

### GAMMAGLOBULINA SU USO PEDIÁTRICO BASADO EN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, son glucoproteínas producidas por células plasmáticas que se originan en los linfocitos B. La gammaglobulina endovenosa es una fracción del plasma preparada por el método de separación de proteínas de Cohn constituida en su mayor parte por inmunoglobulina G. Es un medicamento inmunomodulador que actúa como buffer o amortiguador inmunológico.

ESPECIALIDAD	INDICACIÓN	RECOMENDACIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA	NE	GR
NEUROLOGÍA	Síndrome de Guillain-Barré	Niños y adolescentes con: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 3 (camina con ayuda)</li> <li>Grado 1 (con síntomas pero capaz de correr) que progresa a grado 2 (incapaz de correr)</li> <li>Persistencia sin mejoría de grado 3 por más de 2 semanas y hasta 4 semanas</li> </ul> Dosis: 1g/kg/día por 2 días (dosis total 2 g/kg) En caso de no disponer de gammaglobulina, la plasmaféresis o recambio plasmático terapéutico (RPT) se considera de igual efectividad, pero es más costoso, técnicamente más difícil y está contraindicado en pacientes con inestabilidad autonómica. No hay evidencia de que el tratamiento secuencial (gammaglobulina y RPT) sea más efectivo que cada uno aisladamente.	I III III	A C C
	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	El tratamiento con gammaglobulina es equivalente en efectividad a la plasmaféresis y la metilprednisona. La gammaglobulina es el tratamiento de preferencia en niños donde los accesos vasculares son más dificultosos complicando el uso de RPT y por ser más susceptibles a las complicaciones del tratamiento corticoideo a largo plazo. Debido a la equivalencia en la efectividad y por tratarse de un tratamiento de largo plazo, la decisión del médico tratante deberá incluir la disponibilidad del tratamiento elegido, los costos, las dificultades operativas, los efectos secundarios, las reacciones adversas, así como las preferencias de los pacientes. <b>Dosis de inicio</b> 2 g/kg. <b>Dosis sucesivas</b> (cada 4 a 6 semanas) pueden reducirse a 1g/kg.	I I III	A A C
	Miastenia gravis	La gammaglobulina es una alternativa de tratamiento al RPT para las exacerbaciones agudas (crisis miasténica). <b>Dosis única:</b> 1g/kg/día. No hay evidencia que avale el uso de rutina o para tratamiento a largo plazo.	I III	A I
	Epilepsias intratables y Sme. de Rasmussen	No hay evidencia suficiente para recomendar la gammaglobulina como tratamiento en estas patologías. Sin embargo por su severidad y carácter progresivo puede considerarse el uso en aquellos pacientes refractarios a otros tratamientos, sobre todo antes de indicar intervención neuroquirúrgica.	III III	I C
HEMATOLOGÍA	Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI)	La gammaglobulina es (junto con los glucocorticoides) el tratamiento de elección en los pacientes pediátricos con diagnóstico de PTI aguda. <ul style="list-style-type: none"> <li>Es apropiado su uso como tratamiento inicial en pacientes con:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>recuento plaquetario <math>\leq 20.000/mm^3</math></li> <li>recuento plaquetario <math>&gt; 20.000/mm^3</math> y presencia de sangrados húmedos o signos clínicos indirectos de sangrado central o visceral.</li> </ul> </li> </ul> Ante la no disponibilidad de gammaglobulina EV en pacientes con estos criterios: derivar o administrar la alternativa terapéutica (corticoides) sólo con biopsia de médula ósea previa.	I I III III III	A C C C A
		En pacientes con 20.000-30.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> se puede mantener conducta expectante.	III	C
		Ante la no respuesta al tratamiento con una dosis total de 2 g/kg de gammaglobulina, no se recomienda retratamiento con gammaglobulina, sino pasar a corticoides, previo aspirado de médula ósea.	III	C
		En caso de urgencia (sangrado incoercible) se debe indicar en forma endovenosa metilprednisolona a 30 mg/kg/día por tres días junto a gammaglobulina a 1g/k por 2 días y plaquetas.	III	A
		Dosis: Si bien la evidencia recomienda utilizar la dosis de 0.8 g/kg/día en una sola dosis, la experiencia del panel se limita a la dosis de 1g/kg/día por 2 días, por lo que decide continuar recomendando esta dosis hasta tener datos locales de eficacia.	I	C
REUMATOLOGÍA	Enfermedad de Kawasaki	<b>Tratamiento:</b> Se recomienda el uso de gammaglobulina endovenosa en todos los pacientes que cumplen con los criterios clínicos de Enfermedad de Kawasaki dentro de los primeros 15 días de evolución de la enfermedad. <b>Dosis:</b> 2g/kg en infusión única, junto a ácido acetilsalicílico 80-100 mg/kg <b>Re-tratamiento:</b> Los pacientes que persisten con fiebre después de 48 horas de la infusión de gammaglobulina deberán ser re-evaluados por expertos para reconfirmar el diagnóstico y considerar retratamiento con igual dosis de gammaglobulina endovenosa.	I I III	A A B
	Dermatomiositis	La gammaglobulina debe reservarse para pacientes córtico-resistentes y refractarios al tratamiento combinado de corticoides e inmunosupresores (metrotexate, azatioprina, o ciclosporina). <b>Dosis:</b> 2 g/kg (1g/kg/día x 2 días)	I	I
	Artritis Reumatoidea Juvenil (ARJ)	El uso de gammaglobulina debe limitarse a pacientes con ARJ sistémica severa con refractariedad prolongada al tratamiento convencional.	II	C

ESPECIALIDAD	INDICACIÓN	RECOMENDACIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA	NE	GR
INFECTOLOGÍA	Profilaxis de infecciones bacterianas recurrentes en pacientes VIH	El uso de gammaglobulina debe probablemente restringirse a los pacientes con diagnóstico de VIH que desarrollan infecciones bacterianas recurrentes graves* con confirmación bacteriológica, a pesar de la administración de HAART y de la profilaxis con cotrimoxazol. Se debe usar gammaglobulina endovenosa para prevenir infecciones graves en los niños infectados por VIH que tienen hipogammaglobulinemia (según percentilos de IgG por edad) Pacientes VIH con infecciones bacterianas recurrentes graves sin hipogammaglobulinemia pero con disfunción de anticuerpos documentada por pruebas funcionales deben recibir gammaglobulina. Dosis: 400 mg/kg mensualmente *Infecciones graves recurrentes con confirmación bacteriológica: meningitis, bacteriemia, neumonía, osteomielitis, artritis séptica, abscesos profundos.	I III III	C B B
	Contacto con varicela en pacientes inmunosuprimidos	Los pacientes inmunocomprometidos susceptibles al virus de varicela zoster (sin historia previa de varicela o herpes, o serología negativa) deben recibir gammaglobulina específica dentro de los 4 días del contacto. De no contarse con gammaglobulina específica los pacientes deben recibir gammaglobulina de pool dentro de los 4 días post exposición o aciclovir vía oral si pasaron más de 4 días de la misma. Los pacientes que reciben gammaglobulina en forma mensual o sustitutiva a intervalos regulares (dosis $\geq 400$ mg/kg) no deben recibir una dosis adicional si el contacto se produjo dentro de las 3 semanas de haber recibido la última infusión. Dosis: 200-400 mg/kg dosis única.	II III II2 III	AI B B B
	Shock tóxico por estafilococo aureus y estreptococo pyogenes	No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de gammaglobulina en estos pacientes. Sin embargo por la gravedad de esta patología (mortalidad del 80%) puede considerarse su utilización en aquellos pacientes con alta sospecha clínica o bacteriológica (Gram +) de síndrome de shock séptico estreptocócico o fascitis necrotizante que requieren terapia intensiva. Dosis: 1g/kg/dosis con opción a repetir 1g/kg a las 24 hs. de la primera.	III III	I I
	PTI en pacientes VIH	Pacientes infectados con VIH y PTI deben recibir gammaglobulina con: • Recuentos menores a 20.000/mm <sup>3</sup> y/o signos de sangrado mucoso o púrpura florida. • Recuento menor a 50.000/mm <sup>3</sup> sólo si se acompaña de tendencia hemorrágica como hemofilia. Dosis única: 1 g/kg/dosis.	III	C
INMUNOLOGÍA	Inmunodeficiencias primarias	Mantenimiento: Deben recibir gammaglobulina todas las inmunodeficiencias con déficit en la formación de anticuerpos. Dosis: 400-600 mg/kg cada 4 semanas.	III I	A A

NE: Nivel de evidencia GR: Grado de recomendación

### ENFERMEDADES EN LAS QUE LA GAMMAGLOBULINA ES INEFECTIVA:

No hay evidencia suficiente sobre la eficacia del tratamiento con gammaglobulina para recomendar su uso en: plexopatía braquial, adrenoleucodistrofia, encefalomiélitis diseminada aguda, opsoclonus-mioclonus, Enf. de Behcet, miositis con cuerpos de inclusión, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de POEMS, neuropatía sensitiva, Síndrome de Stevens-Johnson y Lyell. **(Nivel de evidencia III Grado de recomendación I (insuficiente))**

### EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos leves son frecuentes (15%-75%) presentándose con dosis mayores a 1g/kg. Se caracterizan por dolor de espalda, mialgias, náuseas vómitos cefalea, disnea sibilancias, taquicardia, hipotensión, shock y fiebre. Las mismas aparecen generalmente en las 24 a 72 horas de comenzada la infusión y suelen controlarse con medicación sintomática en 24 horas. A veces pueden acompañarse de sensación de angustia o ansiedad. Otras complicaciones poco frecuentes pero a tenerse en cuenta son la anemia hemolítica, la insuficiencia renal, la meningitis aséptica y las reacciones cutáneas severas.

### Niveles de evidencia *Canadian Task Force*

- I Evidencia de estudios controlados aleatorizados.
- II-1 Evidencia de estudios controlados bien diseñados sin aleatorización.
- II-2 Evidencia de estudios de cohortes o caso-control bien diseñados preferentemente de más de un centro de investigación.
- II-3 Evidencia de comparaciones en el tiempo o entre lugares con y sin la intervención. Resultados extraordinarios de experimentos no controlados.
- III Opinión de autoridades respetables basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

### Grado de recomendación *Canadian Task Force*

- A Buena evidencia apoya la recomendación.
- B Regular evidencia apoya la recomendación.
- C Evidencia conflictiva para incluir o excluir la intervención. Las recomendaciones pueden tener otras bases.
- D Regular evidencia para apoyar la recomendación de que la intervención sea específicamente excluida.
- E Buena evidencia para apoyar la recomendación de que la intervención sea específicamente excluida.
- I Insuficiente evidencia (en cantidad o calidad).

### Bibliografía

1. Grade Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2001; 328: 1-8.
2. NIH Consensus Development Conference Programme. Consensus Development Conference Reports. 80. Intravenous Immunoglobulin: Prevention and Treatment of Disease.
3. George J.N, Woolf, S.H., Raskob G.E., Wasser J.S., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88(1): 3-40.
4. De Mattia D., Del Principe D., Del Vecchio G.C., Jancovic M., Arrighini A., Giordano P., Menichelli A., Mori P., SECAM., Pession A., & the AIEOP Study Group. Acute childhood idiopathic guideline for diagnosis and treatment. Haematologica 2000; 85(4): 420-424.
5. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guideline for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. British Journal of Haematology 2003; 120: 574-596.
6. American Society of Haematology: Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. Recommendations of the American Society of Haematology. 1997; 126(4): 319-326.
7. Hughes R.A.C., Wijidicks E.F.M., Barohn R., Benson E., Cornblath D.R., Hahn A., Meythaler J.M., Miller R., Sladky J, Stevens J.C. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome. Report of quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2003; 61: 736-739.
8. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. Association of British Neurologists. March 2002.
9. Latov N, Vinay Ch, Koski C, Lisak R, Apatoff B, Hahn A, Howard J. Use of intravenous gammaglobulins in neuroimmunologic diseases. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(4): 126-132.
10. Hughs R.A.C, Raphael JC, Swan Av, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain Barre syndrome (Cochrane review). Cochrane Database of Systematic Reviews 3. Oxford: update software, 2001.
11. M. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular disease: evidence-based indication and safety profile. Pharmacology & Therapeutics 2004; 102:177-193.
12. an Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. (Cochrane Review). The Cochrane Library 2006; Issue 1.
13. Gadjos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis (Cochrane Review) The Cochrane Library, 2006 Issue 1, Oxford : update Software.
14. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane 2003; 4: 1-10.
15. Durongpisitkul Krivikrom: Gururaj Vymutt J. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: A meta-analysis of the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. Pediatrics 1995; 96(6): 1057-1065.
16. for Disease Control and Prevention. A new product (VarIZIG) for postexposure prophylaxis of varicella available under a investigational new drug application expanded access protocol. MMWR 2006; 55: 209-210.
17. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento del VIH/SIDA en pediatría. 2003/2004. Ministerio de Salud de la Nación.
18. Bonilla F, Bernstein L, Khan D, Ballas Z et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Annals of allergy, asthma & immunology 2005; 94: 1-63.
19. Alcaraz A, Augustovsky F, et al: Inmunoglobulinas para el tratamiento de la inmunodeficiencia común variable. IECS. Documentos de evaluación de tecnologías sanitarias informe técnico breve N° 24, 2006.