

Facultad de Medicina «Dr Ignacio Chávez» (México)

Mecanismos de acción de la inmunoglobulina humana en las enfermedades dermatológicas pediátricas

Dr. Alain R. Rodríguez Orozco¹

RESUMEN

El uso de inmunomoduladores en dermatología pediátrica ha devenido necesidad de la práctica clínica contemporánea. Por otro lado, el continuo descubrimiento de moléculas involucradas en la fisiopatología de muchas enfermedades dermatológicas asociadas a trastornos inmunológicos obliga a revisar continuamente las aplicaciones de estos. El presente trabajo propone mostrar algunos mecanismos de acción que justifican el uso de la inmunoglobulina humana en algunas enfermedades dermatológicas pediátricas y facilita al médico la discusión sobre la conveniencia del uso de estas a la luz de la fisiopatología actual de estas enfermedades y del estado del paciente.

Palabras clave: Enfermedades dermatológicas, inmunoglobulina humana, fisiopatología, inmunopatogenia, inmunomoduladores, pediatría.

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. Aún cuando un elevado número de posibles mecanismos requieren su demostración, y aún cuando la inmunopatogenia de algunas de estas enfermedades deja amplias lagunas de conocimiento, es cierto que la oscuridad e incertidumbre que en sus inicios representó el uso de inmunomoduladores en dermatología está siendo reemplazada por un conocimiento más profundo de la fisiopatología de estas afecciones y una aplicación cada vez más eficaz de los inmunopreparados. El presente trabajo propone analizar algunos mecanismos de acción de la inmunoglobulina humana que justifican su uso en enfermedades dermatológicas pediátricas.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS QUE JUSTIFICAN EL USO DE INMUNOGLOBULINA HUMANA EN ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS ASOCIADAS A TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS

Púrpura trombocitopénica idiopática

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es un trastorno autoinmunitario caracterizado por el acortamiento de la supervivencia de las plaquetas como resultado de la destrucción acelerada de estas por autoanticuerpos. El mecanismo fisiopatogénico más importante parece ser la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, mecanismo que explica que los autoanticuerpos IgG se unan a plaquetas circulantes y que estas sean destruidas por elementos del sistema monocito-macrófago.

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.¹

Síndrome de Kawasaki

Inicialmente denominado síndrome linfático mucocutáneo, en el síndrome de Kawasaki (SK) resulta trascendente el criterio diagnóstico de fiebre de al menos 5 días de evolución asociada a 4 de los criterios siguientes: hiperemia conjuntival bilateral, alteraciones en manos y pies (rubicundez y edema), alteraciones orales (mucosa eritematosa, eritema de faringe, lengua en fresa, labios secos y fisurados), descamación periungueal, *rash* que suele iniciarse en el tronco, maculopapular, eritema multiforme o escarlatiniforme, no vesicular y linfadenopatía cervical con diámetro del nódulo mayor a 1,5 cm.² El diagnóstico se plantea excluyendo causas que originen tales alteraciones, principalmente las infecciones.

Desde los primeros casos reportados, cuando el síndrome se reconocía como síndrome linfático mucocutáneo, se ha hecho alusión a una amplia gama de trastornos inmunológicos que incluyen vasculitis difusa y afección multiorgánica que, en aproximadamente el 15 a 25 % de los casos, se asocia directamente con aneurisma de las arterias coronarias.³

Se ha acordado que es un síndrome infeccioso que aparece con más frecuencia antes de los 10 años y en el que la modulación de la producción de anticuerpos contra el endotelio pudiera ayudar al control de la vasculitis.

Lupus eritematoso sistémico

Siempre ha llamado la atención en lupus eritematoso sistémico (LES) la amplia gama de reactividades inmunológicas contra estructuras ubicadas en múltiples órganos. Se han considerado daños en puntos clave de la tolerancia inmunológica, entre los que cabe mencionar la excesiva activación de células B, la presentación controvertida de autoantígenos por células B a células T, y la aparición de reactividad cruzada con antígenos propios.

La activación de células B suele ser policlonal y estar ligada a la aparición de anticuerpos antihaptenos, la inhibición de poblaciones celulares supresoras, trastornos en la solubilización y eliminación de inmunocomplejos, la activación sostenida de células T de memoria por células B previamente activadas,⁴ la producción sostenida de autoanticuerpos y el consumo anómalo de complementos. La aparición de anticuerpos contra fosfolípidos aumenta la incidencia de infartos pulmonares y de trombosis. En el daño inmunológico del LES se involucran mecanismos de hipersensibilidad II, III y IV, de tal suerte que el daño tisular puede relacionarse con anticuerpos y células citotóxicas, con inmunocomplejos y con células, mediadores solubles de la respuesta inmunitaria tardía e incluso con especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que operan como mediadores inflamatorios.

El uso de inmunoglobulina en el LES no suele aplicarse como tratamiento de elección si el diagnóstico se ha hecho temprano. En cambio, sus indicaciones en el LES aumentan considerablemente en situaciones como crisis lúpicas,⁵ en presencia de complicaciones o cuando la terapia convencional ha fallado en el control de citopenias, artritis, serositis, nefritis, miocarditis y síndrome antifosfolípidos.⁶ El uso de inmunoglobulina intravenosa en el paciente con nefropatía lúpica en crisis se ha asociado a disminución de los depósitos de IgG y C3, entre otros aspectos por solubilización de inmunocomplejos y, poco tiempo después de la administración del biopreparado, puede obtenerse una mejoría de la función glomerular y un importante ahorro de esteroides.^{7,8}

Se ha considerado que la inmunoglobulina exógena intravenosa en el síndrome antifosfolípido puede ejercer inmunomodulación sobre aspectos críticos de la respuesta humoral autorreactiva y se puede obtener un beneficio terapéutico.⁹

Polimiositis-dermatopolimiositis

El espectro de alteraciones en la polimiositis-dermatopolimiositis (P-DPM) es bastante amplio. Se ha clasificado en 5 categorías: 1) polimiositis idiopática, 2) dermatomiositis idiopática, 3) polimiositis-dermatomiositis asociada a cáncer, 4) polimiositis-dermatomiositis de la infancia y 5) polimiositis-dermatomiositis asociada a otras enfermedades reumáticas (síndrome de Sjogren, LES, esclerosis sistémica progresiva y enfermedad mixta del tejido conectivo).⁹

Ocurre un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas en el músculo afectado y se producen anticuerpos contra antígenos nucleares como Jo-1 (más frecuente en casos con afectación pulmonar), PM-Scl (más común en casos con dermatomiositis y escleroderma) y RNP (más frecuente en pacientes con miositis como componente de enfermedad mixta del tejido conectivo). Es común la hiperganmaglobulinemia policlonal y en el 20 % de los casos existe factor reumatoide positivo. En niños se han observado depósitos de IgG y complemento en las paredes de los vasos afectados en la piel y el músculo.

El estudio del papel de la respuesta celular en la polimiositis es bastante discutido. Se ha inducido la enfermedad por transferencia de células linfoides en ratas y cobayos, y se conoce que al incubar linfocitos de estos pacientes con músculo autógeno se generan linfocinas con efecto citotóxico.^{10,11} Se ha atribuido considerable importancia en la inmunopatogenia de P-DPM a la destrucción de la membrana celular iniciada por el complejo de ataque a la membrana C5b-9 y se sabe que esta conduce a microangiopatía

y necrosis de fibra muscular. También se ha discutido sobre la reactividad de linfocitos T citotóxicos con antígenos de músculo estriado y sobre la subsecuente fagocitosis y necrosis muscular.¹⁰

Urticaria y angioedema

La urticaria y angioedema (U-AE) se ha considerado una misma enfermedad caracterizada por vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular de la piel. Se han descrito varias alteraciones inmunopatogénicas para explicar el edema, la vasculitis y perivasculitis y las alteraciones inflamatorias de la piel. Se ha aceptado que la liberación de histamina endógena es un mecanismo importante en la etiopatogenia y que en cerca del 30 % de los pacientes los autoanticuerpos contra el receptor de alta afinidad para IgE perpetúan la activación de mastocitos en la dermis.¹² En este grupo de pacientes el uso de inmunoglobulina exógena suele resultar efectivo y la neutralización e inhibición de estos autoanticuerpos por anticuerpos antiidiotípicos de la preparación parecen jugar el papel más importante.¹³

En el caso de la urticaria aguda se han descrito mecanismos inmunológicos de daño que incluyen elementos de de hipersensibilidad de tipo I, II y III, de forma que se ha asociado con anafilaxia, citotoxicidad y daño por inmunocomplejos, pero no resulta tan fácil la explicación de los mecanismos fisiopatológicos en la urticaria crónica y con frecuencia se desconocen las condiciones causales y detonantes de los cuadros y sus exacerbaciones. Aún cuando se ha señalado la asociación de urticaria con tiroiditis autoinmunitaria e infección por *Helicobacter pylori*, el impacto de los mecanismos de acción de la inmunoglobulina intravenosa es discutido, aunque es posible que algunos de los mecanismos de inmunoglobulinas aplicables al manejo de infecciones y enfermedades autoinmunes puedan explicar la eficacia de su uso en algunos de los casos.

Por otro lado, se conoce que los péptidos derivados del complemento, como C5a, la IgE, y anticuerpos anti IgE son factores inmunológicos que detonan la degranulación de mastocitos y eosinófilos con la consiguiente liberación de citocinas inflamatorias que juegan un papel importante en la perpetuidad de la urticaria crónica, de forma que el uso de inmunoglobulina no solo tiene efecto en el bloqueo o neutralización de moléculas que estimulan la liberación de moléculas inflamatorias por células inmunocompetentes importantes en la fisiopatología de la urticaria, sino que la inmunoglobulina también tiene efecto sobre la neutralización de estos mediadores una vez liberados y pudiera estar involucrada en la inhibición de su liberación por más de un mecanismo.

Enfermedades ampollosas autoinmunitarias

En el grupo de enfermedades ampollosas autoinmunitarias (EAA) se agrupan varias enfermedades cuya lesión elemental es la vesícula y en cuya patogénesis desempeñan un papel preponderante mecanismos inmunológicos de citotoxicidad y autoinmunidad.

En la etiopatogenia de los pénfigos se ha considerado la presencia de autoanticuerpos que interfieren con la adhesión entre queratinocitos y que están dirigidos contra moléculas de adhesión (generalmente caderinas) presentes en los complejos de unión. La acantólisis se ha explicado, en parte, por la liberación de plasmina y la liberación de factor activador del plasminógeno a través de un mecanismo dependiente de IgG. Aún

cuando *in vitro* no se requieran células inflamatorias ni complemento para la formación de ampollas, la presencia de estos factores *in vivo* agrava y perpetúa el daño tisular.¹⁴⁻¹⁶

En el pénfigo vulgar se ha correlacionado la gravedad (topografía, curso y extensión de la enfermedad) con el título de autoanticuerpos circulantes contra desmogleína 3 y se ha considerado que los pacientes con bajos títulos tienen usualmente ampollas en la cavidad oral y pocas en la piel, mientras que los que tienen altos títulos desarrollan enfermedad mucocutánea grave y diseminada. Por otra parte, se conoce la asociación de pénfigo vulgar con antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad como HLA-B35, B38, DR 4, DRw6, DRB1 y Dqw614, de forma que algunos eventos de presentación preferencial de algunos antígenos pueden estar involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad. En el pénfigo foliáceo y el pénfigo eritematoso o seborreico se ha establecido que la desmogleína 1 es blanco de la acción autoinmunitaria y que esta proteína se une a la pacoglobina de 85 kD que forma parte de la placa desmosomal, y forma un complejo similar al complejo desmogleína 3-pacoglobina del pénfigo vulgar. En el pénfigo vegetante, al igual que en el pénfigo vulgar, la desmogleína 3 es también blanco de la acción de autoanticuerpos, lo que pudiera estar relacionado con la formación de ampollas por encima del estrato basal de la epidermis en ambas formas de pénfigo. En la variante pénfigo foliáceo de Brasil llaman la atención la asociación con haplotipos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA-DRB1, y en el pénfigo por medicamentos se ha encontrado asociación a HLA-B1514

La inmunopatogenia es más complicada en el pénfigo paraneoplásico y el pénfigo por IgA, debido a la multitud de antígenos descritos que son blancos de autoinmunidad. Entre ellos cabe destacar a las proteínas constituyentes de desmoplaquinas, periplaquinas, envoplaquina, plectina y el antígeno 1 del penfigoide ampolloso, presentes en el pénfigo paraneoplásico. Muchos de los anticuerpos contra plaquinas permiten diferenciar el pénfigo paraneoplásico de otras variantes de pénfigo y los anticuerpos contra desmogleína 3 y desmocolina 1 aparecen en el pénfigo por IgA. En este último el reclutamiento de neutrófilos en la dermis y la vinculación de autoanticuerpos IgA a la génesis de la ampolla son condiciones que apuntan hacia daño citotóxico.¹⁴

Continúan descubriéndose y caracterizándose nuevos blancos antigénicos y en algunos casos a las asociaciones conocidas con HLA se unen nuevas asociaciones a estos antígenos ligados a la inmunorrespuesta en los pénfigos y penfigoides. Esto sucede en el penfigoide gestacional, el penfigoide cicatrizal, el penfigoide ampolloso por antígeno dérmico de 200 kD, el penfigoide de Brunsting y Perry y la epidermolisis ampollosa adquirida, lo que apunta hacia la marcada asociación de estas dermatosis con autoinmunidad y daño histotóxico en la piel y las mucosas.

Habitualmente se han usado inmunosupresores para el control del pénfigo,¹⁷ y es frecuente que encontremos a pacientes con complicaciones derivadas del uso prolongado de estos, sobre todo de esteroides. En estos casos el uso de inmunoglobulina ha demostrado ser una alternativa eficaz.¹⁸

Síndrome de hiper-IgE

En el síndrome de hiper-IgE es frecuente el comienzo temprano del eccema y las infecciones recurrentes de la piel y las vías respiratorias, en forma de abscesos fríos asociados a cifras séricas muy elevadas de IgE que exceden 5000 UI/mL. Dichas cifras están relacionadas con la activación dismodulada de poblaciones de células B por IL-4, eosinofilia y disminución de la respuesta de anticuerpos a la inmunización. En el síndrome de hiper-IgE se han encontrado diversas alteraciones inmunopatogénicas como anomalías en la quimiotaxis, disminución en el número de células T supresoras y bajas cantidades de IgA asociados a IgE alta en sangre,¹⁹ lo que se ha relacionado con trastornos en la producción de anticuerpos.

Llama poderosamente la atención la gran susceptibilidad de estos pacientes a infecciones por estreptococos. Conocemos que de este se liberan varios superantígenos capaces de potenciar la respuesta inflamatoria y amplificar considerablemente la respuesta inmunitaria. El uso de inmunoglobulina es justificable para disminuir los niveles séricos de IgE y coadyuvar a la respuesta a la infección.

Reacciones adversas a fármacos: eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Actualmente se ha aceptado que el eritema polimorfo (EP), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son partes del mismo proceso patológico. Se ha descrito la asociación con infecciones por herpes virus y se han detectado moléculas inmunogénicas derivadas de estos virus en los queratinocitos de estos pacientes, las cuales pueden involucrarse en mecanismos de citotoxicidad mediada por complemento, por anticuerpo y por inmunocomplejos. El anclaje de poblaciones de linfocitos T CD 8+ en la dermis, facilitado por receptores *homing* (receptores de migración o receptores buscadores) y moléculas de adhesión y por un microambiente claramente inflamatorio rico en citocinas como IL-1, TNF e IFN, puede llegar a amplificarse en la NET con la llegada de más mediadores de la respuesta inflamatoria crónica y la interferencia en procesos de apoptosis que incrementan la necrosis epitelial.

Viard y cols.²⁰ describieron en 1998 el papel central que desempeña en la apoptosis de queratinocitos por producción masiva de FasL en la NET y el efecto excelente de inmunoglobulina en la inhibición de la relación Fas/Fas L.

Dermatitis atópica

En la dermatitis atópica (DA) se ha descrito un gran número de alteraciones inmunológicas que van desde la potenciación de respuestas humorales y la producción de IL-4, IL-5 e IL-13 por células Th2, que expresan receptores *homing* para piel en la fase aguda, hasta el predominio de respuestas celulares e inflamatorias en la enfermedad crónica, que conducen a remodelación de piel. En ella llaman la atención la infiltración de macrófagos, eosinófilos, células epidérmicas dendríticas inflamatorias y la producción de IL-12 por varios de estos tipos celulares que promueven un cambio a Th1 del patrón de expresión de citocinas con el consiguiente aumento de la expresión de IFN- γ .²¹ Existe además un considerable aumento en la IgE ligada a células de Langerhans y células epidérmicas dendríticas y los macrófagos predominan en el infiltrado celular de la dermis. Estudios recientes señalan que la deposición de colágeno que acompaña a los procesos de remodelación de piel está asociado al incremento en la expresión de genes para citocinas profibróticas como IL-1122 y la continua adición de moléculas de matriz extracelular en las lesiones crónicas aumenta la sobrevida de

células T de memoria, lo que facilita la reimplantación del daño inflamatorio una vez que se expone al paciente a situaciones detonantes de las exacerbaciones. Por la frecuencia de la DA, su fisiopatología tan compleja y el aumento considerable de formas resistentes al uso de terapias convencionales, mucho se ha experimentado en los últimos años con inmunomoduladores capaces de interferir con el mecanismo inmunopatogénico de daño desde varios puntos. En este arsenal llaman la atención los fármacos inhibidores de calcineurina.^{23,24}

El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en la DA, según nuestro juicio, debe reservarse como alternativa terapéutica adyuvante en casos graves, refractarios, en los que no se deba usar esteroides y estén asociados a infecciones en el huésped inmunoafectado, debido a que existen múltiples opciones terapéuticas más prácticas, menos costosas y capaces de inhibir la remodelación de piel en la enfermedad crónica, como es el caso de los inmunomoduladores tópicos.

Pioderma gangrenoso y eritema exudativo multiforme

El uso de inmunoglobulinas se ha practicado en estas vasculitis y en enfermedades sistémicas que cursan con vasculitis. La tendencia a la recurrencia de las lesiones y el comportamiento clínico del pioderma gangrenoso (PG) han sugerido su asociación a trastornos de autoinmunidad y se ha logrado la remisión completa en pacientes con PG a los que la inmunoglobulina se administró sola o en combinación con prednisolona.^{25,26}

En el caso del eritema exudativo multiforme (EEM) la frecuente asociación con infecciones por herpes virus como situación detonante permitiría usar la inmunoglobulina para bloquear la respuesta inflamatoria del huésped susceptible y esta podría operar a través de mecanismos similares a los antes comentados para el manejo de infecciones y enfermedades autoinmunitarias.

El cuadro 1 muestra los mecanismos generales de acción de las terapias con inmunoglobulinas y en el cuadro 2 se muestran cuáles son los mecanismos de acción de las terapias con inmunoglobulina que justifican el uso en enfermedades dermatológicas que cursan con afectación inmunológica. Como es de esperar, su uso está en estrecha relación con la fisiopatología de estas.

Cuadro 1. Mecanismos de acción de la inmunoglobulina humana

Mecanismos de acción generales que justifican la terapia con inmunoglobulinas
A. Bloqueo de receptores Fc.
B. Bloqueo o neutralización de autoanticuerpos.
C. Bloqueo o neutralización de virus.
D. Disminución del número de reacciones cruzadas con receptores antigénicos de células B.
E. Bloqueo de superantígenos.
F. Regulación de la inducción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF α e IFN- γ .
G. Estabilización de la membrana celular.
H. Enmascaramiento celular y de receptores distintos a los Fc.
I. Estimulación de la formación de células.
J. Aumento de la velocidad de eliminación de autoanticuerpos o inmunocomplejos y supresión de la formación de anticuerpos.
K. Inhibición de la citotoxicidad mediada por complemento.

- L. Disminución de la fagocitosis.
- M. Disminución de la activación policlonal de células T.
- N. Regulación del número y funciones de linfocitos T citotóxicos.
- O. Inhibición de la citotoxicidad mediada por anticuerpos.
- P. Modulación de la diferenciación celular, la expansión clonal y la apoptosis.
- Q. Disminución de la activación policlonal de células T o B.
- R. Disminución o bloqueo de moléculas de adhesión.
- S. Disminución de depósito de autoanticuerpos, complemento e inmunocomplejos.

Cuadro 2. *Mecanismos generales de acción de inmunoglobulina humana en enfermedades dermatológicas que cursan con trastornos inmunológicos*

Enfermedad dermatológica	Mecanismo de acción propuesto para las terapias con inmunoglobulina
PTI	A, B* (bloqueo por anticuerpos antiidiotípicos contra GPIIb/IIIa)
	C, D, E, F, G, H, I (formación de plaquetas), J, K, L (disminución de la fagocitosis de plaquetas por estimulación de FcγRII en macrófagos) [2,3]
Síndrome de Kawasaki	B (bloqueo por anticuerpos antiidiotípicos), E, J, K, N, O, P, Q
LES	A, B, D, E, F, H, J, K, N, R,[8] S
P-DPM	A, B, F, H, K, O, P, Q
U-AE	A, B, D, F, H
Enfermedades ampollosas	A, B, D, G, H, K, O
Hiper-IgE	A, B, E, F, G, J
Reacciones adversas a fármacos (EP, SSJ, NET)	A, B, C, F, K, J, O, P, R
DA	A, B, C, F, G, H
PG, EEM	A, B, C, F, K, O, S

PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; LES: lupus eritematoso sistémico; P-DPM: polimiositis-dermatopolimiositis; U-AE: urticaria y angioedema; EP: eritema polimorfo; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson; NET: necrólisis epidérmica tóxica; DA: dermatitis atópica; PG: pioderma gangrenoso; EEM: eritema exudativo multiforme.

*Las letras de la columna de la derecha se corresponden con los mecanismos generales de acción de la inmunoglobulina humana referidos en el cuadro 1.

Es importante mencionar que son múltiples los mecanismos que justifican el uso de inmunoglobulinas en cada una de estas enfermedades y que la elección del momento en que debe aplicarse y la seguridad de que su aplicación es la mejor opción terapéutica son criterios importantes a la hora de decidir si usamos o no terapias con inmunoglobulinas.

CONCLUSIONES

Ante la complejidad en la fisiopatología de algunas enfermedades dermatológicas en que los factores inmunológicos son determinantes en la etiopatogenia y evolución y se requiere de la terapia con varios fármacos para bloquear la multitud de sitios que son blanco del daño citotóxico, las terapias con inmunoglobulinas ofrecen una opción terapéutica atractiva por su multitud de aplicaciones y por el alto número de puntos clave de la respuesta inmunitaria sobre los que tienen impacto.

Su elección en el momento adecuado y en los esquemas de dosis sugeridos pueden brindar el rescate de una muerte casi inminente en algunos casos y la remisión en otros y, aunque en la mayoría de los casos no es la terapia de elección, cada caso merece un análisis particular y no deben emitirse recomendaciones absolutas para su uso.

Entre el grupo de enfermedades dermatológicas asociados a trastornos importantes del sistema inmune son la PTI y el síndrome de Kawasaki motivos de elección de estas terapias como primera línea dada su superioridad sobre otras terapias en términos de eficacia.

Una vez más vale la pena mencionar que la particularización de las terapias con moléculas biológicas depende mucho de la experiencia clínica, del momento fisiopatológico específico por el que atraviesa el paciente y de la integridad de su respuesta inmunitaria.

SUMMARY

The use of immunomodulators in pediatric dermatology has turned into a need of contemporary clinical practice. On the other hand, the continuous discovery of molecules involved in the physiopathology of many dermatological diseases associated with immunological disorders leads to the constant review of the application of these immunomodulators. This paper is aimed at showing some action mechanisms that justify the use of human immunoglobulin in some pediatric dermatological diseases and allows physicians to discuss the convenience of its utilization in the light of the present physiopathology of these diseases and of the patient's state.

Key words: Dermatological diseases, human immunoglobulin, physiopathology, immunopathogeny, immunomodulators, pediatrics.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wells JV, Isbister JP. Hematologic Diseases. En: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Basic & Clinical Immunology. 8th Ed. Connecticut: Appleton & Lange editors; 1994. Pp. 435-41.
2. Rowley HA, Shulman TS. Kawasaki síndrome. Clin. Microbiol Rev. 1998;11(3):405-14.
3. Álvarez QCI. Enfermedad de Kawasaki. En: Álvarez PE, Palaú CJ. Infecciones en Pediatría. Colombia: Mc Graw Hill; 1997. Pp.738-47.
4. Steinberg AD. Mechanism of disordered immune regulation. En: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Basic & Clinical Immunology. 8th Ed. Connecticut: Appleton & Lange editors; 1994. Pp.385-6.
5. Vázquez MJ, Olalde R, Juárez A, Escárcega D. Tratamiento de la crisis lúpica. Rev Alerg Mex. 1998;45(6):143-6
6. Berrón R, Espinosa FJ, Márquez MP, Sainos A, Marfil J, Selva J, *et al.* Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. Rev Alergia Mex. 2005;52(1):42-50.
7. Gupta K, Nampoory MRN, Johnny KV, Castandi J, Francis I. Intravenous immunoglobulins in lupus nephritis. Med Principles Pract. 2001;10:197-203.
8. Shere Y, Levy S. Intravenous Immunoglobulin therapy for antiphospholipid syndrome. Rheumatology. 2000;39:421-6.
9. Fye KH, Sack KE. Rheumatic Diseases. En: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Basic & Clinical Immunology. 8th Ed. Connecticut; Appleton & Lange editors; 1994. Pp. 387-411.
10. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. N Engl J Med. 1991;325:1487-98.
11. Bertirini TE. Inflammatory myopathies (polymyositis, dermatomyositis, inclusion body-myositis). Comp Ther. 1998;24:494-502.
12. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kotza-Black A *et al.* Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. J Invest Dermatol. 1996;106:1001-6.
13. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N *et al.* Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. Br J Dermatol. 1998;138:101-6.
14. Enfermedades ampollas autoinmunes. En: Magaña GM, Magaña LM. Dermatología. México DF: Edit Médica Panamericana; 2003. Pp.195-211.
15. Schiltz JR, Michel B. Production of acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum. J Invest Dermat. 1976;67:254-60.
16. Morioka S, Naito K, Ogawa H. The pathogenic role of pemphigus antibodies and proteinase in epidermal acantholysis. J Invest Dermat. 1981;76: 337-41.
17. McDobald CJ. Immunosuppressive agents for use in Dermatology. J Am Acad Dermatol. 1985;12:753-75.
18. Nieves A, Ochoa JG, Martínez VA, Madero MA. Tratamiento con dosis altas de inmunoglobulina intravenosa en un caso de pénfigo vulgar complicado. Rev Alerg Mex. 2005;52(1):39-41.
19. Ammann AJ. Phagocytic Dysfunction Diseases. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Basic & Clinical Immunology. 8th Ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1994. P. 307.
20. Viard I, Wehrli P, Bullani R. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science. 1998;282:490-3.

21. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *The J of Clin Invest.* 2004;113(5):651-7.
22. Toda M. Leung DYM, Molet S, Boguniewicz M, Taha R, Christodopoulos P, *et al.* Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy and Clin Immunol.* 2004;111:875-81.
23. Rodríguez Orozco AR, Ruiz Reyes H. Inmunomodulación por tacrolimus en Dermatitis Atópica. *Rev Alerg Méx.* 2004;51: 226-30.
24. Rodríguez Orozco AR, Ruiz Reyes H, Marín Hernández D. Inocuidad de tacrolimus y pimecrolimus tópicos en niños con Dermatitis Atópica. *Rev Alerg Méx.* 2004;52(4):171-6.
25. Gupta AK, Shear NH, Saunder DN. Efficacy of human intravenous immune globulin in pyoderma gangrenosum. *J Acad Dermatol.* 1995;32:140-2.
26. Dirschka T, Kastner U, Behrens S, Altmeyer P. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with human immunoglobulin. *J Acad Dermatol.* 1998;39:789-90.

Recibido: 2 de marzo de 2007. Aprobado: 15 de mayo de 2007.

Dr. Alain R. Rodríguez Orozco. Retorno del Colegio Militar 145. Colonia Chapultepec Sur, Morelia. Michoacán, México. CP 58260. Correo electrónico: arozco@hotmail.com

1 Doctor en Ciencias. Especialista en Alergia e Inmunología Clínica. Profesor-Investigador a Tiempo Completo. División de Estudios de Posgrado. Facultad de Medicina «Dr Ignacio Chávez». Universidad Michoacana De San Nicolás de Hidalgo (México).