

Artículo de revisión

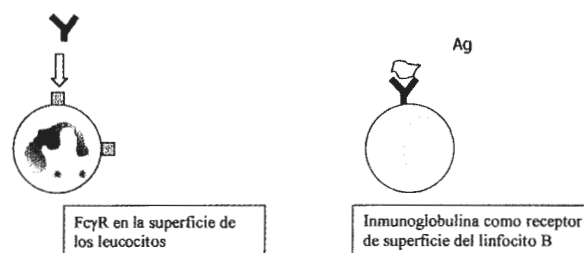
Gammaglobulina

Dr. Renato Berrón Pérez,* Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada,** Dr. Oscar Zavaleta Martínez***

Introducción

Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glucoproteínas presentes en el plasma y los tejidos¹⁻³. Actúan como receptores de antígeno sobre el linfocito B (figura 1). Son producidas por células plasmáticas que se originan de los linfocitos B. Existen 5 clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. La IgG tiene dos sitios que se combinan con el antígeno y está constituida por dos cadenas pesadas γ y dos ligeras κ o λ que se unen por enlaces disulfuro. La porción Fc (fracción cristalizable) de la IgG se une a receptores específicos localizados sobre la superficie de linfocitos, macrófagos, células NK, y algunos granulocitos (FcR) (figura 1). La IgG activa al complemento y opsoniza bacterias, ayudando a su fagocitosis; su síntesis es de 35 mg/kg/día. El metabolismo de la IgG es regulado por su nivel sérico. El catabolismo eleva el nivel de IgG; al contrario, en los pacientes con hipogammaglobulinemia la vida media de la IgG es prolongada⁴⁻⁶.

La IgG comprende 4 subclases: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 que constituyen cerca del 70%, 15%, 10%, y 5% del total de la proteína de IgG, respectivamente. Las diferencias biológicas de estas subclases se deben a cambios menores en la estructura de las cadenas pesadas. La IgG1 es activa contra bacterias cubiertas con proteínas, y la IgG2 es específica para bacterias con cubierta de lipopolisacárido, aunque pueden ocurrir sobreposiciones de estas funciones. La IgG3 es eficaz en la activación del complemento. El papel de la IgG4 es aún incierto¹⁻³.



Características de la IgG que la hacen ideal para fines terapéuticos

Constituye más del 90% de la fracción gamma de las proteínas del suero; comprende cerca del 15% de las proteínas del suero, con una vida media de 20 a 30 días. Se difunde muy bien a los tejidos, y la mayor actividad de anticuerpo (Ab) del suero radica en la IgG. Tiene actividad antibacteriana, antiviral, antitóxica y antiprotozoaria. Los receptores para la fracción Fc- γ se encuentran en múltiples células involucradas en la respuesta inmune y es la única que cruza la placenta⁷.

Gammaglobulina intravenosa (IVIG) humana

Es una fracción del plasma preparada por el método de separación de proteínas de Cohn; está constituida en su mayor parte por IgG pura que representa la mayor inmunoglobulina en un campo electromagnético con predilección γ , de ahí su nombre. Cuando la preparación es adecuada para uso intravenoso se denomina gammaglobulina endovenosa (IVIG)⁷⁻⁹.

Preparación

La IVIG se prepara por fraccionamiento con alcohol, del suero humano de un banco de una gran cantidad

* Jefe Servicio Inmunología Clínica.

** Adscrito Servicio Inmunología Clínica.

*** Residente 5to año Alergia e Inmunología Clínica. Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.

Recibido: junio, 2002. Aceptado: agosto, 2002.

de donadores ¹⁰. Este fraccionamiento de Cohn elimina muchas otras proteínas séricas y virus de la hepatitis. La IgG constituye el 90-99% del suero fraccionado, pero contiene trazas de IgA, IgM, IgD e IgE terapéuticamente insignificantes debido a su baja concentración y vida media corta ⁷. Las preparaciones comerciales son derivadas de un banco de 3,000-60,000 donadores, por lo que contienen un amplio espectro de anticuerpos. Cada lote debe contener niveles adecuados de anticuerpos contra polio, sarampión, hepatitis B y difteria. ^{9,10}.

Requerimientos de la OMS para la producción de IVIG

La buena calidad de un preparado de IVIG para uso en humanos se garantiza por procesos de selección de donadores que permiten una excelente bioseguridad y una alta diversidad en las moléculas de IgG, que cubren el mayor margen posible de las acciones fisiológicas de la IgG: efectos antiinfecciosos, regulación inmunológica, red idiotípica, etc. Los principios fundamentales para la producción de la IVIG son:

- El plasma de voluntarios sanos debe ser colectado de un mínimo de 1000 donadores, idealmente 5000-10,000 (se ha colectado hasta de 100,000), para asegurar la alta concentración y adecuada diversidad de Abs contra agentes infecciosos y toxinas ⁸.
- El producto debe estar libre de actividad de precalicreína, kininas, plasmina, agregados de proteínas y preservativos.
- Debe contener al menos 90% de IgG intacta, con buena actividad biológica.
- Debe contener un rango normal de subclases de IgG
- Debe tener un amplio espectro de Abs, principalmente contra tétanos y sarampión
- Debe cumplir las siguientes condiciones de bioseguridad: provenir de donantes sanos voluntarios; el plasma debe ser tamizado para alanin-aminotransferasas, antígenos (Ags) de la hepatitis B, Abs contra el virus de la hepatitis C, Ags y Abs para el HIV, y VDRL ⁸.
- El procesamiento debe incluir técnicas de inactivación viral como fraccionamiento de Cohn, tratamiento con derivados del ácido propiónico como la β -propiolactona que disminuyen la carga del HIV y hepatitis B, pH bajo (alrededor de 4) y tratamiento enzimático (con pepsina), pasteurización y el uso de detergentes solventes que

inactivan virus con envoltura lipídica como el virus de la hepatitis C. ⁸

Componentes de la IVIG

Contiene moléculas de IgG intacta con una distribución de subclases de IgG que corresponden a las del suero normal. Muchas preparaciones contienen trazas de IgA, que puede sensibilizar a individuos con deficiencia selectiva de IgA durante el tratamiento a largo plazo ¹⁰. También contiene trazas de CD4, CD8 solubles, moléculas de HLA además de ciertas citocinas. Se asume que contiene la región variable (la cual se une al antígeno) de Abs en el suero normal. El gran número de donadores en el lote incrementa el número de anticuerpos individuales activos en la preparación con el riesgo de dilución de alguna actividad que rara vez es útil ¹⁰⁻¹².

Autoanticuerpos

Hay evidencias recientes que indican que los autoantígenos estimulan los linfocitos-B autoreactivos para crecer y producir auto-Abs naturales (isotipo IgG, IgM e IgA). El repertorio de auto-Abs es invariable desde la infancia temprana hasta la vida adulta. Muchos de los auto-Abs son de clase IgG, lo que implica que las células T autoreactivas contribuyen al repertorio de células B auto-reactivas en condiciones fisiológicas ¹⁰.

Los auto-Abs son polireactivos más que los Abs, ya que pueden unirse a diferentes Ags. Los Auto-Abs también pueden reconocer y ser reconocidos por otros auto-Abs en la misma persona. A pesar de la gran cantidad de auto-Abs en la gammaglobulina, una fracción considerable de IgG consiste en Abs capaces de interactuar con idiotipos (constituyentes definidos serológicamente de la región variable) de otros anticuerpos en la preparación para formar dímeros con idiotipos complementarios. Obviamente, el contenido en tales dímeros en el lote de inmunoglobulinas aumenta con el número de donadores en el lote ¹⁰.

Los auto-Abs pueden unirse a patógenos y pueden tener un papel en la defensa contra la infección. Ayudan a eliminar moléculas senescentes alteradas, células y tumores. Su capacidad para inducir la remielinización puede ser útil para obtener el efecto de la gammaglobulina en la esclerosis múltiple. De particular relevancia para el conocimiento de que la inmunoglobulina afecta las enfermedades mediadas por Abs, es la capacidad de los auto-Abs para inhibir el crecimiento de clones de células B auto-reactivas. ¹⁰

Dosis de IgIV

Las dosis de reemplazo en inmunodeficiencias primarias (IDP) son de 200 a 600mg/kg/cada tres ó cuatro semanas^{5,9}, y las dosis inmunomoduladoras son hasta de 2 g/kg en la enfermedad de Kawasaki. El objetivo es mantener niveles de IgG iguales o mayores de 500mg/dL. Se debe individualizar la dosis que mantenga libre de infecciones al paciente; se debe aumentar la dosis o disminuir el intervalo de aplicación de acuerdo a la respuesta. Durante el embarazo también se debe ajustar la dosis⁹.

Método de administración

La primera infusión de IVIG debe administrarse cuidadosa y lentamente para evitar reacciones adversas. La infusión se inicia a razón de 0.01 mL/kg/min y se incrementa 0.01 mL/kg por minuto cada 30 minutos, hasta una infusión máxima de 0.06 mL/kg/minuto. Los signos vitales se vigilan cada 15 minutos los primeros 30 minutos; cada 30 minutos la próxima hora, y posteriormente cada hora hasta terminar la infusión.^{6,9}

Se debe disponer de epinefrina, difenhidramina y metilprednisolona para aplicar en caso de reacciones sistémicas. Se ha sugerido que la IVIG puede ser infundida tan rápidamente como se tolere; en tal forma se establece el flujo máximo que tolera cada paciente. Las infusiones subsecuentes se pueden hacer de esta última forma. Los pacientes con infección activa y quienes presentan respuesta inflamatoria sistémica están más predispuestos a presentar reacciones adversas, en cuyo caso se recomienda una infusión lenta. La administración de la IVIG es relativamente segura, y muchos pacientes la reciben en base a programas de atención en su hogar, lo que disminuye los costos de hospitalización⁵.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas a la IVIG ocurren en menos del 5% de los pacientes; incluyen cefalea, escalofríos, náusea, fatiga, mialgias, artralgias, dolor dorsal, e incremento de la presión sanguínea en individuos con riesgo de hipertensión¹⁰. Los pacientes con deficiencia primaria de inmunoglobulinas que nunca han recibido la IVIG tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos que quienes la han recibido regularmente. Las reacciones leves a la IVIG ocurren dentro de los primeros 30 minutos de iniciada la infusión; pueden atenuarse al reducir la velocidad de administración o con la suspensión temporal de la infusión.

Puede ocurrir meningitis aséptica dentro de las primeras 48-72 h de iniciada la infusión, especialmente cuando se administra en rápidas y abundantes infusiones¹⁰. Los síntomas se resuelven espontáneamente; pueden ser prevenidos con antiinflamatorios no esteroideos. Este síndrome habitualmente no reincide con la nueva administración de la misma IVIG y puede no ocurrir con IVIG de otra manufactura. Son muy raras las reacciones anafilácticas. La anafilaxis asociada con sensibilización a la IgA en pacientes con deficiencia selectiva de IgA se debe al desarrollo de IgE anti-IgA y puede preverse empleando IVIG libre de IgA¹⁰.

Los ancianos y los pacientes diabéticos o con lesión de la función renal tienen riesgo de sufrir falla renal aguda, que por lo general se limita a incremento transitorio en los niveles de creatinina en el curso de dos a cinco días después de la infusión de IVIG. Este problema se debe a daño tubular causado por la sacarosa presente en la preparación (nefrosis osmótica).

Las técnicas rigurosas de manufactura y de búsqueda de microorganismos evitan la transmisión de agentes infecciosos gracias a la regulación de las autoridades correspondientes¹³. No hay informes de transmisión del HIV hasta la fecha. Sin embargo, se han descrito casos de transmisión de hepatitis C a mediados de los años 90. No hay evidencia de la transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En caso de reacción severa se debe administrar difenhidramina a 1mg/kg/dosis; en caso necesario, hidrocortisona y en subsecuentes aplicaciones se premedicará con un antihistamínico y un esteroide^{13,14}.

Tipos de preparación de gammaglobulina

A pesar de que las dos presentaciones de gammaglobulina se obtienen por el mismo procedimiento de separación, la IVIG difiere de la gammaglobulina intramuscular en diferentes aspectos. Durante la separación de las proteínas plasmáticas algunas moléculas de IgG forman agregados o complejos que tienen la capacidad de activar el complemento aun sin reaccionar con el antígeno. Este mecanismo origina reacciones anafilactoides inmediatas después de la infusión venosa⁸. Después del fraccionamiento de Cohn, en la preparación de la IVIG se utilizan varios métodos para eliminar complejos de IgG. La reagregación de la IgG se previene con un pH ácido, trazas de pepsina y estabilizadores (sacarosa, maltosa, albúmina, glicina etc.). Las preparaciones para uso IV e IM también difieren en la concentración de las presentaciones comerciales, y en el volumen y en la dosis

Cuadro 1.

Características	IVIG	Gammaglobulina IM
Agregados de IgG	No	Sí
Activación intravascular del complemento	No	Sí
Concentraciones	Variables (2.5, 3, 5, 10%)	16.5%
Dosis suministrable	hasta 2000 mg/kg	100mg/kg. Restringida por dolor
Nivel de IgG sérica	Se eleva inmediatamente	Se incrementa lentamente
Vías de administración	IV, intratecal, oral	IM, subcutánea

que pueden suministrarse con seguridad y mínimo dolor.^{8,9} (cuadro 1).

En estas dos formas de gammaglobulina la porción Fc de la IgG está intacta; puede activar el complemento y reaccionar con los receptores Fc gamma de las células fagocíticas después de la interacción con la porción Fab con el Ag.

La IVIG también se ha administrado por vía oral en pacientes con inmunodeficiencias primarias, postoperados de trasplante de médula ósea, en gastroenteritis crónica, en infecciones por rotavirus, *Cryptosporidium*, y para disminuir la eliminación intestinal de poliovirus^{2,9}.

Biodistribución. Después de la administración de la IVIG ocurren cambios importantes en la concentración de IgG sérica en el paciente: la máxima concentración se alcanza rápidamente en las primeras 24 h; posteriormente la IgG empieza a equilibrarse con el espacio extravascular en un proceso de dos fases:

Fase α : En los primeros tres a cinco días postinfusión, el máximo alcanzado inicialmente desciende entre 30 y 50%, debido a la distribución extravascular de la IgG y a la destrucción de la IgG dañada o que forma agregados. Esta rápida disminución inicial no se nota cuando la concentración preinfusión de IgG es normal.

Fase β : De cinco a 30 días; ocurre una disminución gradual de la IgG sérica debido al catabolismo normal que sufre esta inmunoglobulina en el organismo. La duración e intensidad de la fase β es una característica propia de cada individuo, que debe ser analizada en cada paciente para buscar el intervalo óptimo de aplicación. Además de la cantidad de gammaglobulina suministrada en la infusión, el nivel sérico de la IgG antes de la aplicación es el otro factor que influye en el grado de cambio en la concentración de IgG en los 15 min posteriores a la infusión. Si la concentración preinfusión es baja, toda la IgG aplicada se distribuirá inicialmente sólo en el espacio intravascular y habrá un incremento significa-

tivo en la concentración postinfusión. En este caso si se suministran 100 mg de IgG/kg, el incremento será mayor de 100 mg/dL (entre 130-180 mg/dL por cada 100 mg IgG/kg infundidos).

Si la concentración preinfusión de IgG no es muy baja o es normal, el incremento será menor debido a una distribución mucho mayor y más rápida al espacio extravascular. Esto es importante porque muestra que al incrementar sólo la dosis de IVIG no se incrementa proporcionalmente la concentración de IgG sérica. Si se necesita incrementar la concentración total de IgG, las infusiones a intervalos cortos son más eficaces que las dosis altas administradas a intervalos largos. Por lo anterior, debido a que las dosis altas producen menores incrementos y acortan la vida media al estimular el catabolismo, no se recomienda elevar la dosis en pacientes cuyos niveles de IgG séricos a los 30 días no sean óptimos, sino que se deben acortar los intervalos de aplicación hasta obtener el nivel sérico deseado (500 mg/dL obtenido un día previo en pacientes con IDP). Para la gammaglobulina IM, la curva de concentración sérica en los primeros tres a seis días es muy distinta, ya que la máxima concentración se alcanza después que la IgG es absorbida al espacio vascular desde el sitio extravascular de inyección.^{8,9}

En condiciones normales, la vida media de la IgG después del equilibrio inicial con el espacio extracelular es aproximadamente de 20 a 30 días para las dos formas de gammaglobulina, la IV y la IM. Esto explica que la terapia de reemplazo con IVIG pueda espaciarse cada tres a cuatro semanas, y también la persistencia prolongada de la IgG materna en los lactantes transportada a través de la placenta. Sin embargo, existen factores que pueden disminuir la vida media de la IgG cuando se acelera el catabolismo, como en las infecciones, las pérdidas de proteínas por el riñón y por el intestino y en el embarazo.

Mecanismos de acción

Los principales son:

- a) Actividad antígeno específica. Se calcula que la IVIG posee anticuerpos con 10 millones de especificidades diferentes, que cumplen funciones de opsonización, neutralización y activación del complemento.
- b) Actividad inmunomoduladora, a través de una acción sobre los receptores Fc, la inflamación, las células B; sobre otros anticuerpos, células T y crecimiento celular¹⁶⁻¹⁹.

Estas acciones se describen en detalle:

1. Receptor FcRn. Se piensa que la aceleración del catabolismo de la IgG es la explicación unificadora para la acción benéfica de altas dosis de IVIG en enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos. Es un proceso que podría eliminar moléculas individuales de IgG en proporción directa a su concentración relativa en el plasma. La IgG que es seleccionada por células del plasma se une a un receptor protector en vesículas endocíticas y subsecuentemente regresa intacta a la circulación. La IgG se une a este receptor protector (FcRn) en condiciones ácidas del endosoma. Sin este mecanismo protector, la IgG podría pasar al lisosoma y ser degradada¹⁸. Varios estudios han demostrado que el FcRn es un receptor protector que evita el catabolismo de la IgG. En estados de hipergammaglobulinemia, este receptor se encuentra presumiblemente saturado, lo que permite que la degradación de la IgG ocurra en proporción a su concentración total en el plasma. El receptor FcRn se encuentra en muchos tejidos del adulto: piel, músculo y epitelio intestinal. Este elevado nivel de expresión en células del endotelio vascular sugiere que estas células son un sitio importante de catabolismo de la IgG.^{18,19}
2. En las inmunodeficiencias primarias y deficiencias funcionales de anticuerpos, la IVIG actúa como terapia de reemplazo²⁰⁻²⁵.
3. Bloqueo transitorio del sistema reticuloendotelial de los receptores Fcγ en los macrófagos. Específicamente, en la PTI evita la remoción de plaquetas; sin embargo, este mecanismo no explica su efecto a largo plazo⁴.
4. Interacción idiotipo-antiidiotipo. Es un mecanismo que se ha postulado para explicar la utilidad de la IVIG en las vasculitis sistémicas al inhibir la acción inflamatoria de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA): se neutralizan los autoanticuerpos al unirse a su región variable, formando dímeros que facilitan su depuración (solubilización de complejos inmunes). La gammaglobulina endovenosa contiene un número de auto-Abs naturales contra moléculas solubles y asociadas a membranas involucradas en la regulación inmune. Las interacciones entre estos auto-Abs naturales y su molécula blanco son relevantes en el efecto directo inmunomodulador de la IVIG. Por ejemplo, debido a que la IVIG puede interactuar con idiotipos de auto-Abs, puede neutralizar auto-Abs en ciertas enfermedades autoinmunes mediadas por Abs y regular anticuerpos por las células B que expresan el idiotipo relevante. Los anticuerpos contra la región variable del receptor de la célula T también existen en la IVIG y pueden regular la función de las células T en problemas auto-inmunes^{10,26-29}.
5. Regulación a la baja de receptores Fcγ y cambios en la afinidad de receptor^{10,30}.
6. Inducción de linfocitos T CD8 supresores³¹.
7. Interacción con toxinas o agentes infecciosos. En el síndrome de Kawasaki neutraliza las exotoxinas bacterianas que actúan como superantígenos.
8. Inhibición de linfocitos B a través de una señal al ligarse simultáneamente al receptor del linfocito B y al receptor Fcγ PII, que conduce al bloqueo de la producción de inmunoglobulinas.
9. Modulación de la producción de citocinas. Destacan la IL-1, IL-6 y el TNF. La IVIG contiene anticuerpos contra muchas citocinas. La relevancia terapéutica y fisiológica de estos anticuerpos no se conoce con claridad. Pueden neutralizar muchas citocinas o aumentar la vida media de otras. Los anticuerpos contra el GM-CSF, INF-α e IL-6 tienen actividad biológica *in vivo*³²⁻³⁶.
10. Inhibe la captación de complemento y evita el daño tisular. Un ejemplo de ello se ve en la dermatomiositis: la activación del complemento a través del complejo de ataque de membrana (MAC) en capilares del músculo esquelético, destruye las células endoteliales y causa microinfartos e isquemia. La biopsia muscular de pacientes tratados con IVIG muestra la desaparición de C3b y MAC a nivel capilar. Inhibe o interfiere con la captación de fragmentos C3b y C4b, lo que bloquea su incorporación para formar la C5 convertasa³⁷⁻⁴⁰.
11. Modulación de linfocitos T a través de otros factores no IgG. Ejemplo de esto son los otros isotipos, además de productos de membrana solubilizados (CD4, CD8 o HLA) que interferirían con la comunicación entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno.

Estos factores “contaminantes” también explicarían la razón por la que se requieren grandes dosis ^{7,41}.

12. La IVIG también contiene Abs agonistas y bloqueadores del Fas (CD95). El receptor del Fas ligado, transduce señales apoptóticas dentro de las células; tales Abs pueden inducir apoptosis de las células T y B in vitro. La necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) es una reacción severa a medicamentos en la cual los queratinocitos mueren y grandes secciones de la epidermis se separan de la dermis. La IVIG contiene Abs antagonistas contra el Fas en los queratinocitos lo que explica su efecto terapéutico en esta entidad; en este caso, como efecto antiapoptótico de las células epidérmicas ^{42,43}.

Cada mecanismo de acción puede participar en mayor o menor grado en el efecto benéfico de la IVIG en diferentes enfermedades. Algunos mecanismos dependen de la interacción entre la porción Fc de la IVIG infundida y receptores Fc gamma sobre las células diana. Otros dependen de la región variable de los anticuerpos en preparación. La distinción de los mecanismos dependientes de la región Fc y la región variable es artificial debido a que varios efectos de las inmunoglobulinas son amplificadas o se hacen posibles por el enlace de Fc a las células blanco por medio de la región variable. ^{10,14-16}.

En resumen, la IVIG es un medicamento inmunomodulador que actúa como “buffer” o amortiguador inmunológico, es decir, equilibra cualquier actividad inmunológica elevada o disminuida. Los mecanismos de acción son complejos y están con relación a la experiencia inmunológica de los miles de donadores de la cual está constituida la IVIG.

Indicaciones para la IVIG

Se pueden dividir en absolutas, relativas y pendientes. De acuerdo a la literatura internacional, son:

1. *Absolutas*. Entidades donde no hay otra opción de tratamiento.
 - Inmunodeficiencias primarias (IDP) humorales ^{44-48,67}
 - Enfermedad de Kawasaki ^{49-53,67}
 - Leucemia linfocítica crónica ^{6,10}
 - Postransplante de médula ósea ^{6,10}
2. *Relativas*. Enfermedades en las cuales hay otras opciones de tratamiento.
 - Púrpura trombocitopénica idiopática ^{4,6,67}
 - Síndrome de Guillain Barré ^{54,55}

- HIV en niños ^{6,10}
- Polirradiculoneuropatía degenerativa ^{6,10}

3. *Pendientes*. Incluyen numerosas entidades en las que la gammaglobulina endovenosa es una opción terapéutica interesante y eficaz, pero para las cuales aún no hay estudios definitivos ⁵⁶⁻⁶⁶:

- Hematológicas: Anemia hemolítica autoinmune; síndrome hemofagocítico.
- Miastenia gravis, convulsiones intratables, miopatías inflamatorias (dermatomiositis).
- Inmunodeficiencias secundarias, cirugías, quemaduras.
- Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vasculitis.
- Urticaria, asma, dermatitis atópica.

La gammaglobulina endovenosa es un medicamento seguro con indicaciones precisas, cuya limitante principal es su costo elevado. Es necesario realizar más estudios para comprobar su eficacia en múltiples patologías en las cuales se vislumbra como un tratamiento prometedor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología Celular y Molecular, 3ª edición, Madrid, McGraw-Hill/Interamericana, 1999;pp39-70.
2. Frazer JK, Capra JD. Inmunoglobulins: Structure and Function. In Paul W, Fundamental Immunology, 4th edition, New York, Lippincott-Raven, 1999;pp37-74.
3. Janeway CA, Travers P, Walport M. Immunobiology, the Immune System in Health and Disease, 4th Ed. Elsevier Science LTD307-362.
4. Imbach P, d'Apuzzo V, Baumgartner C. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981;1:1228-30.
5. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. Ped Clin North Am 2000;47: 1355-70.
6. Ramesh S, Schwartz SA. Therapeutic uses of intravenous immunoglobulin (IVIG) in children. Pediatr Rev 1995;16:403-10.
7. Ballou M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases. N Engl J Med 1997;100:151-7.
8. Sorensen RU, Montoya CJ. Generalidades y farmacología de la gammaglobulina humana endovenosa. Boletín LAGID Review 2001
9. Rich R. Clinical Immunology. Principles and Practice, England, Mosby 1996;pp1865-903
10. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med 2001;345:747-55.

11. Blasczyk R, Westhoff U, Wilde HG. Soluble CD4, CD8, and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. *Lancet* 1993;341:789-90.
12. Lam L, Whitsett CF. Immunologically active proteins in intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1993;342:678.
13. Sacher RA. Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S139-46.
14. Imbach P, Perret BA, Babington R, Kaminski K et al. Safety of intravenous immunoglobulin preparations: a prospective multicenter study to exclude the risk of non-A, non-B hepatitis. *Vox Sang* 1991;61:240-3.
15. Thampakkul S, Ballow M. Replacement intravenous immune serum globulin therapy in patients with antibody immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:165-184.
16. Wegrzyn AN, Lederman HM. Supply, use, and abuse of intravenous immunoglobulin. *Curr Opin Pediatr* 1999;11: 533-9.
17. Spellberg B. Mechanism of intravenous immune globulin therapy. *N Engl J Med* 1999;341:57-8.
18. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1999;340:227-8.
19. Ott VL, Long DC, Cambier JC. FC γ RIIB as potential molecular target for intravenous gammaglobulin therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: S95-8.
20. Buckley RH. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991;325:110-7.
21. Schuval SJ. Treatment of antibody deficiency syndromes. *Pediatr Rev* 2000;21:358-9.
22. Eijkhout HW, vanDer Meer JW, Kallenberg CG, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LA, Strengers PF, Nienhuis H, Schellekens PT. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001;135:165-74.
23. Chapel HM, Spiket GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;20:94-100.
24. Leen CLS, Yap PL, McClelland DBL et al. Increase of serum immunoglobulin level into the normal range in primary hypogammaglobulinemia by dosage individualization of intravenous immunoglobulin. *Vox Sang* 1986;51:278-286.
25. Herrod HG. Management of the patient with Ig subclass deficiency and/or selective antibody deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1993;70:3-11.
26. Rossi F, Kazatchkine MD. Anti-idiotypes against antibodies in pooled normal human polyspecific Ig. *J Immunol* 1989;143:4104-9.
27. Rossi F, Dietrich G, Kazatchkine MD. Anti-idiotypes against autoantibodies in normal immunoglobulins: evidence for a network regulation of human autoimmune responses. *Immunol Rev* 1989;110:135-149.
28. Roux KH, Tankersley DL. A view of the human idiotypic repertoire: electron microscopic and immunologic analyses of spontaneous idio-type-anti-idio-type dimmers in pooled human IgG. *J Immunol* 1990;144:1387-95.
29. Rossi F, Jayne DRW, Lockwood CM et al. Anti-idiotypes against anti-neutrophil cytoplasmic antigen antibodies in normal human polyspecific IgG for therapeutic use and in the remission sera of patients with systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1991;83:298-303.
30. Samuelsson A, Towers T, Ravetch J. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*, 2001;291:484-6.
31. Achiron A, Margalit R, Hershkovitz R et al. Intravenous immunoglobulin treatment of experimental T-cell mediated autoimmune disease. *J Clin Invest* 1994;93:600-4.
32. Svenson M, Hansen MB, Ross C, et al. Antibody to granulocyte-macrophage colony stimulating factor is a dominant anti-cytokine activity in human IgG preparations. *Blood* 1998;91:2054-61.
33. Bendtzen K, Hansen MB, Ross C et al. High avidity autoantibodies to cytokines. *Immunol Today* 1998;19: 209-11.
34. Hurez V, Kaveri SV, Mouhoub A, et al. Anti-CD4 activity of normal human immunoglobulin G for therapeutic use (intravenous immunoglobulin IVIg). *Ther Immunol* 1994;1: 269-77.
35. Sharief MK, Ingram DA, Swash M, et al. IV immunoglobulin reduces circulating proinflammatory cytokines in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 1999;52:1833-8.
36. Andersson U, Bjork L, Skansen SU et al. Pooled human IgG modulates cytokine production in lymphocytes and monocytes. *Immunol Rev* 1994;139:21-42.
37. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM et al. A controlled trial of high dose intravenous immune-globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
38. Basta M, Dalakas MC. High dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994;94:1729-35.
39. Lutz HV, Stammer P, Jelezarova E et al. High doses of immunoglobulin G attenuate immune aggregate-mediated complement activation by enhancing physiologic cleavage of C3b in C3bn-IgG complexes. *Blood* 1996;88:184-93.
40. Dalakas MC. Intravenous immune-globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med* 1997;126:721-30.
41. Kaveri S, Vassilev T, Hurez V et al. Antibodies to a conserved region of HLA class I molecules, capable of modulating CD8 T cell mediated function, are present in pooled normal immunoglobulin for therapeutic use. *J Clin Invest* 1996;97:865-9.
42. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
43. Prasad NK, Papoff G, Zeuner A et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (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.
44. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-8.
45. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immunoglobulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991; 325:110-7.
46. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984;101: 435-9.
47. Amman AJ, Ashman RF, Buckley RH et al. Use of intravenous gammaglobulin in antibody immunodeficiency: Results of a

- multicenter controlled trial. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;22:60-7.
48. Jiménez I, Correa Y, Berrón R, y cols. Gammaglobulina en el tratamiento de las inmunodeficiencias humorales. *Alergia e Inmunol Pediatr* 2000; 9:50-6.
 49. Rodríguez R, Carvajal L, Reynés J y cols. Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2001;22:97-103.
 50. González M, Urban H, Santamaría H y cols. Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48: 409-416.
 51. Rodríguez-Jurado R. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia mexicana. *Acta Pediatr Mex* 2001;22:83-4.
 52. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, et al. Intravenous gammaglobulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*, 1998;17:1144-8.
 53. Sundel RP, Burns JC, Baker A, et al. Gammaglobulin retreatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993;123:657-9.
 54. Van der Meché FGA, Schmitz PIM. Dutch Guillain. Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1123-1129.
 55. Huges RA, Raphael JC, Swan AV, van Don PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001,(2): CD002063.
 56. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED, Feldman BM. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J Rheumatol* 2000;27:2498-2503.
 57. Branch DW, Porter TF, Paidas MJ, Belfort MA, Gonik B. Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: Successes, failures, and promises. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: S133-8.
 58. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-sayed RM, Esplin MS, Spinnato J, Harger J. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:122-7.
 59. Jenson HB, Pollock BH. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997;99(2):e2.
 60. Patrick CC. Textbook: Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001;pp.84-85.
 61. Schliever PM. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes and related illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: S107-10.
 62. Ravinovich N, Gelfand EW, Leung DY. The role of immunoglobulin therapy in allergic diseases. *Allergy* 1999;54: 662-8.
 63. Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, Eibl M, Twarog FJ, Geha RS, Schneider LC. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:810-5.
 64. Kishiyama JL. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 91:126-33.
 65. Sidbury R, Hanifin JM. Old, new and emerging therapies for atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2000;18:1-11.
 66. Berrón R, Yamazaki MA, Espinosa F y cols. Tratamiento de la fase acelerada en el síndrome de Chediak-Higashi con gammaglobulina endovenosa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002;59:297-302.
 67. González-Saldaña N, Saltigeral P. Antimicrobianos, antivirales, antiparasitarios, antimicóticos e inmunomoduladores, México D.F., McGraw-Hill 2001;p290.

**Formato de suscripción
Acta Pediátrica de México**

Suscripción por año. 6 números

Nombre: _____
 Dirección: _____
 Colonia: _____ Estado: _____
 Código Postal: _____ País: _____
 Teléfono: _____
 Giro postal número: _____ Por la cantidad de \$350.00 (pago anual)

A nombre de: **Instituto Nacional de Pediatría**
 Insurgentes Sur 3700 C, col. Insurgentes Cuicuilco, México, DF. CP 04530.
 Tel.: 5606-0002 ext. 112

NO ENVÍE NI DEPOSITE DINERO