

TRABAJO DE REVISIÓN

Hospital Pediátrico de Centro Habana

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA: SUS APLICACIONES

Dra. Isabel Martínez Grau

RESUMEN

Se realizó una revisión acerca de la inmunoglobulina intravenosa y sus aplicaciones, la cual es de valor en los pacientes con deficiencia de anticuerpos primaria, aunque muchos otros usos han sido identificados incluido su uso en deficiencias de anticuerpos secundaria, en enfermedades hematológicas e inflamatorias, en trastornos neuromusculares y en ciertas infecciones. La terapia de inmunoglobulina intravenosa no está exenta de riesgos, por lo que se revisaron los efectos adversos más comunes, raros y los muy raros.

DeCS: INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS/ uso terapéutico; ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS; ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS.

El término anticuerpo apareció por primera vez en 1891, en los reportes de *Ehrlich* con respecto a estudios de toxinas de plantas¹ y posteriormente fue utilizado por otros autores como un término general para factores biológicos solubles. *Cohn*² introdujo el fraccionamiento en etanol frío para producir "globulina inmune (humana)" como fue denominada por primera vez en 1936.³ El material fraccionado en alcohol se utilizó para la profilaxis contra el sarampión y la hepatitis A en 1945.⁴

En 1952 fueron utilizados concentrados de inmunoglobulinas en el tratamiento de la enfermedad de inmunodeficiencia humana.⁵ 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,⁶ aunque se encuentran presentes otras proteínas del suero en cantidades trazas.

La infusión intravenosa de concentrados de gammaglobulinas se intentó por primera vez en los años 50 y 60. Desafortunadamente, esas infusiones resultaron en reacciones severas en un número de ejemplos. Sin embargo, han sido ideados varios métodos para modificar las soluciones de inmunoglobulinas para producir productos apropiados para uso intravenoso. Estos mé-

todos incluyen acción enzimática en la inmunoglobulina,⁴ estabilización de la inmunoglobulina por exposición a ácidos con trazas de pepsina,⁷ adición de grupos químicos para impedir la agregación,⁸ reducción, sulfonación o reducción seguida por alquilación,⁹ adición de estabilizadores (maltosa, sucrosa, albúmina,¹⁰ filtración¹¹ y precipitación de agregados por polietilenglicol.¹²

En los últimos años el desarrollo de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) ha proporcionado un avance terapéutico sustancial en el tratamiento de la deficiencia de anticuerpos. Esto es porque grandes dosis de inmunoglobulinas que contienen una gran cantidad de anticuerpos pueden ser dadas con seguridad en forma concentrada. El mejor método de preparación no ha sido establecido. Existe un consenso general de que tales concentrados deberían contener subclases de IgG en las proporciones aproximadas presentes en el plasma normal y que no serán añadidos preservativos.¹³

El uso de inmunoglobulina intramuscular cambió el desarrollo de la enfermedad de inmunodeficiencia humoral. Sin embargo, la dosis terapéutica por la vía intramuscular fue dictada más por la cantidad de la solución que podría ser introducida en un área muscular que por las consideraciones de eficacia máxima, lo que no es importante para la administración intravenosa de inmunoglobulina.

Varios intentos para producir inmunoglobulina intravenosa apropiada resultaron en un grupo de productos que podrían ser seguramente infundidos.

El objetivo de los primeros estudios sobre la eficacia de estos concentrados intravenosos fue establecer ensayos terapéuticos que compararan las inmunoglobulinas intramusculares con la inmunoglobulina intravenosa recién desarrolladas, las que han demostrado la eficacia de estos prepa-

rados intravenosos en términos de ritmos reducidos de infección y uso reducido de antibióticos.^{14,15}

Existen diferentes reportes sobre la dosis de inmunoglobulinas suministradas; en un ensayo clínico se demostró reducción significativa en el ritmo de infección para pacientes hipogammaglobulinémicos que reciben 150 mg/kg intravenoso.¹⁵

Otros investigadores han analizado los efectos de la inmunoglobulina intravenosa dada a dosis más altas y han concluido que 300 mg/kg/3 semanas de esta inmunoglobulina es una dosis que beneficia a la mayoría de los pacientes.¹⁶ En otros estudios, han sido suministradas dosis más altas de inmunoglobulina intravenosa, como por ejemplo: 400 mg/kg/mes,¹⁷ 500 mg/kg por intervalos variados, determinados por niveles de IgG del suero,¹⁸ y 600 mg/kg/mes¹⁹ han sido infundidos sin efectos de enfermedad, y algunas veces con beneficio aparente. Además, parece que los niveles de IgG del suero posinfusión se incrementan aproximadamente 250 mg por decalitro por cada 100 mg de inmunoglobulina por kilogramo infundida. Sin embargo, pacientes individuales pueden presentar diferencias marcadas en su ritmo catabólico aparente y algunos investigadores han pensado individualizar dosis para establecer un valor mínimo.^{20, 21}

Pacientes tratados adecuadamente con concentrados de inmunoglobulina mostraron mejoría significativa según se evidenció por la frecuencia reducida de infecciones de tracto respiratorio y episodios de otitis, sinusitis y conjuntivitis. Sin embargo, pacientes con daño tisular más severo, particularmente enfermedad pulmonar severa, no mostraron tal beneficio. No obstante, algunos investigadores han encontrado que el uso de altas dosis de inmunoglobulina intravenosa en tales pacientes será ventajoso.²²

La infusión de estos productos es acompañada por un ritmo bajo pero continuado de reacciones adversas, la mayoría de las cuales ocurren por razones no claras.^{23,24} Un número pequeño de estas reacciones son debido a la presencia de anticuerpos anti IgA preexistentes.

Se ha postulado que la infusión de inmunoglobulina también puede ejercer efectos inmunomodulantes variados. *Durandy* y otros^{25,26} describieron efectos inmunosupresivos de la inmunoglobulina intramuscular, dada a niños no hipogammaglobulinémicos con infecciones recurrentes y de la inmunoglobulina intravenosa tratada con plasmina dada a pacientes hipogammaglobulinémicos. *In vitro*, la supresión intrínseca de la producción de anticuerpos por las células B de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), es alterada posinfusión.²⁷

En otros estudios de pacientes con PTI, grandes dosis de inmunoglobulina intravenosa se ha demostrado que producen bloqueo temporal de receptores Fc en el sistema reticuloendotelial.^{28,29} Los receptores Fc de los monocitos periféricos son reducidos en número después del tratamiento de inmunoglobulina intravenosa³⁰ y la actividad asesina natural es disminuida temporalmente.³¹ Otros investigadores han propuesto posibles interacciones antiidiotípicas.³² En la mayoría de estos trabajos, la actividad de la porción Fc de la inmunoglobulina administrada con los receptores Fc unidos a la célula ha sido esencial para la producción de modulación.

En los pacientes inmunodeficientes no se han encontrado efectos supresivos, significantes o duraderos.

La inmunoglobulina intravenosa ha sido empleada en el tratamiento y la profilaxis de infecciones bacterianas y virales, porque el individuo "normal" que desarrolla una infección invasiva, posee su sistema

inmunológico que puede ser considerado normal; pero tales individuos son casi ciertamente deficientes en factores protectivos específicos al agente etiológico que causa su infección.³³ Un medio de reconstituir el sistema inmune de un individuo "normal" infectado con la infección específica es mediante la administración pasiva de anticuerpos. La inmunoglobulina intravenosa es preparada del plasma de grandes números de donantes (2 000-5 000), y por lo tanto, debe reflejar una amplia experiencia inmunológica.

Se ha encontrado que la IGIV posee excelente actividad opsónica contra una variedad de patógenos bacterianos.³⁴ Otros estudios han mostrado buena actividad opsónica en la IGIV contra estreptococos A, B, G y D, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.³⁵

Existen estudios en la literatura que sugieren que la IGIV puede tener un efecto beneficioso en neonatos humanos con infección bacteriana o con riesgo incrementado de desarrollar infección bacteriana.³⁶

Existen preparaciones de IGIV que tienen excelentes títulos de anticuerpos a la mayoría de los patógenos virales comunes. Específicamente hay buenos títulos de citomegalovirus (CMV),³⁷ virus-varicela-zoster y zotavirus,³⁸⁻⁴¹ por lo que ha sido empleada en el tratamiento y la profilaxis de infecciones virales.

Además, la IGIV ha sido utilizada en trastornos inmunorregulatorios, en enfermedades autoinmunes,^{42,43} en la miastenia gravis,⁴⁴ artritis reumatoide,⁴⁵ en la enfermedad de Kawasaki.⁴⁶ En un estudio, 4 de 6 niños con diabetes recién diagnosticada tratados con IGIV experimentaron remisión parcial prolongada.⁴⁷ La IGIV también ha sido utilizada en la epilepsia⁴⁸ y en las polineuropatías.⁴⁹

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA

La inmunoglobulina endovenosa es un agente terapéutico de valor para inmunodeficiencias de anticuerpos y ciertos trastornos inmunorregulatorios.

Se ha reportado que la terapia con IGEV es de beneficio en más de 35 enfermedades cuya etiología se piensa que es inmunológica. En esta revisión se muestran algunos ejemplos donde la utilización de inmunoglobulina humana puede ser de valor.

INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA EN LAS PATOLOGÍAS INMUNOHEMATOLÓGICAS

Trombocitopenia

- Deficiencia humoral y púrpura trombocitopénica autoinmune.
- Púrpura trombocitopénica autoinmune aguda en niños.
- Púrpura trombocitopénica crónica en niños y adultos.
- Aloimmunización después de infusiones plaquetarias, trombocitopenia del embarazo y trombocitopenia neonatal.
- Trombocitopenia inducida por oro.
- Púrpura trombocitopénica trombótica.
- Trombocitopenia en el síndrome hemolítico urémico.⁵⁰

Anemia

- Anemia hemolítica autoinmune con inmunodeficiencia o sin esta.
- Anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica autoinmune (síndrome de Evans).
- Aplasia de la línea roja.
- Inmunización Rh feto materna.

Neutropenia

- Neutropenia autoinmune.
- Aplasia pura de la línea blanca.

Hemofilia A y B

- Asociadas con anticuerpos al factor VIII y IX.

Immunoglobulina endovenosa para las enfermedades autoinmunes no hematológicas

- Miastenia gravis.
- Polineuropatía desmielinizante.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Esclerosis múltiple.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Polimiositis y síndrome de Sjögren.
- Artritis reumatoidea.
- Diabetes mellitus insulino dependiente.
- Penfigo buloso.
- Enfermedad ocular relacionada con la tiroides.
- Uveítis.

Immunoglobulina endovenosa para las enfermedades con características inmunopatológicas

- Síndrome de Kawasaki.
- Síndrome de fatiga crónica.
- Asma en niños.
- Artritis reumatoidea juvenil.
- Enfermedad de Crohn.
- Abortos recurrentes.
- Enfermedad injerto contra huésped.
- Infección con el virus de la inmunodeficiencia humana en niños.⁵⁰

Immunodeficiencias en las cuales la inmunoglobulina humana puede ser de valor

1. Deficiencias de anticuerpo primaria.

- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (LX).
- Inmunodeficiencia común variable.
- Inmunodeficiencia con hiper IGM.
- Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (algunas veces).
- Deficiencias subclases IGG + deficiencias de IGA (algunas veces).
- Deficiencia de anticuerpo con inmunoglobulinas normales.

2. Deficiencias combinadas primarias.

- Inmunodeficiencia combinada severa (todos los tipos).
- Otras inmunodeficiencias combinadas con defecto de anticuerpos.
- Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- Ataxia-telangiectasia.
- Síndrome linfoproliferativo ligado a X.⁵¹

3. Inmunodeficiencias de anticuerpos secundarias

- Infección por VIH.
- Trastornos hematológicos y oncológicos (mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma y cáncer avanzado).
- Síndrome nefrótico y enteropático perdedor de proteína.
- Paciente en cuidados intensivos (trauma, *shock*, cirugía).
- Prematuridad.
- Postransplante.
- Quemaduras.⁵¹

EFFECTOS ADVERSOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE IGIV⁵²

Comunes:

1. Escalofríos.
2. Cefaleas.
3. Dolor de espalda.

4. Malestar.
5. Fiebre.
6. Prurito.
7. *Rash* cutáneo.
8. Náuseas.
9. Zumbido de oídos.
10. Hipotensión o hipertensión.
11. Sobrecarga líquida.

Raros:

1. Dolor torácico.
2. Disnea.
3. Cefalea migrañosa.
4. Meningitis séptica.
5. Fallo renal.
6. Hepatitis C.

Muy raros: (reportes aislados)

1. Anafilaxia.
2. Artritis.
3. Trombosis.
4. Muerte.
5. Prueba de Coombs directa.
6. Infección fulminante.
7. Crioglobulinemia.
8. Neutropenia
9. Alopecia.
10. Uveítis + vasculitis retiniana.
11. Hepatitis no infecciosa.
12. Hipotermia.
13. Insuficiencia pulmonar.
14. Descamación.

Potencial: (no reportes)

1. Enfermedad Creutzfeldt-Jakob.
2. Infección VIH.

CONCLUSIONES

La IGIV es de valor en los pacientes con deficiencia de anticuerpos primaria, aunque muchos otros usos han sido identificados incluido su uso en deficiencias de

anticuerpos secundaria, en enfermedades hematológicas e inflamatorias, en trastornos neuromusculares y en ciertas infecciones.

La terapia de IGIV no está exenta de riesgos por lo que se revisaron los efectos adversos más comunes, raros y los muy raros, mencionándolos.

SUMMARY

A review was made on the intravenous immunoglobuline and its applications, which is beneficial for patients with primary antibody deficiency, although other many uses have been so far identified including secondary antibody deficiency, hematological and inflammatory diseases, in neuromuscular disorders and certain infections. The intravenous immunoglobulin therapy is not exempted from risks, therefore, the most common adverse, the unusual and the very unusual effects were all reviewed.

Subject headings: INMUNOGLOBULINS, INTRAVENOUS/ therapeutic use; IMMUNOLOGIC DISEASES; HEMATOLOGIC DISEASES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ehrlich P. Die wertbemessung des diphtherie heilserums und deren theoretische grund lagen. *Klin Jahrbuch* 1987;6:299-326.
2. Cohn EJ, Strong LE, Hegues WL. Preparation and properties of serum and plasma proteins: A system for the separation into fractions of protein lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* 1946;8:459-75.
3. Eley RC, Green AA, McKhann CF. The use of a blood coagulant extract from the human placenta in the treatment of hemophilia. *J Pediatr* 1936;8:135-47.
4. Sgouris JT. The preparation of plasma treated immunegammaglobulin for intravenous application. *Vox Sang* 1967;13:71-84.
5. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-8.
6. Romer JJ. Characterization of various immunoglobulin preparations for intravenous application. *Vox Sang* 1981;42:62-9.
7. Barandun S. Die gammaglobulin therapic chemische immunologische un Klinische grundlagen. *Bibl Haemat* 1964;17:1-138.
8. Stephan W. Beseitigung der komplement fixierung von gammaglobulin durch chemische modifizierung mit B-propiolacton. *Z Clin Chem Biochem* 1969;7:282-6.
9. Gronski P. Sulfanation: A permitting intravenous application. Physicochemical and binding propeties. *Vox Sang* 1983;45:144-54.
10. Ochs HD, Buckley RH. Safety and patients acceptability of intravenous immunoglobulin in 10% maltose. *Lancet* 1980;2:1158-9.
11. Hanson LA. Intravenous immunoglobulin in antibody deficiency syndromes (letter). *Lancet* 1982;1:396.
12. Eibl M. Intravenous immunoglobulin: Clinical and experimental studies. In: Alving BM, Finlayson JS (editors). *Immunoglobulins: Characteristics and uses of intravenous preparation*. Washington: Department of Health and Human Services; 1979. p.167-72 (Publication No; 80-9005).
13. Durandy A, Fischer A. Dysfunction of pokeweed mitogen stimulated T and B responses induced by gammaglobulin treatment. *J Clin Invest* 1981;67:867-77.
14. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley RH. Use of intravenous gammaglobulin in antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial. *Clin Immunopathol* 1982;22:60-7.
15. Nolte MT, Pirofsky B. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 1979;36:337.
16. Cunningham-Rundles C, Siegal FP. Efficacy of intravenous gammaglobulin in humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984;101:435-9.

17. Ochs H, Fisher SH. Comparison of high dose and low dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiency disease. *Am J Med* 1984;76(3):78-81.
18. Montanaro A. Prolonged high doses intravenous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency disease. *Am J Med* 1984;76(3):67-73.
19. Roifman CM, Lederman HM. Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patient with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med* 1985;79(3):171-4.
20. Schiff RI. Individualizing the dose of intravenous immune serum globulin for therapy of patient with primary humoral immunodeficiency. *Vox Sang* 1985;49(supl):15-25.
21. Schiff RI. Use of the new Chemically modified intravenous IgG efficacy and attempts to individualize dosage. *Clin Immunopathol* 1984;31:13-23.
22. Roifman CM. Benefit of intravenous IgG replacement in Hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med* 1985;79:171-4.
23. Janeway CA. The gammaglobulins. Therapeutic uses of gammaglobulins. *N England J Med* 1966;275:826-31.
24. Soothill JF. Reactions to immunoglobulin. *Med Res Council Spe Series* 1971;310:106.
25. Sthol W. Modulation of immune response. *Clin Exp Immunol* 1985;62:200-7.
26. Sthol W, Mayer LF. Modulation of the immunoesponse by immunoglobulin for intravenous use. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;41:273-80.
27. Bussel JB, Pahwa S. Correlations of in vitro antibody synthesis with the outcomes of intravenous gammaglobulin therapy. *J Clin Immunol* 1986;6:50-56.
28. Bussel JB, Inman RD. Use of intravenous gammaglobulin in patients with chronic ITP. *Blood* 1983;62:480-86.
29. Fehr J, Hofman. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura. *N England J Med* 1982;306:745-50.
30. Kimberly RP, Salmon J E. Modulation of mononuclear phagocyte function by intravenous gammaglobulin. *J Immunol* 1984;132:745-50.
31. Engelhar D, Warner JL. Effect of intravenous immunoglobulin on natural killer cell activity: possible association with autoimmune neutropenia. *J Pediatric* 1986;108(1):77-81.
32. Sultan Y. Antiidiotypic suppression of antibodies to factor VIII. *Lancet* 1984;1:765-8.
33. Hemming VG, Hall RT. Assessment of group B Streptococcal opsonins in human and serum by neutrophil chemiluminescence. *J Clin Invest* 1976;58:1379.
34. Hill HR. Protective and opsonic activities of a native, pH:4.25 intravenous immunoglobulin G preparation. *Rev Infect Dis B* 1986;396.
35. Hill HR., Augustine NH. Comparative opsonic activities of intravenous gammaglobulin preparation. *Am J Med* 1984;76:561.
36. Sidiropoulos D, Boehme U. Immunoglobulin supplementation in prevention or treatment of neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:193.
37. Snyderman DR, Werner BG. Use of cytomegalovirus immunoglobulin to prevent disease in renal-transplant recipient. *N Engl J Med* 1987;317:1049.
38. Paryani SG, Arvin AM. Comparison of varicella zoster antibody titers in patients given intravenous immune serum globulin or varicella zoster. *J Pediatric* 1984;105:200.
39. Stiehm ER, Ashida E, Kim KS. Intravenous immunoglobulins as therapeutic agents. *An Intern Med* 1987;107:367.
40. Hemming VG, Prince GA. Intravenous immunoglobulin for viral respiratory infections for newborn and infants. *Pediatr Infect Dis* 1986;6:204.
41. Losonsky G, Johnson L. Oral administration of human serum immunoglobulin in immunodeficiency patients with viral gastroenteritis. *J Clin Invest* 1985;76:2362.
42. Kaveri SU, Mouthon L. Immunomodulating effects of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *J Neurosurg Psych* 1994;57(supl):34-9.
43. Achiron A. Intravenous gammaglobulin treatment in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosurg Psych* 1994;57(supl):66-74.
44. Edan G. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Journal of Neurosurgery and Psychiatry* 1994;57(supl).
45. Silverman ED, Cawkwell GD. Intravenous gammaglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Neurosurg Psych* 1994;57(supl).

46. Koren G. Review of risk factors for coronary aneurysm. *J Pediatr* 1986;108:388-92.
47. Heinze E, Thon A, Vetter V. Gamma globulin therapy in 6 newly diagnosed diabetic children. *Acta Pediatr Scan* 1985;74:605-6.
48. Van Engelen BG, Renier WO. Immunoglobulin treatment in epilepsy: A review. *Epilep Res* 1994;19(3).
49. Van Door PA. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurosurg Psych* 1994;57(supl).
50. NIH Consensus development conference disease, doses and recommendations for intravenous immunoglobulin. *Natl Inst Heart Lung Blood Diss* 1990;6:73-8
51. Stiehn ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:696-707.
52. Duhem C, Dicato MA. Side effects of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1994;97(supl 1):79-83.

Recibido: 12 de febrero de 2002. Aprobado: 2 de septiembre de 2003.

Dra. *Isabel Martínez*. Hospital Pediátrico de Centro Habana. Benjumeda y Morales. Ciudad de La Habana, Cuba.