

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Uso clínico de inmunoglobulinas

Dr. Eduardo Talesnik Guendelman
Profesor Auxiliar de Pediatría
Departamento de Pediatría

La terapia con anticuerpos provenientes de fracciones de plasma humano ha sido usada desde hace décadas para prevenir o tratar una amplia variedad de enfermedades. Inicialmente se empleó suero animal, lo que implicaba un significativo riesgo para los pacientes de desarrollar enfermedad del suero. En 1944, Cohn describió un método de fraccionamiento del plasma humano que permitía separar la inmunoglobulina G (IgG), obteniendo así globulina sérica inmune con una concentración de anticuerpos suficiente para proteger contra algunas infecciones, tales como sarampión y hepatitis A. Sin embargo, esta gamaglobulina sólo podía ser administrada por vía intramuscular, lo que constituía una limitación cuando se requería aportar volúmenes mayores de este producto. Desde hace una década se dispone de gamaglobulina para uso endovenoso.

PREPARACION DE GAMAGLOBULINAS

La gamaglobulina se fabrica a partir de plasma humano y está constituida en un 95% por IgG, presentando trazas de IgM e IgA. Contiene anticuerpos específicos en proporción a la experiencia de infecciones e inmunizaciones de la población de donadores, la cual está constituida por un mínimo de 1.000 individuos por lote de producto final.

La inmunoglobulina humana manufacturada por fraccionamiento en etanol contiene monómeros, dímeros y agregados de gamaglobulina, así como trazas de otras proteínas séricas. Se puede usar sólo por vía intramuscular, pues si entra al torrente sanguíneo, activa el sistema del complemento. La forma endovenosa se prepara eliminando complejos de alto peso molecular y su actividad anticomplementaria. Esto se logra mediante ruptura proteolítica, modificación química o mediante la precipitación de agregados de IgG, lo que permite obtener moléculas intactas de IgG con capacidad completa de unir antígenos. Los preparados de gamaglobulina para

uso endovenoso deben contener al menos 90% de IgG intacta, con las subclases de IgG presentes en la misma proporción que en el suero; las moléculas de IgG deben conservar sus propiedades biológicas (por ejemplo, fijar complemento) y la preparación debe estar libre de agentes infecciosos, como virus de hepatitis B y virus de inmunodeficiencia humana.

Una comparación entre los preparados de uso intramuscular y endovenoso se muestra en la Tabla 1.

Ha resultado difícil la evaluación de distintas preparaciones de gamaglobulina, pues existen tasas variables de anticuerpos, no sólo entre diferentes preparaciones, sino también entre lotes de una misma gamaglobulina. Por otro lado, algunos de los ensayos empleados para determinar niveles de anticuerpos específicos no se correlacionan con actividad biológica.

INMUNOGLOBULINA HUMANA

Mecanismos de acción

Los mecanismos de acción de la IgG, que constituyen la base de la terapia de sustitución con gamaglobulina, son:

- Inhibe la proliferación bacteriana.
- Es mediadora de fagocitosis.
- Neutraliza toxinas bacterianas.
- Ayuda a las células productoras de perforina a destruir células infectadas (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos).

Los mecanismos de acción postulados en enfermedades autoinmunes, púrpura trombopénico idiopático y Enfermedad de Kawasaki son:

- Bloqueo de receptores Fc de células reticuloendoteliales.
- Aumento de la solubilización y eliminación de complejos inmunes.
- Inhibición de unión de complemento a células blanco.
- Modulación antiidiotípica.

Indicaciones para el uso de gamaglobulinas

Las indicaciones aceptadas para el uso de gamaglobulina humana son:

- Terapia de reemplazo en inmunodeficiencias primarias de IgG; agamaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia

común variable, inmunodeficiencia severa combinada, inmunodeficiencia con hiper IgM. También en pacientes con incapacidad para montar respuesta de anticuerpos específicos a antígenos polisacáridos y/o proteicos, y en algunos casos de hipogamaglobulemia transitoria de la infancia y de deficiencia de subclases de IgG. La dosis empleada es de 100-400 mg/kg mensual.

- Enfermedad de Kawasaki y púrpura trombopénico idiopático.
- Profilaxis de hepatitis A, cuando es administrada durante los primeros 14 días desde la exposición, en dosis de 0,02 ml/kg i.m.

TABLA 1

COMPARACION DE INMUNOGLOBULINA HUMANA DE USO INTRAMUSCULAR Y ENDOVENOSO

	Intramuscular	Endovenoso
POTENCIA	16,5%	2,5%, 5%, 3%, 6%
BUFFER	0,1 M glicina	Maltosa, sacarosa, glicina
PRESERVATIVO	Thimerosal	-
INDICACIONES	Profilaxis infecciones Inmunodeficiencias	Inmunodeficiencias Púrpura trombopénico idiopático Enfermedad de Kawasaki
VENTAJAS	Conveniencia de administración, costo, efectos secundarios infrecuentes	Factibilidad de administrar dosis mayores Niveles séricos de IgG habitualmente predecibles
DESVENTAJAS	Dolor sitio de inyección, dosis limitadas	Costo, efectos secundarios más frecuentes (habitualmente menores)
EFFECTOS SECUNDARIOS	Dolor local Otros son infrecuentes	Enrojecimiento facial, náuseas, dolor lumbar, calofríos, cefalea. Reacción anafiláctica en deficientes de IgA con anticuerpos anti IgA (infrecuente), reacción febril, taquicardia, hipotensión
DOSIS REEMPLAZO	100 mg/kg (0,7 ml/kg)	100-400 mg/kg
FORMAS DISPONIBLES	Ampollas 2 ml = 330 mg	Sandoglobulina: 3 g en 100 ml 6 g en 200 ml Venoglobulina: 2,5 g en 50 ml 5 g en 100 ml

- Profilaxis de sarampión, durante los primeros 6 días desde la exposición, en dosis de 0,25 ml/kg i.m.

En otras enfermedades en que se ha empleado gamaglobulina, los estudios disponibles no son concluyentes en cuanto a su utilidad. Constituye una alternativa terapéutica ante situaciones clínicas específicas, tales como casos graves o fracaso de otros tratamientos: recién nacidos prematuros de menos de 1.500 gramos, quemados, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, trasplante de médula ósea, leucemia linfática crónica, síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, plasmaféresis repetidas, linfangiectasia intestinal, Síndrome de Guillain Barré, profilaxis de hepatitis B y hepatitis C, mieloma múltiple, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia inmune, miastenia gravis, artritis reumatoidea juvenil sistémica.

Gamaglobulinas hiperinmunes

Las inmunoglobulinas específicas o hiperinmunes de uso intramuscular se utilizan para la prevención y, en ciertos casos,

tratamiento de algunas enfermedades infecciosas. Se preparan de donantes inmunizados o convalecientes. Se dispone de formas hiperinmunes para varicela zoster, rabia, tétano y hepatitis B, las que contienen altos títulos de los respectivos anticuerpos específicos. Recientemente se ha logrado producir gamaglobulina inmune endovenosa para citomegalovirus. Las precauciones y efectos secundarios de estas gamaglobulinas específicas son los mismos que para las gamaglobulinas corrientes.

Plasma

El plasma se puede emplear para administrar inmunoglobulinas séricas, factores del complemento y otras proteínas potencialmente útiles en el tratamiento de infecciones graves. Se ha demostrado su beneficio en algunas inmunodeficiencias, como el Síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de ataxia telangectasia y algunas inmunodeficiencias de complemento. Se usa en dosis de 20 ml/kg y se debe verificar la ausencia de virus de hepatitis, citomegalovirus y virus de inmunodeficiencia humana.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Buckley R, Schiff R: The use of intravenous immunoglobulin in immunodeficiency disease. *N Engl J Med* 1991; 325:110-117.
2. Fisher GW: Therapeutic uses of intravenous gammaglobulin for pediatric infections. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:517-533.
3. Kaveri S-V, Dietrich G, Hvez M, et al. Intravenous immunoglobulins (IVig) in the treatment of autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 1991; 86:192-198.
4. Dwyer JM: Manipulating the immune system with immunoglobulin. *N Engl J Med* 1992; 326:107-116.