellos en los cuales se utilizó la misma, gracias a la información obtenida de la lista de egresos de inmunoglobulina del servicio de farmacia del hospital y al servicio de estadística.

Del total de 284 expedientes se excluyeron 178 que no utilizaron inmunoglobulina intravenosa y el restante de 106 historias clínicas fue analizado.

En cuanto a la edad la población estudiada se distribuyeron 4 grupos, menores de un año que correspondieron al 34% (n=36), de 1 a 5 años al 30% (n=32), de 6 a 10 años a 17% (n=18) y más de 11 años a 19% (n=20) (tabla y gráfico N°7.1) No hubo diferencia significativa en cuanto al sexo; el 53% fue de sexo masculino y 50% de sexo femenino. Con una relación hombre: mujer 1.06:1

Se dividió las patologías en dos grupos: absolutas y otras, siendo las primeras aquellas que correspondieron a las mencionadas en el consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina y como otras a aquellas que no están consideradas dentro del consenso.

Encontrando que del total de 106 pacientes que se incluyeron en el estudio, 92% correspondieron a 97 pacientes portadores de patologías con indicación absoluta de inmunoglobulina, y el 8% correspondieron a 9 pacientes en quienes se indicó inmunoglobulina siendo portadores de patologías en quienes no está aprobado su uso de acuerdo al consenso de expertos. Determinando así que el porcentaje de pertinencia entre el diagnóstico e indicación absoluta si se aproxima al 90% que se propuso como hipótesis, motivo de este estudio (gráfico 7.3)

En cuanto a las dosis empleadas encontramos que el 83% de los 106 pacientes, correspondiente a 88 pacientes recibió dosis óptima, la misma que fue estimada como la dosis completa establecida de acuerdo al consenso de experto, es decir el 100% de la dosis. Siendo un porcentaje alto, no se acerca al 100% que se había expuesto como hipótesis, motivo de este estudio, mientras que el restante 17% correspondiente al 17% recibió dosis subóptima (gráfico 7.4).

De igual manera se analizó el uso de inmunoglobulina en pacientes con indicación absoluta de la misma, encontrando que del total de 97 pacientes en quienes se indicó el uso de inmunoglobulina diagnosticados con patologías catalogadas como indicación absoluta de acuerdo al consenso de expertos, el 87% correspondiente a 84 pacientes recibió dosis óptima y el 13% correspondiente a 13 pacientes recibió dosis subóptima, considerando a la dosis óptima como la dosis

completa indicada de acuerdo al consenso de expertos y a la establecida en la literatura, y a la dosis subóptima como la dosis incompleta (gráfico 7.5).

Se dividieron las patologías en cinco grupos de acuerdo a las indicaciones de su uso establecidas en el consenso de expertos, así, el mayor porcentaje de 53% se estableció en el grupo de las enfermedades del niño críticamente enfermo definidas como infecciosas (sepsis y profilaxis de neonato de alto riesgo), seguidas del 19% de patología dermatológica, 17% patología neurológica, solo un 6% de patología inmunitaria, incluyendo en este grupo a las inmunodeficiencias primarias y enfermedades autoinmunitarias, y un 5% en patologías de origen hematológico (Tabla y gráfico N° 7.6).

El tiempo de inicio del tratamiento con inmunoglobulina una vez realizado el diagnóstico se estableció en dos grupos, como precoz al que se inició antes de los 10 días, lo que correspondió al 80% de los pacientes (n=85) y tardío, al que se inició después de los 10 días de establecido el diagnóstico, el cual correspondió al 20% (n=21) del total de pacientes (Gráfico 7.7).

El tiempo de duración del tratamiento se dividió en tres grupos dado que en algunas patologías puede ser usada la IGIV en dosis única o fraccionadas en 3 a 5 días e inclusive en dosis semanales o mensuales de acuerdo a la patología; así el 38% de los pacientes recibieron la dosis en un día, el 62% lo recibió en menos de 5 días (entre 2 a 5 días), ningún paciente recibió dosis mensuales ni en tiempo mayor a los 5 días (Gráfico 7.8).

En cuanto al tiempo de hospitalización luego de iniciado el tratamiento con la inmunoglobulina intravenosa se encontró que el 51% (n=54) permaneció hospitalizado dentro de los 15 días, el 16% (n=17) permaneció entre 16 y 20 días, y el 33% (n=35) permaneció más de 20 días hospitalizado (gráfico 7.9)

Considerando el tiempo de hospitalización, evolución clínica y mortalidad se dividió a los pacientes en dos grupos los beneficiados por el uso de la inmunoglobulina y los no beneficiados, encontrando que el 67% (n=71) del total de 106 pacientes ingresados en el estudio, independientemente del tiempo y dosis de

inmunoglobulina que recibieron, se beneficiaron tras su uso; mientras que el 33% de ellos no se benefició (n=35) (Tablas y gráficos N°7.10).

En cuanto al tiempo de duración del tratamiento con la inmunoglobulina el mismo que fue establecido en días de administración, esto es un día, menos de 5 días y más de 5 días, se analizó quienes se beneficiaron y quienes no lo hicieron en relación a los días de administración encontrando que quienes recibieron la infusión de inmunoglobulina en un solo día se beneficiaron menos que aquellos que la recibieron en días fraccionados en menos de 5 días.

Siendo así que el 60% de aquellos que recibieron el tratamiento en 5 días se beneficiaron más en relación al 40% de aquellos que recibieron la misma en un solo día, a pesar de que los no beneficiaron se encontraron en rango similar de 66% para aquellos que recibieron el tratamiento en 5 días y 34% en un solo día, (gráfico 7.11) pero en relación a ambos grupos se encontró un beneficio del 67% del total de pacientes independientemente del tiempo en que recibieron la Inmunoglobulina en relación al 33% que no se benefició .

Se analizó también el beneficio del uso de inmunoglobulina en relación al inicio del tratamiento, del total de los 106 pacientes incluidos en el estudio, 85 de ellos recibieron tratamiento precoz, siendo beneficiados el 72% de ellos, con su uso antes de los 10 días y resultaron no beneficiados el 28% de ellos. Por otro lado también se valoró si hubo beneficio pese a ser utilizadas las inmunoglobulinas después de los 10 días de realizado el diagnóstico, encontrándose que de los 21 pacientes, el 52% no se benefició de su uso, y el 48% encontró beneficio (gráfico 7.12).

De igual manera se analizó el beneficio del uso de una dosis óptima de inmunoglobulina intravenosa, en el total de pacientes independientemente de la patología, considerando dosis óptima, como la dosis completa indicada de acuerdo a cada patología en el consenso de expertos así como en la literatura, encontrando un beneficio del 74% en contraste con el 26% de aquellos que no se beneficiaron tras su uso (gráfico 7.13).

Así mismo se analizó el grupo de pacientes que recibieron una dosis subóptima de inmunoglobulina encontrando que solo el 39% de ellos se benefició con su uso, en contraste con el 61% que no se benefició (gráfico 7.14).

Se analizó de igual manera el servicio del hospital en el cual fue administrada la inmunoglobulina intravenosa, encontrándose el mayor número de pacientes en el área de cuidados intensivos con un 76%, seguida del área de hospitalización en un 16%, emergencia y cuidados intensivos neonatales con un 3% cada una y solo un 2% en el área de cuidados intermedios pediátricos (gráfico 7.15).

Para definir el uso de la inmunoglobulina intravenosa por patologías, se realizó el análisis individual de cada una de ellas encontrándose en las patologías de origen neurológico que el 83% (n=15) se utilizó la misma en pacientes con Guillain Barre, en el 11% (n=2) en pacientes con miastenia gravis, y en el 6% (n=1) se utilizó en la encefalomiелitis diseminada aguda (gráfico 7.16).

En cuanto a la patología de origen dermatológico se encontró que el 75% (n=15) se indicó en pacientes con enfermedad de Kawasaki y el 25% (n=5) en pacientes con Steven Johnson (gráfico N°7.17).

Se encontró que en el 100% de los pacientes con patología hematológica se indicó el uso de la inmunoglobulina intravenosa, encontrándose solo una patología, pùrupura trombocitopènica idiopática (gráfico N°7.18).

Dentro de las patologías definidas como infecciosas (enfermedad del niño críticamente enfermo) cabe destacar la sepsis en la que se utilizó en un 88%, seguida de un 5% en los pacientes con miocardiopatía dilatada, 3% con endocarditis, 2% con dengue y 2% con fallo multiorgànico (gráfico 7.19).

En cuanto a las patologías de origen inmunitario dentro de las cuales se considero las autoinmunitarias y las inmunodeficiencias primarias, encontramos que en un 50% se utilizó inmunoglobulina intravenosa en pacientes diagnosticados con dermatomiositis, 33% en los diagnosticados con hipogammaglobulinemia y en el 17% en pacientes diagnosticados con esclerodermia. (gráfico N°7.20).

Para profundizar en el análisis del uso de la inmunoglobulina en cada una de las patologías de acuerdo a lo establecido en el consenso de expertos, se encontró, que de los 15 pacientes con Kawasaki que recibieron la inmunoglobulina el 100% fueron beneficiados (Tabla y gráfico N°19). De igual manera el 100% de los 5 pacientes con Steven Johnson fueron beneficiados (gráfico N°7. 21- 7. 22).

De los 15 pacientes con Guillain Barre también el 100% fueron beneficiados (gráfico N° 7.23) .En cuanto a las patologías de origen neurológico encontramos que el 100% de los pacientes con miastenia gravis fueron beneficiados, en contraste con aquellos con encefalomiелitis diseminada que no se beneficiaron ninguno (Tabla 7.18).

En cuanto a las patologías de origen hematológico encontramos 5 pacientes con púrpura trombocitopenia, de los cuales el 80% fue beneficiado de su uso y el 20% no lo fue (Gráfico 7.25).

Dentro de las patologías del niño críticamente enfermo incluimos a la sepsis como una patología con indicación potencial en el uso de inmunoglobulina intravenosa. Encontrándose que el 58% de los pacientes a quienes se administró inmunoglobulina intravenosa portadores de sepsis no se beneficiaron de su uso, mientras que el 42% si lo hizo (gráfico 7.26).

Se encontró en el estudio 2 pacientes con endocarditis de los cuales el 50% se benefició y el otro 50% no se benefició. Así mismo de los 3 pacientes con miocardiopatía dilatada en los cuales se administró inmunoglobulina intravenosa el 100% se benefició tras su uso, hubo un solo paciente con dengue en el cual se utilizó inmunoglobulina encontrando un beneficio del 100% y un solo paciente con fallo multiorgánico que tampoco se benefició tras la administración de la inmunoglobulina intravenosa (Tabla N° 7.21).

La hipogammaglobulinemia se considera una patología de indicación absoluta tanto en el consenso como en la literatura, tuvimos 3 pacientes diagnosticados con ella de los cuales el 100% se vio beneficiado con su uso , así mismo 3 de los pacientes con dermatomiositis en quienes se les administró

inmunoglobulina intravenosa se beneficiaron tras su uso, en contraste con un solo paciente con esclerodermia que no se vio beneficiado (tabla 7.22).

9. CONCLUSIONES

- La inmunoglobulina intravenosa es de valor en los pacientes portadores de inmunodeficiencias primarias y enfermedades autoinmunitarias, así como en aquellas enfermedades de origen hematológicas, neurológicas, dermatológicas y en ciertas infecciosas.
- El mayor número de dosis de IGIVS administradas se encontró en menores de 5 años, independientemente de la patología diagnosticada.
- El empleo de inmunoglobulina intravenosa en dosis fraccionadas en menos de 5 días (entre 3 a 5 días) favorece la evolución clínica de los pacientes.
- El uso de inmunoglobulina intravenosa de forma temprana y a dosis óptima, se asoció a una menor estancia hospitalaria.
- Los pacientes tratados adecuadamente con concentrados de inmunoglobulina intravenosa a dosis óptima de acuerdo a lo establecido en el consenso de experto mostraron mejoría significativa.

9.1 Recomendaciones

- Son precisos más estudios y ensayos clínicos para ampliar las indicaciones o, en caso contrario, descartar su uso en aquellas situaciones clínicas en que no se ha encontrado un claro beneficio para el paciente.

- La elevada incidencia observada de prescripciones de inmunoglobulina intravenosa en indicaciones de uso cuestionable aconseja la realización de un protocolo de utilización de las mismas, especialmente en patologías de tipo infeccioso, con la finalidad de promover su racionalización y facilitar la actuación farmacéutica en situaciones de controversia.
- Sería aconsejable la monitorización clínica de los pacientes en los que se empleo IGIVS de una forma homogénea y estandarizada, especialmente en aquellos casos de indicaciones no autorizadas. Esto facilitaría la evaluación del tratamiento y permitiría la realización de estudios de utilización de tipo comparativo.

10. VALORACION CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio que fue concebido con el fin de establecer las directrices que orientan a la prescripción y administración de la inmunoglobulina intravenosa en las diferentes patologías, fue realizado tratando de mantener un estricto apego al método científico con el objetivo de validar los resultados, a fin de que los mismos puedan ser tomados en consideración como base para futuros estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berrón R. , Espinoza F., Márquez M., Sainos A., Selva X., Mogica D., Lima V., Hernández V., Espinosa S., Ayometzi S., Berrón A., González V: Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. Revista Alergia México, 2005; 52(1):42-50. Volumen 52, Núm1: 42-49.
2. Panadero E., Carcelén A., Urbieta S., Viñuales A., Idoipe, A: Inmunoglobulinas Intravenosas en pediatría. Farm Hosp, Madrid 2003; Vol. 27. N.º 3, 179-187.
3. Criado A., Teva M., Bejarano Rojas D., Corral M.: Evaluación del uso de inmunoglobulinas intravenosas en un hospital general. Farm Hosp 1998; 22 (2): 70-74.
4. Jolles, W. Sewell, Misbah S.: Clinical uses of intravenous immunoglobulin. British Society for immunology, Clinical and experimental Immunology 2005; Vol.12 N.8: 3-6.
5. Oates-Whitehead Rm, Baumer Jh, Haines L, Love S, Maconochie Ik, Gupta A, Roman K, Dua Js, Flynn I: Inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en niños . La Biblioteca Cochrane Plus 2008, Número 3:45-50.
6. Azar P., Ceriani Cernadas J., Cravedi V., Aldaz E.: Inmunoglobulina para la prevención de infecciones en recién nacidos prematuros. Archargpediatr. 1998; Vol 96:2-8.
7. Boggio P., Larralde M.: Inmunoglobulina Intravenosa en dermatosis infantiles. Dermatol Pediatr Lat; 2004; 2(2): 164-172.
8. W. Metry D., Jung P.: Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis seven cases and review of the literature. Pediatrics 2003; Vol. 112 No. 6:1-5.

9. Provan D, Barts J, Nokes T, Agrawal S, Winer J, Wood P.: Clinical Guidelines for immunoglobulin use. 2008; 1-10.
10. Azatchkin M., Srinivasan V.: Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *New England Journal of Medicine*, 2001; Vol. 345, No. 10:747-753.
11. Morillo L., Díaz R, Gutiérrez A, Lorenzana P, Pérez G, Rodríguez Jh, Silva F, Torres Z, Uribe C, Vargas M.: Consenso Colombiano sobre la utilidad de la inmunoglobulina intravenosa en enfermedades del sistema nervioso central y periférico. *Acta Neurol Colomb*, 2007; Vol. 23 No. 1 Suplemento (1:1).
12. Herrera Corrales M.: Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Una revisión de la literatura. *Revista Médica del hospital nacional de niños*, 2005; 40 (2): 35-39.
13. Conley Me. Early defects in B cell development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 517-22.
14. Conley Me & Howard V. Clinical Findings leading to the diagnosis of X-linked Agammaglobulinemia. *J Pediatr* 2002; 141(4): 566-71.
15. Lindvall J, Blombert K, Valiaho J, Vargas L, Heinonen J, Berglof A, Et Al. Bruton's Tyrosine Kinase: Cell Biology, Sequence Conservation, Mutation Spectrum, SiRNA Modifications, And Expression Profiling. *Immunol Rev* 2005; 203: 200-15.
16. Arnaldez, F, Danelian, S, Bezrodnik, L. Diagnóstico y portación de Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X en una familia. *Arch.Argent.Pediatr* 2006; 104(1):45-4.
17. Martínez Grau I. Inmunoglobulina Intravenosa: Sus Aplicaciones. *Rev Cubana Invest Biomed* 2003;22(4):259-66.
18. Burns J, Kushner H, Bastian J, Sjike H, Shimizu C, Matsubara T, Et Al. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics*, 2000; 106(2): 27.
19. Kawasaki T. Pediatric Acute Mucocutaneous Lymph Node Syndrome: Clinical observation of 50 cases. *Jpn J Allergy* 2005; 16: 178-222.
20. Prego Petit, J. Enfermedad de Kawasaki. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74(2): 99-113.

21. Stanley T., Grimwood K. Clasical Kawasaki disease in a neonate. Arch Dis Chil Fetal Neonatol 2000; 86: 135-F136.
22. D. Stichweh Y V. P. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. An Pediatr (Barc) 2005;63(4):321-9.
23. Blancas L, Guevara M, Espinosa F. Lupus eritematoso sistémico en niños, Una revisión de la supervivencia. Alergia, Asma e Inmunología pediátrica. 2009; Vol. 18, Núm. 1: 6-9.
24. Rodriguez Orozco A. Mecanismo de acción de las inmunoglobulinas en las enfermedades dermatológicas. Revista Cubana De Pediatría, 2007,79(4).
25. Taboada R, González G, García A, Scavone A : Protocolo Diagnóstico Y Terapéutico del síndrome de Guillain-Barré. Arch Pediatr Urug 2008; 79(1)
26. Lozano, Almela. Uso Terapéutico De Los Derivados Plasmáticos Haematologica/ Edición Española | 2005;90(Supl 1)
27. Muñoz B., E, Sat T., Macarena, Escobar H., Talesnik G., E, Méndez C. R Experiencia de 10 Años en dermatomiositis juvenil. Rev. Chil. Pediatr. 2005. V.76 N.4: 6-12
28. Erazo Torricelli, R . Síndrome de Guillain Barre en pediatría. Medicina (Buenos Aires) 2009; 69 (1/1): 84-91
29. Albarracin F, López M, Naswetter G, Longoni H, Trasplante De Células Progenitoras Hematopoyéticas en enfermedades autoinmunes. Medicina (Buenos Aires) 2008; 68: 153-163.
30. Mogica Martínez M. Uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006; 44 (Supl 2): 81-86
31. Olaya Vargas A, Coronel Moran R, Rivera Luna R, Bravo Lindoro A, Bejar Ramírez Y, Lormendez, Jacome D. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría: Una alternativa de tratamiento En Inmunodeficiencias Primarias. Revista De Investigación Clínica / Vol. 57, Núm. 2 / Marzo-Abril 2005 :324-332.
32. I. Kühn-Córdovaa, D. Ramírez-Bouchana Y J.D. Gamboa-Marrufo. Uso de Inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de Necrólisis Epidérmica Tóxica y Síndrome De Stevens-Johnson. An Pediatr (Barc). 2007;67(1):68-73.

33. Molgo Monserrat, Carreño N, Hoyos-Bachiloglua R, Andresen, M., González S. Uso de inmunoglobulina humana endovenosa en pacientes con Necrólisis Epidérmica Tóxica y síndrome de sobreposición Steven Johnson Necrolisis Tóxica Epidérmica, Rev Méd Chile 2009; 137: 383-389.
34. Doval, Jean – Claude R, Cruces Prado I. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: Clasificación y actualidad terapéutica. Actas Dermosifiliogr 2000;91:541-551
35. Dufort Y Alvarez, G., Castiglioni, M., Pagés , C., Dabezies , A. , Decaro , J., Castillo, L. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría: 10 años de experiencia. Arch Pediatr Urug 2008; 79(3): 201-209.
36. Stefan Hode, R., Peña Hernández, A., García Pestaña, E. Verde Powery, B., López Urquía, R.: Púrpura Trombocitopénica idiopática en niños. Honduras Pediatbiga, Julio,Agosto,Septiembre, 1997 - Vol. XVIII - No. 3.
37. Treviño Garza,G., Hernández Bautista, V. Síndrome de Kawasaki. Alergia, Asma e Inmunología pediátrica. , Septiembre-Diciembre 2006 Vol. 15, Núm. 3: 8-12.



Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa

Renato Berrón P (coordinador),* Francisco Espinosa R,** Martha P Márquez A,*** Alejandra Sainos R,**** Javier Marfil R,¹ Julio Selva P,² Dolores Mogica M,³ Victoria Lima R,⁴ Víctor M Hernández B,⁵ Sara Espinosa P,⁵ María T Ayometzi O,⁶ Angélica Berrón R,⁷ Víctor González A⁸

El desarrollo de productos derivados del plasma, como la gammaglobulina, comenzó en el siglo pasado. Su continua evolución y perfeccionamiento los han convertido en herramientas muy valiosas para el tratamiento de múltiples enfermedades como: infecciones, trastornos hemorrágicos e inflamatorios crónicos.

En 1952 Bruton demostró, por primera vez, la causa de una inmunodeficiencia primaria. Encontró agammaglobulinemia en un niño con infecciones graves

recurrentes, y lo trató con gammaglobulinas obtenidas por el método de fraccionamiento de Cohn. Se descubrió que la fracción II contenía la porción de gammaglobulinas de las proteínas séricas, las cuales incluían la mayor parte de los anticuerpos presentes en el plasma.

Hoy en día, este método sigue siendo el procedimiento básico para la obtención de proteínas plasmáticas.

Durante la separación de las proteínas plasmáticas algunas moléculas de IgG forman agregados o complejos con capacidad para activar el complemento, aun sin reaccionar con el antígeno. Este mecanismo origina, tras la infusión intravenosa, reacciones anafilactoides inmediatas. Posterior al fraccionamiento de Cohn se utilizan varios métodos para eliminar estos complejos de IgG de la preparación de la gammaglobulina intravenosa humana (IGIV), y se logra un producto inocuo para aplicación intravenosa. Estos complejos se remueven por filtración, precipitación en PEG y cromatografía de intercambio iónico. La reagregación se previene con un pH ácido, trazas de pepsina y estabilizadores.

En los pasados 30 años, la producción de gammaglobulina se enfocó a la prevención y remoción de estos agregados o complejos de IgG, y a la inactivación viral con técnicas validadas. Como resultado, se dispone de diferentes productos inocuos con gammaglobulinas; asimismo, la tolerancia es mayor por parte de los pacientes lo mismo que en inocuidad viral que mejora notablemente el perfil del tratamiento con inmunoglobulinas.¹

Los métodos de manufactura varían entre los diferentes fabricantes, pero el producto final es una inmunoglobulina intravenosa purificada, compuesta

* Médico internista e inmunólogo clínico. Fundador del servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, México, DF.

** Pediatra-inmunólogo. Jefe del servicio de inmunología.

*** Pediatra-terapeuta intensiva. Jefa del servicio de terapia intensiva. Instituto Nacional de Pediatría, México, DF.

**** Pediatra-neuróloga. Jefa del servicio de neurología del Hospital General, México, DF.

¹ Hematólogo-trasplantólogo. Jefe del servicio de trasplante de médula ósea del Hospital Universitario Dr. José E. González, Facultad de Medicina, UANL, Nuevo León.

² Hematólogo. Jefe del servicio de la unidad de hematología y transfusión del UNHET, Tijuana, BC.

³ Pediatra-inmunóloga. Médica adscrita al servicio de inmunología y alergia del Hospital La Raza, IMSS, México, D.F.

⁴ Neonatóloga. Jefa del servicio de neonatología del Hospital Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, SLF.

⁵ Pediatra-inmunólogo. Médico adscrito al servicio de inmunología, Instituto Nacional de Pediatría, México, DF.

⁶ Hematóloga y trasplantóloga. Médica adscrita al servicio de hematología y trasplante de médula ósea, Hospital Infantil Federico Gómez, México, DF.

⁷ Dermatóloga. Médica adscrita al servicio de dermatología del INPer, México, DF.

⁸ Neurólogo. Médico adscrito al servicio de neurología del ISSEMYM, Edo. de México.

Correspondencia: Dr. Renato Berrón Pérez. Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, México, 04630, DF.

Recibido: noviembre, 2004. Aceptado: enero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

en más del 95% por IgG, con trazas de otras proteínas, como IgM, IgA, IgE, antígenos de histocompatibilidad solubles y receptores solubles tipo CD4, los cuales contienen anticuerpos específicos contra antígenos de diverso origen como: proteínas virales, polisacáridos bacterianos, toxinas, citocinas, idiotipos, etc.

La principal característica clínica es la presencia o ausencia de IgA.

La vida media varía entre 21 y 33 días y la composición de subclases es similar a la del plasma humano normal; el pH también varía, lo cual puede ser relevante para ciertos pacientes con balance ácido-base.

Es posible que los productos difieran de la composición de los estabilizantes, como la maltosa, glicina, albúmina y sacarosa. Existen datos que sugieren que los productos con inmunoglobulina intravenosa que contienen sacarosa tienen mayor riesgo de causar insuficiencia renal aguda.² Algunas presentaciones de inmunoglobulina intravenosa son en forma líquida y otras liofilizadas. Los productos que no requieren reconstituirse son más adecuados para evitar la desnaturalización de la IgG durante su preparación.

Hoy en día, los organismos de regulación solicitan como requisito indispensable que todos los procesos de fabricación de los hemoderivados, como las gammaglobulinas, incluyan dos o más procedimientos de inactivación o eliminación viral.

Los requisitos actuales de la Organización Mundial de la Salud para garantizar la calidad de un preparado de inmunoglobulina intravenosa para uso en humanos son:

1. Colectarse de un mínimo de 1,000 donadores voluntarios sanos, idealmente de 5,000 a 10,000 (se han colectado incluso de 100,000 donadores), a fin de asegurar la alta concentración y diversidad adecuada de anticuerpos contra agentes infecciosos y toxinas.

2. El producto debe estar libre de precalicreína, cininas, plasmina, agregados de proteínas y conservadores.

3. Contener un rango normal de subclases de IgG.

4. Tener un amplio espectro de anticuerpos, sobre todo contra tétanos y sarampión.

5. Cumplir con los siguientes requisitos de bioseguridad: provenir de plasma de donadores sanos voluntarios; el plasma debe tamizarse para alanina

aminotransferasas, antígenos contra hepatitis B, hepatitis C, VIH y VDRL.

6. Incluir técnicas de inactivación viral (fraccionamiento de Cohn), tratamiento con derivados de ácido propiónico, (β -propiolactona que disminuye la carga de VIH y hepatitis B), pH bajo (alrededor de cuatro), tratamiento enzimático con pepsina, pasteurización y uso de detergentes solventes que inactivan el virus con envoltura lipídica, como el de la hepatitis C.

Los principales mecanismos de acción de la gammaglobulina son:⁴

1. Actividad antígeno específica: se calcula que la inmunoglobulina intravenosa posee anticuerpos con 10 millones de especificidades diferentes, las cuales cumplen funciones de opsonización, neutralización y activación del complemento.

2. Actividad inmunomoduladora: comprende acciones en:

- a) Receptores de fagocitos con un bloqueo transitorio en células fagocíticas y de receptores FcRn, que al unirse evitan su degradación en los lisosomas a fin de ser nuevamente liberados y continuar con sus efectos.

- b) Complemento: bloqueo de unión de C1, C3b y C4b al saturar receptores CR1 y CR3 de fagocitos.

- c) Antidiotipo: bloquea el sitio activo de los autoanticuerpos.

- d) Citocinas: anticuerpos anti-IL1, INF γ , TGF- β y efecto protector contra daño de TNF α .

- e) Células T: anticuerpos contra TCR, HLA-I, LFA-1 (ligando de molécula de adhesión), contra super antígenos, moléculas solubles inhibitorias: HLA-I, HLA-II, CD4, alteración o bloqueo de apoptosis.

- f) Células B: anticuerpos contra CD5 (células productoras de auto-anticuerpo natural), inactivación de producción de auto-anticuerpo al saturar receptores de superficie.

- g) Receptores de glucocorticoesteroides: por incremento de su cantidad con mayor supresión de linfocitos activados.

Los efectos adversos de la inmunoglobulina intravenosa se observan en menos del 5% de los pacientes⁵ y los más comunes son: cefaleas, mialgias, fiebre, prurito, rash, náuseas, vómitos, hipotensión e hipertensión. Las complicaciones como meningitis

aséptica y anafilaxia en pacientes sensibilizados a IgA son muy raras, así como insuficiencia renal por productos hiperosmolares e hiperviscosidad por productos con agregación de IgG, que, por lo general, se relacionan con la rápida administración del producto.

CONSENSO DE EXPERTOS EN EL USO TERAPÉUTICO ACTUAL DE LA INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

Como respuesta a la rápida evolución de la inmunología y a la velocidad con la que nuevos progresos amplían y modifican el arsenal terapéutico de ésta, junto con los problemas derivados de las inmunodeficiencias primarias y secundarias y de los trastornos autoinmunitarios cada vez más frecuentes, en septiembre del 2004, en Ixtapa, Zihuatanejo, se llevó a cabo una reunión de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. Éste lo patrocinaron los Laboratorios Octapharma y se plantearon los siguientes objetivos: conocer las indicaciones precisas del uso actual de la inmunoglobulina intravenosa; analizar la dosis de ésta según la enfermedad; conocer los datos que fundamentan la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Está comprobado que la inmunoglobulina intravenosa es eficaz para incrementar de manera específica las concentraciones de anticuerpos IgG en las inmunodeficiencias;⁵ asimismo ayuda, por su actividad antigénica específica, a mejorar la opsonización, actúa en el

complemento y disminuye el número y la gravedad de las infecciones. La inmunoglobulina intravenosa tiene actividad inmunomoduladora que aumenta o reduce las concentraciones de citocinas (según la dosis administrada). Si lo que se busca es evitar un proceso inflamatorio por autoinmunidad en un paciente con inmunodeficiencia, la dosis deberá ser alta para bloquear los receptores Fc.

Las indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las inmunodeficiencias primarias se clasifican en:

Absolutas, cuando existe una clara deficiencia cuantitativa de IgG, acompañada de infecciones recurrentes y evolución natural de complicaciones a largo plazo.

Relativas, en caso de síndromes con IgG total normal o cerca de los valores normales para la edad, con deficiencia comprobada en la producción de anticuerpos específicos y antecedentes de infecciones recurrentes de moderadas a severas (cuadro 1).

Las ventajas del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en las inmunodeficiencias son: menos días de hospitalización y menor número de internamientos por año, menor frecuencia y gravedad de las infecciones, disminución de la necesidad de tratamiento antibiótico y prevención y retraso de complicaciones y secuelas, como las bronquiectasias.

Los fracasos terapéuticos más frecuentes del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa se deben a: las pérdidas de IgG por el intestino o riñón; factores locales que predisponen a las infecciones; infecciones ocultas, como sinusitis e infecciones de las vías urinarias, lo que acelera el catabolismo del producto biológico terapéutico; dosis inadecuadas e intervalos prolongados entre las aplicaciones, es decir,

Cuadro 1. Indicaciones de la Inmunoglobulina Intravenosa en las Inmunodeficiencias primarias

Tipo de inmunodeficiencia	Indicación absoluta	Indicación relativa
Deficiencias predominantes de anticuerpos	Agammaglobulinemia ligada al X Inmunodeficiencia común variable Síndrome de hiper-IgM	Deficiencia de subclases de IgG Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
Deficiencias combinadas	Síndrome infoproliferativo ligado al X con hipo o agammaglobulinemia Inmunodeficiencia severa combinada Síndrome de Wiskott-Aldrich	Deficiencia de anticuerpos específicos Síndrome de DiGeorge
Deficiencia de células fagocíticas	Inmunodeficiencia combinada no severa	Síndrome de hiper IgE con infecciones recurrentes

cuando las infusiones se espacian por más de 21 días, aunque hay quienes dejan que transcurran incluso más de 30 días.

Las desventajas, como en cualquier tipo de tratamiento, son las reacciones adversas que pueden ser causadas por un mecanismo inflamatorio o anafiláctico.

Para minimizar o evitar las reacciones adversas debe administrarse la infusión a velocidad lenta, a razón de 1 mg/kg/min, al incrementar cada 30 minutos el goteo para hacer que se trasfundan 2, 3 y 4 mg/kg/min la velocidad de infusión máxima debe ser de 32 mg/kg/min, a fin de minimizar la vasodilatación.^{6,11}

En el cuadro 2 se incluyen las inmunodeficiencias primarias, recomendaciones y requisitos clínicos para el tratamiento, según lo concluido en el consenso.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, polimiositis/dermatomiositis

La inmunoglobulina intravenosa se usa desde 1982 para tratar el lupus eritematoso sistémico. En diversos estudios los resultados muestran mejoría en pacientes resistentes a otros tratamientos estándar, como en artritis, leucopenia, nefritis, vasculitis, encefalitis, trombocitopenia y miocarditis.

En el lupus eritematoso sistémico los cambios en los órganos se originan por autoanticuerpos, complejos inmunológicos y linfocitos T, citocinas, quimiocinas, moléculas proinflamatorias, complemento y por radicales libres de oxígeno; además, existe alteración en la regulación de autoanticuerpos.

Los autoanticuerpos, complejos inmunitarios y linfocitos T anormales están dados por la hiperactividad de linfocitos T y B, regulada por superantígenos, citocinas y alteraciones en la apoptosis; esto, a su vez, genera daño por células inflamatorias y por otros mecanismos en las células endoteliales.

En el síndrome antifosfolípido la inmunoglobulina intravenosa contiene antidiotipos para los autoanticuerpos antifosfolípido.

En la etiopatogenia de la polimiositis y dermatomiositis participan mecanismos de autoinmunidad, debido a los anticuerpos del plasma de los pacientes y a la respuesta favorable a la inmunosupresión.

Los mecanismos implicados son: la neutralización de anticuerpos para antígenos infecciosos, regulación de la red idiotipo-antiidiotipo, bloqueo de receptores Fc IgG en fagocitos, control de la proliferación de linfocitos T autorreactivos y de la producción de linfocitos B que originan anticuerpos, modulación de la actividad del sistema del complemento y bloqueo de la activación y acciones de citocinas proinfla-

Cuadro 2. Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las inmunodeficiencias primarias

Situación	Recomendaciones	Requisitos clínicos
Agammaglobulinemia ligada al X	250-500 mg/kg de 3 a 4 semanas y mantenimiento de 100-400 mg/kg/mes para individualizar la dosis.	Parámetros de anticuerpos por debajo de lo normal, antecedentes de infecciones recurrentes y complicaciones a largo plazo.
Hipogammaglobulinemia con hiper-IgM	Es indispensable medir las concentraciones de IgG antes de la aplicación.	Mantener IgG > 500 mg/dL.
Agammaglobulinemia común variable		La IGIV debe ser la primera línea de tratamiento en deficiencias de IgG cualitativas y cuantitativas.
Agammaglobulinemia de la infancia		
Inmunodeficiencias combinadas como: nefrosis, quemaduras, infangiectasias y diarrea crónica.	Tratamiento de por vida.	
Deficiencia de anticuerpos	Misma dosis	Cuatro meses después de la infusión se deberá revacunar contra neumococo.
A-polisacáridos con IgG normales	Tratamiento transitorio	Se recomienda IGIV cuando el paciente manifiesta infecciones recurrentes moderadas a severas.
Deficiencia de subclases de IgG	Misma dosis	Dar tratamiento con IGIV hasta que ceda la infección.
	Tratamiento transitorio	Con cifras de IgG < 200 mg/dL, IgG+IgM+IgA < 400 mg/dL.
Paciente con VIH y meningitis crónica por enterovirus u otras infecciones oportunistas.	Misma dosis	
	Aplicación transitoria, por circunstancias especiales	

matorias.^{12,13,14} En el cuadro 3 se mencionan las afecciones clínicas autoinmunitarias en las que se utiliza la inmunoglobulina intravenosa con mayor frecuencia, las recomendaciones y requisitos clínicos para el tratamiento, de acuerdo con lo concluido en el consenso.

ENFERMEDADES DE LA PIEL

Urticaria, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica y enfermedad de Kawasaki

La acción de la inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades de la piel consiste en: la neutralización, aceleración del catabolismo y supresión de la producción de anticuerpos; neutralización de los efectos del complemento, interferencia con los anticuerpos de citotoxicidad celular e inhibición de las moléculas de adhesión, modulación de la proliferación celular y la apoptosis, activación de células T y restauración del balance TH1/TH2.

La influencia de inmunoglobulina intravenosa en los procesos inmunitarios se observa en la disminución

de células CD8 (linfocitos T autorreactivos) de IL-1, TNF α , IL-6, INF γ y la modulación en la producción de anticuerpos contra el endotelio.^{15,26}

En el cuadro 4 se mencionan las afecciones dermatológicas en las que se utiliza inmunoglobulina intravenosa con mayor frecuencia, sus recomendaciones y requisitos clínicos para tratamiento según lo concluido en el consenso.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

La utilidad de la inmunoglobulina intravenosa se demuestra de manera contundente en enfermedades neurológicas, como en el síndrome de Guillain Barré, polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, miastenia gravis y esclerosis múltiple, además de muchos otros padecimientos que tienen un sustrato fisiopatológico autoinmunitario.

En otras enfermedades, como el síndrome de West y síndrome de Lennox Gastaut, también se utiliza con eficacia.

Cuadro 3. Indicaciones de la Inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades autoinmunitarias

Situación	Recomendaciones de tratamiento	Requisitos clínicos
Lupus eritematoso sistémico	1-2 g/kg/dosis, en una sola aplicación o fraccionada en varias aplicaciones.	LES + síndrome nefrótico LES + infección grave, demostrada o sospechada. LES + hipo-IgG.
Síndrome antifosfolípido primario o secundario	1-2 g/kg/dosis, en una sola aplicación o fraccionada en varias aplicaciones.	Resistente a otros tratamientos.
Polimiositis/dermatomiositis	1-2 g/kg/dosis	Severa con respiración asistida. Falta de respuesta a los tratamientos convencionales y dependencia a esteroides

Cuadro 4. Indicaciones de la Inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades de la piel

Situación	Recomendaciones de tratamiento	Requisitos clínicos
Urticaria crónica	2 g/kg/dosis	Autoinmunitaria severa con o sin angioedema, que no responde a tratamiento inmunodepresor, como metotrexato después de un año.
Pénfigo	2 g/kg en una sola dosis o repartido entre 4 y 5 días.	Deberá ser severo y extenso. Como monoterapia con eliminación gradual de glucocorticoesteroides, y así disminuir sus efectos secundarios.
Necrólisis epidérmica tóxica	0.2-0.75 g/kg/día durante cuatro días	Indicación absoluta
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg/dosis única o fraccionada, se puede repetir según evolución clínica	Indicación absoluta El tratamiento combinado con ASA + IGIV reduce la incidencia de aneurismas a los 14 días 8% y a los 30 meses en 2%.

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina intravenosa en estos padecimientos es la neutralización de anticuerpos patogénicos, modulación de respuestas de linfocitos B y aporte de anticuerpos contra interleucina-6 y FNT α . Además, la inmunoglobulina intravenosa disminuye la síntesis de otras citocinas proinflamatorias e inhibe la expansión policlonal.

Entre las acciones relevantes de la inmunoglobulina intravenosa, sobre todo en procesos desmielinizantes, está un efecto de remielinización en el sistema nervioso central y periférico, así como un efecto directo en la vaina de mielina; sin embargo, aún se desconoce el mecanismo preciso de éste.^{27,28,29}

En el cuadro 5 se mencionan las afecciones neurológicas en las que se utiliza la inmunoglobulina intravenosa con mayor frecuencia, sus recomendaciones y requisitos clínicos para el tratamiento, de acuerdo con lo concluido en el consenso.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Púrpura trombocitopénica idiopática

El uso de inmunoglobulina endovenosa en niños, para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica

idiopática, se reportó en 1981. Su mecanismo de acción comprende:

- Bloqueo de los receptores Fc, responsables de la fagocitosis de anticuerpos antiplaquetas opsonizados.
- Estimulación de la expresión Fc γ RIIb en los macrófagos que tienden a inhibir la fagocitosis de plaquetas.
- Inhibición de la producción de anticuerpos antiplaquetas (inmunosupresión).
- Inhibición de la destrucción de plaquetas mediada por el complemento.
- Estimulación de la producción de plaquetas.
- Bloqueo de autoanticuerpos unidos a plaquetas por anticuerpos antiidiotípicos que se encuentran en la inmunoglobulina intravenosa.
- Incremento en la eliminación de anticuerpos patogénicos.

La administración de grandes cantidades de inmunoglobulina intravenosa tiene efecto a corto y largo plazo en el aumento de la cantidad de plaquetas. Al parecer, el de corto plazo ocurre por bloqueo de la Fc o por inhibición y reducción de la fagocitosis, mientras que el efecto a largo plazo se dirige contra idiotipos localizados en los autoanticuerpos GPIIb/IIIa.

Cuadro 5. Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades neurológicas

Situación	Recomendaciones de tratamiento	Requisitos clínicos
Síndrome de Guillain Barré	1-2 g/kg en una sola dosis	Tratamiento de primera línea, en cualquiera de sus variantes clínicas. En las primeras dos semanas de evolución. Con síntomas leves que progresan. Pacientes que requieren asistencia ventilatoria y más disautonomías.
Poliradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda y crónica	1-2 g/kg en una sola dosis En PIDC prolongar su administración, si no muestra mejoría, la dosis deberá ser menor a 400 mg/kg/dosis	Iniciar de manera temprana su administración en niños. Pacientes con susceptibilidad a complicaciones por el uso de esteroides. En caso de no contar con unidad de plasmaféresis.
Miastenia gravis	2 g/kg en una sola dosis o 400 mg/kg en cinco días	Las crisis miasténicas son indicación absoluta. Con infección grave demostrada o sospecha justificada. Miastenia gravis del neonato que está inmunodeprimido, para evitar infecciones y procedimientos invasivos.
Eclerosis múltiple	2 g/kg en una sola dosis o 400 mg/kg en cinco días	Reduce el número de recaídas. Pacientes que no responden a otros tratamientos y en complicados por infecciones.

La inmunoglobulina intravenosa es bien tolerada y tiene pocos efectos colaterales que, por lo general, son moderados.^{30,31}

Trasplante de células hematopoyéticas

La aplicación de la inmunoglobulina intravenosa en el trasplante de células hematopoyéticas tiene como objetivo modificar la infección por citomegalovirus y disminuir la enfermedad de injerto contra huésped, de enfermedad veno-oclusiva y las complicaciones autoinmunitarias.

En diferentes estudios acerca del uso de inmunoglobulina intravenosa en el trasplante de células hematopoyéticas, se concluye que ésta disminuye la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped en 18% y, por tanto, la mortalidad hasta en 17% si se elevan las concentraciones de IgG a más de 3,000 mg/dL.

En pacientes a los que se les realizó trasplante de células hematopoyéticas, la vida media de la inmunoglobulina intravenosa fue más corta de lo habitual (seis días); además, su distribución extravascular también es menor, por lo que se requiere un régimen de administración semanal.

En sujetos con autotrasplantes y quimioterapia, se observó disminución en el número de infecciones, bacteriemia y fungemias; sin embargo, no es útil como tratamiento profiláctico. En individuos que reciben trasplantes alogénicos, los resultados de la prevención de infecciones por citomegalovirus son controvertidos y debe asociarse al uso de ganciclovir.^{32,36}

Otras indicaciones clínicas en este campo son: la leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia (< 640 mg/dL) e infecciones graves, mieloma múltiple con hipogammaglobulinemia, hemofilia adquirida con sangrado y síndrome hematófagocítico que se relaciona con virus.

En el cuadro 6 se mencionan las afecciones hematológicas en las que más se utiliza la inmunoglobulina intravenosa, sus recomendaciones y requisitos clínicos para tratamiento, según lo concluido en el consenso.

ENFERMEDADES DEL NIÑO CRÍTICAMENTE GRAVE

La inmunoglobulina intravenosa está indicada en niños críticamente enfermos que ingresan a unidades de terapia intensiva: enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillain Barré, necrólisis epidérmica tóxica, crisis de miastenia gravis, linfangiectasia intestinal, isoimmunización materno-fetal y trombocitopenia inmunológica neonatal. Son indicaciones potenciales: sepsis grave, sepsis neonatal temprana y profilaxis para sepsis neonatal.³⁷

La patogénesis de la sepsis se sustenta en la activación del sistema inmunológico, a través de toxinas bacterianas, glucoproteínas de hongos, virus y superantígenos. Los monocitos y macrófagos procesan los antígenos e inician la respuesta inmunológica adaptativa, la cual implica al sistema inmunitario celular y humoral. La activación de las células inflamatorias desencadena una serie de

Cuadro 6. Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades hematológicas

Situación	Recomendaciones de tratamiento	Requisitos clínicos
Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) aguda o crónica	1-2 g/kg/día como infusión única, o 400 mg/kg/día de 3 a 5 días.	< 20,000 a 30,000 de cuenta plaquetaria sin sangrado, incluso de 50,000 si hay algún tipo de sangrado. Cuando la intervención quirúrgica, parto o cesárea es inminente. PTI crónica con fracaso de esplenectomía, con fármacos inmunosupresores. PTI en embarazadas que no responden al tratamiento con prednisona. Si hay falla con IGIV sola, combinar con corticosteroides.
Trasplante de células hematopoyéticas	300-600 mg/kg cada semana. Dar inicio desde antes de la infusión de células y terminar la administración a los 90 días.	Cifras de IgG de mantenimiento mayores de 1 200 mg/dL.

Cuadro 7. Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades del niño críticamente enfermo

Situación	Recomendaciones	Requisitos clínicos
Sepsis	1-2 g/kg dosis única o fraccionada.	Sepsis grave, antes de llegar a choque séptico o síndrome de disfunción orgánica múltiple.
Profilaxis de neonato de alto riesgo	100 mg/kg, administrar 50% de la dosis el primer día y el otro 50% a los ocho días, o 500 mg/kg el primer día y repetir al séptimo. Como esquema de tratamiento 500 mg/kg y 1 g/kg/día durante seis días.	Sepsis neonatal temprana, sobre todo en neonatos de bajo peso o prematuros, con identificación de factores de riesgo.

cascadas bioquímicas que producen prostaglandinas, leucotrienos, factor de activación plaquetaria, complemento y liberación de citocinas que, en conjunto, coordinan una eficiente y controlada respuesta inmunológica e inflamatoria. Si la respuesta inmunológica celular es ineficaz para controlar la infección y depurar al antígeno, el proceso inflamatorio es exagerado, ocasiona daño orgánico, disfunción orgánica múltiple y, por último, la muerte.³⁸ La muerte por sepsis severa y choque séptico es frecuente; por ende, se está investigando si los anticuerpos contra endotoxinas reducen la mortalidad en pacientes con sepsis bacteriana y choque séptico.

La administración intravenosa de gammaglobulina proporciona actividad opsonica, produce activación del complemento, promueve la actividad de anticuerpos citotóxicos, aumenta la quimoluminiscencia de los neutrófilos y puede unirse a los receptores de las superficies celulares.³⁹

Los mecanismos de acción que pudieran justificar el uso de gammaglobulina intravenosa en los recién nacidos sépticos se apoyan en la capacidad de la inmunoglobulina para neutralizar toxinas, modular la acción de linfocitos T, de macrófagos, favorecer la síntesis de citocinas y facilitar la acción del complemento y de linfocitos B.⁴⁰

En el caso del recién nacido con sepsis, el efecto coadyuvante del tratamiento, relacionado con el uso de antibióticos, está razonablemente sustentado y existen pruebas de que su prescripción puede ayudar a disminuir la mortalidad. Representa, por tanto, un tratamiento coadyuvante promisorio para los pacientes. Sin embargo, los datos no son suficientes para sustentar los hallazgos y concluir su utilidad.⁴¹

En el cuadro 7 se mencionan las afecciones clínicas potenciales del niño críticamente enfermo en las que

se utiliza inmunoglobulina intravenosa con mayor frecuencia, sus recomendaciones y requisitos clínicos para el tratamiento de acuerdo con el consenso.

CONCLUSIONES

En los últimos 50 años se han conseguido adelantos en la preparación de la inmunoglobulina humana para fines terapéuticos que, hoy en día, permiten productos eficaces e inoocuos. En un inicio, la aplicación terapéutica de la IgG suplía carencias, en la actualidad se utiliza como inmunomodulador con gran éxito. En este consenso se muestran las aplicaciones terapéuticas de la inmunoglobulina en diversos padecimientos y campos médicos, donde existen hallazgos de su utilidad. Aún faltan estudios controlados para obtener pruebas de otros padecimientos en los que se utiliza, ya que es probable que en muchos de ellos no se haya prescrito y pudiera tener utilidad.

REFERENCIAS

- Farrugia A, Pouls P. Intravenous Immunoglobulin: regulatory perspectives on use and supply. *Transfus Med* 2001;11(2):63-74.
- Epstein JB, Gaines A, Kapit R. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy. FDA medical bulletin, final edition, 1999.
- Berrón PR, Yamasaki NMA, Zavaleta MO. Gammaglobulina. *Acta Pediatr Mex* 2002;23(5):369-76.
- Ballow M. Mechanism of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;100:151-7.
- Duhem C, Riles F, Dicato M. Side effects of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 1994;97(suppl 1):79-83.
- Ochs HD, Pinclaro PJ. Octagam 5% an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2004;24(3):309-14.
- Stiehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary

- and secondary antibody deficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:696-707.
8. Schwartz GA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1355-69.
 9. Brennan VW, Bentley GNJ, Chapel HM. Prospective audit adverse reactions occurring in 459 primary antibody deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003;133:247-51.
 10. Eyhout HW, Kallenberg, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin in the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia, a randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2002;135:165-74.
 11. Berrón R, Yamasaki NMA, Espinosa, et al. Tratamiento de la fase acelerada en el síndrome de Chediak-Higashi con gammaglobulina endovenosa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002;59:297-302.
 12. Gupta K, Nampoory MRN, et al. Intravenous immunoglobulins in lupus nephritis. *Med Principles Pract* 2001;10:197-203.
 13. Shere Y, Levy, Schoenfeld. Intravenous immunoglobulin therapy of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2000;39:421-5.
 14. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
 15. Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high dose immunoglobulin. *Arch Dermatol* 1998;134:80-96.
 16. Bewley AP, Keefe M. Successful treatment of pemphigus vulgaris by pulsed intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Dermatol* 1996;135:128-9.
 17. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black, et al. Intravenous immunoglobulin autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;38:101-6.
 18. Viardi, Wehri P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD 95 with intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
 19. Godar W, Roujeau JC, Guillot B, Audre C, Rife G. Bullous pemphigoid and intravenous immunoglobulin. *Ann Intern Med* 1995;103:965-9.
 20. Hasson A, Salas Y, Loubles R. Utilización de inmunoglobulina intravenosa en dermatología. *Piel* 1999;14:109-13.
 21. Jolles S. *Intravenous immunoglobulin in dermatology*. London: MD Martin Dunitz Taylor & Francis Group, 2003.
 22. Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Alergy* 2000;55:1099-101.
 23. De Juan-Martin F, Bouthellier M, Marin M, Melendo J. Necrólisis epidérmica tóxica tratada con inmunoglobulina intravenosa. *An Esp Pediatr* 2002;56:370-1.
 24. Tristani-Firouzi F, Petersen M, Gaffie J, Morris S, Zone H. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:548-52.
 25. Lockwood CH. New treatment strategies for systemic vasculitis: the role of intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol* 1996;104(suppl 1):77-82.
 26. Tse SM, Silverman ED, Mc Crindle BW, Yeuma RG. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140(4):450-5.
 27. Ballow M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:151-7.
 28. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, et al. Randomized controlled trial of IVIG in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56:445-9.
 29. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin for neurological diseases. *Neurology* 1998;51(suppl 5):52-58.
 30. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-96.
 31. Greaves M, Letsky EA. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996;95:21.
 32. Winston DJ, Antin JH, Wolff SN. A multicenter double-blind comparison of different doses of intravenous after allogeneic marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(2):187-196.
 33. Miller W, Cullough J, Balfour H, et al. Prevention of cytomegalovirus infection following bone marrow transplantation: a randomized trial of blood product screening. *Bone Marrow Transplant* 1991;164:483-7.
 34. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;323:705-12.
 35. Jones RJ, Lee KB, Beschoner WE, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:779-83.
 36. Martin L, Lee Vibeke Strand. IVIG in bone marrow transplantation. *Intravenous immunoglobulins in clinical practice*. New York: Marcel Dekker, 1997;pp:113-7.
 37. Jenson, Pollock BH. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immunoglobulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997;99(2):1-11.
 38. Liste-Jiménez D, Gudín-Rodríguez MT. Patofisiología del choque séptico y el síndrome de disfunción orgánica múltiple. En: *Medicina crítica pediátrica: la sepsis*. Liste-Jiménez D, editor. Barcelona: Auroch, 1999;pp:20-47.
 39. Baley JE. Neonatal sepsis: the potential for immunotherapy. *Clin Perinatol* 1998;15:755-71.
 40. Ballow M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:806-11.
 41. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JVB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2002.

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

USO DE INMUNOGLOBULINAS EN EL HOSPITAL DE NIÑOS DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE

HISTORIA CLÍNICA: _____	Edad: _____
Sexo: masculino ()	
Femenino ()	
Diagnóstico: _____	Patología: Neurológica ()
	Dermatológica ()
	Hematológica ()
	Infecciosa ()
	Inmunitaria ()
Inicio del tratamiento con IGIV una vez : _____	< 10 días ()
establecido el diagnóstico	>10 días ()
Dosis empleada: _____	Optima () Subóptima()
Duración del tratamiento: _____	1 día ()
relacionado con lo aprobado por el consenso	5 días ()
	>5 días ()
Tiempo de hospitalización: _____	< 15 días ()
luego del uso de IGIV	16 a 20 días ()
	>20 días ()
Indicación de acuerdo al Consenso de expertos:	Absoluta ()
	Otras ()
Beneficios: Si ()	
No ()	
Servicio en el que fue atendido el paciente:	Urgencias ()
Hospitalización () UCIP ()	CIP ()
UCIN ()	CIN ()

ANEXO 3

ABREVIATURAS

Igs	Inmunoglobulina
acs	anticuerpo
ALX	Agamaglobulinemia ligada al cromosoma X
LES	Lupus eritematoso sistémico
AAF	Anticuerpo antifosfolipídico
AL	Anticuerpo lúpico
NP	Neuropsiquiátrico
OMS	Organización mundial de la salud
MEP	Metilprednisolona
CYC	Ciclofosfamida
SAF	Síndrome antifosfolipídico
ACA	Anticardiolipina
DM	Dermatomiositis
EK	Enfermedad de Kawasaki
IGIV	Inmunoglobulina intravenosa
AAS	Acido acetilsalisílico
VES	Velocidad de eritrosedimentación
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
ECG	Electrocardiograma
GGT	Gammaglutamiltranspeptidasa
AAP	Academia Americana de pediatría
AHA	American Heart asociation
NET	Necrólisis epidérmica tóxica
SSJ	Síndrome de Steven Jonhson
AINE	Antiinflamatorio no esteroide
SGB	Síndrome de Guillain Barre
EMRR	Esclerosis Múltiple con recurrencias y remisiones
HIC	Hematoma intracerebral
PTI	Purpura trombocitopénica idiopática
Ag	Antígeno
Ac	anticuerpo
TCPH	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
EAE	Encefalomiелitis autoinmune experimental
EM	Esclerosis múltiple