

Colegio  
Mexicano de  
Inmunología  
Clínica y Alergia

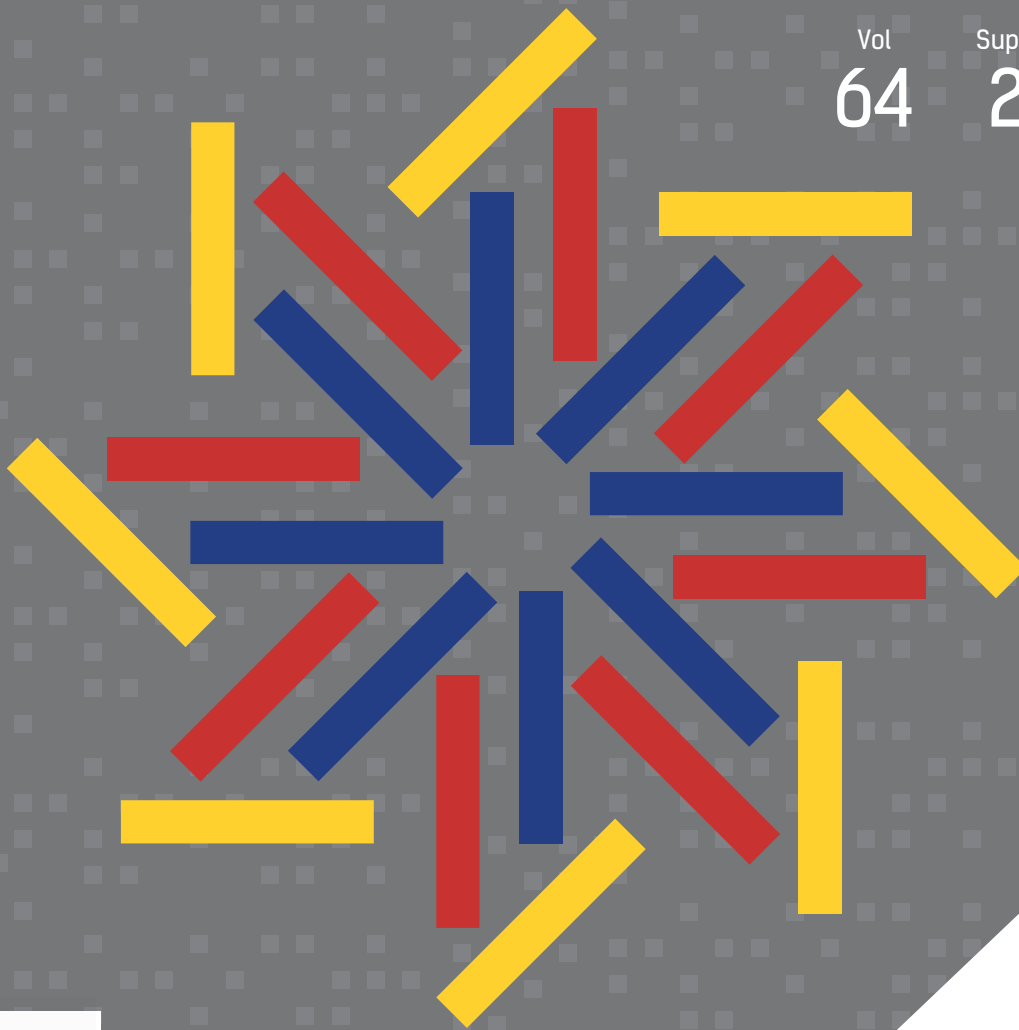
Sociedad  
Latinoamericana  
de Alergia, Asma  
e Inmunología

aM  
Revista  
Alergia México



# GUÍA COLOMBIANA DE PRÁCTICA CLÍNICA para el uso de **inmunoglobulinas** en **tratamiento de reposición** e **inmunomodulación**

Vol 64 Supl 2 Año 2017



Shire



**Presidente**

Dra. Doris Nereida López Lizárraga

**Vicepresidente**

Dr. Javier Gómez Vera

**Coordinadora del Comité Académico**

Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez

**Editor en Jefe**

Dra. Nora Hilda Segura Méndez  
(norasegura@yahoo.com)

**Coeditores**

Dra. Sandra Nora González Díaz  
(sgonzalezdiaz@alergiashu.org,  
sgonzalezdiaz@yahoo.com)

Dr. Guillermo Velázquez Sámano  
(sgonzalezdiaz@alergiashu.org  
sgonzalezdiaz@yahoo.com)

**Editores de Sección**

Dra. María Guadalupe Novales  
Metodología de la Investigación  
Dr. Leopoldo Santos Argumedo  
Inmunología

**Editores Asociados**

Dr. Alfredo Arias Cruz  
Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez  
Dra. Désirée Erlinda Sophia  
Larenas Linnemann  
Dr. Eleazar Mancilla Hernández  
Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez  
Dra. María Eugenia Vargas Camaño

**Comité de relaciones internacionales**

Dr. Juan Carlos Ivancevich

**Coordinadora editorial**

Lic. Gabriela Ramírez Parra  
(gabriellaramirezparra@gmail.com)

**Asistente editorial**

Jorge Meléndez

**Comité editorial internacional**

**Argentina**

Dr. Martin Bozzola  
Asociación Argentina de Alergia  
e Inmunopatología

**Brasil**

Dr. Dirceu Solé  
Associação Brasileira de Alergia  
e Inmunopatología

Dr. Antonio Condino Neto  
Universidade de São Paulo

**Chile**

Dra. Paula Duarte  
Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

**Colombia**

Dr. Mauricio Sarrazola San Juan  
Asociación Colombiana de Asma Alergia e  
Inmunología

**Cuba**

Dra. Mirta Álvarez Castelló  
Sociedad Cubana de Asma, Alergia e  
Inmunología Clínica

**Ecuador**

John Zambrano Haboud  
Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e  
Inmunología

**España**

Dr. Antonio Valero Santiago  
Sociedad Española de Alergia e Inmunología  
Clínica

Dra. Monserrat Fernández Rivas  
Hospital Clínico San Carlos

Dr. Antonio Nieto  
Hospital La Fe

**Estados Unidos**

Dr. Juan C. Celedón  
Hispanic American Allergy Asthma  
& Immunology Association

**Comité editorial nacional**

Dra. Blanca del Río Navarro  
Dra. Blanca María Morfín Maciel  
Dra. Laura Berrón Ruiz

**Panamá**

Dr. Paulo Barrera  
Asociación Panameña de  
Alergología e Inmunología Clínica

**Paraguay**

Dra. Ana Elizabeth Buogermini  
Universidad Nacional de Asunción  
Dr. Silvio Mario Espínoza  
Velásquez.  
Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e  
Inmunología

**Dr. Ricardo Meza Brítez.**

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e  
Inmunología

**Perú**

Dr. Juan Rodríguez Tafur Dávila  
Sociedad Peruana de Inmunología  
y Alergia

**Portugal**

Mário Morais-Almeida  
Sociedad Portuguesa de  
Alergología e Inmunología  
Clínica

**República Dominicana**

Antonio J Castillo V.  
Sociedad Dominicana de Alergia e  
Inmunología

**Uruguay**

Dr. Juan Francisco Schuhl  
Sociedad Uruguaya de Alergología

**Venezuela**

Dr. Mario A. Sánchez Borges  
Sociedad Venezolana de Alergia, Asma  
e Inmunología

Dr. Marco Antonio Yamazaki  
Dr. Mario Cavazos Galván  
Dra. Eunice G. López Rocha

**Revista Alergia México**, año 64, suplemento 2, 2017, es una publicación del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A. C. y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.

Editora responsable: Nora Hilda Segura Méndez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2014-111212383000-102 otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. ISSN: 0002-5151 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Autorización como Publicación Periódica por Sepomex núm. de registro: PP09-1500.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a los autores y a Revista Alergia México.

Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C.

Corrección editorial: Ángel Alberto Frías. Diseño de interiores: Ruth Jiménez Segura. Ilustraciones: Leylani García Bañuelos.

## Contenido

Presentación de la Guía colombiana para el uso de inmunoglobulinas.....	s4	Vasculitis asociadas a anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos.....	s24
Guía colombiana de práctica clínica para el uso de inmunoglobulinas en el tratamiento de reemplazo e inmunomodulación.....	s5	Púrpura trombocitopénica autoinmune.....	s24
Antecedentes.....	s7	Síndrome de activación de macrófagos.....	s24
Inmunodeficiencias.....	s8	Sin indicación.....	s24
Inmunodeficiencias primarias.....	s8	<b>Alteraciones neurológicas</b> .....	s26
Uso de inmunoglobulina humana en IDP.....	s10	Neuropatías periféricas desmielinizante.....	s26
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral.....	s10	Síndrome Guillain-Barré.....	s26
Inmunodeficiencias combinadas con rasgos asociados o sindrómicos.....	s11	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.....	s27
Deficiencias predominantemente de anticuerpos.....	s11	Neuropatía multifocal motora.....	s27
Enfermedades por desregulación inmune.....	s12	Neuropatía periférica paraneoplásica.....	s28
Fenocopias de inmunodeficiencias.....	s13	Neuropatía desmielinizante paraproteínica (gammapatía monoclonal).....	s28
Objetivos del tratamiento con IgIV.....	s13	Otras enfermedades desmielinizantes (agudas y progresivas).....	s28
Presentaciones de IgIV disponibles en Colombia.....	s13	Encefalomielitis aguda diseminada.....	s28
Dosis de inmunoglobulina.....	s14	Neuromielitis óptica.....	s28
Inmunodeficiencias secundarias.....	s15	Síndrome opsocloro-mioclonus.....	s28
Mieloma múltiple.....	s15	Síndrome de persona rígida.....	s28
Leucemia linfocítica crónica.....	s16	Encefalitis autoinmune.....	s29
Enfermedades con pérdida de proteínas.....	s16	Miastenia <i>gravis</i> .....	s29
Inmunodeficiencias secundarias al uso de anticonvulsivantes.....	s16	Síndrome miasténico Lambert-Eaton.....	s29
Inmunodeficiencia secundaria al uso de anticuerpos antilinfocitos B (rituximab, belimumab).....	s16	Epilepsia infantil intratable y síndromes epilépticos.....	s30
Infección pediátrica por VIH.....	s16	Esclerosis múltiple.....	s30
Secundarias a medicamentos inductores de hipogammaglobulinemia.....	s17	Encefalitis de Rasmussen.....	s30
Enfermedades autoinmunes (pediatría y adultos).....	s17	Otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes que afectan el sistema nervioso.....	s31
Miopatías inflamatorias idiopáticas.....	s21	<b>Infecciones</b> .....	s31
Lupus.....	s22	Citomegalovirus.....	s31
Anemia hemolítica autoinmune asociada con lupus.....	s22	Virus BK.....	s33
Bloqueo cardíaco congénito asociado con lupus.....	s23	Enfermedad linfoproliferativa por enfermedad de Epstein-Barr postrasplante de órganos sólidos.....	s34
Síndrome antifosfolípido.....	s23	Infecciones en trasplante de células madre hematopoyéticas.....	s34
Artritis idiopática juvenil sistémica.....	s24	Parvovirus.....	s35
		Colitis por <i>Clostridium difficile</i> .....	s35
		Enfermedad de Kawasaki.....	s36

---

Síndrome de choque tóxico.....	s37	Misceláneos.....	s42
Septicemia.....	s37	Enfermedades dermatológicas.....	s42
Sepsis en niños y adultos.....	s37	Enfermedades neuropsiquiátricas.....	s44
Sepsis neonatal.....	s38	Usos misceláneos.....	s44
Sepsis en neonatos con enfermedad hemolítica.....	s39	Agradecimientos.....	s45
Sepsis neonatal tardía.....	s40	Conflicto de intereses.....	s45
Trasplantes.....	s40	Financiamiento.....	s45
Enfermedad renal crónica.....	s40	Referencias.....	s45
Pacientes sensibilizados.....	s40		
Grupo sanguíneo ABO incompatible.....	s41		
Rechazo humoral agudo.....	s41		
Enfermedad de injerto contra huésped.....	s41		
Comentarios.....	s41		

## Presentation of the Colombian Guidelines for the use of immunoglobulins

## Presentación de la Guía colombiana para el uso de inmunoglobulinas

María Claudia Ortega-López<sup>1</sup>

Presentamos a los médicos generales y especialistas de América Latina y el Caribe, la Guía colombiana de práctica clínica para el uso de inmunoglobulinas en tratamiento de reposición e inmunomodulación, como herramienta útil para que la aplicación de inmunoglobulinas en las diferentes patologías que como substrato biológico —plasma humano purificado— tenga probada indicación.

El uso de las inmunoglobulinas produce una diferencia considerable en la vida del paciente en términos del control clínico de la enfermedad, recuperación, restablecimiento físico y mental, disminución de daño en órgano blanco, secuelas, complicaciones, morbilidad y mortalidad.

El presente documento en español para la orientación clínica y terapéutica está basado en la mejor evidencia científica y clínica disponible. Su objetivo es mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, con la utilización temprana, pertinente y racional de las diferentes inmunoglobulinas existentes en los mercados terapéuticos de la región, en particular en Colombia.

<sup>1</sup>Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. Bogotá, Colombia

## Colombian Guidelines of clinical practice for the use of immunoglobulins in the treatment of replacement and immunomodulation

### Guía colombiana de práctica clínica para el uso de inmonuglobulinas en el tratamiento de reemplazo e inmunomodulación

María Margarita Olivares,<sup>1</sup> Carlos E. Olmos,<sup>2</sup> Martha I. Álvarez,<sup>3</sup> Adriana María Fajardo,<sup>4</sup> Andrés Felipe Zea-Vera,<sup>5</sup> María Claudia Ortega,<sup>6</sup> Diego Medina,<sup>7</sup> Pahola Marcela Pérez,<sup>7</sup> Delbert Giovanni Beltrán,<sup>8</sup> Beatriz Duque,<sup>9</sup> Carlos Arturo Álvarez,<sup>10</sup> Germán Lenis,<sup>11</sup> Juan Marcos Solano,<sup>12</sup> Diana Gómez,<sup>13</sup> José Luis Franco,<sup>14</sup> María Claudia Díaz,<sup>15</sup> Julio César Orrego,<sup>16</sup> Margarita María Velásquez,<sup>17</sup> Mauricio Chaparro,<sup>18</sup> Jessica Liliana Pinto,<sup>19</sup> Óscar Ramírez,<sup>20</sup> Álvaro Izquierdo,<sup>21</sup> Sergio Francisco Ramírez<sup>22</sup>

#### Abstract

Immunoglobulins are heterodimeric proteins composed of 2 heavy chains and 2 light chains. Human immunoglobulin G (IgG) is a plasma derivative and contains more than 95% of IgG. The composition of IgG subclasses is similar to that of normal human plasma. Immunoglobulin therapy was first introduced more than 50 years ago, and its use has been described in numerous diseases. In Colombia, the importance of this immunomodulatory resource prompted the need for clinical practice guidelines to be available for its use. For this reason, a multidisciplinary group of experts was brought together and distributed in working groups, by specialties, in order to develop an initial manuscript. Systematic literature searches were undertaken; identified evidences were evaluated and classified to support a preliminary draft that was discussed, analyzed and amended. Recommendations were issued on the use of intravenous immunoglobulin in pathologies that include primary and secondary immunodeficiencies, autoimmune diseases, neurological disorders, infections, transplants and miscellaneous conditions; grades were assigned to each one of them according to the GRADE system. The final result translated into recommendations that are put forth with the purpose to inform, guide and support on optimal use of this immunomodulatory resource.

**Keywords:** Immunoglobulin; Immunomodulation; Clinical practice guidelines



## Resumen

Las inmunoglobulinas son proteínas heterodiméricas compuestas de 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras. La inmunoglobulina G humana es un derivado del plasma y contiene más de 95 % de IgG. La composición de las subclases de IgG es similar a la del plasma humano normal. El tratamiento con inmunoglobulina comenzó hace más de 50 años y su uso se ha descrito en numerosas enfermedades. En Colombia, la importancia de este recurso inmunomodulador condujo a la necesidad de contar con una guía de práctica clínica para su uso, para lo cual se reunió un grupo multidisciplinario de expertos, quienes se distribuyeron en mesas de trabajo, por especialidad, para redactar un texto base. Se llevaron a cabo búsquedas bibliográficas sistemáticas; las evidencias identificadas se valoraron y clasificaron para sustentar un texto preliminar que fue discutido, analizado y corregido. Se emitieron recomendaciones de uso de la inmunoglobulina intravenosa en patologías que abarcan inmunodeficiencias primarias y secundarias, enfermedades autoinmunes, alteraciones neurológicas, infecciones, trasplantes y enfermedades misceláneas; se asignaron calificaciones según el sistema GRADE para cada una. El resultado final se tradujo en las recomendaciones que se presentan con la finalidad de informar, orientar y apoyar en el uso óptimo de dicho recurso inmunomodulador.

**Palabras clave:** Inmunoglobulina; Inmunomodulación; Guías de práctica clínica

<sup>1</sup>Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>2</sup>Cayre, Unidad de Alergia e Inmunología. Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Servicio de Infectología Pediátrica. Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia

<sup>5</sup>Universidad del Valle, Departamento de Microbiología. Cali, Colombia

<sup>6</sup>Gestión Aplicada a los Servicios de Salud. Bogotá, Colombia

<sup>7</sup>Universidad ICESI, Posgrado de Pediatría/Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

<sup>8</sup>Clínica San Luis para la Mujer y el Niño. Bucaramanga, Colombia

<sup>9</sup>Hospital Simón Bolívar. Bogotá, Colombia

<sup>10</sup>Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna. Bogotá, Colombia

<sup>11</sup>Hospital San Vicente de Paúl, Centro de Trasplantes. Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>12</sup>NeuroClínica Integral S. A. S. Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>13</sup>Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia

<sup>14</sup>Universidad de Antioquia, Centro Jeffrey Modell para Investigación y Diagnóstico en Inmunodeficiencias Primarias. Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>15</sup>Cayre, Investigación en Riesgo de Fractura. Bogotá, Colombia

<sup>16</sup>Universidad de Antioquia, Departamento de Pediatría. Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>17</sup>Universidad de Antioquia, Servicio de Dermatología. Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>18</sup>Hospital de la Misericordia, Fundación HOMI. Bogotá, Colombia

<sup>19</sup>Colombiana de Trasplantes. Bogotá, Colombia

<sup>20</sup>Centro Médico Imbanaco de Cali, Unidad de Trasplante de Médula Ósea Pediátrica. Cali, Colombia

<sup>21</sup>Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina. Bogotá, Colombia

<sup>22</sup>Fundación Universitaria para las Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia

Correspondencia: María Margarita Olivares. margaritaolivares2008@gmail.com

La coordinadora y autora principal conjuntó el grupo de expertos, distribuyó los temas por equipos, dirigió las búsquedas bibliográficas sistemáticas y contribuyó al peso de la evidencia y a generar recomendaciones en algunos temas. El resto de los autores valoraron la evidencia obtenida en las búsquedas bibliográficas, generaron recomendaciones en sus temas y asignaron la calificación de GRADE de cada recomendación.

## Abreviaturas y siglas

AIHA, anemia hemolítica autoinmune  
 APS, síndrome antifosfolípido  
 CAPS, síndrome antifosfolípido catastrófico  
 CD, *Clostridium difficile*  
 CHB, bloqueo cardíaco congénito  
 CMV, citomegalovirus  
 DM, dermatomiositis  
 EK, enfermedad de Kawasaki  
 IBM, miositis por cuerpos de inclusión  
 IDP, inmunodeficiencias primarias  
 Ig, inmunoglobulina  
 IgG, inmunoglobulina G  
 IgIV, inmunoglobulina intravenosa  
 LB, linfocitos B

LES, lupus eritematoso sistémico  
 LT, linfocitos T  
 MS, mutaciones somáticas  
 NET, necrólisis epidérmica tóxica  
 PM, polimiositis  
 R, recomendación  
 SAD, inmunodeficiencia selectiva de anticuerpos  
 SAIJ, artritis idiopática juvenil sistémica  
 SIGA, deficiencia selectiva de IgA  
 SSJ, síndrome de Stevens-Johnson  
 TARGA, terapia antirretroviral de gran actividad  
 TOS, trasplante de órganos sólidos  
 VIH, virus de inmunodeficiencia humana

## Antecedentes

Las inmunoglobulinas son proteínas heterodiméricas, compuestas de 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras. Se pueden separar funcionalmente en los dominios variables que unen los antígenos y los dominios constantes que especifican las funciones efectoras tales como la activación del complemento o la unión a receptores Fc.<sup>1</sup>

La inmunoglobulina G humana es un derivado del plasma y contiene más de 95 % de IgG, sin embargo, presenta trazas de IgM, IgA, IgE, así como antígenos de histocompatibilidad y receptores solubles. La composición de las subclases de IgG es similar a la del plasma humano normal. La vida media va de 21 a 33 días y su aplicación puede ser intravenosa o subcutánea.<sup>2</sup> La clasificación de las inmunoglobulinas se describe en el Cuadro 1.<sup>3</sup>

Cuadro 1. Clasificación de las inmunoglobulinas			
Isotipo	Cadena fuerte	Cadena ligera	Función
IgA1 IgA2	a1 a2	λ o κ	La mayoría producida por Ig. Se encuentran en áreas mucosas, como intestino, aparato urogenital y respiratorio. Previenen la colonización por patógenos. Resistentes a la digestión y se secretan en la leche materna
IgD	δ	λ o κ	Función no clara. Trabaja con IgM en el desarrollo de células B. En la mayoría de las ocasiones está unido a células B
IgE	ε	λ o κ	Se une a alérgenos, desencadena la liberación de histamina desde los mastocitos y participa en el mecanismo de la alergia. También protege contra gusanos parásitos
IgG1 IgG2a IgG2b IgG3 IgG4	Y1, y2 Y3, y4	λ o κ	Son los isotipos con mayor concentración en el suero. Proporcionan la mayoría de anticuerpos basados en inmunidad contra patógenos invasores. Moderan el fijador del complemento. La IgG3 puede cruzar la placenta
IgM	μ	λ o κ	Es el anticuerpo de primera respuesta. Está expresado en la superficie de las células B y constituye una forma secretada con muy alta avidéz. Elimina patógenos en las primeras etapas de las células B, mediadas por inmunidad, antes de que haya suficiente IgG

Modificado de referencia 3



El tratamiento con inmunoglobulina comenzó hace más de 50 años y desde entonces ha salvado la vida de los pacientes con agammaglobulinemia. Dada su capacidad de inmunomodulación, a lo largo de estas décadas se ha descrito la utilidad de la inmunoglobulina en numerosas enfermedades, lo cual hizo evidente la necesidad de contar en Colombia con una guía de práctica clínica para uso intravenoso de la inmunoglobulina (IgIV). El proceso de elaboración se llevó a cabo en diversas fases:

- Convocatoria a un grupo de expertos para obtener un grupo representativo experimentado para que analizara los beneficios de la IgIV en patologías neurológicas, infecciosas, autoinmunes, trasplantes, inmunodeficiencias y otras de naturaleza diversa.
- Distribución de los participantes en mesas de trabajo por especialidades a la vez que se les proporcionó un texto base para que lo analizaran y realizaran búsquedas bibliográficas sistemáticas para cada tema; las evidencias identificadas fueron valoradas y clasificadas.
- Elaboración de un texto preliminar que discutieron, analizaron y corrigieron los participantes.
- Formulación de recomendaciones de uso de IgIV por tema, que se presentaron en dos reuniones presenciales para su discusión.
- Asignación de calificaciones del sistema GRADE para cada recomendación, que se sometieron nuevamente a consenso del grupo.

Cabe señalar que el sistema GRADE se usa para tasar la evidencia y consiste en calificaciones de la calidad de la evidencia y de la recomendación. La calificación de la evidencia se efectúa de la siguiente forma:

- A, alta.
- B, moderada.
- C, baja.
- D, muy baja.

En cuanto al grado de recomendación:

- 1 fuerte a favor de la intervención.
- 2 débil a favor de la intervención.  
2 débil contra la intervención
- 1 fuerte en contra de la intervención.

De tal forma, el presente documento es resultado de sesiones de trabajo presenciales y a distancia en las cuales se depuraron conceptos conforme a la experiencia y criterios clínicos de un importante grupo de especialistas colombianos. Las recomendaciones se brindan a la comunidad médica con la finalidad de informar, orientar y apoyar el uso óptimo de la IgIV, para el beneficio de los pacientes que necesitan dicho recurso.

## Inmunodeficiencias

### Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son causadas por defectos genéticos que afectan el desarrollo del sistema inmune, su funcionamiento, mantenimiento y regulación; se manifiestan clínicamente como susceptibilidad aumentada a infecciones por microorganismos patógenos específicos, asociadas o no con manifestaciones autoinmunes, alérgicas, linfoproliferación y mayor predisposición a ciertas neoplasias.

No obstante, en años recientes la identificación de nuevas IDP ha comenzado a revelar un panorama clínico más amplio en el que las anomalías inmunes resultan en fenotipos caracterizados casi exclusivamente por autoinmunidad, autoinflamación y enfermedad linfoproliferativa, entre otras. También un número creciente de pacientes con defectos genéticos que afectan a otros sistemas tienen anomalías inmunes intrínsecas, las cuales por su relevancia clínica pueden resultar en complicaciones y secuelas que empeoran el pronóstico.

El proceso de diagnóstico de las IDP se basa en la evaluación cuidadosa de la historia clínica, familiograma y examen físico. En un número significativo de pacientes, las pruebas inmunológicas de rutina (como el hemoleucograma, la electroforesis de proteínas, la dosificación de IgIV, subclases de IgG y anticuerpos específicos en suero) permiten identificar si existe algún grado de inmunodeficiencia humoral. La citometría de flujo ha facilitado la caracterización detallada de las anomalías inmunes al dotar de elementos para definir fenotípicamente múltiples subpoblaciones celulares y la expresión de moléculas relacionadas con funciones específicas, así como la linfoproliferación, la citotoxicidad y la apoptosis, entre otras. Por otro lado, pruebas específicas facilitan la evaluación de la producción de citocinas intracelulares en subpoblaciones definidas e, incluso, la evaluación de la actividad celular, incluyendo la fosforilación de proteínas, glucosilación, movilización del calcio y otros iones.

Es posible recrear muchos de los defectos genéticos en sistemas *ex vivo* e *in vitro* con el fin de identificar la causalidad entre el fenotipo y el genotipo del paciente. Los avances recientes en la caracterización de las IDP han comenzado a expandir el repertorio terapéutico, que se suma a los tratamientos convencionales dirigidos al control de las manifestaciones clínicas de las secuelas y complicaciones. Es posible realizar intervención inmune específica mediante la administración de IgG humana intravenosa o subcutánea, citocinas recombinantes, suplementación enzimática específica e inmunomoduladores, lo que ha revelado un aspecto de las IDP antes poco conocido, que cambia significativamente el pronóstico de estas enfermedades.

El trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia génica se han convertido en herramientas indispensables para la cura de muchas de estas enfermedades.

Con el fin de unificar los criterios diagnósticos y de acuerdo con la clasificación adoptada por el Ministerio de la Protección Social y de la Salud en Colombia, se utiliza la clasificación del Comité de Expertos en IDP de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (*International Union of Immunological Societies*). En la clasificación de 2015 se incorporaron 34 nuevos genes para un total de 273, en los cuales las mutaciones definen más de 300 fenotipos clínicos de IDP, principalmente por el tipo de mutación (amórficas, hipomórficas o hiperamórficas) y su impacto en la función de la proteína (haploinsuficiencia *versus* pérdida o ganancia de función). Esta clasificación divide las IDP en 9 grupos:<sup>4</sup>

1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral.
2. Inmunodeficiencias combinadas con rasgos asociados o sindrómicos.
3. Deficiencias predominantemente de anticuerpos.
4. Enfermedades por desregulación inmune.
5. Defectos en el número/función de las células fagocíticas.
6. Defectos en la inmunidad innata e intrínseca.
7. Enfermedades autoinflamatorias.
8. Deficiencias del complemento.
9. Fenocopias de inmunodeficiencias.

La inmunoglobulina como terapia de reemplazo en IDP y como inmunomodulador se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea dependiendo de los factores que

afectan la elección: farmacocinética, eventos adversos sistémicos, reacciones en el sitio de infusión, locación para la aplicación y satisfacción del paciente. Es muy importante que el médico tratante ayude al paciente a elegir la mejor ruta de administración, a partir de las circunstancias individuales y las contraindicaciones específicas.<sup>5</sup>

#### Uso de inmunoglobulina humana en IDP

La inmunoglobulina está indicada para pacientes con diagnóstico clínico y por laboratorio de IDP en la que existe deficiencia cuantitativa o cualitativa de anticuerpos. Esta situación se asocia generalmente con sintomatología paralela a infecciones recurrentes. En algunas IDP que cursan con desregulación inmune consistente en síndromes asociados sin deficiencia intrínseca de anticuerpos, la inmunoglobulina también se emplea como inmunomoduladora.

Las diferentes inmunoglobulinas comerciales cuentan con registro de la *Food and Drug Administration*, la *European Medicines Agency* y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamento de Colombia, por lo que el médico tratante debe considerar las indicaciones específicas de cada recurso según la enfermedad a tratar.

Las deficiencias cuantitativas de anticuerpos se definen de acuerdo con los niveles de inmunoglobulina sérica total (IgG):

- *Hipogammaglobulinemia*: clásicamente se establece con un valor de  $\text{IgG} \leq 500 \text{ mg/dL}$  en individuos mayores de 5 años, sin embargo, recientemente se denomina como hipogammaglobulinemia a 2 desviaciones estándar por debajo de los valores de referencia para la edad. La determinación de estos valores se debe hacer en paralelo o con la cuantificación de la fracción gamma por electroforesis de proteínas en al menos 2 ocasiones. Idealmente se debe llevar a cabo por nefelometría o turbidimetría.
- *Agammaglobulinemia*: se define con un valor sérico de  $\text{IgG} < 200 \text{ mg/dL}$ . La Academia Americana de Alergia, Asma, e Inmunología y la *European Society for Immunodeficiencies* consideran que la inmunoglobulina definitivamente beneficia a este tipo de pacientes, por lo que su administración debe iniciarse desde el momento del diagnóstico. La frecuencia y la severidad de las infecciones son inversamente proporcionales a la concentración de IgG en suero.

**R** En pacientes con niveles normales de IgG total pero con datos clínicos sugestivos de inmunodeficiencia humoral debe cuantificarse los valores de las subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), ya que su deficiencia requiere tratamiento con inmunoglobulina. (GRADE A1)<sup>6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18</sup>

Las inmunodeficiencias cualitativas se establecen en pacientes con infecciones recurrentes por función defectuosa de los anticuerpos y valores normales de IgG total y sus subclases.

#### Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral

Las IDP combinadas son inmunodeficiencias que producen linfopenia severa de linfocitos T (LT), la cual que puede acompañarse de deficiencia cuantitativa o funcional de linfocitos B (LB) y linfocitos NK, con limitación en la producción de anticuerpos. Se dividen en dos grupos: combinadas severas y combinadas con defectos moderados. En las combinadas severas, la necesidad de inmunoglobulina es una condición *sine qua non*. En las combinadas moderadas, depende de la implicación clínica, si bien la mayoría la necesitan.

**R** Ante la sospecha o diagnóstico confirmado de inmunodeficiencia combinada severa, con o sin presencia de LB, la sustitución con IgIV es una indicación absoluta. Debe ser indicada inmediatamente después del diagnóstico y mantenerla durante y después del trasplante, hasta asegurar la reconstitución de LT y la normalización de la función de LB. (GRADE A1)<sup>6,7,19</sup>

**R** En los pacientes con síndrome de hiperIgM, defectos en el cambio de isotipo o hipermutación somática, está indicada la administración de gammaglobulina de reemplazo. (GRADE B2)<sup>6,7,19</sup>

#### Inmunodeficiencias combinadas con rasgos asociados o sindrómicos

Son de origen genético heterogéneo, con o sin manifestaciones sindrómicas, que incluyen un componente de inmunodeficiencia manifestada con deficiencia de anticuerpos.

**R** En los pacientes con síndrome de hiperIgE en los cuales se demuestre deficiencia en la producción de anticuerpos específicos contra antígenos timoindpendientes, como neumococo y *Haemophilus influenzae*, o pobre producción de anticuerpos, el tratamiento de reemplazo con IgIV está indicado. (GRADE B2)<sup>6,7,20,21,22,23,24,25</sup>

**R** En los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich está indicada la terapia de reemplazo con IgIV, dado que es una inmunodeficiencia asociada generalmente con producción inadecuada de anticuerpos específicos. Debe administrarse hasta que el paciente haya recibido un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y se corrobore la reconstitución de la función de LT y LB. El uso de IgIV en estos pacientes ha sido eficaz en la reducción de la incidencia de infecciones. (GRADE B2)<sup>6,7,20,21,22,23,24,25</sup>

**R** En los pacientes con defectos en la vía NFκB (*nuclear factor kappa B*), NEMO (*NF-kappa-B essential modulator*), IKBK (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit gamma), IKBA (*I-kappa-B-alpha*) y displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia está indicada la administración de IgIV como terapia de reemplazo. Los pacientes con estas inmunodeficiencias tienen incremento en la susceptibilidad a infecciones por neumococos y pobre respuesta a antígenos de polisacáridos. (GRADE C2)<sup>6,7,20,21,22,23,24,25</sup>

#### Deficiencias predominantemente de anticuerpos

Son aquellas en las que la respuesta inmune humoral está afectada en cantidad o calidad o ambas.

**R** Los pacientes con inmunodeficiencia común variable deben recibir tratamiento de reemplazo con IgIV desde el momento del diagnóstico, independientemente de si el paciente tiene infecciones graves o recurrentes o ambas. Idealmente debe demostrarse escasa producción de anticuerpos específicos. (GRADE B1)<sup>5,6,7,15,26,27,28,29,30,31,32,33</sup>

**R** Los pacientes con agammaglobulinemia deben manejarse con tratamiento de reemplazo con IgIV de forma permanente desde el momento del diagnóstico. (GRADE B)<sup>5,6,7,15,26,27,28,29,30,31,32,33</sup>

**R** En los pacientes con hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia se debe considerar la administración de IgIV si presentan infecciones moderadas a graves. La revaloración inmunológica puede efectuarse después de 6 a 12 meses de iniciado el tratamiento. (GRADE B2)<sup>5,6,7,15,26,27,28,29,30,31,32,33</sup>

**R** El tratamiento de reemplazo con IgIV está indicado en los pacientes con inmunodeficiencia selectiva de anticuerpos (SAD), documentada con medición de la función de los anticuerpos antineumococo pre y posvacunales, más evidencia de infecciones recurrentes como sinusitis, otitis media con alto riesgo de pérdida auditiva, neumonía, historia de hipersensibilidad a los antibióticos intravenosos, bronquiectasias o necesidad de antibióticos o ambas. (GRADE B2)<sup>34</sup>

**R** En los pacientes con inmunodeficiencia específica de subclase de IgG3 e IgG4 no se ha demostrado beneficio con la administración de IgIV. Su uso debe restringirse a pacientes con esta inmunodeficiencia asociada a defecto específico de anticuerpos contra polisacáridos. En la deficiencia selectiva de IgG2 se debe indicar IgIV si el paciente presenta infecciones recurrentes o graves o ambas, como las que se refieren en SAD. (GRADE B2)<sup>6,34</sup>

**R** En la deficiencia selectiva de IgA (SIGA) no está indicado el tratamiento de reemplazo de IgIV, sin embargo, algunos pacientes con pobre producción de anticuerpos IgG específicos, con o sin deficiencia de IgG2, podrían requerirlo. (GRADE C2)<sup>35,36,37</sup>

### Enfermedades por desregulación inmune

En este grupo de enfermedades se incluyen las IDP que afectan la generación, transporte intracitoplasmático y exocitosis de los gránulos lisosomales, el control de la activación celular, la linfoproliferación y la apoptosis, así como la producción excesiva de interferones, que resultan en diversas manifestaciones clínicas que van desde linfocitosis hemofagocítica hasta síndromes linfoproliferativos autoinmunes, autoinmunidad aislada o asociación con manifestaciones no inmunes y leucodistrofia.

**R** La IgIV está indicada en los pacientes con síndrome linfoproliferativo e hipogammaglobulinemia o disgammaglobulinemia (alteraciones funcionales de anticuerpos), concomitante con infecciones. (GRADE A1)<sup>6,7,38,39,40</sup>

**R** En los defectos en el número/función de células fagocíticas no está indicado el uso de IgIV, a menos que se documente que existe deficiencia cuantitativa o cualitativa de anticuerpos concomitante. (GRADE C2)<sup>6,7,38,39,40</sup>

**R** En los defectos en la inmunidad innata e intrínseca no se indica inmunoglobulina, excepto en algunos casos seleccionados: síndrome de WHIM (*warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis*), así como ante defectos en la vía de señalización de los receptores tipo Toll y asplenia congénita. (GRADE C2)<sup>6,7,38,39,40</sup>

**R** En los pacientes con síndrome WHIM está indicada la administración de gammaglobulina a dosis de reemplazo. (GRADE C2)<sup>6,7,38,39,40</sup>

**R** En enfermedades autoinflamatorias no se indica IgIV, excepto si se documenta deficiencia cuantitativa o cualitativa de anticuerpos o ambas, como en el síndrome familiar autoinflamatorio inducido por frío. (GRADE C2)<sup>6,7,38,39,40</sup>

**R** En deficiencias del complemento no se indica IgIV. (GRADE C2)<sup>6,7,38,39,40</sup>

### Fenocopias de inmunodeficiencias

Este subgrupo se ha agregado como resultado de una mejor comprensión de las enfermedades que no se deben a mutaciones de línea germinal, sino que resultan de mutaciones somáticas (MS) o de otros mecanismos como autoanticuerpos contra citocinas o moléculas del sistema inmune, lo cual conlleva inmunodeficiencia con diferentes manifestaciones clínicas.

**R** Solamente se indica el inicio de IgIV cuando existe deficiencia de anticuerpos, cuantitativa o cualitativa o ambas. (GRADE C2)<sup>6,7,38,39,40</sup>

### Objetivos del tratamiento con IgIV

**R** Los principales objetivos de la terapia de reemplazo con IgIV son reducir la incidencia y gravedad de infecciones, prevenir el daño en órganos afectados y la normalización de los niveles de IgG para la edad.<sup>7,9,34</sup>

### Presentaciones de IgIV disponibles en Colombia

En Colombia se dispone de presentaciones de IgG para aplicaciones intravenosa a 3, 5 y 10 %; subcutánea a 10, 16 y 16.5 % e intramuscular a 16 %, en diferentes volúmenes, según la marca comercial.

**R** La administración de IgG para terapia de reemplazo en inmunodeficiencias primarias e inmunomodulación se puede realizar por vía intravenosa o subcutánea, dado que su eficacia es similar. (GRADE A1)<sup>6,41,42,43,44,45</sup>

## Dosis de inmunoglobulina

- R** Las inmunodeficiencias primarias con defectos primarios de linfocitos B son tratadas con dosis de 400 a 800 mg/kg de IgG cada 3 o 4 semanas. La dosis de IgG se ajusta hasta 1000 mg/kg de acuerdo con el grado de hipogammaglobulinemia, la gravedad de las infecciones y el daño de los órganos afectados. (GRADE A1)<sup>7,46,47,48,49,50,51</sup>
- R** La primera infusión intravenosa para reemplazo en un paciente con IDP que no haya sido tratado previamente debe ser administrada a una velocidad de 0.5 a 1 mg/kg por minuto. Después de 15 minutos se debe incrementar la velocidad de 1.5 a 2.5 mg/kg por minuto. El aumento debe ser continuo, según la tolerancia, hasta 4 mg/kg por minuto. (GRADE A1)<sup>7,15,50,51</sup>
- R** En las inmunodeficiencias primarias se administra 100 a 200 mg/kg de inmunoglobulina subcutánea por semana o 200 a 400 mg/kg cada 2 semanas. (GRADE A1)<sup>15,43,45,52</sup>
- R** La misma dosis mensual de reemplazo que se utiliza con la IgIV se puede utilizar con la modalidad subcutánea, dividida en 4 o 2 semanas. (GRADE A1)<sup>53</sup>
- R** En pacientes con terapia de reemplazo con inmunoglobulina subcutánea se recomienda iniciar con una velocidad de infusión de 10 a 40 mL/h, con un volumen máximo por sitio de aplicación de 20 mL en niños; en adultos son bien tolerados hasta 30 mL. Se pueden utilizar simultáneamente múltiples sitios de aplicación. (GRADE A1)<sup>15,43,45,47,54,55</sup>
- R** La dosis de carga en pacientes que no hayan recibido previamente IgIV puede administrarse por vía endovenosa en una sola aplicación de 1 g/kg. Si se elige la vía subcutánea, la dosis recomendada es 1 g/kg fraccionada en 3 a 5 aplicaciones en días consecutivos; después se debe continuar con las dosis semanales descritas. (GRADE A1)<sup>15,43,45,47,54,55</sup>
- R** No existen diferencias significativas en la efectividad cuando se comparan las diferentes presentaciones de IgIV disponibles en el mercado. En pacientes con enfermedades crónicas asociadas como diabetes, insuficiencia renal, enfermedades metabólicas, entre otras, se debe escoger el producto comercial, vía y dosis acordes con las comorbilidades y condiciones del paciente. (GRADE A1)<sup>15,50,56</sup>
- R** Antes de iniciar la administración de la IgIV se requiere examen de laboratorio que incluya hemoleucograma, creatinina y pruebas de la función hepática. (GRADE B1)<sup>5,7,57</sup>
- R** Los pacientes con inmunodeficiencia primaria en tratamiento de reemplazo con IgIV deben ser evaluados cada 3 a 6 meses, con valoración clínica de la frecuencia y tipo de infecciones y niveles séricos de IgG, antes de la próxima aplicación. (GRADE B1)<sup>34,57,58</sup>

**R** La terapia con inmunoglobulina debe individualizarse y se deberá ajustar la dosis si persisten las infecciones, si se presenta falla de medro o aumento de pérdida de proteínas. En pacientes con daño pulmonar grave (por ejemplo, bronquiectasias), se debe administrar entre 800 y 1000 mg/kg de IgIV. Se deberá ajustar la dosis en presencia de infecciones agudas o complicaciones autoinmunes. (GRADE B2)<sup>6,7,9,34,48,58,59</sup>

**R** Los efectos adversos de IgIV generalmente se relacionan con la velocidad de infusión, por lo que esta se deberá ajustar y optimar individualmente. (GRADE B2)<sup>7,41,48,60,61,62</sup>

**R** Se recomienda reducir la velocidad de infusión e idealmente aplicar esta a temperatura corporal. También se recomienda la adecuada reconstitución del producto cuando es liofilizado, con el propósito de disminuir la formación de complejos inmunes y los eventos adversos. Los eventos adversos sistémicos son más frecuentes con IgIV; los locales son más comunes con la inmunoglobulina subcutánea. (GRADE B2)<sup>7,41,48,60,61,62</sup>

### Inmunodeficiencias secundarias

Las inmunodeficiencias secundarias son el resultado de un compromiso en la función de la respuesta inmune debido a un factor adquirido, extrínseco o medio ambiental. Entre las causas más comunes de inmunodeficiencia secundaria con hipogammaglobulinemia están las neoplasias hematológicas, las enfermedades con pérdida de proteínas, secundaria a medicamentos como anticonvulsivantes, inmunosupresores, biológicos (por ejemplo, anticuerpos antiCD20) y quimioterapia. Los adultos con niveles de IgG sérica por debajo de 500 mg/dL se consideran con hipogammaglobulinemia y son candidatos para sustitución con IgIV o subcutánea ante la aparición de infecciones (de predominio bacteriano) clínicamente significativas.<sup>63</sup>

Los principales tipos de inmunodeficiencias secundarias en los que está indicado el uso de inmunoglobulina son los siguientes:

- Mieloma múltiple.
- Leucemia linfocítica crónica.
- Enfermedades perdedoras de proteínas (enteropatía perdedora de proteínas, síndrome nefrótico, quemaduras).
- Secundaria a administración de medicamentos anticonvulsivantes.
- Anticuerpos antilinfocitos B (rituximab, belimumab).
- Infección pediátrica por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Secundaria a la administración de inmunosupresores y quimioterapéuticos, inhibidores de tirosina cinasa y otros.

### Mieloma múltiple

**R** En pacientes con mieloma múltiple, el tratamiento de reemplazo con IgIV no es rutinario. Se considera útil en pacientes con hipogammaglobulinemia (IgG < 500 mg/dL) e infecciones bacterianas recurrentes o graves o falla documentada de respuesta de anticuerpos antipolisacáridos. (GRADE C2)<sup>34,49,64,65,66,67,68,69</sup>



Se identificó un solo estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a pacientes con mieloma múltiple; los autores concluyeron que la IgIV profiláctica no puede ser recomendada rutinariamente.

#### Leucemia linfocítica crónica

**R** En los pacientes con leucemia linfocítica crónica, el reemplazo con IgIV deberá ser considerado en función de su eficacia para reducir las infecciones bacterianas graves o recurrentes a pesar del tratamiento antibiótico profiláctico en pacientes con hipogammaglobulinemia. Un metaanálisis mostró que la administración de IgIV redujo significativamente las infecciones graves (RR, 0.45; IC 95 %, 0.27-0.75), si bien al parecer no tienen efecto en la supervivencia. (GRADE A1)<sup>65,70</sup>

#### Enfermedades con pérdida de proteínas

**R** Se ha documentado hipogammaglobulinemia e infecciones secundarias asociadas con diversas patologías, que incrementan la pérdida de proteínas a nivel intestinal (enteropatía perdedora de proteínas, linfangiectasias), renal (síndrome nefrótico, nefritis asociada a enfermedades autoinmunes), torácico (quilotórax) y piel (quemaduras); sin embargo, no existen estudios controlados que evalúen la utilidad de la IgIV o la inmunoglobulina subcutánea en estos pacientes. (GRADE C2)<sup>71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87</sup>

#### Inmunodeficiencias secundarias al uso de anticonvulsivantes

**R** Se ha observado hipogammaglobulinemia en individuos que reciben tratamiento con anticonvulsivantes (carbamecepina, fenitoína, lamotrigina, entre otros). El tratamiento de reemplazo está indicado en pacientes con niveles bajos de IgG y con infecciones graves o recurrentes cuando no pueden emplearse otros anticonvulsivantes o cuando la hipogammaglobulinemia persiste después de suspenderlos. (GRADE C2)<sup>71,88,89</sup>

#### Inmunodeficiencia secundaria al uso de anticuerpos antilinfocitos B (rituximab, belimumab)

**R** Con el uso cada vez más amplio de rituximab en el tratamiento de diversas patologías neoplásicas y autoinmunes, especialmente cuando se emplea con otros inmunosupresores, con frecuencia se registran pacientes que desarrollan hipogammaglobulinemia severa o prolongada. Por ello, la IgIV de reemplazo está indicada cuando existe hipogammaglobulinemia e infecciones recurrentes. (GRADE C2)<sup>90,91,92,93,94,95,96,97,98,99</sup>

#### Infección pediátrica por VIH

**R** Se recomienda IgIV a dosis de reemplazo para prevenir infecciones bacterianas graves en pacientes con hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dL) e infección por

el virus de la inmunodeficiencia humana. No se ha documentado que reduzca la estancia intrahospitalaria ni la mortalidad en pacientes con infecciones bacterianas. (GRADE B2)<sup>100,101,102</sup>

En las inusitadas situaciones en las que TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad) y la profilaxis con antibióticos no son eficaces en la prevención de infecciones bacterianas graves recurrentes, se puede optar por la administración de IgIV como profilaxis secundaria.

**R** Debe considerarse la administración de IgIV en dosis de reemplazo en pacientes con infección por VIH que cursan con infecciones bacterianas recurrentes graves, sin hipogammaglobulinemia pero con disfunción de anticuerpos documentada por pruebas funcionales. (GRADE B2)<sup>103,104</sup>

**R** Se recomienda 1 g/kg de IgIV por 2 días en pacientes pediátricos con trombocitopenia asociada a infección por VIH cuando hay sangrado activo o cuando el conteo plaquetario es  $< 10 \times 10^9/L$ . (GRADE B2)<sup>105</sup>

#### Secundarias a medicamentos inductores de hipogammaglobulinemia

Se ha identificado hipogammaglobulinemia en individuos que reciben tratamiento con inmunosupresores, quimioterapéuticos, inhibidores de tirosina cinasa, entre otros.

**R** Los pacientes que reciben corticosteroides o quimioterapéuticos (como fludarabina, ciclofosfamida, vincristina o inhibidores de la tirosina cinasa) con infección recurrente e hipogammaglobulinemia ( $< 500$  mg/dL) se benefician de la sustitución terapéutica de anticuerpos con IgG, intravenosa o subcutánea. (GRADE B2)<sup>105,106,107,108</sup> (Cuadro 2).

#### Enfermedades autoinmunes (pediatría y adultos)

El uso de IgG intravenosa ha aumentado rápidamente en los últimos años, aun cuando su mecanismo de acción no es bien entendido.

La creciente demanda de IgIV y el riesgo potencial de infecciones virales ha llevado a escasez en el suministro de IgIV en el mundo, por tal motivo se requieren directrices para su uso.

En padecimientos reumatológicos su uso es escaso; la evidencia es prometedora para algunas enfermedades, mientras que para otras prácticamente no existe. Existen beneficios evidentes que sustentan el uso de primera línea para púrpura trombocitopénica, síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica cuando ocurren en el contexto de enfermedad reumática. También existe evidencia en situaciones específicas de pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas, así como en ciertos pacientes con lupus asociado con trombocitopenia autoinmune. En el Cuadro 3 se describen las indicaciones de la IgIV en enfermedades reumatológicas autoinmunes con la finalidad de ayudar a los reumatólogos colombianos a decidir cuándo utilizarla en la práctica clínica.

<b>Cuadro 2. Efectos de los sustitución terapéutica de anticuerpos con IgG</b>			
Enfermedad	Beneficio demostrado	Posible beneficio	Sin beneficio
<b>Inmunodeficiencias primarias</b>			
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral			
IgG total normal	Ante manifestaciones clínicas sugestivas de inmunodeficiencia humoral, debe cuantificarse los valores de las subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)		
IDP combinada severa	Inmediatamente después del diagnóstico, para mantener los niveles durante y después del trasplante, hasta asegurar la reconstitución de LH y la normalización de la función de LB		
Síndrome de hiperIgM, defectos en el cambio de isotipo o hipermutación somática	Administración de gammaglobulina de reemplazo		
Inmunodeficiencias combinadas con rasgos asociados o sindrómicos			
Síndrome hiperIgE	Tratamiento indicado cuando se demuestre deficiencia en la producción de anticuerpos específicos contra antígenos timo independientes		
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Indicada hasta el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y se corrobore la reconstitución de la función Lt y LB.		
Defectos en la vía NFκB, NEMO, IKKγ, IKBA y displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia	Administración de IgIV como reemplazo		
Deficiencias predominante de anticuerpos			
Inmunodeficiencia común variable	Tratamiento de reemplazo desde el momento del diagnóstico		
Agammaglobulinemia	Tratamiento de reemplazo		
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	Administración de IgG intravenosa en presencia de infecciones moderadas a graves		

*Continúa en la siguiente página...*

...Continúa de la página anterior

Inmunodeficiencia selectiva de anticuerpos	Indicada cuando hay medición de función de anticuerpos antineumococo pre y posvacunales, más evidencia de infecciones recurrentes como sinusitis, otitis media con alto riesgo de pérdida auditiva, neumonía, historia de hipersensibilidad a los antibióticos intravenosos, bronquiectasias o necesidad de antibióticos o ambas	Uso restringido cuando está asociada a defecto específico de anticuerpos contra polisacáridos. En IgG2 cuando se presenten infecciones recurrentes o graves o ambas, como las que se refieren en SAD
Inmunodeficiencia específica de subclase de IgG3 e IgG4		En algunos casos con pobre producción de anticuerpos IgG específicos, con o sin deficiencia de IgG2
Deficiencia selectiva de IgA(sIGA)		
Enfermedades por desregulación inmune		
Síndrome linfoproliferativo con hipogammaglobulinemia o disgammaglobulinemia (alteraciones funcionales de anticuerpos)	Cuando curse con infecciones concomitantes	
Defectos en número/función de células fagocíticas		No está indicado el uso de IgG intravenosa, a menos que en se documente que existe deficiencia cuantitativa o cualitativa de anticuerpos
Defectos en la inmunidad innata e intrínseca		No se indica inmunoglobulina, excepto en síndrome de WHIM, defectos en la vía de señalización de los receptores tipo Toll (TLR) y asplenia congénita

Continúa en la siguiente página...

...Continúa de la página anterior

Síndrome de WHIM	Está indicada la administración de gammaglobulina a dosis de reemplazo	
Enfermedades autoinflamatorias		No se indica el uso de IgG intravenosa, excepto si se documenta deficiencia de anticuerpos cuantitativa o cualitativa o ambas
Deficiencias del complemento		No se indica su uso
<b>Fenocopias de inmunodeficiencias</b>		
Enfermedades que no se deben a mutaciones de línea germinal, sino que resultan de mutaciones somáticas (MS) o de otros mecanismos como autoanticuerpos contra citocinas o moléculas del sistema inmune	Al inicio cuando exista deficiencia de anticuerpos, cuantitativa o cualitativa o ambas	
<b>Inmunodeficiencias secundarias</b>		
Mieloma múltiple	Pacientes con hipogammaglobulinemia (IgG < 500 mg/dL) e infecciones bacterianas recurrentes o graves o fallo documentado de respuesta de anticuerpos antipolisacáridos	
Leucemia linfocítica crónica	Considerada en función de la reducción de infecciones bacterianas en pacientes con hipogammaglobulinemia que hayan experimentado infecciones bacterianas graves o recurrentes a pesar del tratamiento antibiótico	
Enfermedades con pérdida de proteínas		No existen estudios controlados que evalúen la utilidad de la IgG intravenosa o subcutánea en los pacientes con este tipo de enfermedades

Continúa en la siguiente página

...Continúa de la página anterior

Inmunodeficiencias secundarias al uso de anticonvulsivantes	Indicada en pacientes con niveles bajos de IgG y que tengan infecciones graves o recurrentes
Inmunodeficiencia secundaria al uso de anticuerpos antilinfocitos B (rituximab, belimumab)	Indicada cuando existe hipogammaglobulinemia e infecciones recurrentes
Infección por VIH	Dosis de reemplazo para prevenir infecciones bacterianas graves en pacientes con infección por VIH con hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dL). Cuando la TARGA y la profilaxis con antibióticos no son eficaces en la prevención de infecciones bacterianas graves recurrentes como profilaxis secundaria. En pacientes con infecciones bacterianas recurrentes graves. En pacientes pediátricos con trombocitopenia asociada a infección por VIH, cuando hay sangrado activo o cuando el conteo plaquetario es < 10 x 10 <sup>9</sup> /L
Medicamentos inductores de hipogammaglobulinemia	Pacientes que reciben corticosteroides o quimioterapia con fludarabina, ciclofosfamida, vincristina o inhibidores de la tirosina cinasa con infección recurrente e hipogammaglobulinemia (< 500 mg/dL)

### Miopatías inflamatorias idiopáticas

Las miopatías inflamatorias idiopáticas consisten en:

- Polimiositis (PM).
- Dermatomiositis (DM) y dermatomiositis juvenil.
- Miositis por cuerpos de inclusión (IBM).

La piedra angular del tratamiento ha sido la administración de glucocorticoides orales o intravenosos, a partir de la disponibilidad de agentes ahorradores de esteroides como metotrexate, azatioprina e hidroclorotiazida.

**Cuadro 3.** Prioridad para el uso de IgIV en enfermedades reumatológicas autoinmunes**Alta prioridad**

- Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica
- Síndrome de Guillain-Barré

**Prioridad media**

- Miopatías inflamatorias
- Bloqueo congénito cardiaco
- Anemia hemolítica autoinmune

**Baja prioridad**

- Lupus eritematoso sistémico con inmunocitopenias secundarias
- Enfermedad cerebrovascular con síndrome antifosfolípido
- Síndrome antifosfolípido catastrófico
- Vasculitis sistémicas con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
- Vasculitis del sistema nervioso central
- Artritis idiopática juvenil sistémica
- Síndrome de dolor complejo regional

**Sin indicación**

- Artritis reumatoide
- Síndrome de fatiga crónica

En un estudio abierto con IgIV se empleó gammaglobulina mensual durante 6 meses, con 2 infusiones al mes (1 g/kg/día); los resultados fueron mejoría clínica significativa, reducción importante de los corticoides y remisión completa sin efectos secundarios mayores.<sup>109</sup>

Por su parte, en un ensayo controlado y aleatorizado en el que se comparó la administración de IgIV con placebo en pacientes con IBM no se encontraron diferencias entre los grupos control y de tratamiento.<sup>110</sup>

Guías de dermatología y de neurología, sobre todo europeas como la del Foro Europeo de Dermatología y de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas, indican el uso de IgIV en DM/PM e IBM.<sup>109</sup>

**Lupus**

Algunas investigaciones muestran resultados positivos en situaciones críticas órgano-específicas como lupus neuropsiquiátrico, citopenias, embarazo o serositis graves. No obstante, con los anticuerpos monoclonales se ha informado mayor eficacia de la IgIV en muchas de estas circunstancias.

Se identificaron estudios aleatorizados en nefritis lúpica en fase de mantenimiento que no encontraron diferencias en los porcentajes de remisión con ninguno de los 2 tratamientos, lo que indicaría que puede usarse IgIV como alternativa en caso de contraindicación de ciclofosfámidas, sin embargo, se requieren periodos de seguimiento más prolongados para comparar con precisión estos tratamientos. Aunque estudios observacionales muestran el beneficio en crisis aguda de lupus o en lupus muy severo también resaltan el mayor riesgo de tromboembolismo con la IgIV.<sup>111</sup>

**Anemia hemolítica autoinmune asociada con lupus**

La anemia hemolítica autoinmune (AIHA) se presenta en 12 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). A diferencia de la púrpura trombocitopénica (PT) autoinmune, la AIHA no responde de forma tan notoria con la IgIV. Un estudio encontró

que solo 40 % de los pacientes mostró aumento de la hemoglobina de 20 g/L durante los 10 días posteriores a la aplicación de IgIV. Los pacientes que mejor respondieron fueron aquellos con hepatomegalia o anemia severa.

Directrices más recientes sobre IgIV sugieren su empleo solamente en pacientes con AIHA en quienes está en peligro la vida, aunque la evidencia se limita a escasos reportes de casos.

Se informó que la IgIV puede estabilizar los niveles de hemoglobina en pacientes resistentes a los corticoides. En una serie de casos que incluyó a más de 28 pacientes se encontró que 3 mejoraron transitoriamente con IgIV. Por su parte, existe escasa evidencia que apoye el uso de IgIV para AIHA asociada a lupus.<sup>109</sup>

#### Bloqueo cardiaco congénito asociado con lupus

El bloqueo cardiaco congénito (CHB) es la manifestación más grave del lupus neonatal y puede causar daños permanentes en el neonato. Solo 1 a 2 % de madres con Ro/La positivo tienen embarazos complicados por CHB. La tasa de recurrencia en embarazos posteriores es de 15 a 20 %.

En algunos reportes abiertos no se encontró reducción en el CHB, probablemente porque se administraron dosis menores de inmunomoduladores (< 2 g/kg). Al comparar fetos no afectados con fetos que desarrollaron CHB, los últimos tenían una concentración de idiotipos superior a los anticuerpos anti-idiotipos presentes en la inmunoglobulina a dosis no inmunomoduladora.<sup>109</sup>

#### Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (APS) puede ocasionar aborto y muerte fetal o trombosis arteriovenosa. Al respecto y a partir de mayo de 2012, el *National Marrow Donor Program* actualizó sus directrices clínicas en las cuales no permite el uso de IgIV en los problemas relacionados con el APS y el embarazo, aunque sí en APS catastrófico (CAPS) y en accidente cardiovascular.

El CAPS es una complicación poco frecuente del APS, que causa microtrombos y oclusiones en los vasos pequeños de múltiples órganos. Conlleva a un alto índice de mortalidad. Reportes y estudios demuestran que los pacientes que reciben anticoagulación rápida, corticoides y recambio plasmático, con o sin IgIV, logran una buena recuperación, con una supervivencia de 75 %, en comparación con 20 % que solo recibe anticoagulación y glucocorticoides solos.

Como se ha mencionado, la IgIV se asocia con tromboembolismo, con una tasa de incidencia de hasta 2 %. A la mayoría de los pacientes que desarrollaron tromboembolismo y que reunían múltiples factores de riesgo se les administró IgIV a dosis alta y ritmo rápido. Por ello, se ha sugerido que para reducir el riesgo de tromboembolismo se requiere una dosis alta (2 g/kg durante 5 días) y que cada infusión dure por lo menos 8 horas. Sobre esta base, la evidencia no sustenta el uso de IgIV en CAPS a menos que se presente trombocitopenia autoinmune severa, tanto en niños como en adultos.<sup>109</sup>

La administración de IgIV en niños con CAPS es una opción terapéutica al igual que la plasmaféresis. Se han reportado escasos reportes de casos acerca de su uso posterior a plasmaféresis y en forma conjunta con esteroides, anticoagulantes e inmunosupresores.

El accidente cerebrovascular isquémico es una complicación bien reconocida del APS. No existen ensayos controlados aleatorizados que evalúen el uso de IgIV en la prevención o el tratamiento del ictus asociado con APS, aun cuando 1 de cada 5 pacientes jóvenes con ictus tiene APS. La mayoría de los estudios revisados usan IgIV solo cuando otros tratamientos han fallado o si la patología coexiste con trombocitopenia.

La anticoagulación debe continuar como uno de los pilares de la profilaxis contra la trombosis arterial en APS.



### Artritis idiopática juvenil sistémica

La artritis idiopática juvenil sistémica (SAIJ) causa fiebre, artritis, serositis y una erupción macular rosa salmón característica. Tradicionalmente, las terapias han incluido antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides y metrotexate.

Actualmente se utilizan tratamientos biológicos con tocilizumab, canakinumab, anakinra y agentes antiTNF que han sustituido a la IgIV, cuyo uso no se recomienda en SAIJ ni en artritis reumatoide.<sup>110,111,112,113,114,115</sup>

### Vasculitis asociadas a anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos

La granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (anteriormente llamada síndrome de Churg-Strauss) conforman las vasculitis asociadas a anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (vasculitis ANCA).

La inducción de la remisión de vasculitis ANCA por lo general implica un tratamiento intensivo con ciclofosfamida combinada con altas dosis de glucocorticoides; sin embargo, la ciclofosfamida está asociada con riesgo de insuficiencia ovárica e infertilidad, incluso cuando solo se administra por 6 meses. Rituximab ha demostrado eficacia en la vasculitis asociada a ANCA, además de que no es inferior a la ciclofosfamida para inducir la remisión.

La terapia de mantenimiento con frecuencia incluye corticosteroides, metrotexate, azatioprina o leflunamida, cuya toxicidad ha permitido considerar el uso de IgIV.

Estudios abiertos evidencian pacientes respondedores y no respondedores, dependiendo de la predominancia del componente vasculítico sobre el componente granulomatoso en los no respondedores.

La IgIV puede ser un puente importante y seguro durante la vasculitis activa grave con inmunosupresión coexistente.<sup>109</sup>

La IgIV en vasculitis sistémicas y vasculitis asociadas a ANCA es una opción que requiere ser evaluada e individualizada. No se recomienda como primera línea de tratamiento.<sup>116,117,118</sup>

### Púrpura trombocitopénica autoinmune

Estudios con muestras considerables de pacientes sustentan el uso de IgIV como terapia de primera línea en pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI), enfermedad en la que el recuento de plaquetas debe ser elevado para evitar trastornos hemorrágicos o eventos que requieran atención de urgencia.

En el lupus asociado a trombocitopenia debe ser considerada en casos graves y resistentes en los cuales la recuperación de las plaquetas debe hacerse rápidamente.

También hay evidencia que apoya el tratamiento con IgIV para el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, que se trata en el apartado de neurología.

### Síndrome de activación de macrófagos

Se recomienda IgIV conjuntamente con inmunosupresores e inmunomoduladores en los siguientes casos:<sup>119</sup>

- Síndrome de activación de macrófagos en artritis idiopática juvenil.
- Síndrome de activación de macrófagos en LES.

### Sin indicación

No se recomienda el uso de IgIV para la artritis reumatoide ni para el síndrome de fatiga crónica debido a que la evidencia ha demostrado que la IgIV no es eficaz en estas condiciones o que hay mejores opciones disponibles (Cuadro 4).

Cuadro 4. Uso de IgIV en enfermedades reumatológicas autoinmunes		
Enfermedad	Beneficio demostrado	Posible beneficio
Miopatías inflamatorias idiopáticas	<b>DM/PM:</b> Se puede utilizar IgIV como tratamiento de segunda línea o ahorrador de esteroides en los casos resistentes o severos de DM, o como de primera línea en pacientes con DM en peligro de muerte o con falla de respuesta a los inmunosupresores. Dosis: 2 g/kg/mes por 2-5 días durante al menos 6 meses. Si no hay mejoría, suspender <b>IBM:</b> IgIV no recomendada	
Lupus	<b>Brotos de lupus:</b> En enfermedad resistente en la que otros tratamientos han fallado (400 mg/kg/5 días). Para brotes agudos, en particular con fiebre, dolor y fatiga. En pacientes críticamente enfermos o en los que son incapaces de tolerar la inmunosupresión (400 mg/kg/5 días) <b>Nefritis lúpica:</b> Tratamiento de mantenimiento después de la inducción (400 mg/kg/mes), aunque requiere mayor estudio, por mayor tiempo de seguimiento <b>Lupus en embarazo:</b> 500 mg/kg/cada 21 días hasta la semana 33 de la gestación. Como agente economizador de esteroides, especialmente en aborto recurrente	
Anemia hemolítica inmune asociada con lupus	No recomendada	
Bloqueo cardíaco congénito asociado con lupus	Como profilaxis a dosis de 2 g/kg, en las madres Ro/La positivas que tienen antecedentes de fetos con CHB	
Síndrome antifosfolípido	<b>Síndrome antifosfolípido catastrófico:</b> No aporta beneficio adicional al recambio plasmático, los glucocorticoides y la anticoagulación <b>Infarto cerebral:</b> No existe evidencia convincente en el uso de IgIV en el infarto cerebral	En el síndrome antifosfolípido catastrófico junto con el tratamiento convencional, cuando coexiste con severas trombocitopenias
Artritis idiopática juvenil sistémica	Uso incierto de IgIV en el tratamiento inicial de la SAIJ, debido a que existen otros agentes que han demostrado su eficacia	
Vasculitis asociadas con ANCA	<b>Terapia alternativa en pacientes con enfermedad resistente:</b> En pacientes para quienes la terapia convencional está contraindicada (500 mg/kg/4 días/mes), por ejemplo, en la presencia de infección, en el paciente gravemente enfermo o en el embarazo	
Púrpura trombocitopénica autoinmune asociada con lupus	En dosis de 1 g/kg/día durante 2 días, si los esteroides y otros tratamientos han fallado o están contraindicados y si el recuento de plaquetas necesita ser aumentada para evitar el sangrado o en situaciones de emergencia	
Síndrome de activación de macrófagos	En artritis idiopática juvenil y en LES	
Sin indicación	Artritis reumatoide ni síndrome de fatiga crónica	

---

**R** La inmunoglobulina es efectiva en pacientes con síndrome de Guillain-Barré en los primeros 15 días de iniciados los síntomas o hasta 4 semanas a partir del comienzo de la neuropatía. El beneficio es mayor en pacientes con escala funcional de Hughes  $\geq 3$ . (GRADE A1)<sup>120,121</sup>

---

**R** Los pacientes pediátricos con síndrome de Guillain-Barré deberían ser tratados con IgIV como primera línea de tratamiento. (GRADE B2)<sup>121,122</sup>

---

**R** La respuesta clínica es igual con terapia de recambio plasmático que con IgIV, sin embargo, la inmunoglobulina se prefiere en niños pequeños (peso < 20 kg), por su bajo volumen sanguíneo. En adultos y niños, la elección de terapia de recambio plasmático dependerá de la experiencia y disponibilidad de la misma en el centro de atención. (GRADE B2)<sup>121,122,123</sup>

---

## Alteraciones neurológicas

### Neuropatías periféricas desmielinizante

#### Síndrome Guillain-Barré

---

**R** Los efectos adversos de IgIV en el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré rara vez son graves y son menores que con plasmaféresis. Frecuentemente se presenta escalofrío, náuseas, cefalea, mialgias, fatiga, fiebre, entre otros, controlables con tratamientos sintomáticos. Con poca frecuencia se registra insuficiencia renal, infarto miocárdico, evento cerebrovascular, reacción anafilactoide y meningitis aséptica. (GRADE A1)<sup>120,121,124</sup>

---

**R** La dosis recomendada de IgIV es de 2 g/kg dosis total; si es posible, es mejor dividirla en 5 días, más que en 2. (GRADE B2)<sup>120,121</sup>

---

**R** Los pacientes que respondieron una vez y recaen deberían ser tratados con un segundo curso de IgIV, sobre todo si la recaída ocurre en las primeras 8 semanas. La progresión del cuadro clínico después de 4 semanas o cualquier recidiva clínica después de 2 meses del inicio de los síntomas debe hacer sospechar polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. (GRADE B2)<sup>120,125,126</sup>

---

**R** No hay suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de inmunoglobulinas en otras enfermedades desmielinizantes inflamatorias del sistema nervioso periférico, incluido el síndrome de Miller-Fisher. De tal forma, su indicación dependerá del criterio clínico. (GRADE C2)<sup>124,127,128</sup>

---

### Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

**R** La IgIV en polineuropatía crónica desmielinizante se considera la primera línea de tratamiento; es efectiva y segura, con mejoría en la calidad de vida y con muy poca probabilidad de efectos adversos graves. (GRADE A1)<sup>129,130</sup>

**R** Los pacientes con síntomas leves de polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante pueden ser monitorizados sin tratamiento. Se debe ofrecer tratamiento en pacientes con síntomas significativos o con discapacidad moderada o grave. Las opciones con suficiente evidencia son la IgIV, los esteroides y la plasmaféresis; se prefiere el uso de las 2 primeras opciones por ser menos invasivos y mejor tolerados. (GRADE A1)<sup>131,132,133,134,135</sup>

**R** En pacientes con polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante existen diferentes esquemas de tratamiento de sostenimiento con IgIV. La dosis va entre 0.4 y 2.4 g/kg cada 2 a 6 semanas, la cual se debe individualizar según cada caso. Si el paciente deja de responder a la IgIV puede volver a hacerlo después de una sesión de plasmaféresis. En caso de resistencia a tratamiento con IgG se debe reconsiderar el diagnóstico y se puede ofrecer otras inmunoterapias, sin embargo, aproximadamente 15 % de los pacientes no responde a ningún tratamiento. La duración del tratamiento no está definida y dependerá de la respuesta clínica de cada individuo. Una vía alternativa de administración para mantenimiento es la subcutánea. (GRADE B2)<sup>129,134,136,137</sup>

### Neuropatía multifocal motora

**R** La IgIV es la primera línea, el tratamiento estándar y el único abordaje efectivo en neuropatía multifocal motora, dado que normalmente no responde a corticoides o al recambio plasmático e incluso puede empeorar con estos. La mayoría de los pacientes con neuropatía multifocal motora crónica o recurrente requiere tratamiento de mantenimiento, que deberá individualizarse de acuerdo con la respuesta. (GRADE B1)<sup>138,139</sup>

**R** Por su seguridad y efectividad, la IgIV debe ser la primera opción terapéutica en la neuropatía multifocal motora en pacientes con discapacidad moderada o grave. (GRADE A1)<sup>139,140</sup>

La mayoría de los pacientes necesita tratamiento repetido con IgIV y aunque pueden mantenerse estables por varios años, pueden deteriorarse lentamente por daño axonal progresivo a pesar de las dosis altas de IgIV. El esquema más efectivo consiste en la administración total de 2 g/kg (0.4 g/kg/día por 5 días).

**R** Si el tratamiento inicial con IgIV fue efectivo, ante recurrencia se debe considerar nueva aplicación de la dosis. La frecuencia de administración repetida debe guiarse por la respuesta. Un tratamiento típico de mantenimiento consiste en 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 1 o 2 meses. (GRADE B1)<sup>138,139,140</sup>

### Neuropatía periférica paraneoplásica

**R** Se puede considerar el uso de 2 g/kg de IgIV a lo largo de 2 a 5 días en el tratamiento de neuropatías periféricas paraneoplásicas que no han respondido a otros tratamientos, si bien la evidencia para apoyar su uso es limitada. (GRADE C2)<sup>124,141</sup>

### Neuropatía desmielinizante paraproteinémica (gammapatía monoclonal)

**R** Se considera como tratamiento de segunda línea y se recomienda en pacientes con discapacidad importante o con deterioro rápido. Se requieren más estudios para tener mejor calidad de evidencia. La dosis recomendada es de 2 g/kg, dividida en 2 a 5 días consecutivos. (GRADE C2)<sup>131,132,133,141,142,143</sup>

### Otras enfermedades desmielinizantes (agudas y progresivas)

#### Encefalomiелitis aguda diseminada

**R** La IgIV en encefalomiелitis aguda diseminada puede ser adecuada como tratamiento agudo de segunda línea al no obtener respuesta a esteroides endovenosos o cuando existe contraindicación para el uso de estos. No existen estudios comparativos de efectividad entre IgIV y terapia de recambio plasmático. (GRADE C2)<sup>144,145,146,147,148,149</sup>

#### Neuromielitis óptica

**R** El uso de IgIV no se considera tratamiento de primera línea. Algunos estudios con series de casos de pocos pacientes sugieren que la IgIV puede tener efecto en la frecuencia de las recaídas de neuromielitis óptica. (GRADE C2)<sup>150,151</sup>

#### Síndrome opsocloro-mioclonus

**R** El uso de IgIV podría ser efectivo para el tratamiento de síndrome opsocloro-mioclonus, independientemente de su etiología, solo o como coadyuvante de otros fármacos, principalmente corticosteroides. (GRADE C2)<sup>152,153,154,155</sup>

#### Síndrome de persona rígida

**R** Se recomienda el uso de IgIV como tratamiento de primera línea para síndrome de persona rígida, en pacientes con anticuerpos antiGAD positivos. Se desconoce su efecto en pacientes con anticuerpos antiGAD negativos. (GRADE A1)<sup>124,156,157,158</sup>

## Encefalitis autoimmune

- R** Los pacientes con alto índice de sospecha de encefalitis autoinmune deben recibir manejo inmunomodulador, incluidos IgIV (a dosis de 400 mg/kg/día por 5 días), esteroides o terapia de recambio plasmático. (GRADE B2)<sup>159,160,161</sup>

Aproximadamente, 50 % de los pacientes responde a inmunoterapia de primera línea en la que se incluye IgIV, esteroides o recambio plasmático; otro 50 % requiere opciones de segunda línea como rituximab o combinación de rituximab y ciclofosfamida. De 12 a 20 % de los casos presenta recaídas, que también responden a inmunoterapia. Los pacientes que no mejoran con inmunoterapia de primera línea deben someterse a la aplicación de tratamientos de segunda línea, aislados o en combinación.

## Miastenia *gravis*

- R** La IgIV a dosis de 2 g/kg es el tratamiento de elección en los pacientes con exacerbaciones agudas de miastenia *gravis* que requieren hospitalización o en preparación para cirugía. También es una buena opción en la mujer embarazada. (GRADE A1)<sup>122,162,163,164,165</sup>

La IgIV es un recurso en la crisis miasténica con una eficacia similar a la del recambio plasmático.

- R** Si bien faltan estudios aleatorizados para una evidencia más contundente del efecto de la IgIV y aunque no puede recomendarse su uso rutinario, es efectiva y puede considerarse como tratamiento de mantenimiento en miastenia *gravis*, en caso de resistencia a otros tratamientos de primera línea o cuando estén contraindicadas o no sean toleradas. (GRADE B2)<sup>122,164,165,166,167,168,169</sup>

- R** Se recomienda IgIV para miastenia *gravis* neonatal. (GRADE B1)<sup>164,165,170</sup>

- R** La dosis recomendada de IgIV en exacerbación aguda de miastenia *gravis* es de 2 g/kg en 2 días o 1 g/kg en una aplicación, sin que se haya comprobado superioridad significativa de la primera. (GRADE B1)<sup>164,165,170</sup>

## Síndrome miasténico Lambert-Eaton

- R** La dosis de 2 g/kg de IgIV en 2 días consecutivos ha mostrado un efecto modesto y transitorio (hasta 8 semanas) para reducir debilidad en pacientes con síndrome miasténico de Lambert-Eaton. La opción más efectiva es el manejo específico del tumor asociado. (GRADE B2)<sup>124,171,172</sup>

## Epilepsia infantil intratable y síndromes epilépticos

**R** No hay suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de IgIV en pacientes con epilepsia infantil intratable. Sin embargo, la IgG intravenosa puede ser efectiva en quienes se considere un fenómeno disímune en la fisiopatología. La dosis que se ha utilizado es de 2 g/kg a lo largo de 2 a 5 días consecutivos. (GRADE C2)<sup>173,174,175,176,177,178,179</sup>

**R** Se debe considerar el uso de IgIV ante sospecha clínica de epilepsia de origen autoinmune: inicio reciente  $\leq 3$  meses, presencia de diferente tipo de crisis, distonía faciobraquial, farmacoresistencia anticonvulsivante, antecedentes personales de autoinmunidad o en familiar en primer grado, neoplasia previa o concurrente, pródromo viral, detección de autoanticuerpos. (GRADE C2)<sup>180,181</sup>

**R** Se ha utilizado 2 g/kg durante 2 a 5 días consecutivos. La dosis de mantenimiento fluctúa entre 400 mg/kg mensual y semanal durante 6 a 12 semanas. (GRADE C2)<sup>180,181</sup>

## Esclerosis múltiple

**R** La administración de IgIV en esclerosis múltiple es un tratamiento de segunda línea en algunos países. Si bien en general no está indicada, la IgIV es el único inmunomodulador disponible durante el embarazo. (GRADE B3)<sup>182,183,184</sup>

**R** En el tratamiento agudo de la recaída en esclerosis múltiple no se ha demostrado efecto adicional terapéutico de la IgIV en uso concomitante con corticoides. (GRADE C2)<sup>182,184</sup>

**R** La IgG intravenosa puede ser considerada una opción para esclerosis múltiple remitente-recurrente como tratamiento de segunda línea o adyuvante. La dosis recomendada es de 2 g/kg a lo largo de 2 días. (GRADE B2)<sup>158,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191</sup>

**R** El uso de IgIV puede considerarse en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple si los corticoides están contraindicados o cuando se intenta reducir la dosis de los mismos en pacientes con frecuentes exacerbaciones. (GRADE B2)<sup>192</sup>

Algunos estudios sugieren que la IgIV puede disminuir la actividad de la enfermedad en los adultos, incluyendo la frecuencia de recaídas. La evidencia actual no es suficiente para recomendar su uso rutinario.

## Encefalitis de Rasmussen

**R** Se recomienda la IgIV como tratamiento de primera línea. La dosis es de 3 a 5 infusiones consecutivas de 0.4 g/kg/día, para continuar con una dosis mensual de 0.4 o

2 g/kg distribuida en 1 a 5 días. Si el efecto es inadecuado se recomienda agregar corticosteroides a dosis mínima mensual (0.4 a 2 g/kg). (GRADE B2)<sup>193,194,195</sup>

---

**R** Se reporta desde falta de respuesta hasta niveles variables de mejoría con el tratamiento con IgIV; es mayormente efectivo en casos de inicio tardío. (GRADE B2)<sup>193,194,195</sup>

---

**R** A corto plazo puede mejorar el control de las convulsiones y ser útil a largo plazo. (GRADE B2)<sup>196</sup>

---

**R** La IgIV se recomienda a largo plazo para prevenir el deterioro funcional y estructural. (GRADE B2)<sup>196</sup>

---

#### Otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes que afectan el sistema nervioso

---

**R** En neuropatías, miopatías, mielitis, encefalitis o meningoencefalitis debidas a enfermedades reumatológicas o autoinmunes (por ejemplo, lupus, Sjögren, vasculitis, sarcoidosis, Behçet) se puede considerar el uso de inmunoglobulinas como terapia de segunda línea. La dosis dependerá de cada trastorno (Cuadro 5). (GRADE C2)<sup>197,198,199,200</sup>

---

## Infecciones

### Citomegalovirus

El tratamiento de elección para primoinfección por citomegalovirus (CMV) en pacientes con trasplante de órganos sólidos (TOS) o trasplante de células hematopoyéticas consiste en antivirales específicos como ganciclovir intravenoso o valganciclovir oral. Los medicamentos alternos ante resistencia son cidofovir y foscarnet.<sup>201,202,203,204,205,206,207</sup>

Dada la complejidad de la respuesta inmune del huésped contra el CMV, en la que participa activamente la respuesta inmune celular y humoral, innata y adaptativa, se han realizado estudios con inmunoglobulina humana específica para CMV que han mostrado que esta inmunoglobulina puede tener mejor efecto inmunomodulador.<sup>201,202,203,204,207</sup> También se ha informado su uso en resistencia del CMV a ganciclovir.<sup>208</sup>

En la actualidad se acepta que la hipogammaglobulinemia es un factor de riesgo para CMV después de TOS, especialmente en trasplante de corazón. Se desconoce la equivalencia de protección específica entre los diferentes productos de IgIV respecto a la inmunoglobulina y CMV específica. En pacientes con TOS e hipogammaglobulinemia se ha observado que mantener niveles normales de IgG séricos con la administración de IgIV (200 mg/kg cada 2 semanas o hasta 5 dosis adicionales de 300 mg/kg cada 2 a 4 semanas) se asocia con menor riesgo de infección por CMV; la finalidad es mantener niveles > 750 mg dL.<sup>208</sup>

---

**R** No se recomienda la IgIV humana en forma rutinaria para prevenir enfermedad por CMV, aunque la combinación de terapia antiviral con inmunoglobulina-CMV podría ser efectiva en pacientes con trasplantes de corazón y pulmón D+/R- y que presentan toxicidad medicamentosa o intolerancia que requieren reducción de dosis. (GRADE C2)<sup>208,209</sup>

---



<b>Cuadro 5. Efectos de la IgIV en enfermedades inflamatorias o autoinmunes que afectan el sistema nervioso</b>		
Enfermedad	Beneficio demostrado	Posible beneficio
Síndrome de Guillian-Barré	Terapia de primera línea IgIV 2 g/kg dosis total/5 días	
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Terapia de primera línea. Individualizar entre 0.4-2.4 g/kg cada 2-6 semanas	
Neuropatía multifocal motora	Terapia de primera línea: 0.4 g/kg/día por 5 días	
Neuropatía periférica paraneoplásica		Dosis de 2g/kg si no hay respuesta a otros tratamientos
Neuropatía desmielinizante paraproteinémica (gammapatía monoclonal)		Terapia de segunda línea en pacientes con discapacidad importante o deterioro rápido. Se recomienda 2 g/kg dividida en 2-5 días consecutivos
Encefalomielitis aguda diseminada		Segunda línea si no hay respuesta a esteroides o están contraindicados
Neuromielitis óptica		No se recomienda de primera línea. Podría tener algún efecto en recaídas
Síndrome opsoclonomioclonus		Podría ser efectivo solo o como coadyuvante
Síndrome de persona rígida	Terapia de primera línea ante anticuerpos anti-GAD presentes	
Encefalitis autoinmune	Terapia de primera línea: 400 mg/kg/día por 5 días	
Miastenia <i>gravis</i>	Terapia de primera línea en exacerbaciones agudas, mujeres embarazadas y preparación para cirugía: 2 g/kg dosis total en dos días. Terapia de segunda línea como tratamiento de sostenimiento en casos resistentes a otros tratamientos o cuando éstos están contraindicados	
Síndrome miasténico Lambert-Eaton		Dosis de 2 g/kg en 2 días consecutivos, efecto modesto y transitorio (hasta 8 semanas)
Epilepsia infantil y síndromes epilépticos resistentes		No hay evidencia para uso rutinario. Puede considerarse en casos específicos (por ejemplo, antecedentes personales de autoinmunidad). Dosis de 2 g/kg durante 2-5 días consecutivos; para mantenimiento 400 mg/kg dosis mensual hasta semanal durante 6-12 semanas

*Continúa en la siguiente página...*

...Continúa de la página anterior

Esclerosis múltiple		Puede considerarse en embarazo o en pacientes pediátricos si hay contraindicación para uso de corticoides
Síndrome de Rasmussen	Tratamiento de primera línea: 3-5 infusiones consecutivas de 0.4/ kg/día y proceder con dosis mensual 0.4-2 g/kg distribuida en 1-5 días	

**R** Para tratamiento de enfermedad severa postrasplante en pacientes adultos y pediátricos se recomienda el uso combinado del antiviral (ganciclovir, foscarnet, cidofovir) con IgIV o inmunoglobulina-CMV, en presencia de neumonitis y en algunos casos de enfermedad gastrointestinal. (GRADE C2)<sup>210,211</sup>

**R** Aunque la información disponible es muy limitada respecto a su eficacia, se recomienda el tratamiento de reemplazo con IgIV o inmunoglobulina-CMV específica conjuntamente con terapia antiviral específica en pacientes adultos, así como en población pediátrica con trasplante de corazón que cursa con hipogammaglobulinemia secundaria y recurrencia de enfermedad por CMV. La dosis va de 200 mg/kg cada 2 semanas a 5 dosis adicionales de 300 mg/kg cada 2 a 4 semanas, hasta lograr que se mantengan niveles séricos > 750 mg dL. (GRADE C2)<sup>210</sup>

### Virus BK

La nefropatía asociada a poliomavirus (ocasionada por virus BK [VBK]) en pacientes con trasplante renal es causa de infección clínica significativa que puede llevar a pérdida y disfunción del injerto.

La reactivación del VBK ocurre hasta en 10 % de los pacientes con trasplante renal y causa nefropatía asociada al VBK clínicamente significativa; la infección clínica puede llevar a pérdida y disfunción del injerto hasta en 80 % de los casos.<sup>212</sup>

Para el manejo de la cistitis hemorrágica en los pacientes con trasplante renal e infección por VBK se recurre a disminución en la inmunosupresión, adecuada hidratación, uso de cidofovir como antiviral, ciprofloxacina y leflunomide para el manejo de la cistitis hemorrágica.<sup>213,214</sup>

La IgIV se ha utilizado para prevenir la pérdida del injerto. Se puede utilizar 2 g/kg en dosis única o 500 mg/kg/día por 5 días. A pesar de su perfil de seguridad, se pueden presentar reacciones adversas hasta en 23 % de los casos, incluyendo las asociadas a infusión, anafilaxis, hemólisis y eventos trombóticos, por lo que es importante la vigilancia estricta.<sup>215,216</sup>

**R** Si no se observa respuesta a las medidas iniciales, la dosis de 2 g/kg de IgIV ha demostrado utilidad para prevenir la pérdida del injerto renal en pacientes con nefropatía por VBK. Es muy importante vigilar de cerca la posibilidad de reacciones adversas. (GRADE B1)<sup>48</sup>

En enfermedad linfoproliferativa postrasplante por virus Epstein-Barr se ha reportado que la IgIV es de utilidad para contrarrestar la hipogammaglobulinemia secundaria al uso de rituximab.

---

**R** La dosis recomendada de IgIV es de 2 g/kg, en una o 2 aplicaciones. (GRADE C1)<sup>217</sup>

---

Enfermedad linfoproliferativa por enfermedad de Epstein-Barr postrasplante de órganos sólidos

La enfermedad linfoproliferativa puede ocurrir hasta en 16 % de los receptores de trasplante de órgano sólido y es más frecuente en los pacientes seronegativos para virus de Epstein-Barr con donantes seropositivos, ya que hasta en 70 % de los casos este virus contribuye en la patogénesis.<sup>48,218,219,220,221,222</sup>

---

**R** Se sugiere disminuir la inmunosupresión con el uso concomitante de antiviral con acción contra los virus herpes. El más recomendado hasta el momento es valganciclovir, así como los anticuerpos monoclonales contra linfocitos B infectados (rituximab) y la IgIV. (GRADE B1)<sup>217,218,223</sup>

---

**R** Se ha reportado que la IgIV es útil en conjunto con rituximab y ganciclovir o su prodroga valganciclovir. Se recomienda administrar 2 g/kg de IgIV, divididos en una o dos aplicaciones. (GRADE B1)

---

Infecciones en trasplante de células madre hematopoyéticas

---

**R** No se recomienda el uso profiláctico con IgIV en pacientes postrasplante de médula ósea, independientemente de la causa; sin embargo, puede considerarse en pacientes adultos con hipogammaglobulinemia severa (< 500 mg/dL) o en población pediátrica. Los niveles para hipogammaglobulinemia varían de acuerdo con la edad. (GRADE B2)<sup>46,224,225,226,227,228,229,230,231,232</sup>

---

**R** No se recomienda el uso rutinario de IgIV en la prevención de las infecciones postrasplante. La administración rutinaria no redujo el riesgo de infección viral, bacteriana o micótica. (GRADE C2)

---

**R** Se indica tratamiento de reemplazo con IgIV (400 a 600 mg/kg/mes) en los pacientes con inmunodeficiencia primaria que recibirán trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, así como en los pacientes trasplantados a causa de mieloma, leucemia linfocítica crónica y enfermedad injerto contra huésped con hipogammaglobulinemia, hasta que los niveles de la IgG se recuperen completamente después del trasplante. (GRADE B2)

---

- R** En ausencia de hipogammaglobulinemia no se ha demostrado que la administración mensual de IgIV reduzca las complicaciones tardías posteriores al trasplante de médula ósea. Su indicación se limita a la evidencia de hipogammaglobulinemia (2 desviaciones estándar de los niveles séricos para o de acuerdo con la edad), tanto en adultos como en niños. (GRADE C2)
- 

#### Parvovirus

La reinfección o reactivación del parvovirus humano B19 se asocia principalmente con anemia aguda resistente en pacientes receptores de trasplantes de médula ósea u órganos sólidos.

No hay tratamiento antiviral disponible contra esta infección. La administración de IgIV se considera el tratamiento de elección, no solo para el primer episodio sino para las recurrencias.

- R** En pacientes postrplantados con infección sintomática por parvovirus, esta debe ser tratada con 400 mg/kg/día de IgIV por 5 días. Adicionalmente se debe considerar disminuir la inmunosupresión. (GRADE C2)<sup>233,234</sup>
- 

- R** Ante ausencia de respuesta al primer ciclo de IgIV o en recaídas se debe administrar otro curso de 400 mg/kg/día de IgIV por 5 días. (GRADE C2)<sup>235,236,237</sup>
- 

#### Colitis por *Clostridium difficile*

La colitis por *Clostridium difficile* (CD) se ha convertido en una infección de enorme importancia, con uso frecuente o prolongado de antibióticos. La incidencia de CD, sus tasas de mortalidad e impacto en los costos del sistema de salud son cada vez más notorios. En su evolución puede presentar resistencia al tratamiento, persistencia, empeoramiento clínico o recurrencia paulatinamente más severa.

Si bien las modalidades terapéuticas son múltiples, la primera opción es el tratamiento farmacológico escalonado. Estudios *in vitro* e *in vivo* en hámsteres inmunizados pasivamente con anticuerpos antitoxina A y antitoxina B en modelo de colitis por CD han sugerido la utilidad de la IgIV. Estudios limitados de tipo retrospectivo y no aleatorizados en humanos han mostrado efecto positivo de la administración de IgIV en casos selectivos, especialmente en la disminución de la diarrea, aunque sin efecto significativo en la disminución de las recurrencias.<sup>238,239,240,241</sup>

Algunos expertos consideran que la terapia con IgIV no debe ser utilizada como adyuvante de primera línea, teniendo en cuenta que su papel no es claro, por lo que señalan la necesidad de que estén disponibles estudios controlados y aleatorizados; sin embargo, su indicación en colitis por CD puede ser selectiva para pacientes con choque, íleo o megacolon que no responden a manejo convencional escalonado.<sup>242,243,244,245</sup>

- R** Dado que no hay indicación del uso de IgIV en adultos, antes se recomienda el empleo de fidaxomicina, tigeciclina e, incluso, el trasplante de microbiota fecal. (GRADE C2)<sup>238,240,241,242,243,246</sup>
-

**R** En colitis escalonada con metronidazol, nitaxozanida o vancomicina oral grave o multirrecurrente por CD y sin respuesta a una semana de terapia convencional, se recomienda la administración de 400 mg/kg de IgIV por 1 a 4 días para reducir la morbilidad y la mortalidad. (GRADE C2)<sup>238,240,241,242,243,246</sup>

**R** Se recomienda el uso de IgIV en pacientes con anemia de serie roja por parvovirus B19. (GRADE B2)<sup>237</sup>

### Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki (EK) es la forma más común de vasculitis en los niños. Si no se trata, 25 % de los pacientes desarrollará aneurismas de la arteria coronaria.

Algunos metaanálisis han confirmado que la IgIV en dosis altas es altamente eficaz en la reducción de los aneurismas de la arteria coronaria cuando se combina con ácido acetilsalicílico. Más recientemente, una revisión Cochrane analizó 59 ensayos y encontró que con una única dosis alta de IgIV (2 g/kg) se logró reducción en los aneurismas de la arteria coronaria a los 30 días. Por lo anterior, es de alta prioridad iniciar tratamiento con IgIV y ácido acetilsalicílico dentro de los siguientes 10 días de las manifestaciones de la EK.<sup>109</sup> La indicación tiene decenios de vigencia, desde 1983.<sup>247</sup> Hasta una década después se realizó el primer estudio controlado aleatorizado, el cual demostró que la dosis de 400 mg/kg/día por 5 días era segura y efectiva para disminuir los aneurismas coronarios en un intervalo de 25 a 3%.<sup>248</sup> Posteriormente, el mismo autor demostró que el uso de una sola dosis de 2 g/kg era más efectiva que la dosis fraccionada en 4 o 5 días, régimen aceptado en la actualidad como estándar para el manejo de EK en la fase aguda, es decir, en los primeros 10 días, con disminución de 2 % de los aneurismas coronarios.

El mecanismo de acción de la IgIV no está claramente definido en EK, sin embargo, se postulan efectos como neutralización de toxinas microbianas, así como regulación de la respuesta inmune.<sup>249</sup>

Entre 10 y 15 % de los pacientes con EK pueden presentar persistencia de fiebre o recrudescencia después de 48 horas de la administración de la IgIV inicial. Aunque no se dispone de estudios controlados y aleatorizados en estas circunstancias, la recomendación de repetir un nuevo curso de IgIV es ampliamente aceptada y se basa en las opiniones de expertos.<sup>250,251</sup>

**R** En todos los casos confirmados, administrar la infusión de 2 g/kg de IgIV sola durante 8 a 12 horas, con 80 a 100 mg/kg de ácido acetilsalicílico en 3 o 4 dosis divididas. (GRADE A1)<sup>247,250,251,252,253,254,255</sup>

**R** El uso de IgIV en asociación con ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria disminuye de forma significativa la frecuencia de aneurismas coronarios. La dosis recomendada es de 2 g/kg en una sola dosis. (GRADE A1)<sup>247,250,251,252,253,254,255</sup>

**R** Los pacientes que continúan con fiebre (EK resistente) después de la primera infusión están en mayor riesgo de aneurismas y deben recibir una segunda infusión con la misma dosis de 2 g/kg. (GRADE A1)<sup>247,250,251,252,253,254,255</sup>

### Síndrome de choque tóxico

El síndrome de choque tóxico estreptocócico (TSS) es una infección invasiva, especialmente por *Streptococcus pyogenes*. Se asocia con elevada mortalidad, hasta de 70 %, por falla multiorgánica. Un estudio prospectivo de casos y controles reportó disminución independiente en la mortalidad en adultos que recibieron 2 g/kg de IgIV como terapia adyuvante, con una segunda dosis a las 48 horas.<sup>256</sup>

Un estudio adicional comparó otro esquema de dosificación de IgIV a 1 g/kg inicial, con 500 mg/kg/día al segundo y tercer día *versus* placebo, sin mostrar diferencias. El resultado fue controversial, pues el tamaño de la muestra y la rápida suspensión de la IgIV disminuyeron el poder del estudio para aportar conclusiones válidas, aunque la tendencia en mortalidad entre los grupos (10 *versus* 36 %) sugiere un efecto benéfico en el pronóstico con IgIV.<sup>257</sup>

En un estudio reciente, multicéntrico observacional, que incluyó a 67 pacientes adultos, 23 de los cuales recibieron IgIV, se encontró una asociación positiva independiente de la mortalidad a los 28 días.<sup>258</sup>

El papel de la IgIV para TSS en niños es poco claro, por varias razones:

- El TSS es menos frecuente que en adultos.
- La información epidemiológica y de pronóstico es limitada.
- Sus tasas de mortalidad son menores que en adultos.
- La información del uso de IgIV en población pediátrica es insuficiente.

Un estudio observacional multicéntrico efectuado entre 2003-2007, considerado el más grande que describe la epidemiología en niños con TSS, intentó evaluar el uso de IgIV y los desenlaces clínicos, pero no ofreció resultados positivos y tuvo costos elevados.<sup>259</sup>

---

**R** La indicación de IgIV debe ser individualizada de acuerdo con el estado del paciente, especialmente si su condición es crítica y no hay respuesta al manejo integral inicial. (GRADE C1)<sup>246</sup>

---

**R** La IgIV ayuda a mejorar la supervivencia en pacientes adultos con síndrome de choque tóxico a dosis de 500 mg a 1 g/kg/día por 1 a 6 días. (GRADE B1)<sup>246,258,260</sup>

---

**R** La administración de IgIV en niños con TSS debe ser individualizada. Se debe considerar en las primeras 24 horas en pacientes en condición muy crítica sin respuesta en las primeras 12 horas de manejo integral en la unidad de cuidados intensivos, a dosis de 500 mg/kg día por 5 días. (GRADE B1)<sup>246,258,260</sup>

---

**R** La IgIV ayuda a mejorar la supervivencia en pacientes con síndrome de choque tóxico, 0.5 a 1 g/kg/día por 1 a 6 días a partir del primer día de la enfermedad. (GRADE B1)<sup>246,258,260</sup>

---

### Septicemia

#### Sepsis en niños y adultos

La sepsis severa es el resultado de la falla del sistema inmune del huésped ante la infección y se correlaciona con inmunoparálisis, característica de la fase antiinflamatoria

acentuada. En dicha fase se evidencia linfopenia, la cual también afecta los linfocitos B y, por consiguiente, la producción de inmunoglobulinas séricas.

Un estudio reciente en el que se incluyó a 90 pacientes demostró que los niveles bajos de IgG, IgA e IgM en plasma de adultos con sepsis severa o choque séptico se correlacionan con disminución de la supervivencia, especialmente si los niveles de IgM son  $\leq 5.8$  mg/dL.<sup>261</sup>

Las preparaciones de IgIV enriquecida con IgM (IgM-IgIV), comparadas con IgIV, muestran mejor activación del complemento, opsonización, neutralización de superantígeno estreptocócico y unión a antígenos bacterianos y toxinas, posiblemente por su estructura pentamérica. Esta hipótesis se correlaciona con los resultados de un estudio retrospectivo de 129 pacientes adultos tratados con IgIV enriquecida con IgM-A, que mostró beneficio con la administración dentro de las primeras 23 horas.<sup>262,263</sup>

En adultos, el uso de IgIV enriquecida con IgM ha mostrado resultados favorables.<sup>264,265,266</sup>

Con la revisión de 7 estudios que reunieron 528 pacientes se encontró una reducción muy significativa en la mortalidad en adultos con sepsis severa o choque séptico tratados con IgIV, comparados con los no tratados o sin intervención: RR, 0.81 (IC 95 %, 0.70-0.93) y RR, 0.66 (IC 95 %, 0.51-0.85), respectivamente.

Los estudios en población pediátrica son limitados y sus recomendaciones se basan en las emitidas para pacientes adultos.

---

**R** No se recomienda la administración rutinaria de IgIV en adultos ni en la población pediátrica con sepsis o choque séptico. Se puede considerar durante el tratamiento de la sepsis y choque séptico, solamente en casos seleccionados que cursen con hipogammaglobulinemia primaria o secundaria documentada, o en quienes se demuestre inmunodeficiencia combinada. Se administra 1 o 2 g/kg en una dosis. (GRADE C2)<sup>264,265,266</sup>

---

**R** No existe evidencia suficiente que soporte el uso rutinario de IgIV en sepsis y sepsis severa. Se recomienda solo en pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias, conocidas o sospechadas. (GRADE C2)<sup>264,265,266</sup>

---

### Sepsis neonatal

La sepsis neonatal, temprana o tardía, continúa siendo una causa de morbilidad y mortalidad muy importante. La frecuencia de sepsis neonatal es mayor en los neonatos prematuros, aún mayor y asociada a mayor mortalidad cuando es tardía. El sistema inmune neonatal está alterado tanto en el número como en la actividad funcional de sus efectores.

En un metaanálisis de estudios clínicos controlados y aleatorizados en más de 5000 prematuros se encontró que la administración profiláctica de IgIV disminuyó significativamente la sepsis y las infecciones severas, si bien no se identificó reducción en la mortalidad asociada con infección.

---

**R** No se indica el uso profiláctico de IgIV para sepsis neonatal. Solo si en el neonato se demuestra inmunodeficiencia primaria con hipogammaglobulinemia severa, linfopenia B o inmunodeficiencia combinada T-B-NK se justifica la administración periódica (véase sección Inmunodeficiencias primarias). (GRADE B1)<sup>267</sup>

---

En cuanto a la administración de IgIV policlonales como parte del manejo adyuvante al manejo antibiótico en neonatos con sospecha de sepsis o sepsis confirmada, los metaanálisis anteriores a 2010 fueron contradictorios en cuanto al efecto en la mortalidad. No obstante, el estudio del INIS y las revisiones más reciente de Cochrane no muestran disminución de la mortalidad en los neonatos durante la estancia hospitalaria ni a los 2 años de vida.<sup>266,267,268</sup>

Con base en el último metaanálisis, que incluyó un número importante de neonatos, no se recomienda su indicación en esta población.

No existe evidencia de la utilidad del uso de IgIV de forma rutinaria para disminuir la mortalidad de pacientes con sepsis neonatal. No hay evidencia para el uso profiláctico rutinario de IgIV en recién nacidos prematuros o de bajo peso.

---

**R** Solamente se acepta su indicación en pacientes neonatos pretérmino o a término en los que se demuestre inmunodeficiencia primaria combinada o con evidencia de hipogammaglobulinemia, de acuerdo con su edad gestacional y cronológica (véase sección Inmunodeficiencias primarias). (GRADE B1)<sup>266,267,268</sup>

---

**R** Se ha reportado utilidad de una dosis de 500 mg/kg de IgIV para reducir la necesidad de exanguinotransfusión en neonatos con enfermedad hemolítica neonatal. Se ha observado que el tratamiento con IgIV sola o combinada con corticoides es útil durante el embarazo para prevenir la enfermedad hemolítica del recién nacido. (GRADE B1)<sup>242,246,269,270,271</sup>

---

**R** En neonatos con trombocitopenia hemolítica aloinmune, 2 g/kg de IgIV en 2 días puede ayudar a evitar la destrucción de plaquetas transfundidas. En embarazos subsecuentes, se recomienda la administración a la madre de 0.5 a 1 g/kg de IgIV semanalmente, junto con corticoides, para prevenir el desarrollo de trombocitopenia en el recién nacido. (GRADE B1)<sup>242,246,271,272</sup>

---

### Sepsis en neonatos con enfermedad hemolítica

Específicamente estudios recientes en pacientes con isoimmunización Rh indican que el uso profiláctico de IgIV en neonatos con enfermedad hemolítica no reduce la necesidad de exanguinotransfusión; no se incluyeron pacientes con incompatibilidad ABO debido a que las manifestaciones son no severas. Una posible explicación podría ser el tratamiento con fototerapia profiláctica inmediatamente después del nacimiento, lo que evita la hiperbilirrubinemia grave.

Los hallazgos anteriores no apoyan las recomendaciones actuales de la American Academy of Pediatrics para utilizar IgIV en recién nacidos con enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh, a las que se suman las indicaciones formuladas en revisiones Cochrane sobre la falta de evidencia para el uso rutinario de IgIV. Existe un pequeño grupo de pacientes que podría beneficiarse: los recién nacidos isoimmunizados, los manejados tardíamente con fototerapia y aquellos con niveles muy altos de bilirrubinas.

---

**R** Seleccionar cuidadosamente a los pacientes candidatos. (GRADE C2)

---



Si bien es claro que la IgIV es útil en el manejo de sepsis severa y neuroinfección en el adulto, en los recién nacidos con sepsis (comprobada o no comprobada) no se encontraron diferencias en los resultados a largo plazo relacionados con muerte o discapacidad a los 2 años de edad. Asimismo, el uso de IgG intravenosa no se asocia con diferencias significativas en el riesgo de complicaciones mayores y otros resultados adversos, pero se abre un camino en la administración de IgG intravenosa enriquecida con IgM, que al parecer presenta beneficios comparada con la administración de IgG intravenosa sola.

### Sepsis neonatal tardía

La IgM intravenosa comparada con la IgG intravenosa ha demostrado excelentes beneficios en la disminución de la mortalidad cuando se administra en la primera semana, específicamente en pacientes con sepsis bacteriana por estreptococos y *Candida spp*, en quienes las muertes a corto plazo fueron menores (10 *versus* 53 % de pacientes sin tratamiento).

---

**R** No se recomienda la administración rutinaria de IgIV o enriquecida con IgM para prevenir la mortalidad neonatal en los recién nacidos con sepsis neonatal, confirmada o no confirmada. (GRADE B2)<sup>267,268,273,274,275</sup>

---

**R** Se sugiere continuar las investigaciones para mejorar la profilaxis y el tratamiento de la sepsis neonatal, con el fin de disminuir la mortalidad: Por el momento, es necesario ampliar los estudios con IgG enriquecida con IgM. (GRADE B2)<sup>267,268,273,274,275</sup>

---

**R** Los pacientes con trombocitopenia autoinmune se benefician del manejo con IgIV cuando cursan con trombocitopenia severa < 30 o 20 mil plaquetas. (GRADE A1)<sup>267,268,273,274,275</sup>

---

## Trasplantes

Las presentaciones disponibles de IgIV se consideran muy seguras.

### Enfermedad renal crónica

---

**R** Se debe individualizar la dosis de acuerdo con la tasa de filtración glomerular y los factores de riesgo para trombosis. Ante todo se recomienda cautela. (GRADE B1)<sup>276</sup>

---

### Pacientes sensibilizados

Se utiliza IgIV en receptores de trasplante de órgano sólido que cumplen con el siguiente criterio: sensibilizados, PRA. > 80 %, es decir, que han desarrollado anticuerpos anti-HLA del donante-específico secundariamente a transfusiones, embarazos, retrasplante o en forma idiopática.

El objetivo en este tipo de pacientes es disminuir los títulos de los anticuerpos específicos contra donante y permitir el trasplante renal.

Si bien la metodología de los estudios disponibles es variable, se han informado resultados alentadores a corto plazo respecto a la supervivencia del injerto. Los esquemas utilizados en países desarrollados incluyen los siguientes:

- IgIV, asociada o no a otros medicamentos y procedimientos.
- Intercambio plasmático seguido de 100 mg/kg de IgIV, durante el pre y postrasplante.
- IgIV, sola o asociada a rituximab, para disminuir el rechazo humoral agudo y recurrencia de glomerulopatías.

Estos protocolos han sido extrapolados a pacientes con trasplante alogénico de médula ósea y anticuerpos HLA.<sup>276,277,278,279</sup>

#### Grupo sanguíneo ABO incompatible

También se ha utilizado la IgIV para trasplante renal ABO-incompatible, casi siempre en conjunto con otras modalidades de terapéuticas, por lo que es más difícil evaluar el efecto individual de la IgIV.

#### Rechazo humoral agudo

---

**R** Puede administrarse 2 g/kg total de IgIV después de plasmaféresis a receptores de trasplante de riñón que cursen por un rechazo agudo mediado por anticuerpos, para prolongar la supervivencia del injerto. (GRADE A1)<sup>276,277</sup>

---

#### Enfermedad de injerto contra huésped

---

**R** Es necesario vigilar los niveles de inmunoglobulinas séricas y administrar IgIV en el contexto de enfermedad de injerto contra huésped crónica sistémica moderada a severa, con hipogammaglobulinemia. El propósito es prevenir infecciones agregadas. (GRADE A1)<sup>229,280,281,282</sup>

---

**R** En pacientes con enfermedad de injerto contra huésped con afección pulmonar ayuda a limitar la inflamación que puede derivar en bronquiolitis obliterante. La dosis recomendada es de 400 mg/kg mensual para mantener niveles de IgG superiores a 400 mg/dL durante 10 meses después del trasplante. (GRADE A1)<sup>229,280,281,282</sup>

---

#### Comentarios

La evidencia no apoya el uso rutinario de IgIV dirigido a la prevención de infecciones bacterianas en los pacientes que reciben trasplante hematopoyético; sin embargo, su uso es muy frecuente dadas las características de inmunosupresión severa y de acuerdo con el riesgo particular de cada paciente.

La mayoría de los centros de trasplantes utilizan IgIV a dosis y frecuencias variables, entre 0.1 y 0.5 g/kg semanalmente o cada 21 días.

En algunos centros de atención a la salud en Colombia se indica 0.2 g/kg semanales de IgIV en receptores de trasplante alogénico de cordón de donador no relacionado durante los primeros 100 días postrasplante. Posteriormente se administra de acuerdo con los niveles séricos. Los pacientes receptores de trasplante autólogo o alogénico de donante familiar idéntico no reciben IgIV. Se monitoriza a los pacientes con enfermedad injerto contra huésped crónica si se observan niveles < 500.

La IgIV se administra a los pacientes con infección localizada por CMV o por otros virus como el sincicial respiratorio, adenovirus o el de la influenza, junto con el manejo específico.

**R** Se recomienda vigilar los niveles de inmunoglobulina en los pacientes con factores de riesgo para hipogammaglobulinemia postrasplante: (GRADE B1)

- Enfermedades malignas linfoides.
- Receptores de micofenolato mofetilo o rituximab.
- Enfermedad de injerto *versus* huésped aguda grados II a IV.

Es necesario individualizar la aplicación de IgIV si la inmunoglobulina es < 400 mg/dL.

**R** En los pacientes con infección por virus de Epstein-Barr y enfermedad linfoproliferativa postrasplante tratados con rituximab se recomienda la suplementación cuando el nivel de IgG es < 500 mg/dL, para disminuir el riesgo de infección. (GRADE B1)

**R** En los pacientes receptores de trasplante haploidéntico con anticuerpos antiHLA específicos contra el donante se recomienda 100 mg/kg de IgIV después de cada recambio interdiaria, conjuntamente con micofenolato mofetilo y tacrolimus. Este procedimiento terapéutico inicia una a 2 semanas antes del condicionamiento, dependiendo del título previo de anticuerpos y de la respuesta al tratamiento. (GRADE B1)<sup>283</sup>

**R** Si bien se ha utilizado suplencia de IgIV en niños con hipogammaglobulinemia secundaria a quimioterapia altamente inmunosupresora, así como en protocolos de investigación que incluyen rituximab para enfermedades neoplásicas, no hay evidencia disponible que respalde estas indicaciones. (GRADE D)

## Misceláneos

### Enfermedades dermatológicas

La evidencia sugiere que la IgIV, aún a dosis altas, no disminuye significativamente la mortalidad de los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), según una reciente revisión sistemática y metaanálisis,<sup>284</sup> a diferencia de otra revisión sistemática y metaanálisis de estudios controlados hasta 2011,<sup>285,286,287,288</sup> en la que dosis altas  $\geq 2$  g/kg fueron estadísticamente significativa en la reducción de la mortalidad comparadas con dosis < 2 g/kg. Al respecto se identificaron 8 estudios controlados y 5 no controlados, la mayoría no comparativos ni de asignación aleatoria. La mayoría recomienda el uso de IgIV en NET o SSJ, sin embargo, la evidencia es insuficiente y se requieren estudios con muestras de mayor tamaño, controlados y de asignación aleatoria, en ausencia de tratamiento concomitante con corticosteroides.

Las guías de 2007 recomiendan la administración en las primeras 72 horas de 1 g/kg/día de IgIV si hay enfermedad activa y progresiva. En las guías mexicanas del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud se recomienda 1 g/kg/día por 3 días. En la guía 2016 del Reino Unido no se incluye la recomendación de IgIV.

Por lo anterior, se considera que la IgIV sigue teniendo valor en el manejo de SSJ o NET en pacientes con sepsis o con otras condiciones en las que los inmunosupresores estén contraindicados. La IgIV también está indicada como parte del manejo combinado.

---

**R** En esta guía se recomienda el uso de la IgIV a dosis de  $\geq 2$  g/kg en pacientes con NET y SSJ debido a que se trata de enfermedades con alta mortalidad en las que las aproximaciones terapéuticas son limitadas. La dosis deberá dividirse en 3 a 5 días. (GRADE B1)<sup>284,285,286,287,288</sup>

---

**R** Se recomienda la administración de 2 g/kg de IgIV divididos en 5 días como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedades ampollosas autoinmunitarias graves resistentes al tratamiento inmunosupresor o que tengan contraindicación para el tratamiento inmunosupresor de primera línea con corticosteroides sistémicos. (GRADE B1)

---

**R** Se recomienda la aplicación de IgIV cada 4 semanas, máximo cada 6 semanas. Si después de 6 ciclos no hay respuesta, la terapia debe ser discontinuada. (GRADE B1)

---

La IgIV no se recomienda como tratamiento de primera línea. Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias comprenden pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide de las mucosas, penfigoide ampuloso, dermatosis por IgA lineal, pénfigo paraneoplásico, entre otras.

En general no se recomienda como monoterapia, aunque el tratamiento debe individualizarse según la condición del paciente. Se ha reportado el uso de gammaglobulina en pénfigo grave que no logra controlado con rituximab.

Entre las contraindicaciones para el tratamiento inmunosupresor de primera línea están necrosis avascular de cadera, diabetes no controlada, osteoporosis, sepsis, y cataratas, entre otras.

En la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia, 4 pacientes con pénfigo vulgar grave (más de 60 % de la superficie corporal) y sepsis recibieron 2 g/kg IgIV divididos en 3 a 5 días, con aplicación mensual por 2 o 3 ciclos aunado a tratamiento antibiótico para la sepsis; los inmunosupresores estaban contraindicado por la sepsis. Se observó mejoría de 95 % de la superficie corporal afectada y disminución de la severidad del pénfigo.<sup>285,289,290,292,293</sup>

La acción de la IgIV en enfermedades autoinmunitarias en dermatología incluye mecanismos como neutralización, aceleración del catabolismo y supresión de la producción de anticuerpos; neutralización de los efectos del complemento, interferencia con los anticuerpos de citotoxicidad celular e inhibición de las moléculas de adhesión, modulación de la proliferación celular y apoptosis, activación de células T y restauración del balance TH1/TH2.2

---

**R** La aplicación de IgIV en dermatitis atópica debe individualizarse. Puede ser de utilidad para el control a corto plazo de formas graves y resistentes a otros tratamientos. En los niños puede funcionar como monoterapia, mientras que en los adultos en combinación con otros tratamientos. Se recomiendan 3 ciclos de 2 g/kg/dosis cada mes. La duración de la respuesta es aproximadamente de 6 meses. (GRADE B1)<sup>46,294</sup>

---

---

**R** El uso de IgIV en psoriasis debe individualizarse y puede considerarse 1 o 2 g/kg para el control de formas graves y resistentes a otros tratamientos o que cursan con artritis psoriásica (GRADE B1)<sup>46,285</sup>

---

**R** La IgIV puede usarse en casos seleccionados de urticaria crónica grave y resistente a otros tratamientos. (GRADE B1)<sup>46,285</sup>

---

### Enfermedades neuropsiquiátricas

---

**R** No se recomienda la IgIV en pacientes con autismo. (GRADE B4)<sup>295,296</sup>

---

**R** Se recomiendan 2 g/kg de IgIV divididos en 2 días en niños con formas graves de los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios asociados con infecciones por estreptococos, resistentes a tratamiento convencional. (GRADE B2)<sup>144,297,298</sup>

---

### Usos misceláneos

---

**R** La IgIV no se recomienda como tratamiento del síndrome de fatiga crónica. (GRADE C4)<sup>299,300</sup> pues faltan estudios controlados.

---

**R** En fibrosis quística está indicado 1 g/kg de IgIV ante enfermedad pulmonar obstructiva grave, dividido en 2 días y de aplicación mensual. (GRADE B1)

---

**R** En los pacientes con fibrosis quística se debe evaluar el nivel de gammaglobulinas séricas. Los pacientes con hipogammaglobulinemia G se benefician de la terapia con IgIV o subcutánea a dosis inmunomoduladoras. (GRADE B1)<sup>301,302,303,304</sup>

---

**R** No existe suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de IgIV en pacientes con miocarditis viral aguda. Aunque la evidencia es limitada, en niños críticamente enfermos puede ser de utilidad. (GRADE C2)

---

**R** No se recomienda la IgIV en mujeres con aborto recurrente involuntario, excepto en pacientes con LES. (GRADE A1)<sup>305,306</sup>

---

## Agradecimientos

Esta guía fue desarrollada gracias al apoyo irrestricto de Shire Colombia.

## Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses con respecto al presente documento.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento para la elaboración del presente documento.

---

## Referencias

1. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S41-S52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.046>
2. Berrón R, Espinosa F, Márquez MP, Sainos A, Marfil J, Selva J, et al. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. *Rev Alerg Mex.* 2005;52(1):42-50. Disponible en: <http://edgarluna.info/guias/consenso%20EXPERTO%20INMUNOGLOBULINAS.pdf>
3. Abcam [sitio web]. Antibody structure and isotypes. Guide to the structural components that make up an antibody heavy chains, light chains, F(ab)/Fc regions and isotypes. USA: Abcam; 2017. Disponible en: <http://www.abcam.com/protocols/antibody-structure-and-isotypes>
4. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696-726. DOI:
5. Cunningham-Rundles C. Key aspects for successful immunoglobulin therapy of primary immunodeficiencies. *Clinic Exp Immunol.* 2011;164(2):16-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04390.x>
6. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-1205.e1-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>
7. Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, King A, Bezrodnik L, Oleastro M, et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(3):245-260. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.09.006>
8. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (Human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. US: Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2008. Disponible en: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/IGIVIMMUNO.PDF>
9. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol.* 2010;137(1):21-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2010.06.012>
10. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(2):413-437. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2008.01.008>
11. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: Report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore).* 2006;85:193-202. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000229482.27398.ad>

12. Soresina A, Nacinovich R, Bomba M, Cassani M, Molinaro A, Sciotto A, et al. The quality of life of children and adolescents with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2009;29:501-507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-008-9270-8>
13. Winkelstein JA, Conley ME, James C, Howard V, Boyle J. Adults with X-linked agammaglobulinemia: Impact of disease on daily lives, quality of life, educational and socioeconomic status, knowledge of inheritance, and reproductive attitudes. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:253-258. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318187ed81>
14. Quartier P, Debré M, De Blic J, de Sauevzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr.* 1999;134(5):589-596. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)702](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(99)702)
15. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4 Suppl):S525-S553. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.015>
16. Yong PL, Boyle J, Ballou M, Boyle M, Berger M, Bleesing J, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol.* 2010;135(2):255-263. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.10.003>
17. Buckley RH. B-cell function in severe combined immunodeficiency after stem cell or gene therapy: A review. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(4):790-797. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.012>
18. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(6):1001-1004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2002.124999>
19. Chan WY, Roberts RL, Moore TB, Stiehm ER. Cord blood transplants for SCID: Better b-cell engraftment? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(1):e14-e18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e31824e15b8>
20. Sanal O, Jing H, Ozgur T, Ayvaz D, Strauss-Albee DM, Ersoy-Evans S, et al. Additional diverse findings expand the clinical presentation of DOCK8 deficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32(4):698-708. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-012-9664-5>
21. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2046-2055. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905506>
22. Chandesris MO, Melki I, Natividad A, Puel A, Fieschi C, Yun L, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: Molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(4):e1-e19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e31825f95b9>
23. Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1250:25-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06387.x>
24. Albert MH, Notarangelo LD, Ochs HD. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(1):42-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOH.0b013e3182834114bc>
25. Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, Notarangelo LD, Burns S, Imai K, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: Clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood.* 2010;115(16):3231-3238. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-09-239087>
26. López-Granados E, Keenan JE, Kinney MC, Leo H, Jain N, Ma CA, et al. A novel mutation in NFKBIA/IKBA results in a degradation-resistant N-truncated protein and is associated

- with ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Hum Mutat.* 2008;29(6):861-868. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.20740>
27. Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, Madge LA, Banerjee PP, May MJ, et al. Hypomorphic nuclear factor-kappaB essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1169.e16-1177.e16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.018>
  28. Chapel H, Lucas M, Patel S, Lee M, Cunningham-Rundles C, Resnick E, et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1197-1198.e9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.046>
  29. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):116-126. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1077>
  30. Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, Osterback R, Ruuskanen O. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):120-126. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.016>
  31. Duse M, Iacobini M, Leonardi L, Smacchia P, Antonetti L, Giancane G. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Intravenous immunoglobulin as first line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23(1):349-353. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/039463201002300134>
  32. Bonagura VR. Using intravenous immunoglobulin (IVIG) to treat patients with primary immune deficiency disease. *J Clin Immunol.* 2013;33 Suppl 2:S90-S94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-012-9838-1>
  33. Memmedova L, Azaris E, Edeer Karacca N, Aksu G, Kutukculer N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Resp.* 2013;5(3):53-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.4081/pr.2013.e14>
  34. Jurisdictional Blood Committee for and on behalf of the the Australian Health Ministers' Conference. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Second edition. Canberra, Australia: Commonwealth of Australia. 2012. [https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA\\_IVIgCriteria\\_SecondEdition\\_Internals-WEB\\_updated\\_ref.pdf](https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf)
  35. Aittoniemi J, Koskinen S, Laippala P, Laine S, Miettinen A. The significance of IgG subclasses and mannan-binding lectin (MBL) for susceptibility to infection in apparently healthy adults with IgA deficiency. *Clin Exp Immunol.* 1999;116(3):505-508. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00898.x>
  36. Wang N, Hammarstrom L. IgA deficiency: What is new? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(6):602-608. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283594219>
  37. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3 Suppl):S1-S24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.002>
  38. Booth C, Gilmour KC, Veys P, Gennery AR, Slatter MA, Chapel H, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: A multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood.* 2011;117(1):53-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-06-284935>
  39. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, Mody R, McClimon B, Jordan MB, et al. XIAP deficiency: A unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood.* 2010;116(7):1079-1082. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-01-256099>



40. Kawai T, Malech HL. WHIM syndrome: Congenital immune deficiency disease. *Curr Opin Hematol.* 2009;16(1):20-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOH.0b013e32831ac557>
41. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J, et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous *versus* subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol.* 2000;20(2):94-100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1006678312925>
42. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2004;112(1):1-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2004.02.002>
43. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, Borte M, Hagan J, Jolles S, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol.* 2012;169(2):172-181. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04594.x>
44. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20 %) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: A retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push. *Clin Exp Immunol.* 2013;173(2):365-371. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12099>
45. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: An evidence-based review. *Drugs.* 2013;73(12):1307-1319. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0094-3>
46. Kivity S, Katz U, Daniel N, Nussinovitch U, Papageorgiou N, Shoenfeld Y. Evidence for the use of intravenous immunoglobulins —a review of the literature. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2010;38(2-3):201-269. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-009-8155-9>
47. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(2):413-437. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2008.01.008>
48. Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: An evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev.* 2010;24 Suppl 1:S28-S50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2009.09.011>
49. Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Update to second edition. United Kingdom: DH; 2011. Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/216671/dh\\_131107.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf)
50. Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth PJ, Sewell WA, et al. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in Europe. *Front Immunol.* 2014;5:629. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00629>
51. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev.* 2003;17(4):241-251. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-7963\(03\)00038-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-7963(03)00038-5)
52. Song J, Zhang L, Li Y, Quan S, Liang Y, Zeng L, et al. 20% subcutaneous immunoglobulin for patients with primary immunodeficiency diseases: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2015;25(2):457-464. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.01.016>
53. Sanford M. Human immunoglobulin 10 % with recombinant human hyaluronidase: Replacement therapy in patients with primary immunodeficiency disorders. *BioDrugs.* 2014;28(4):411-420. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-014-0104-3>
54. Bonilla FA, Duff C. Clinical focus on primary immunodeficiencies, subcutaneous immunoglobulin replacement. Immune Deficiency Foundation. 2015;16:1-18. Disponible en: [http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2015/06/ClinicalFocus\\_SCIG\\_2015.pdf](http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2015/06/ClinicalFocus_SCIG_2015.pdf)
55. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol.* 2015;179(2):146-160. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12485>

56. Buehler AM, Flato UP, Ferri CP, Fernandes JG. Is there evidence for recommending specific intravenous immunoglobulin formulations? A systematic review of head-to-head randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2015;747:96-104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.11.033>
57. Gouilleux-Gruart V, Chapel H, Chevret S, Lucas M, Malphettes M, Fieschi C, et al. Efficiency of immunoglobulin G replacement therapy in common variable immunodeficiency: Correlations with clinical phenotype and polymorphism of the neonatal Fc receptor. *Clin Exp Immunol.* 2013;171(2):186-194. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12002>
58. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood.* 2010;116(1):7-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-01-254417>
59. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1354-1360. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.040>
60. Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kiliç S, Metin A, Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). *Turk J Pediatr.* 2005;47(3):239-246.
61. Galli E, Barbieri C, Cantani A, Solano A, Longhi MA, Businco L. Treatment with gammaglobulin preparation for intravenous use in children with humoral immunodeficiency: Clinical and immunologic follow-up. *Ann Allergy.* 1990;64(2):147-150.
62. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boulé A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med.* 1984;101(4):435-439. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-101-4-435>
63. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(3):281-283. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60665-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60665-5)
64. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet.* 1994;343(8905):1059-1063.
65. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(5):764-772. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10428190902856824>
66. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol.* 2011;154(1):76-103. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08574.x>
67. Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Update to second edition. Scotland (UK): DH; 2011. Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/216671/dh\\_131107.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf)
68. Guillevin L. Pharmacoeconomics of immunoglobulins and indications for their use. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13 Suppl:S53-S55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.all0000433131.08813.66>
69. Friman V, Winqvist O, Blimark C, Langerbeins P, Chapel H, Dhalla F. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol Oncol.* 2016;34(3):121-132. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hon.2323>
70. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia, Gale RP, Chapel HM, Bunch C, Rai KR, Foon K, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med.* 1988;319(14):902-907. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198810063191403>

71. Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(6):505-513. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000215>
72. Duraisingham SS, Buckland MS, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Secondary antibody deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(5):583-591. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2014.902314>
73. Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr.* 2010;169(10):1179-1185. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-010-1235-2>
74. Rose ME, Lang DM. Evaluating and managing hypogammaglobulinemia. *Cleve Clin J Med.* 2006;73(2):133-137,140,143-144.
75. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-3-5>
76. Dierselhuis MP, Boelens JJ, Versteegh FG, Weemaes C, Wulffraat NM. Recurrent and opportunistic infections in children with primary intestinal lymphangiectasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(3):382-385. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mpg.0000233192.77521.2f>
77. Alfano V, Tritto G, Alfonsi L, Cella A, Pasanisi F, Contaldo F. Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with a hypolipidic, MCT-enriched diet. *Nutrition.* 2000;16(4):303-304. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00223-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00223-9)
78. De Giacomo C, Maggiore G, Scotta MS, Ugazio AG. Administration of intravenous immunoglobulin in two children with hypogammaglobulinaemia due to protein losing enteropathy. *Clin Exp Immunol.* 1985;60(2):447-448. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1577039/pdf/clinexpimmunol00134-0225.pdf>
79. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(3):427-436.
80. Dang X, Yi Z, Wang X, Wu X, Zhang X, He Q. Preventive efficiency of IVIgG on nosocomial infection in the children with nephrotic syndrome. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 1999;24(3):290-292.
81. Nair SK, Petko M, Hayward MP. Aetiology and management of chylothorax in adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(2):362-369. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.04.024>
82. McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: Aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med.* 2010;104(1):1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.08.010>
83. Orange JS, Geha RS, Bonilla FA. Acute chylothorax in children: Selective retention of memory T cells and natural killer cells. *J Pediatr.* 2003;143(2):243-249. DOI: [http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00305-6](http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00305-6)
84. Wasmuth-Pietzuch A, Hansmann M, Bartmann P, Heep A. Congenital chylothorax: Lymphopenia and high risk of neonatal infections. *Acta Paediatr.* 2004;93(2):220-224. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb00710.x>
85. Hoskote AU, Ramaiah RN, Cale CM, Hartley JC, Brown KL. Role of immunoglobulin supplementation for secondary immunodeficiency associated with chylothorax after pediatric cardiothoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(5):535-541. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e318241793d>
86. Lyons JM, Davis C, Rieman MT, Kopcha R, Phan H, Greenhalgh D, et al. Prophylactic intravenous immune globulin and polymixin B decrease the incidence of septic episodes and hospital length of stay in severely burned children. *J Burn Care Res.* 2006;27(6):813-818. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.BCR.0000245421.54312.36>
87. Munster AM, Moran KT, Thupari J, Allo M, Winchurch RA. Prophylactic intravenous immunoglobulin replacement in high-risk burn patients. *J Burn Care Rehabil.* 1987;8(5):376-380.

88. Eom TH, Lee HS, Jang PS, Kim YH. Valproate-induced panhypogammaglobulinemia. *Neurol Sci.* 2013;34(6):1003-1004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-012-1153-3>
89. Ozaras N, Goksugur N, Eroglu S, Tabak O, Canbakan B, Ozaras R. Carbamazepine-induced hypogammaglobulinemia. *Seizure.* 2012;21(3):229-231. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.013>
90. Ashrafi M, Hosseini SA, Abolmaali S, Biglari M, Azizi R, Farghadan M, et al. Effect of anti-epileptic drugs on serum immunoglobulin levels in children. *Acta Neurol Belg.* 2010;110(1):65-70.
91. Hayman G, Bansal A. Antibody deficiency associated with carbamazepine. *BMJ.* 2002;325(7374):1213. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1213>
92. Barmettler S, Price C. Continuing IgG replacement therapy for hypogammaglobulinemia after rituximab-for how long? *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1407-1409. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.035>
93. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Immunoglobulin G replacement for the treatment of infective complications of rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease: A case series. *J Autoimmun.* 2015;57:24-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.11.004>
94. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol.* 2014;5:626. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00626>
95. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2015;57:60-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.11.009>
96. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A, Lam F, Bonagura V. Rituximab and immune deficiency: Case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):594-600. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.06.003>
97. Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, Verma N, Leandro M, Gurugama NP, et al. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *QJM.* 2014;107(10):821-828. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcu094>
98. Compagno N, Cinetto F, Semenzato G, Agostini C. Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia: A single-center experience in 61 patients. *Haematologica.* 2014;99(6):1101-1106. DOI: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2013.101261>
99. Besada E, Bader L, Nossent H. Sustained hypogammaglobulinemia under rituximab maintenance therapy could increase the risk for serious infections: A report of two cases. *Rheumatol Int.* 2013;33(6):1643-1644. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-2353-5>
100. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Study Group. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1991;325(2):73-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199107113250201>
101. Huang LC, Myer L, Jaspán HB. The role of polyclonal intravenous immunoglobulin in treating HIV-infected children with severe bacterial infections: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2008;8:127. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-8-127>
102. Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S; Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(12):1303-1307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000080>
103. Pastori D, Esposito A, Mezzaroma I. Immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulins (IVIGs) in HIV-1 disease: A systematic review. *Int Rev Immunol.* 2011;30(1):44-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08830185.2010.529975>

104. Gvirtsman C, Demirdjian G, Calle G. Gammaglobulina: su uso pediátrico basado en la evidencia científica. *Boletín CIME*. 2006;9(38). Disponible en: <http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/octubre06.pdf>
105. Sun C, Tian X, Lee YS, Gunti S, Lipsky A, Herman SE, et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood*. 2015;126(19):2213-2219. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-04-639203>
106. Cabanillas F, Liboy I, Pavia O, Rivera E. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: A frequently unrecognized and easily treatable complication. *Ann Oncol*. 2006;17(9):1424-1427. DOI: <http://dx.doi.org/110.1093/annonc/mdl141>
107. Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS One*. 2012;7(5):e37626. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037626>
108. Berlana D, Vidaller A, Jódar R, Fort E, Domingo A, Pastó L. Changes in biochemical, hematological and immunological profiles after low-dose intravenous immunoglobulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. *Transfus Clin Biol*. 2005;12(6):433-440. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2006.02.023>
109. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IGIV in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):383-391. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu429>
110. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas. Segunda edición. GEMEH; 2011. Disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia\\_lgb/Guia\\_Immunoglobulinas.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_lgb/Guia_Immunoglobulinas.pdf)
111. Merrill JT. Treatment of systemic lupus erythematosus: A 2012 update. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012;70(3):172-176. Disponible en: <http://hjdbulletin.org/files/archive/pdfs/161.pdf>
112. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR Recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):516-528. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204577>
113. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499-2512. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38092>
114. Katz-Agranov N, Khattri S, Zandman-Goddard G. The role of intravenous immunoglobulins in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):651-658. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.04.003>
115. Specialised Commissioning Team, NHS England. Clinical Commissioning Policy Statement: Biologic therapies for treatment of Juvenile Idiopathic arthritis (JIA). NHS ENGLAND; 2015. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2015/10/e03pd-bio-therapies-jia-oct15.pdf>
116. Luqmani RA. State of art in the treatment of systemic vasculitis. *Front Immunol*. 2014;5:471. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00471>
117. Villa-Forte A; European League Against Rheumatism; European Vasculitis Study Group. European League Against Rheumatism/European Vasculitis Study Group recommendations for the management of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(1):49-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328332c9d1>
118. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: Incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr*. 2015;11(1):29-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-014-0534-5>

119. Boom V, Anton J, Lahdenne P, Quartier P, Ravelli A, Wulffraat NM, et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-015-0055-3>
120. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, et al. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003;61(6):736-740. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.546.1085&rep=rep1&type=pdf>
121. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD002063. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002063.pub6>
122. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol.* 2008;15(9):893-908. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x>
123. Morillo LE, Díaz-Cabezas R, Gutiérrez-Álvarez Am, Lorenzana-Pombo P, Pérez-Romero GE, Rodríguez-Quintana JH, et al. Consenso colombiano sobre la utilidad de la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en enfermedades del sistema nervioso central y periférico. *Acta Neurol Colomb.* 2007;23(S1:1):S1-S15. Disponible en: [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_articulo=44619&id\\_seccion=2839&id\\_ejemplar=4526&id\\_revista=122](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=44619&id_seccion=2839&id_ejemplar=4526&id_revista=122)
124. Figueredo A, Altamirano L, Amores M, Bertoti A, Cueto A, Díaz L, et al. Inmunoglobulina endovenosa en enfermedades neuromusculares: guía para su utilización grupo de trabajo de enfermedades del sistema nervioso periférico de la sociedad neurológica argentina. *Rev Neurol Arg.* 2006;31(1):32-46. Disponible en: [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_articulo=5081&id\\_seccion=2591&id\\_ejemplar=3887&id\\_revista=95](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=5081&id_seccion=2591&id_ejemplar=3887&id_revista=95)
125. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA; Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: A prospective study. *Neurology.* 2010;74(21):1680-1686. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e07d14>
126. Dimachkie MM, Saperstein DS. Acquired immune demyelinating neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014;20(5):1241-1260. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.CON.0000455883.91426.12>
127. CENETEC. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento del síndrome de Guillain-Barré en el segundo y tercer nivel de atención. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2016. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/089\\_GPC\\_SxGBarre2y3NA/GuillainBarrE\\_EVR\\_CENETEC.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/089_GPC_SxGBarre2y3NA/GuillainBarrE_EVR_CENETEC.pdf)
128. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012;78(13):1009-1015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824de293>
129. van-den-Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):356-363. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>



130. Hadden RD, Nobile-Orazio E, Sommer C, Hahn AF, Illa I, Morra E, et al. Paraproteinaemic demyelinating neuropathies. En: Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M, editores. European handbook of neurological management. Volumen 1. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011. p. 351-361.
131. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, Dambrosia J, Soueidan S, Stein DP, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol.* 1996;40(5):792-795. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410400516>
132. Comi G, Roveri L, Swan A, Willison H, Bojar M, Illa I, et al. A randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol.* 2002;249(10):1370-1377. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-002-0808-z>
133. Mariette X, Chastang C, Clavelou P, Louboutin JP, Leger JM, Brouet JC. A randomised clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. The IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(1):28-34. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/jnnp/63/1/28.full.pdf>
134. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD001797. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001797.pub3>
135. Hughes RA, Donofrio P, Brill V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): A randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(2):136-144. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70329-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70329-0)
136. Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous *versus* intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve.* 2017;55(6):802-809. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25409>
137. Leussink VI, Hartung HP, Kieseier BC, Stettner M. Subcutaneous immunoglobulins in the treatment of chronic immune-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(4):336-343. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1756285616641583>
138. van-Schaik IN, Leger JM, Nobile-Orazio E, Cornblath DR, Hadden RD, Koski CL, et al. Multifocal motor neuropathy. En: Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M, editores. European Handbook of Neurological Management. Volumen 1. United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2011. p. 343-350.
139. Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Léger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD003217 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003217.pub5>
140. Eftimov F, Van Schaik IN. Immunotherapy of multifocal motor neuropathy. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11(3):329-342. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2011.548798>
141. Bascić-Kes V, Kes P, Zavoreo I, Lisak M, Zadro L, Corić L, et al. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic diseases. *Acta Clin Croat.* 2012;51(4):673-683.
142. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;10:CD002827. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002827.pub4>
143. Rison RA, Beydoun SR. Paraproteinemic neuropathy: A practical review *BMC Neurol.* 2016;16:13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-016-0532-4>
144. Vitaliti G, Tabatabaie O, Matin N, Ledda C, Pavone P, Lubrano R, et al. The usefulness of immunotherapy in pediatric neurodegenerative disorders: A systematic review of literature data. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(12):2749-2763. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1061161>
145. Straussberg R, Schonfeld T, Weitz R, Karmazyn B, Harel L. Improvement of atypical acute disseminated encephalomyelitis with steroids and intravenous immunoglobulins. *Pediatr Neurol.* 2001;24(2):139-143. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994\(00\)00229-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994(00)00229-0)

146. Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol.* 1999;21(2):583-586. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994\(99\)00042-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994(99)00042-9)
147. Rodríguez-Fernández C, López-Marín L, López-Pino MÁ. Gutiérrez-Solana LG, Soto-Insuga V, Cornejo-Moreno D. Análisis de una serie de casos con diagnóstico inicial de encefalomiелitis aguda diseminada en el período 2000-2010. *Rev Neurol.* 2013;57(7):297-305. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2013194>
148. Erol I, Ozkale y, Alkan O, Alehan F. Acute disseminated encephalomyelitis in child and adolescents: A single center experience. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):266-273. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.03.021>
149. Esposito S, Di Pietro GM, Madini B, Mastrolia MV, Rigante D. A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. *Autoimmun Rev.* 2015;14(10):923-929. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.06.002>
150. Viswanathan S, Wong AH, Quek AM, Yuki N. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol.* 2015;282:92-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.03.021>
151. Elson L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: Experience in 10 patients. *Mult Scler.* 2014;20(4):501-504. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513495938>
152. Veneselli E, Conte M, Biancheri R, Acquaviva A, De Bernardini B. Effect of steroid and high-dose immunoglobulin therapy on opsoclonus-myoclonus syndrome occurring in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:15-17.
153. Sugie H, Sugie Y, Akimoto H, Endo K, Shirai M, Ito M. High-dose i.v. human immunoglobulin in a case with infantile opsoclonus polymyoclonia syndrome. *Acta Paediatr.* 1992;81:371-372. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1992.tb12248.x>
154. Leen WG, Weemaes CM, Verbeek MM, Willemsen MA, Rotteveet JJ. Rituximab and intravenous Immunoglobulins for relapsing postinfectious opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Neurol.* 2008;39(3):213-217. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.05.015>
155. Tate ED, Allison TJ, Pranzantelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiologic Trends in 105 US Cases of Pediatric Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2005;22(1):8-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1043454204272560>
156. Dalakas MC. The role of IVIg in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological diseases associated with anti-GAD antibodies. *J Neurol.* 2005;252(S1):119-125. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-005-1105-4>
157. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, Mcelroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med.* 2001;345(26):1870-1876. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa01167>
158. Živković S. Intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic disorders. *Acta Neurol Scand.* 2016;133(2):84-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12444>
159. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: Immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(4):381-385. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.100644>
160. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol.* 2012;27(11):1460-1469. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0883073812448838>
161. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1338:94-114. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.12553>
162. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol.* 1997;41:789-796. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410410615>



163. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment *versus* plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs*. 2001;25(12):967-973. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.2001.06717.x>
164. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD002277. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002277.pub4>
165. CENETEC. Guía de práctica clínica tratamiento de la miastenia gravis en el adulto. México: Secretaría de Salud; 2010. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/391\\_IMSS\\_10\\_Miastenia\\_Gravis/GRR\\_IMSS\\_391\\_10.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/391_IMSS_10_Miastenia_Gravis/GRR_IMSS_391_10.pdf).
166. Sorgun MH, Sener HO, Yucesan C, Yucemen N. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of acute exacerbation in myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 2014;35(6):891-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-013-1621-4>
167. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000;23(4):551-555.
168. Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol*. 2001;24(3):173-176.
169. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Grob D. Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Am J Med Sci*. 1988;295(5):438-443. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-198805000-00005>
170. Gajdos P, Chevret S. Treatment of myasthenia gravis acute exacerbations with intravenous immunoglobulin. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:271-275. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1405.001>
171. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD003279. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003279.pub2>
172. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 1996;47(3):678-83.
173. van-Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM, Gabreels FJ, Meinardi H. Immunoglobulin treatment in epilepsy, a review of the literature. *Epilepsy Res*. 1994;19(3):181-190. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0920-1211\(94\)90061-2](http://dx.doi.org/10.1016/0920-1211(94)90061-2)
174. Türkay S, Baskin E, Dener S, Gültekin A, Tanzer F, Sekreter E. Immune globulin treatment in intractable epilepsy of childhood. *Turk J Pediatr*. 1996;38(3):301-305.
175. van-Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM. Immunoglobulin treatment in human and experimental epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(S):72-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.57.Suppl.72176>
176. Gross-Tsur V, Shalev RS, Kazir E, Engelhard D, Amir N. Intravenous high-dose gammaglobulins for intractable childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1993;88(3):204-209. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1993.tb04217.x>
177. Spina A, Losito R, Marzocco P, Damato R. Gross-Tsur V, Shalev RS, Kazir E, Engelhard D, Amir N. Treatment of "intractable childhood epilepsy" with high doses of intravenous gamma-globulins. *Acta Neurol (Napoli)*. 1989;11(6):415-422.
178. Levinson AI. The use of IVIG in neurological disease. *Clin Rev Allergy*. 1992;10(1-2):119-134.
179. Etzioni A, Jaffe M, Pollack S, Zelnik N, Benderly A, Tal Y. High dose intravenous gamma-globulin in intractable epilepsy of childhood. *Eur J Pediatr*. 1991;150(9):681-683.

180. Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:219-245. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00013-X>
181. Wong PH, White KM. Impact of Immunoglobulin therapy in pediatric disease: A review of immune mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):303-314. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-015-8499-2>
182. Arévalo-Navinés MJ, Aymamí-Soler A, Batlle-Nadal J, Bonaventura-Ibars I, Brieva-Ruiz L, Buñill-Soler E, et al. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. España: Departamento de Salud Cataluña; 2012. Disponible en: <https://www.cem-cat.org/sites/default/files/guia-practica-clinica.pdf>
183. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD002936. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002936>
184. Clegg A, Bryant J, Milne R. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: A rapid and systematic review. *Health Technol Assess.* 2000;4(9):1-101. DOI: <http://dx.doi.org/10.3310/hta4090>
185. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults management. United Kingdom; NICE: 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/multiple-sclerosis-in-adults-management-pdf-35109816059077>
186. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology.* 2002;58(2):169-178. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.58.2.169>
187. Broadley SA, Barnett MH, Boggild M, Brew BJ, Butzkueven H, Heard R, et al. Therapeutic approaches to disease modifying therapy for multiple sclerosis in adults: An Australian and New Zealand perspective. Part 2. New and emerging therapies and their efficacy. MS Neurology Group of the Australian and New Zealand Association of Neurologists. *J Clin Neurosci.* 2014;21(11):1847-1856. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2014.01.018>
188. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol.* 2008;255(10):1449-1463. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-008-0061-1>
189. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, Tinmouth A, Wilson K, Cameron DW, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: A systematic review. *Transfusion.* 2005;45(10):1640-1657. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2005.00581.x>
190. Rae-Grant A, Rabinstein A, Cree B, Dubinsky R, Day G, Haboubi M, et al. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis: A guideline project protocol. Proposal of the guideline development, dissemination, and implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. USA: American Academy of Neurology; 2015. Disponible en: [https://www.aan.com/uploadedFiles/Website\\_Library\\_Assets/Documents/2.Clinical\\_Guidelines/3.Browse\\_By\\_Status/4.Guidelines\\_Under\\_Development/Protocol-Draft-MS-DMT-7-9-15-Final.pdf](https://www.aan.com/uploadedFiles/Website_Library_Assets/Documents/2.Clinical_Guidelines/3.Browse_By_Status/4.Guidelines_Under_Development/Protocol-Draft-MS-DMT-7-9-15-Final.pdf)
191. Olyaeemanes A, Rahmani M, Goudarzi R, Rahimdel A. Safety and effectiveness assessment of intravenous immunoglobulin in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran.* 2016;30:336. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4898867/pdf/mjiri-30-336.pdf>
192. Sorenson PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2002;9(6):557-563.

193. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European Consensus Statement. *Brain*. 2005;128(3):454-571. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh415>
194. Owolabi M. Rasmussen's encephalitis: An Overview. 2011. En: Hayasaka D, editor. *Pathogenesis of encephalitis*. USA: InTech. 2011:235-254. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/20599>
195. Sheybani L, Schaller K, Seeck M. Rasmussen's encephalitis: An update. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*. 2011;162(6):225-231. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/adac/2a4e7f00df0afc057ee5920d5db88ef3d41d.pdf>
196. Bien C, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: Promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res*. 2009;86(2-3):101-112. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.06.001>
197. Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC; IVIG in Neurology Study Group. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: Safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(11):1180-1192. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.13159>
198. Segal BM. Neurosarcoidosis: Diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(3):307-313. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283608459>
199. Ohyama K, Koike H, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Watanabe H, et al. Immunoglobulin G4-related pathologic features in inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2015;85(16):1400-1407. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002039>
200. Pagnoux C, Hajji-Ali RA. Pharmacological approaches to CNS vasculitis: Where are we at now? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(1):109-116. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2016.1112265>
201. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Bender-Götze C, Bosi A, Dekker A, et al. Use of intravenous immune globulin in addition to antiviral therapy in the treatment of CMV gastrointestinal disease in allogeneic bone marrow transplant patients: A report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Infectious Diseases Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant*. 1998;21(5):473-476. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1701113>
202. Bhat V, Joshi A, Sarode R, Chavan P. Cytomegalovirus infection in the bone marrow transplant patient. *World J Transplant*. 2015;5(4):287-291. DOI: <http://dx.doi.org/10.5500/wjt.v5.i4.287>
203. Sokos DR, Berger M, Lazarus HM. Intravenous immunoglobulin: Appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(3):117-130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/bbmt.2002.v8.pm11939601>
204. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013;162(1):25-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12363>
205. Machado CM, Dulley FL, Boas LS, Castelli JB, Macedo MC, Silva RL, et al. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:413-417. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1702526>
206. Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisán S, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016;30(3):119-143. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tre.2016.04.001>
207. Carbone J. The immunology of post-transplant CMV infection: Potential effect of CMV immunoglobulins on distinct components of the immune response to CMV. *Transplantation*. 2016;100 Suppl 3:S11-S18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001095>
208. Schulz U, Solidoro P, Müller V, Szabo A, Gottlieb J, Wilkens H, et al. CMV immunoglobulins for the treatment of CMV infections in thoracic transplant recipients. *Transplantation*. 2016;100 Suppl 3:S5-S10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001097>

209. Rea F, Potena L, Yonan N, Wagner F, Calabrese F. Cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for CMV prophylaxis in thoracic transplantation. *Transplantation*. 2016;100 Suppl 3:S19-S26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001096>
210. Grossi P, Mohacsi P, Szabolcs Z, Potena L. Cytomegalovirus Immunoglobulin after thoracic transplantation: An overview. *Transplantation*. 2016;100 Suppl 3:S1-S4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001094>
211. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96(4):333-360. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31829df29d>
212. Teutsch K, Schweitzer F, Knops E, Kaiser R, Pfister H, Verheyen J, et al. Early identification of renal transplant recipients with high risk of polyomavirus-associated nephropathy. *Med Microbiol Immunol*. 2015;204(6):657-664. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00430-015-0398-x>
213. Kuypers DR. Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(7):390-402. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.64>
214. Johnston O, Jaswal D, Gill JS, Doucette S, Fergusson DA, Knoll GA. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: A systematic review. *Transplantation*. 2010;89(9):1057-1070. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181d0e15e>
215. Anyaegbu EI, Almond PS, Milligan T, Allen WR, Gharaybeh S, Al-Akash SI. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of BK viremia and nephropathy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2012;16(1):E19-E24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01384.x>
216. Vu D, Shah T, Ansari J, Naraghi R, Min D. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of persistent BK viremia and BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2015;47(2):394-398. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.01.012>
217. Allen U, Alfieri C, Preiksaitis J, Humar A, Moore D, Tapiero B, et al. Epstein-Barr virus infection in transplant recipients: Summary of a workshop on surveillance, prevention and treatment. *Can J Infect Dis*. 2002;13(2):89-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2094856/pdf/JID13089.pdf>
218. San-Juan R, Comoli P, Caillard S, Moulin B, Hirsch HH, Meylan P, et al. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:109-118. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12534>
219. Pastrana DV, Brennan DC, Cuburu N, Storch GA, Viscidi RP, Randhawa PS, et al. Neutralization serotyping of BK polyomavirus infection in kidney transplant recipients. *PLoS Pathog*. 2012;8(4):e1002650. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002650>
220. Sener A, House AA, Jevnikar AM, Boudville N, McAlister VC, Muirhead N, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: One-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation*. 2006;81(1):117-120.
221. Sharma AP, Moussa M, Casier S, Rehman F, Filler G, Grimmer J, et al. Intravenous immunoglobulin as rescue therapy for BK virus nephropathy. *Pediatr Transplant*. 2009;13(1):123-129. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.00958.x>
222. Smith JM, Jordan SC. Intravenous immunoglobulin as treatment for BK virus: Nephropathy. *Pediatr Transplant*. 2009;13(1):11-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.01105.x>
223. Glotz D, Chapman JR, Dharnidharka VR, Hanto DW, Castro MC, Hirsch HH, et al. The Seville Expert Workshop for Progress in Post-transplant Lymphoproliferative disorders. *Transplantation*. 2012;94(8):784-793. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318269e64f>

224. Kekre N, Koreth J. Novel strategies to prevent relapse after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol.* 2015;22:11-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOH.000000000000116>
225. Cowan J, Cameron DW, Knoll G, Tay J. Protocol for updating a systematic review of randomised controlled trials on the prophylactic use of intravenous immunoglobulin for patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Open.* 2015;5(8):e008316. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008316>
226. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;8(4):CD006501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006501.pub2>
227. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2009;10:770-781. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.8450>
228. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1143-238. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019>
229. Sullivan KM, Storek J, Kopecky KJ, Jocom J, Longton G, Flowers M, et al. A controlled trial of long-term administration of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft vs. host disease after marrow transplantation: Clinical outcome and effect on subsequent immune recovery. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1996;2(1):44-53.
230. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1990;323(11):702-712. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199009133231103>
231. Gregoire-Gauthier J, Durrieu J, Duval A, Fontaine F, Dieng MM, Bourgey M, et al. Use of immunoglobulin in the prevention of GvHD in a xenogeneic NOD/SCID/yc- mouse model. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(3):439-450. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2011.93>
232. Abdel-Mageed A, Graham-Pole J, Del Rosario ML, Longmate J, Ochoa S, Amylon M, et al. Comparison of two doses of intravenous immunoglobulin after allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(9):929-932. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1701742>
233. Gosset C, Viglietti D, Hue K, Antoine C, Glotz D, Pillebout E. How many times can parvovirus B19-related anemia recur in solid organ transplant recipients?. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(5):E64-E70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2012.00773.x>
234. Eid AJ, Brown RA, Patel R, Razonable RR. Parvovirus B19 infection after transplantation: A review of 98 cases. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):40-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/504812>
235. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11(2):196-202. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03400.x>
236. Eid AJ, Posfay-Barbe KM; AST Infectious Diseases Community of Practice. Parvovirus B19 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:S147-S150. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02905.x>
237. Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, Pestre V, Legendre C, Hermine O, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: A retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2013;56(7):968-977. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis1046>
238. Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, Warny M, Castagliuolo I, LaMont JT, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut.* 1997;41(3):366-370. Disponible en: <http://gut.bmj.com/content/gutjnl/41/3/366.full.pdf>
239. Abougergi MS, Kwon JH. Intravenous immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: A review. *Dig Dis Sci.* 2011;56(1):19-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-010-1411-2>



240. Abougergi MS, Broor A, Cui W, Jaar BG. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe *Clostridium difficile* colitis: An observational study and review of the literature. *J Hosp Med.* 2010;5(1):E1-E9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jhm.542>
241. Shahani L, Koirala J. Intravenous immunoglobulin in treatment of *Clostridium difficile* colitis. *BMJ Case Rep.* 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.10.2011.5052>
242. Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Update to second edition. United Kingdom: DH; 2011. Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/216671/dh\\_131107.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf)
243. Shah N, Shaaban H, Spira R, Slim J, Boghossian J. Intravenous immunoglobulin in the treatment of severe *Clostridium difficile* colitis. *J Global Infect Dis.* 2014;6(2):82-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0974-777X.132053>
244. Shah PJ, Vakil N, Kabakov A. Role of intravenous immune globulin in streptococcal toxic shock syndrome and *Clostridium difficile* infection. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(12):1013-1019. DOI: <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp140359>
245. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: A systematic review. *JAMA.* 2015;313(4):398-408. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.17103R>
246. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas. Segunda edición. España: GEMEH; 2011. Disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia\\_lgb/Guia\\_Immunoglobulinas.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_lgb/Guia_Immunoglobulinas.pdf)
247. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet.* 1984;2(8411):1055-1058. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91504-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91504-6)
278. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* 1986;315(6):341-347. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198608073150601>
249. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med.* 1991;324:1633-1639. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199106063242305>
250. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2014;99(1):74-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2012-302841>
251. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology; Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: Report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int.* 2014;56(2):135-158. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ped.12317>
252. Zhu BH, Lv HT, Sun L, Zhang JM, Cao L, Jia HL, et al. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2012;171(3):571-578. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-011-1585-4>
253. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics.* 2004;114(6):1708-1733. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2182>
254. Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gammaglobulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1993;123(8):657-659.
255. Miura M, Ohki H, Tsuchihashi T, Yamagishi H, Katada Y, Yamada K, et al. Coronary risk factors in Kawasaki disease treated with additional gammaglobulin. *Arch Dis Child.* 2004;89(8):776-780. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.032748>

256. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis.* 1999;28(4):800-807. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/515199>
257. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2003;37(3):333-340. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/376630>
258. Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: A comparative observational study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):851-857. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu449>
259. Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A, Levin JE. Intravenous Immune Globulin in Children with Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *Clin Infect Dis.* 2009;49(9):1369-1376. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/606048>.
260. Wahn V, Orange J. Clinical use of immunoglobulins. Segunda edición. Alemania: Uni-Med Verlag; 2013. p. 95.
261. Bermejo-Martín JF, Rodríguez-Fernández A, Herrán-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Marino P, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: A synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med.* 2014;276(4):404-412. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12265>
262. Berlot G, Vassallo MC, Busetto N, Bianchi M, Zornada F, Rosato I, et al. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: A retrospective analysis. *J Crit Care.* 2012;27(2):167-171. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.012>
263. Ortega-López MC, Arboleda-Salaiman J. Inmunoglobulina endovenosa em pacientes pediátricos e adultos em unidades de terapia intensiva com síndrome de resposta inflamatória sistêmica grave e/ou síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. *Braz J Allergy Immunol.* 2013;1(3):149-154. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/2318-5015.20130015>
264. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD001090. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001090.pub2>
265. Pildal J, Gotzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: A systematic reviews. *Clin Infect Dis.* 2004;39(1):38-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/421089>
266. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD000361. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000361.pub3>
267. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD001239. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001239.pub3>
268. INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszczak E, Darlow B, et al. The Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *New Engl J Med.* 2011;365(13):1201-1211. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1100441>
269. Beken S, Hirfanoglu I, Turkyilmaz C, Altuntas N, Unal S, Turan, et al. Intravenous immunoglobulin G treatment in ABO hemolytic disease of the Newborn, is it myth or real? *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30(1):12-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12288-012-0186-3>
270. Figueras-Aloy J, Rodríguez-Miguélez JM, Iriondo-Sanz M, Salvia-Roiges MD, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Intravenous immunoglobulin and necrotizing enterocolitis in newborns with hemolytic disease. *Pediatrics.* 2010;125(1):139-144. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-0676>

271. Corvaglia L, Legnani E, Galletti S, Arcuri S, Aceti A, Faldella G. Intravenous immunoglobulin to treat neonatal alloimmune haemolytic disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(12):2782-2785. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.718387>
272. Bertrand G, Kaplan C. How do we treat fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia? *Transfusion.* 2014;54(7):1698-1703. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.12671>
273. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: A randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2011;127(4):680-686. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-3242>
274. Capasso L, Borrelli A, Cerullo J, Pisanti R, Figliuolo C, Izzo F, et al. Role of immunoglobulins in neonatal sepsis. *Transl Med UniSa.* 2015;11:28-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309652/pdf/tm-11-28.pdf>
276. Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: An evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev.* 2010;24 Suppl 1:S7-S27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2009.09.010>
277. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: Report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3256-3262. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000145878.92906.9F>
278. Jordan SC, Vo A, Tyan D, Toyota M. Desensitization therapy with intravenous gammaglobulin (IVIg): Applications in solid organ transplantation. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2006;117:199-211. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1500934/pdf/tacca117000199.pdf>
279. Peraldi MN, Akposso K, Haymann JP, Flahaunt A, Marlin C, Rondeau E, et al. Long-term benefit of intravenous immunoglobulins in cadaveric kidney retransplantation. *Transplantation.* 1996;62(11):1670-1673.
280. Casadei DH, del C Rial M, Opelz G, Golberg JC, Argento JA, Greco G, et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation.* 2001;71(1):53-58.
281. Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J, Clark A, Amrolia P, Jackson G, et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2012;158(1):62-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09131.x>
282. Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, Bierer BE, Small T, Miller KB, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(2):187-196. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1703109>
283. Leffell J, Jones RJ, Gladstone DE. Donor HLA-specific Abs: To BMT or not to BMT? *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(6):751-758. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2014.331>
284. Huang YC, Chien YN, Chen YT, Li YC, Chen TJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151(5):515-524.
285. Enk A, Hadaschik E, Eming R, Fierbeck G, French L, Girolomoni G, et al. European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;15(2):228-241. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.13013>.
286. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A meta-analysis with meta-



- regression of observational studies. *Int J Dermatol.* 2015;54(1):108-115. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12423>
287. CENETEC. Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica en el adulto. México: Secretaría de Salud; 2010. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/398\\_GPC\\_Diagnostico\\_tratamiento\\_SINDROME\\_STEVENS\\_JOHNSON/GRR\\_STEVENS\\_JOHNSON.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/398_GPC_Diagnostico_tratamiento_SINDROME_STEVENS_JOHNSON/GRR_STEVENS_JOHNSON.pdf)
288. Fromowitz JS, Ramos-Caro FA, Flowers FP; University of Florida. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol.* 2007;46(10):1092-1094. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03277.x>
289. Saldarriaga C, Angulo D, Ramírez L, Úsuga Y, Velásquez M. Use of intravenous immunoglobulin in severe pemphigus vulgaris presenting with sepsis: A case series. Poster 47th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Washington, United States, 2016.
290. Venning VA, Taghipour K, Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1200-1214. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12072>
291. Frew J, Martin L, Murrell D. Evidence-based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011;29:599-606. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2011.07.001>
292. Daniel BS, Borradori L, Hall RP 3rd, Murrell DF. Evidence-based Management of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin.* 2011;29(4):613-620. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2011.06.003>.
293. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):595-603. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.052>
294. Jee SJ, Kim JH, Baek HS, Lee HB, Oh JW. Long Term efficacy on intraglobulin therapy for moderate to severe childhood atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(2):88-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.4168/aair.2011.3.2.89>
295. Crowe BH, Salt AT. Autism: The management and support of children and young people on the autism spectrum (NICE Clinical Guideline 170). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100(1):20-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-305468>
296. Fuentes-Biggi J, Ferrari-Arroyo MJ, Boada-Muñoz L, Touriño-Aguilera E, Artigas-Pallarés J, Belinchón-Carmona M, et al. Good practice guidelines for the treatment of autistic spectrum disorders. *Rev Neurol.* 2006;43(7):425-438.
297. Kovacevic M, Grant P, Swedo SE. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of twelve youths with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(1):65-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2014.0067>
298. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: Separating fact from fiction. *Pediatrics.* 2004;113(4):907-911.
299. Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, Tymms K, Wakefield D, Dwyer J, et al. Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 1997;103(1):38-43. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)90045-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(97)90045-0)
300. Balfour-Lynn IM, Mohan U, Bush A, Rosenthal M. Intravenous immunoglobulin for cystic fibrosis lung disease: A case series of 16 children. *Arch Dis Child.* 2004;89(4):315-319. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.026575>
301. Ortega-López MC, Escobar-Quintero A, Barrero-Miranda DC. Basal serum levels of immunoglobulins G, A, M, and E in the group of patients with cystic fibrosis at Hospital

- Infantil Universitario de San José Bogotá DC, in 2014. *Alergia e Inmunol Pediatr.* 2016;25(2):38-45. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2016/al162b.pdf>
302. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD004370. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004370.pub3>
303. Maisch B, Pankuweit S. Standard and etiology-directed evidence-based therapies in myocarditis: State of the art and future perspectives. *Heart Fail Rev.* 2013;18(6):761-795. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-012-9362-7>
304. Bhatt GC, Sankar J, Kushwaha KP. Use of intravenous immunoglobulin compared with standard therapy is associated with improved clinical outcomes in children with acute encephalitis syndrome complicated by myocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(8):1370-1376. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-012-0350-4>
305. Stephenson MD, Kutteh WH, Purkiss S, Librach C, Schultz P, Houlihan E, et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: A multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2010;25(9):2203-2209. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deq179>
306. Ata B, Tan SL, Shehata F, Holzer H, Buckett W. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1080-1085. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.021>