

Inmunoglobulinas endovenosas

Dr. Guillermo A. Berbotto

Director Unidad Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes, Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Médico Reumatólogo, Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe.

Vicepresidente Asociación de Reumatología de Santa Fe.

Las inmunoglobulinas obtenidas de plasma humano fueron utilizadas a partir del año 1952 para tratar deficiencias inmunes. Inicialmente disponibles para la administración intramuscular, encontró limitación en el escaso volumen de inyección permitiendo sólo alcanzar la dosis de 80-1200 mg/kg de peso corporal. Este inconveniente es salvado con las preparaciones de inmunoglobulinas para infusión endovenosa (IgEV), permitiendo el uso en un diverso grupo de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Hasta el año 1980, estas terapias presentaron frecuentes efectos adversos probablemente relacionados con las técnicas de preparación. El avance en el conocimiento en métodos de fraccionamiento, purificación, ultrafiltración, etc. permitieron que varias compañías dispongan del producto con alta calidad y pequeñas diferencias de manufactura.

A partir de 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica una serie de requerimientos para la producción de gammaglobulinas endovenosas, a saber:

- Obtención de al menos 1000 donantes sanos (en general, 3000-10.000)
- Deben contener el menor monto posible de IgA
- No producir modificaciones bioquímicas de las inmunoglobulinas y mantener la capacidad de opsonización y fijación de complemento
- Deben estar libres de estabilizadores o conservantes (in vivo)
- Ausencia de transmisión de enfermedades virales.

De allí, todos los productos comerciales consisten en moléculas de IgG intactas con una distribución de subclases de IgG que se corresponde con el suero humano normal. También contienen escasa cantidad de CD4, CD8, moléculas de HLA y ciertas citoquinas. Pequeños montos de IgA suelen ser responsables de la sensibilización en tratamiento a largo plazo en personas deficientes en IgA.

Dentro de las propiedades farmacocinéticas, se destaca el 100% de biodisponibilidad tras la administración endovenosa y una vida media aproximada de 3-4 semanas.

Analizando las indicaciones de uso clínico de las inmunoglobulinas endovenosas, la literatura muestra indicaciones en prácticamente todas las especialidades médicas; no obstante, en la actualidad, entidades regulatorias como la FDA han emitido aprobación en las siguientes indicaciones:

- Púrpura Trombocitopénica Idiopática
- Estados de inmunodeficiencias primarias
- Inmunodeficiencia secundaria en leucemia linfática crónica
- Prevención de infecciones en pacientes pediátricos HIV positivos
- Enfermedad de Kawasaki
- Prevención de enfermedad injerto versus huésped e infección en trasplantes de células hematopoyéticas del adulto
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Mecanismos de acción

Las IgEV actúan por variados mecanismos en diferentes estados patológicos. El modo de acción resulta relativamente claro en deficiencias inmunes primarias o secundarias (hipogammaglobulinemias) al proveer una adecuada concentración de IgG.

En enfermedades autoinmunes, la modalidad de acción es compleja y aún no se ha definido en su totalidad. Se conoce el efecto sobre la modulación en la expresión y función de receptores Fc, interferencia con la activación del complemento y red de citoquinas, provisión de anticuerpos anti-idiotipo, modulación de células dendríticas, y regulación en la activación, diferenciación y funciones efectoras de células T y B (Tabla 1).

Correspondencia

Correo electrónico: gberbotto@yahoo.com.ar

- Bloqueo de receptores Fc sobre macrófagos y células efectoras
- Inducción de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
- Atenuación de daño mediado por complemento
- Disminución de inflamación mediada por inmunocomplejos
- Inducción de citoquinas antiinflamatorias
- Inhibición de la activación de células endoteliales
- Neutralización de toxinas microbianas
- Neutralización de autoanticuerpos circulantes por anti-idiotipos
- Regulación en la producción de anticuerpos por células B
- Neutralización de superantígenos de células T
- Inhibición de proliferación linfocitaria
- Regulación de apoptosis

Tabla 1. Inmunoglobulinas endovenosas. Mecanismos de acción.

La variedad de mecanismos de acción descritos han favorecido el uso de la terapia endovenosa con inmunoglobulinas en un amplio rango de entidades patológicas.

Uso clínico de las IgEV

Inicialmente indicadas como terapia de reemplazo en estados de inmunodeficiencia, las IgEV son actualmente utilizadas ampliamente en enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Se indican con dos esquemas diferentes de dosis, “baja dosis” o terapia de reemplazo y “altas dosis” o terapia antiinflamatoria/inmunomoduladora.

El régimen de “altas dosis” consiste en la infusión endovenosa de 400 mg/kg/día por 5 días de inmunoglobulinas. No obstante, algunos estudios destacan un efecto superior cuando la dosis es administrada en única vez (2 g/kg/dosis). Para lograr mantener la respuesta terapéutica suele indicarse repetir la infusión cada 4-6 semanas (2 g/kg), según necesidad y evolución de la enfermedad en tratamiento.

Resultan prácticas algunas consideraciones en la forma de administración:

- Evitar agitar el producto durante la reconstitución
- Rápida utilización tras la preparación
- Administración endovenosa lenta (2-4 horas)
- Velocidad de infusión inicial, 30 ml/hora en adultos, aumentando 10-20 ml/hora cada 20 a 30 minutos según tolerancia.

Además de las entidades patológicas enunciadas con aprobación de la FDA para la indicación de tratamiento con IgEV, diferentes estudios clínicos controlados avalan la indicación en síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, dermatomiositis, enfermedades cutáneas ampollares autoinmunes, entre otras tantas indicaciones.

Inmunoglobulinas endovenosas en reumatología

Evidencias clínicas y experimentales sugieren que las IgEV pueden ser una terapia viable para varias enfermedades reumáticas.

En niños con *enfermedad de Kawasaki*, la indicación de IgEV en los primeros 10 días de la entidad (2 g/kg/única dosis en 8-12 horas) y aspirina (80-100 mg/kg/día) es el régimen recomendado. Es una enfermedad con riesgo de compromiso arterial coronario con el consiguiente aumento en la morbilidad y mortalidad. El mecanismo terapéutico estaría basado en revertir la apoptosis linfocitaria inhibida, por ejercer un efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria, por inducción de apoptosis en neutrófilos, disminución de actividad inflamatoria, entre otras acciones.

En *miopatías inflamatorias (Dermatomiositis/Polimiositis)* existen opciones para tratar a los pacientes que no responden suficientemente a glucocorticoides más azatioprina o metotrexato. Se reportan respuestas clínicas significativas con la indicación de rituximab o de IgEV. Con esta última terapia se logra mejoría en la fuerza y síntomas neuromusculares que superan el 70%. Por ello, el tratamiento con IgEV parece ser eficaz en miopatías inflamatorias y es una terapia de segunda línea a considerar en aquellos pacientes con enfermedad resistente. El costo del tratamiento es una consideración a tener en cuenta en el empleo de largo plazo. El beneficio de esta terapia en miositis por cuerpo de inclusión ha sido leve y transitorio.

La indicación de inmunoglobulinas endovenosas a pacientes con *vasculitis sistémicas ANCA-relacionadas* que han sido refractarias al tratamiento habitual inmunosupresor, ha sido estudiada en forma limitada. Se describe una respuesta beneficiosa en el compromiso pulmonar de la Granulomatosis de Wegener y en el síndrome de Churg-Strauss, aunque los resultados no son contundentes. El beneficio logrado se basaría en la acción ejercida por los anticuerpos anti-idiotipo sobre los ANCA (anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos) ejerciendo una reducción en la respuesta inmune patogénica.

En otras vasculitis la discusión es mayor, más aún, se describen eventos adversos de alto riesgo si se utilizan en vasculitis crioglobulinémica mixta por el riesgo de insuficiencia renal como consecuencia de la formación de complejos inmunes entre las Igs exógenas y el factor reumatoide de IgM componente de la crioglobulinemia mixta.

En el *lupus eritematoso sistémico*, aunque con resultados no definitivos, se indica en casos graves refractarios a la terapia habitual, ante la contraindicación de drogas inmunosupresoras (p. ej., en infecciones activas) o como ahorrador de corticoides. Se mostraron eficaces en mantener la remisión en pacientes con nefropatía lúpica.

En otras tantas enfermedades autoinmunes, las IgEV se han mostrado útiles como alternativa terapéutica en estudios no controlados y es un tema bajo continua investigación con el fin de lograr mejor evidencia científica. Entre ellas, se destaca la indicación en pacientes con artritis reumatoidea, artritis idiopática juvenil, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípídico con o sin pérdida recurrente de embarazos.

Sí, resulta trascendente recordar, que estas enfermedades poseen riesgo acelerado de aterosclerosis con el consiguiente riesgo cardiovascular. Las IgEV se mostraron eficaces en reducir el proceso de aterosclerosis probablemente por inhibir la formación de células espumosas y neutralizando el efecto patogénico de los anticuerpos anti-LDL oxidada.

Consideraciones sobre la seguridad de las IgEV

La terapia con IgEV es relativamente segura. Las reacciones adversas se reportan entre el 5-10% de los pacientes. Como efectos adversos leves se describen cefaleas, náuseas, escalofríos, mialgias, fiebre de bajo grado, urticaria, artralgias y aumento de la presión arterial siguiendo a la infusión. En general, ocurren dentro de los primeros 30 minutos de la administración del tratamiento y pueden resolverse con solo disminuir la velocidad de infusión.

Merecen consideraciones especiales la presencia de:

- *Meningitis aséptica*: Ocurre dentro de las primeras 72 horas de la terapia, resolviendo espontáneamente o con el uso de antiinflamatorios.
- *Reacción anafiláctica*: Ocurre en pacientes con deficiencia de IgA, en los cuales los anticuerpos anti-IgA reaccionan con la IgA de la preparación endovenosa de inmunoglobulinas. Cabe destacar la necesidad de utilizar IgEV depletadas de IgA.
- *Exacerbación de enfermedades inmuno mediadas*: Descrito excepcionalmente en lupus, vasculitis y uveítis.

- *Insuficiencia renal*: Se relacionaría con el daño tubular inducido por sucrosa utilizada como estabilizador en algunos preparados. En general, es transitoria y limitada con aumento de creatinemia en 2-5 días. Se consideran como factores de riesgo a los pacientes ancianos, personas portadoras de diabetes u otras condiciones que predispongan al fallo renal agudo.
- *Riesgo vascular*: Se han descrito episodios de trombosis arterial y venosa, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y oclusión de venas o arterias de la retina. Se lo ha observado en pacientes con alto riesgo de trombosis y probablemente asociado a aumentos en la viscosidad sanguínea o presencia de anticuerpos anticardiolipinas.
- *Infecciones virales*: Es un riesgo prácticamente eliminado dado la rigurosa elección de donantes y los nuevos procesos de manufactura.
- *Otros*: Anemia hemolítica Coombs (+), neutropenia transitoria, hiponatremia dilucional, etc.

Consideraciones finales

Se ha hecho referencia a un tema donde la mayoría de los interrogantes no han sido resueltos. La falta de estudios con adecuado diseño, dificultad en el acceso a la terapia y el alto costo, se destacan como factores limitantes.

Queda por definir la eficacia y seguridad de la terapia con IgEV en la mayoría de las enfermedades reumáticas e inflamatorias, duración del efecto terapéutico, la necesidad de terapias de mantenimiento, seguridad a largo plazo, solventar costos de tratamiento, entre otros tantos puntos de discusión.

Se deja como inquietud, en este editorial, la posibilidad de aportar con estudios nacionales las evidencias científicas necesarias para aclarar algunas de estas dudas.

Bibliografía

1. Battagliotti C. Uso clínico de gammaglobulina endovenosa. En Battagliotti C, Greca A y col. Temas seleccionados de terapéutica clínica. UNR editora. Tomo II 1996, 199-201.
2. Mackay IR, Rosen F. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulins. N Engl J Med 2001; 345 (10):747-55.
3. Darabi, K, Abdel-Wahab, O, Dzik, WH. Current usage of

- intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion* 2006; 46:741.
4. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: memorandum from an IUIS/WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1982; 60:43.
 5. Vir-singh Negi, Sriramulu Elluru, Sophie Sibénil et al. Intravenous Immunoglobulin: An update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007; 27 (3):233-45.
 6. Dalakas MC. Mechanims of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:219-227.
 7. Braun-Moscovici Y, Furst DE: immunoglobulin for rheumatic diseases in the twenty-first century: Take it or leave it? *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:237-245.
 8. Aries PM, Hellmich B, Gross WL: Intravenous immunoglobulin therapy in vasculitis: Speculation or evidence? *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29:237-245.
 9. Provan, D, Chapel, HM, Sewell, WA, O'Shaughnessy, D. Prescribing intravenous immunoglobulin: summary of Department of Health guidelines. *BMJ* 2008; 337:1831.