

GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA

Arturo Rodríguez de la Serna

INTRODUCCIÓN

El primer uso de las gammaglobulinas con fines terapéuticos se remonta a 1890, cuando von Behring desarrolló un suero específico contra la difteria, aunque no sería sino hasta la década de los setenta cuando las modernas tecnologías permitieron el fraccionamiento del plasma y la preparación de inmunoglobulinas para poder ser administradas por vía endovenosa.

De esta manera, se han usado para tratar enfermedades como inmunodeficiencias primarias y enfermedades infecciosas graves, así como trastornos inflamatorios y autoinmunes. En estos últimos procesos, la gammaglobulina endovenosa presenta numerosas actividades biológicas, moduladoras del sistema inmune, como: efectos sobre el receptor Fc de las inmunoglobulinas, modulación del complemento, regulación de la producción de citocinas, neutralización de superantígenos, neutralización de autoanticuerpos por la red de antiidiotipos, aumento del catabolismo de las inmunoglobulinas (tabla 31.1) y, también, otros efectos biológicos producidos por otras sustancias diferentes de las gammaglobulinas que se encuentran presentes en los preparados utilizados en la práctica clínica para su infusión endovenosa. Recientemente, se ha considerado que las preparaciones de gammaglobulinas son productos heterogéneos y es difícil determinar cuál es el mecanismo exacto por el cual ejercen su acción biológica. Asimismo, la mayor experiencia clínica, derivada de un uso más frecuente, ha permitido una mejor indicación y una mayor tolerancia; actualmente, menos del 5% de los pacientes en quienes se utiliza presentan efectos indeseables.^{1,2}

USO CLÍNICO EN INMUNODEFICIENCIAS

Inmunodeficiencias primarias. El tratamiento con inmunoglobulinas para aumentar el número de anticuerpos, ante la presencia de un valor bajo de IgG, tiene poca eficacia y no está claramente indicado. La indicación formal para la utilización del tratamiento de reemplazo con IgG es la incapacidad para formar inmunoglobulinas por parte del organismo afectado.

Este defecto se observa en las enfermedades por inmunodeficiencia primaria, en las cuales no se observa o se obtienen cantidades mínimas de inmunoglobulinas de las cinco clases en el suero, como ocurre en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, en la inmunodeficiencia común variable y en la inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con hiperinmunoglobulinemia M.

Igualmente, se acepta la indicación de tratamiento con gammaglobulina para pacientes con niveles normales o casi normales de inmunoglobulinas, pero que presentan una acentuada incapacidad para producir anticuerpos después de ser tratados con inmunización, como ocurre en el síndrome de Wiskott-Aldrich y en la ataxia-telangiectasia; no obstante, existen algunos pacientes con esta incapacidad que no presentan ninguna característica de estos síndromes.

Por otro lado, algunos niños con hipogammaglobulinemia transitoria presentan respuestas normales de anticuerpos específicos después de la inmunización. En ellos, la utilización de anticuerpos exógenos puede inhibir esta respuesta de formación de anticuerpos específicos. En los niños, la utilización de gammaglobulina endovenosa debe

TABLA 31.1. MECANISMOS DE INMUNOMODULACIÓN DE LAS GAMMAGLOBULINAS POR VÍA ENDOVENOSA

- Bloqueo del receptor Fc de los macrófagos y células efectoras
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
- Inducción de receptores FcγRIIB de carácter inhibitorio
- Disminución del daño mediado por el complemento
- Atenuación de la inflamación mediada por inmunocomplejos
- Inducción de citocinas antiinflamatorias
- Inhibición de la activación de las células endoteliales
- Neutralización de toxinas bacterianas
- Linfocitos B y producción de anticuerpos
- Control de la producción de células B por la médula ósea
- Señales negativas a través del receptor Fc
- Regulación selectiva de la producción/disminución de anticuerpos
- Neutralización de anticuerpos circulantes por antiidiotipos
- Acción sobre células T
- Regulación de la producción de citocinas por las células T
- Neutralización de superantígenos T
- Acción sobre las células presentadoras de antígenos
- Modulación de la función de las células dendríticas
- Acción sobre el crecimiento celular
- Inhibición de la proliferación de los linfocitos
- Regulación de la apoptosis

reservarse cuando existen defectos graves de formación de anticuerpos y no cuando se encuentran niveles séricos inferiores a lo normal.

En los portadores de deficiencias de cualquier subclase de IgG, se describe un aumento de las infecciones de senos paranasales y pulmonares, y otras. Se ha tratado de relacionar esta susceptibilidad con alguna subclase, en particular, la IgG2, aduciendo que en ellos existía una incapacidad para generar anticuerpos contra los carbohidratos, pero se ha observado que los pacientes con déficit de IgG2 forman anticuerpos de la subclase IgG1 contra los carbohidratos. Por otro lado, los pacientes con déficit de IgG2 no presentan alteraciones de ningún tipo. Asimismo, las concentraciones consideradas normales para las subclases de IgG varían enormemente de un laboratorio a otro. Por lo tanto, como señalamos para los casos anteriores, es la incapacidad para producir anticuerpos, y no la deficiencia de una subclase de IgG, la que está asociada con un aumento de las infecciones y sería potencialmente candidata para ser tratada con gammaglobulina endovenosa.^{3,4}

Inmunodeficiencias secundarias. La falta de formación de anticuerpos o los niveles excesivamente bajos de inmunoglobulinas en suero pueden ser consecuencia de una amplia serie de enfermedades o traumatismos, no directamente relacionados con el sistema inmune.

Una inmunodeficiencia puede ocurrir en personas previamente normales quienes presentan neoplasias hematológicas o que están siendo tratadas con fármacos inmunosupresores como tratamiento de su enfermedad o como preparación para un trasplante de médula ósea. La eficacia del tratamiento con inmunoglobulina endovenosa en pacientes con leucemia linfática crónica se ha demostrado ampliamente mediante estudios controlados.

Asimismo, se sabe que su uso después del trasplante de médula ósea reduce la aparición de neumonía intersticial relacionada con citomegalovirus, sepsis y enfermedad injerto contra huésped. Los niveles plasmáticos de IgG se han encontrado anormalmente bajos en otra serie de enfermedades como: hipoproteinemias de diferentes causas, síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, quemaduras y después de plasmaféresis de repetición. En la mayoría de estos casos, la capacidad de formación de IgG es normal y es poco probable que el tratamiento con inmunoglobulina endovenosa signifique algún beneficio, salvo en el caso de que el paciente se encuentre con una infección activa.

Una situación especial se produce en el caso de pacientes infantiles con infección por VIH, quienes pueden presentar una importante incapacidad para formar anticuerpos específicos, aun cuando los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas suelen estar elevados. En algunos ensayos clínicos, el uso de inmunoglobulina endovenosa reduce la incidencia de infecciones piógenas y prolonga la supervivencia.⁵

Contraindicaciones en inmunodeficiencias

El déficit selectivo de IgA es la más frecuente de las inmunodeficiencias primarias bien caracterizadas y muchos de los pacientes que la presentan sufren de infecciones mucosas recurrentes. Algunos casos se asocian con déficit de alguna subclase de IgG y presentan defectos de formación de anticuerpos contra antígenos de carbohidratos, pero la mayoría suelen producir cantidades normales de IgG de todas las subclases.

El 40% de los pacientes con déficit de IgA, lo presentan por la formación de anticuerpos contra la misma y no por un déficit de formación primario. Estos anticuerpos estarían implicados en las reacciones de tipo anafiláctico secundarias a transfusiones que, con frecuencia, se observan en estos pacientes. Igualmente, en los que cursan con inmunodeficiencia común variable, se encuentran anticuerpos contra la IgA. Por estos motivos, el tratamiento con gammaglobulina endovenosa está contraindicado en los pacientes con déficit selectivo de IgA y se debe extremar la precaución cuando se utilice en pacientes con inmunodeficiencia común variable, especialmente en los que no se detectan niveles de IgA.^{3,6}

USO CLÍNICO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La gammaglobulina por vía endovenosa se ha utilizado en multitud de enfermedades inflamatorias generalizadas y en procesos de carácter autoinmune, en ocasiones de forma empírica con descripciones de casos clínicos y, a veces, mediante ensayos clínicos controlados^{1,2,7-9} (tabla 31.2).

Su utilización en enfermedades hematológicas y neurológicas de carácter autoinmune escapa al objetivo de este tratado, por lo que analizaremos de forma específica su uso en procesos de tipo reumático-inflamatorio.

En pacientes con artritis reumatoide, se han publicado varias series sin carácter comparativo, con resultados variables en alrededor del 60% de los pacientes tratados y una respuesta valorada en el 50% de mejoría de los parámetros medidos.¹⁰⁻¹² En la artritis reumatoide juvenil se observó una mejoría importante en las manifestaciones sistémicas y una pobre respuesta en los síntomas articulares.¹³ En pacientes con poliartritis juvenil asociada a parvovirus B19 se ha visto buena respuesta en los parámetros de laboratorio, pero poca respuesta clínica.¹⁴

En pacientes con lupus eritematoso sistémico, la gammaglobulina endovenosa se ha utilizado para tratar las manifestaciones hematológicas. Se ha descrito que uno de sus mecanismos de acción en estos pacientes, es disminuir la diferenciación de las células dendríticas inducidas por el interferón alfa presente en el suero.^{1,2,7,15-17}

Se han publicado casos aislados sobre la utilización del medicamento en pacientes con escleroderma, y sus variantes con mejoría en el compromiso cutáneo.¹⁸⁻¹⁹

Las miopatías inflamatorias, tanto la dermatomiositis como la polimiositis responden bien a la inmunoterapia. Recientemente, se han realizado ensayos clínicos controlados con inmunoglobulinas endovenosas en dermatomiositis con resultados favorables. Asimismo, se ha demostrado su utilidad para reducir las dosis de glucocorticoides en pacientes con polimiositis dependientes de los mismos.²⁰⁻²¹ También se ha descrito un beneficio similar en pacientes con síndrome de Sjögren.⁷

En algunos pacientes con vasculitis de Churg-Strauss, especialmente los que presentan compromiso cardíaco o del sistema nervioso, el tratamiento habitual con glucocorticoides, ciclofosfamida o ambos es poco efectivo; se han descrito cinco pacientes con estas complicaciones que respondieron satisfactoriamente a dosis elevadas de gammaglobulina endovenosa.²²

En otras vasculitis, especialmente las relacionadas con anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos, se han demostrado efectos beneficiosos relacionados con una disminución de los niveles de anticuerpos.

En la mayoría de estos casos parece que su mecanismo de acción sería a través de la manipulación del sistema inmune por anticuerpos antiidiotipo.

TABLA 31.2. ENFERMEDADES EN LAS CUALES SE HA USADO GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA

- Púrpura trombocitopénica idiopática*
- Trombopenias inmunes adquiridas
- Neutropenia autoinmune
- Anemia hemolítica autoinmune
- Eritroblastopenia autoinmune
- Aplasia eritrocítica asociada a parvovirus B19
- Enfermedad autoinmune por anti-factor VIII
- Enfermedad de von Willebrand adquirida
- Síndrome de Guillain-Barré*
- Polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante*
- Miastenia gravis*
- Neuropatía multifocal
- Esclerosis múltiple
- Polimiositis
- Dermatomiositis*
- Enfermedad de Kawasaki*
- Vasculitis sistémicas ANCA-positivas
- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss
- Síndrome antifosfolípido
- Artritis reumatoide
- Síndrome de Felty
- Artritis reumatoide juvenil
- Lupus eritematoso sistémico
- Escleroderma
- Síndrome de Sjögren
- Síndrome de fatiga crónica*
- Uveítis
- Oftalmopatía tiroidea
- Retinocoroidopatía de Birdshot*
- Enfermedad injerto contra huésped*
- Diabetes insulino-dependiente
- Asma dependiente de glucocorticoides
- Dermatitis atópica dependiente de glucocorticoides
- Pénfigo bulloso
- Escleromixedema
- Enfermedad de Crohn
- Abortos recurrentes espontáneos

* Existen ensayos clínicos controlados

Los anticuerpos antiidiotipo pueden actuar sobre el sistema inmune de tres formas: 1) neutralizando el anticuerpo por la formación de un dímero idiotipo-antiidiotipo; de esta forma evita la unión del anticuerpo con el antígeno y facilita su eliminación por la unión de los mismos a través de su porción Fc con las células del sistema reticuloendotelial; 2) los anticuerpos antiidiotipo se unen y regulan la unión de las células B con el antígeno por medio del bloqueo del receptor para el mismo y, de esta manera, disminuyen la producción de anticuerpos;

3) probablemente, y mucho más importante que las dos anteriores, regulan la función de las células T mediante el reconocimiento por parte de éstas de los anticuerpos antiidiotipo o del complejo idiotipo-antiidiotipo.

Se requiere una mínima concentración de estos complejos para la activación subsecuente de las linfocinas con acción inhibitoria sobre los linfocitos T.^{7,23-27}

ASPECTOS PRÁCTICOS EN EL TRATAMIENTO CON GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA

En la utilización de la gammaglobulina endovenosa como método terapéutico, se debe tener presente una serie de consideraciones que incluyen: el metabolismo, la dosificación, la forma de administración y los efectos secundarios.

Metabolismo. Mediante estudios con gammaglobulina marcada se ha demostrado que la eliminación de la IgG está relacionada con su concentración plasmática. Aproximadamente, la mitad de la dosis, inyectada por vía endovenosa, se distribuye en el compartimiento extravascular tres a cinco días después de la inyección. La vida media farmacológica de la IgG es de 18 a 23 días, en personas normales, pero estas cantidades varían según las diferentes subclases.

En pacientes con inmunodeficiencia, la vida media de la IgG es variable, pero suele aumentar alcanzando incluso una supervivencia de 70 días. Con tratamientos repetidos con gammaglobulina endovenosa, la vida media se prolonga, en parte debido al control de la infección -lo que conlleva un menor gasto-, porque existe menor cantidad de anticuerpo uniéndose al agente infeccioso.²⁸

Dosificación y forma de administración. Para el tratamiento con gammaglobulina endovenosa se recomienda utilizar inmunoglobulinas policlonales de origen humano en dosis elevadas.²⁹ Se han empleado en inmunodeficiencia humoral y, también de forma empírica, como inmunosupresor (con mecanismo de acción desconocido) en un número creciente de procesos autoinmunes. No obstante, se debe tener presente su precio elevado.

Aunque algunas presentaciones farmacéuticas pueden diluirse en suero glucosado al 5% (confirmar en el prospecto adjunto), es importante no diluirla. En general esta indicada en el tratamiento de inmunodeficiencias primarias y secundarias: púrpura trombocitopénica idiopática, hipogammaglobulinemia asociada con leucemia linfocítica crónica de células β , enfermedad de Kawasaki, profilaxis de infecciones y de la enfermedad injerto contra huésped después del trasplante de médula ósea. También se ha empleado, experimentalmente, en infecciones en prematuros y en pacientes con infección

por VIH, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, polimiositis corticorresistente y miastenia gravis.

La posología recomendada es: inyección endovenosa, con una velocidad inicial de infusión de 0,5 ml/kg por hora, con incremento gradual hasta un máximo de 4 ml/kg por hora. En las inmunodeficiencias primarias, se recomienda: 100-400 mg/kg cada 4 semanas o con mayor frecuencia según la clínica.

En la púrpura trombocitopénica idiopática aguda: una dosis de 0,8 g/kg el primer día y repetir el tercer día si es necesario. Otra posible alternativa es: 0,4 g/kg por día, de dos a cinco días. Este tratamiento puede repetirse cada 3-6 semanas en caso de recidiva de la enfermedad o si se trata de una púrpura trombocitopénica idiopática crónica.

En la hipogammaglobulinemia asociada a leucemia linfocítica crónica de células β , la dosis recomendada es de 400 mg/kg cada tres o cuatro semanas.

La enfermedad de Kawasaki se trata habitualmente con dosis de 2 g/kg en una sola dosis, en infusión durante 10 horas, o, en su lugar, una dosis de 400 mg/kg por día durante cuatro días.

En el síndrome de Guillain-Barré, se utilizan 400 mg/kg por día durante cinco días, 1 g/kg por día durante dos días o, también, 2 g/kg en una dosis única.

En los pacientes con trasplante de médula ósea, se usan 500 mg/kg durante los días 2-7 antes del trasplante y en el día 6 después del trasplante. Después, si se necesita, se recomiendan 500 mg/kg por semana durante 9 meses.

La polimiositis resistente a los glucocorticoides se ha tratado con dosis variables y, como no existe una pauta única establecida, la más utilizada es: 1 g/kg por día durante dos días, dosis que se repite cada tres a seis semanas según la respuesta; generalmente, se utiliza asociada con glucocorticoides u otro inmunosupresor.

En la infección pediátrica por VIH, se utilizan 400 mg/kg en una dosis cada 4 semanas. En la trombocitopenia asociada a VIH, se dan dosis de 500-1.000 mg/kg por día durante tres a cinco días.

Como medidas adicionales de precaución se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas y diluidas, con una velocidad de infusión lenta e ir aumentando en forma gradual. Hay que extremar las precauciones en pacientes con trombocitopenia y también en mujeres embarazadas. Si existen antecedentes o factores de riesgo de trombosis, la infusión debe mantenerse lenta durante todo el tratamiento y no hay que superar una concentración final de Ig superior al 5%.

El tratamiento con inmunoglobulina endovenosa está formalmente contraindicado en pacientes con historia previa de sensibilidad grave a las inmunoglobulinas hu-

manas o en individuos con déficit selectivo de IgA que tienen anticuerpos contra la IgA.

Las diferentes presentaciones farmacéuticas son en viales de: 2,5; 5 y 10 g, y también de 500 mg.

Reacciones adversas. De carácter no anafiláctico. Las reacciones de tipo no anafiláctico son las más frecuentes; las más importantes son: dolor abdominal, náuseas y vómito durante la primera media hora de infusión. Raramente, se observa disnea, hipotensión u otros cambios en los signos vitales. Después de finalizada la infusión, se puede presentar fiebre, escalofríos, cefalea, mialgia y sensación de fatiga, que pueden persistir durante varias horas. Muchas de estas molestias se evitan haciendo más lenta la infusión o con la administración preventiva de ácido acetil salicílico. Si las reacciones son de carácter importante se requiere la premedicación con glucocorticoides. Su causa probable es la unión de los anticuerpos con antígenos de agentes bacterianos del paciente y, en general, desaparecen después del tratamiento de la infección con antibióticos o que las infusiones repetidas logren controlarlas.³

De carácter anafiláctico. En general, este tipo de reacciones son raras. La mayoría se presentan en pacientes con déficit selectivo de IgA o con inmunodeficiencia común variable, quienes tienen anticuerpos contra la IgA por tratamientos previos.

Los síntomas son los clásicos de las reacciones mediadas por IgE de tipo anafiláctico: rubor facial, sudoración, disnea, cianosis, ansiedad, náuseas, vómito, hipotensión, malestar general inespecífico y disminución de la conciencia. Ocasionalmente se presenta una reacción tipo anafiláctico con infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria o cefalea grave, que pueden ocasionar la muerte del paciente. El momento de aparición es variable; puede ocurrir inmediatamente después de la infusión o minutos u horas después del procedimiento. En algunos casos estudiados, se han encontrado títulos elevados de IgE e IgG contra IgA, en el momento de la reacción, incluso con niveles séricos previos de ambas muy disminuidos. El tratamiento debe ser inmediato con la interrupción de la infusión y la administración de epinefrina, oxígeno, antihistamínicos y glucocorticoides intravenosos.^{3,5,6,7}

Transmisión de agentes infecciosos. La transmisión de agentes virales, principalmente de la hepatitis B, se ha descrito esporádicamente. No se han informado casos de transmisión de VIH. La hepatitis C es la más común, y si bien ocurrió en los inicios de su utilización, en la actualidad es una posibilidad remota, debido a los nuevos métodos de inactivación viral con que son tratados los preparados comerciales de gammaglobulinas.^{3,7}

CONCLUSIONES

Se han registrado progresos significativos en el conocimiento de los mecanismos por los cuales el tratamiento con gammaglobulina endovenosa actúa en las diferentes enfermedades autoinmunes. Aunque su principal indicación siguen siendo las inmunodeficiencias, tanto primarias como secundarias, también se han precisado con pulcritud sus indicaciones y contraindicaciones. Su uso en la prevención de las complicaciones infecciosas, en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, ha supuesto un avance considerable.

Su mecanismo de acción es complejo e involucra la modulación de la expresión de los receptores Fc, interfiere con la activación del complemento y de la red de citocinas, regula la formación de anticuerpos antiidiotipo, del crecimiento celular y la diferenciación de los linfocitos T y B, e induce apoptosis.³⁰ En realidad, su efecto terapéutico se asemeja a la capacidad natural de los anticuerpos para mantener la homeostasis en el sistema inmune.

En los últimos veinte años, ha sido el tratamiento preferido para el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía crónica desmielinizante y el síndrome de Kawasaki.

Aunque se usa frecuentemente para tratar enfermedades inflamatorias autoinmunes, su evidencia científica está insuficientemente documentada, por lo que se justifica y se requiere la realización de ensayos clínicos controlados.

La utilización de nuevos preparados de inmunoglobulinas, para uso endovenoso, presenta posibilidades terapéuticas mayores y menor frecuencia y gravedad de efectos indeseables.³¹

Referencias

1. Emmi L, Chiarini F. The role of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune and inflammatory disorders. *Neurol Sci* 2002;23(Suppl 1):S1-8.
2. Bayry J, Misra N, Latir V, Prost F, Delignat S, Lacroix S, Kazatchkine M, Kaveri S. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory disease. *Transfusion Clin Biol* 2003;10:165-9.
3. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991;325:110-7.
4. Aghamohammadi A, Moin M, Farhoudi A, Rezaei N, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlou M, Nabavi M, Shahrokhi A. Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *Immunol Med Microbiol* 2004;40:113-8.
5. Berkman SA, Lee ML, Gale RP. Clinical use of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* 1990;112:278-92.
6. Burks A, Sampson H, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma-globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia: detection of IgE antibodies to IgA. *New Engl J Med* 1986;314:560-4.
7. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *New Engl J Med* 1992;326:107-16.
8. Imbach P. Immunotherapy with intravenous immunoglobulins. London: Academic Press; 1991.
9. Rutter A, Luger TA. Intravenous immunoglobulin: an emerging treatment for immune-mediated skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:713-19.
10. Sany J, Clot J, Bonneau M, Andary M. Immunomodulating effects of human placenta-eluted gamma globulin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1982;25:17-24.
11. Combe B, Corso B, Clot J, Bonneau M, Sany J. Human placenta-eluted gammaglobulin in immunomodulating treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1985;78:920-8.
12. Tumiati B, Bellelli A, Veneziani M. Use of high-dose intravenous immunoglobulin in rheumatoid arthritis: a pilot study of 7 patients. En: Imbach P, editor. Immunotherapy with intravenous immunoglobulins. London: Academic Press; 1991. p.458-9.
13. Silverman ED, Laxer RM, Greenwald M. Intravenous gamma globulin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1015-22.
14. Lehmann H, Plentz A, Landerberg P, Muller-Godeffroy E, Modrow S. Intravenous immunoglobulin treatment of four patients with juvenile polyarticular arthritis associated with persistent parvovirus B19 infection and antiphospholipid antibodies. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R1-6.
15. Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus* 2003;12:935-42.
16. Louzir B, Ben Abdelhafidh N, Bahri M, M'Sadek F, Ksontini I, Boussema E, Othmani S. Association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. A new case report. *Tunis Med* 2003;81:963-6.
17. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Delignat S, Mouthon L, Weill B, Kazatchkine M, Kaveri S. Intravenous immunoglobulin abrogates dendritic cell differentiation induced by interferon-alpha present in serum from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:3497-502.
18. Levy Y, Amital H, Langevitz P, Naci F, Righi A, Conforti L, Generi P, Matucci M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50:1005-7.
19. Kulczycki A, Nelson M, Eisen A, Heffernan M. Scleromyxoedema: treatment of cutaneous and systemic manifestation with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2003;149:1276-81.
20. Grogan PM, Katz JS. Inflammatory myopathies. *Curr Treat Options Neurol* 2004;6:155-61.
21. Basta M, Dalakas M. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complements fragments. *J Clin Invest* 1994;94:1729-35.
22. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, Himeno H, Ishibashi A, Suzuki K, Akiyama K. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose of intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:80-7.
23. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin for autoimmune disorders. *J Clin Immunol* 1990;10:81-9.
24. Kazathkine M, Kaveri S. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *New Engl J Med* 2001;345:745-55.
25. Samuelsson A, Towers T, Ravetch J. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001;291:484-6.
26. Daëron M. Fc receptor biology. *Ann Rev Immunol* 1997;15:203-34.
27. Jayne DR, Esnault V, Lockwood C. ANCA anti-idiotypic antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. *J Autoimmunity* 1993;6:207-19.
28. Yu Z, Lennon V. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *New Eng J Med* 1999;340:227-8.
29. Villa LF. *Medimecum: guía de terapia farmacológica*. Barcelona: Adis International; 2004.
30. Prasad N, Papoff G, Zeuner A, Bonnin E, Kazathkine M, Ruberti G. Therapeutic preparations of normal polyspecific immunoglobulin G (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol* 1998;161:3781-90.
31. Bussel JB, Eldor A, Kelton JG, Varon D, Brenner B, Gillis S, Angiolillo A, Kulkarni R, Abshire TC, Kelleher J; IGIV-C in ITP Study Group. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanism of action, and impact on quality of life. *Thromb Haemost* 2004;91:771-8.

Lecturas recomendadas

Las lecturas recomendadas son agrupadas de acuerdo a la evaluación de los autores en:

* Artículos considerados por los autores como de especial interés.

** Artículos considerados por los autores como excelentes revisiones del tema.

1. **Bayry J, Misra N, Latir V, Prost F, Delignat S, Lacroix S, Kazatchkine M, Kaveri S. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory disease. *Transfusion Clin Biol* 2003;10:165-9.
2. *Buckley RH, Schiff RI. The use of

- intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991;325:110-7.
3. **Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *New Engl J Med* 1992;326:107-16.
 4. **Imbach P. Immunotherapy with intravenous immunoglobulins. London: Academic Press; 1991.
 5. *Rutter A, Luger TA. Intravenous immunoglobulin: an emerging treatment for immune-mediated skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:713-19.
 6. *Kazathkine M, Kaveri S. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *New Engl J Med* 2001;345:745-55.