

Anexo

Guía de las indicaciones del uso terapéutico de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)

Eduardo Fernández-Cruz^a, Silvia Sánchez-Ramón^a, Raquel García^b, Juana Gil^a, Javier Carbone^a, Esther Durán^b, Santiago Osorio^c, Carmen Rodríguez-Sainz^a y Diana Alecsandru^a

^aServicio de Inmunología Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM); ^bServicio de Farmacia, HGUGM;

^cServicio de Hematología, HGUGM, Madrid

TABLA 1

Clasificación de Niveles de Evidencia (NE)

Nivel de Evidencia	Tipo de diseño de investigación
Ia	Evidencia obtenida de un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados
Ib	Evidencia obtenida de al menos un estudio aleatorizado controlado
IIa	Evidencia obtenida de al menos un estudio no aleatorizado controlado
IIb	Evidencia obtenida de al menos un estudio cuasi-experimental
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos, no experimentales, tales como estudios comparativos, de correlación y casos-controles
IV	Evidencia obtenida de expertos, informes de comités u opinión y/o experiencia clínica de autoridades reconocidas

TABLA 2

Clasificación de Grados de Recomendación (GR)

Grado de Recomendación	Fortaleza de la recomendación
A	Directamente basada en Nivel de Evidencia I
B	Directamente basada en Nivel de Evidencia II o bien extrapolado de Nivel de Evidencia I
C	Directamente basada en Nivel de Evidencia III o bien extrapolada de Niveles de Evidencia I o II
D	Directamente basada en Nivel de Evidencia IV o bien extrapolada de Niveles de Evidencia I, II o III

TABLA 3A

Indicaciones del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) para las inmunodeficiencias primarias (IDP) autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA): situaciones clínicas en las que el tratamiento con IGIV tiene un efecto demostrado o es probablemente beneficioso¹⁻⁵

Indicación	Tratamiento/ posología ^{6,7}	Comentarios	Beneficio	NE	GR
I. Inmunodeficiencias de anticuerpos					
1. Deficiencia sérica en todos los isotipos de Ig con ausencia de linfocitos B; deficiencia de Btk (mutación en BTK)-Bruton; deficiencia de cadena pesada μ (mutación en cadena pesada μ); deficiencia λ 5 (mutación en λ 5); deficiencia Ig λ ; deficiencia BLNK (mutación en BLNK); timoma con inmunodeficiencia	0.4-0.8 g/kg cada 2-4 semanas para obtener un control clínico individualizado ^{6,7}	IDP con ausencia o descenso importante de linfocitos B. Niveles séricos de todos los isotipos de Ig: bajos. Infecciones bacterianas severas	Demostrado	IIb	B
2. Deficiencia sérica en al menos dos isotipos de Ig con número normal o bajo de linfocitos B; inmunodeficiencia variable común (IDVC); deficiencia de ICOS (mutación en ICOS); deficiencia de CD19 (mutación en CD19); deficiencia de TACI (mutación en TACI); deficiencia de receptor de BAFF (mutación en BAFFR)		Inmunodeficiencia primaria con deficiencia sérica en al menos dos isotipos de Ig con número normal o bajo de linfocitos B. Deficiencia de IgG e IgA; IgM puede ser normal. Puede asociar fenómenos autoinmunes, trastornos linfoproliferativos o enfermedad granulomatosa			

	Demostrado	IIb	B
<p>3. Deficiencia sérica de IgG e IgA con aumento de IgM y número normal de linfocitos B; deficiencia de AID (mutación en AICDA); deficiencia de UNG (mutación en UNG)</p>	<p>Imunodeficiencias primarias con deficiencia de IgG e IgA y aumento de IgM. Aumento de ganglios linfáticos y centros germinales. Sin susceptibilidad para infecciones oportunistas</p>	<p>Imunodeficiencias primarias con deficiencia de IgG e IgA y aumento de IgM. Aumento de ganglios linfáticos y centros germinales. Sin susceptibilidad para infecciones oportunistas</p>	
<p>4. Deficiencia de CD40 ligando (defecto en CD40L, defecto en la señalización de linfocitos B y células dendríticas)</p>	<p>Valores normales de linfocitos T. Linfocitos B IgM e IgD de memoria presentes, pero otros ausentes. IgM en niveles séricos normales o aumentados, con disminución de los otros isotipos. Infecciones respiratorias recurrentes, neumonías recurrentes, neutropenia. Si falla la terapia de soporte con IGIV, el TMO es una posible opción</p>	<p>Valores normales de linfocitos T. Linfocitos B IgM e IgD de memoria presentes, pero otros ausentes. IgM en niveles séricos normales o aumentados, con disminución de los otros isotipos. Infecciones respiratorias recurrentes, neumonías recurrentes, neutropenia. Si falla la terapia de soporte con IGIV, el TMO es una posible opción</p>	
<p>5. Deficiencia de CD40 (defecto en CD40, defecto en la señalización de linfocitos B y células dendríticas)</p>	<p>Ausencia de IgG1, IgG2 o IgG4. IgA e IgE pueden estar ausentes. Puede ser asintomática o cursar con infecciones víricas recurrentes</p>	<p>Ausencia de IgG1, IgG2 o IgG4. IgA e IgE pueden estar ausentes. Puede ser asintomática o cursar con infecciones víricas recurrentes</p>	
<p>6. Deficiencia de isotipo o de cadenas ligeras de Ig con número normal de linfocitos B; delección de cadena pesada de Ig (delección cromosómica en 14q32); deficiencia de cadena κ (mutación en el gen constante kappa)</p>	<p>Disminución sérica de una o más subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3). Infecciones bacterianas recurrentes</p>	<p>Disminución sérica de una o más subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3). Infecciones bacterianas recurrentes</p>	
<p>7. Deficiencia de subclases de IgG</p>	<p>Disminución sérica de IgA y niveles séricos bajos de una o más subclases de IgG. Puede ser asintomática o cursar con infecciones recurrentes</p>	<p>Disminución sérica de IgA y niveles séricos bajos de una o más subclases de IgG. Puede ser asintomática o cursar con infecciones recurrentes</p>	
<p>8. Deficiencia de IgA y subclases de IgG</p>	<p>Demostrado en los casos con infecciones bacterianas severas recurrentes</p>	<p>Demostrado en los casos con infecciones bacterianas severas recurrentes</p>	



Indicación	Tratamiento/ posología	Comentarios	Beneficio	NE	GR
10. Deficiencia de producción de anticuerpos específicos con concentraciones séricas normales de Ig y número de linfocitos B normal	0.4-0.8 g/kg cada 2-4 semanas para obtener un control clínico individualizado	Imposibilidad de producir anticuerpos contra antígenos específicos. Infecciones recurrentes	Demostrado si se acompaña de un déficit de producción de Ac específicos e infecciones recurrentes	III	C
11. Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia		Disminución de los niveles séricos de IgG e IgA. Infecciones bacterianas moderadas recurrentes		IIb	B
II. Deficiencia combinada de linfocitos T y B					
1. Inmunodeficiencia severa combinada (SCID) T ⁺ B ⁺ : deficiencia γ c (defecto genético en la cadena γ de los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21); deficiencia de JAK3 (defecto en JAK3); deficiencia de IL-7 α (defecto en el receptor de la cadena α de IL-7); deficiencia de CD45 (defecto en CD45); deficiencia CD3 δ /CD3 ϵ (defecto en las cadenas CD3 δ o CD3 ϵ del receptor de célula T [TCR])	Trasplante alogénico de médula ósea (TMO) + IGIV	Linfopenia T marcada. Valores normales o aumentados de linfocitos B. Niveles séricos de Ig bajos. Infecciones bacterianas y víricas recurrentes. Retraso del crecimiento	Ver TMO (Tabla 4A)	Ver TMO	Ver TMO

	TMO + IGIV	Linfopenia T y B marcada. Niveles séricos de Ig bajos. Infecciones bacterianas y víricas recurrentes. Retraso del crecimiento	Ver TMO (Tabla 4A)	Ver TMO	Ver TMO
<p>2. SCID T- B-: deficiencia de RAG1/2 (defecto completo en RAG1 o RAG2); DCLREIC: deficiencia de Artemis (defecto en Artemis); deficiencia de ADA (mutación <i>missense</i> o en el <i>splice</i> en ADA-cromosoma 20q3-11); disgenesia reticular (maduración defectuosa de linfocitos T, B y células mieloides: defecto de células madre)</p>	TMO + IGIV	<p>Linfocitos T presentes. Valores normales o disminuidos de linfocitos B. Niveles séricos de Ig bajos excepto el aumento de IgE. Eritrodermia, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, fiebre, diarrea, retraso del crecimiento, susceptibilidad a infecciones bacterianas, víricas y fúngicas</p>	Ver TMO (Tabla 4A)	Ver TMO	Ver TMO
<p>4. ADN ligasa IV (defecto en ADN ligasa IV)</p>	TMO + IGIV	<p>Linfopenia T y B. Disminución de los niveles séricos de Ig</p>	Ver TMO (Tabla 4A)	Ver TMO	Ver TMO
<p>5. Deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP) (ausencia de PNP, linfotoxicidad T y neurotoxicidad por aumento de metabolitos tóxicos, por ejemplo, dGTP)</p>	TMO + IGIV	<p>Linfocitos T en descenso progresivo. Linfocitos B en límites normales. Niveles séricos de Ig normales o bajos. Infecciones oportunistas, infecciones recurrentes bacterianas, víricas y fúngicas</p>	Ver TMO (Tabla 4A)	Ver TMO	Ver TMO



Indicación	Tratamiento/ posología	Comentarios	Beneficio	NE	GR
6. Deficiencia de complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) II (mutación en genes de los factores de transcripción para CMH clase II: <i>C2TA</i> , <i>RFX5</i> , <i>RFXAP</i> , <i>RFXANK</i>)	0.4-0.8 g/kg cada 2-4 semanas para obtener un control clínico individualizado TMO + IGIV según proceda para el tratamiento clínico individualizado	Valores normales o bajos de linfocitos T CD4. Valores normales de linfocitos B. Niveles séricos de Ig normales o bajos. Infecciones severas recurrentes, criptosporidiosis, candidiasis mucocutánea, citopenias autoinmunes, diarrea, retraso del crecimiento	Probable Ver TMO (Tabla 4A)	III Ver TMO	C Ver TMO
7. Deficiencia de CD3 γ (defecto en CD3 γ)		Linfocitos T circulantes en valores normales con disminución de la expresión de TCR. Valores normales de linfocitos B circulantes. Niveles séricos de Ig normales. Infecciones recurrentes bacterianas, víricas y fúngicas. Retraso del crecimiento			
8. Deficiencia de CD8 (defecto en la cadena CD8 α)		Ausencia de linfocitos T CD8. Valores normales de linfocitos T CD4. Valores normales de linfocitos B circulantes. Niveles séricos de Ig normales. Infecciones recurrentes bacterianas y víricas. Retraso del desarrollo estato-ponderal			
9. Deficiencia de ZAP-70 (defecto en la quinasa señalizadora ZAP-70)					

<p>10. Deficiencia de TAP1/2 (mutación en TAP1 o TAP2 que genera una deficiencia de CMH clase I)</p>	<p>0,4-0,8 g/kg cada 2-4 semanas para obtener un control clínico individualizado</p>	<p>Valores bajos de linfocitos T CD8 y CD4. Valores normales de linfocitos B circulantes. Niveles séricos de Ig normales. Infecciones recurrentes bacterianas y víricas. Retraso del desarrollo estato-ponderal</p>	<p>Probable</p>	<p>III</p>	<p>C</p>
<p>11. Deficiencia de WHN (<i>winged helix deficiency-nude</i>); defecto en <i>forkhead box N1 transcription factor</i> encogido by <i>FOXN1</i> (gen mutado en los ratones <i>nude</i>)</p>	<p>0,4-0,8 g/kg cada 2-4 semanas para obtener un control clínico individualizado TMO + IGIV, según proceda para el tratamiento clínico individualizado</p>	<p>Linfopenia T marcada. Valores normales de linfocitos B. Niveles séricos de Ig bajos. Epitelio tímico anormal. Infecciones recurrentes bacterianas y víricas. Retraso del desarrollo estato-ponderal</p>	<p>Probable Ver TMO (Tabla 4A)</p>	<p>III Ver TMO</p>	<p>C Ver TMO</p>
<p>III. Síndromes de inmunodeficiencia bien definidos</p>					
<p>1. Síndrome Wiskott-Aldrich (mutación en WASP, defecto citoesquelético que afecta a la hematopoyesis de células madre)</p>	<p>0,4-0,8 g/kg cada 2-4 semanas para obtener un control clínico individualizado TMO + IGIV, según proceda para el tratamiento clínico individualizado</p>	<p>Linfocitos T en descenso progresivo. Valores normales de linfocitos B circulantes. Niveles séricos de IgM bajos. Respuesta disminuida tras estimulación con antígenos polisacáridos. Frecuentemente niveles séricos aumentados de IgA e IgE. Infecciones recurrentes bacterianas y víricas. Retraso del desarrollo estato-ponderal</p>	<p>Probable Si TMO (Tabla 4A)</p>	<p>III Ver TMO</p>	<p>C Ver TMO</p>



Indicación	Tratamiento/ posología	Comentarios	Beneficio	NE	GR
<p>2. Defectos en la reparación de ADN</p> <p>a. Ataxia-telangectasia (mutación en ATM; inestabilidad cromosómica)</p> <p>b. Síndrome ataxia-like (mutación en MRE11)</p> <p>c. Síndrome Nijmegen breakage (mutación en NBS1)</p> <p>d. Síndrome de Bloom (mutación en helicasa)</p>	<p>Si déficit de producción de anticuerpos, 0,4-0,8 g/kg cada 2-4 semanas para obtener un control clínico individualizado</p>	<p>Linfopenia T. Valores normales de linfocitos B. Frecuentemente descenso de niveles séricos de IgA, IgE y subclases de IgG. Aumento de monómeros IgM. Respuesta disminuida tras estimulación con antígenos específicos. Ataxia. Telangectasia. Aumento de α-fetoproteína. Trastornos linfoproliferativos y otras enfermedades malignas. Aumento de la radiosensibilidad. Predisposición a tumores. Anomalías neurológicas. Retraso del crecimiento. Infecciones sinopulmonares recurrentes</p> <p>Linfopenia T. Valores normales de linfocitos B. Frecuentemente descenso de niveles séricos de IgA, IgE y subclases de IgG. Aumento de monómeros IgM. Microcefalia, linfomas, sensibilidad a radiaciones ionizantes, inestabilidad cromosómica</p> <p>Valores normales de linfocitos T y B. Niveles séricos de Ig bajos. Inestabilidad cromosómica. Fallo medular, leucemia, linfomas.</p>	<p>Probable, si déficit de producción de anticuerpos</p>	<p>III</p>	<p>C</p>

<p>e. Inmunodeficiencia con inestabilidad centromérica y anomalías faciales (ICF) (mutación en <i>DNMT3B</i>, defecto en metilación de ADN)</p> <p>f. Deficiencia PMS2b (deficiencia de recombinación de cambio de clase [CSR]) (mutación en <i>PMS2</i>)</p>	<p>Si déficit de producción de anticuerpos, 0,4-0,8 g/kg cada 2-4 semanas para obtener un control clínico individualizado</p>	<p>Linfopenia T. Linfocitos normales o disminuidos. Hipogammaglobulinemia variable. Inmunodeficiencia de anticuerpos. Malabsorción. Dismorfias faciales. Infecciones oportunistas</p> <p>Linfocitos T normales. Células B <i>switched</i> y <i>no-switched</i> disminuidas. Disminución de IgG e IgA. Incremento de IgM. Respuesta de anticuerpos anormal. Tumores. Linfoma. Infecciones recurrentes</p>	<p>Probable si déficit de producción de anticuerpos</p>	<p>III</p>	<p>C</p>
<p>3. Síndrome de DiGeorge (20-25% de pacientes con delección 22q11)</p>		<p>Linfopenia T o valores normales (se puede presentar como una SCID). Linfocitos normales. Niveles séricos de Ig normales o bajos. Hipoparatiroidismo, malformaciones conotruncales, anomalías faciales, alteraciones esqueléticas. Riesgo de infecciones oportunistas. Trasplante de timo</p>	<p>Probable, si hipogammaglobulinemia o déficit de producción de anticuerpos</p> <p>Ver TMO (Tabla 4A)</p>	<p>III</p>	<p>C</p>
<p>4. Displasias inmuno-óseas</p> <p>a. Hipoplasia cartílagos-pelo (mutación en <i>RMRP</i>)</p>		<p>Linfopenia T o valores normales (se puede presentar como una SCID). Valores normales de linfocitos B. Niveles séricos de Ig normales o bajos.</p> <p>TMO + IGIV, según proceda para el tratamiento clínico individualizado</p>		<p>Ver TMO</p>	<p>Ver TMO</p>



Indicación	Tratamiento/ posología	Comentarios	Beneficio	NE	GR
b. Síndrome Schimke (mutación en SMARCAL1)	Si déficit de producción de anticuerpos, 0,4-0,8 g/kg cada 2-4 semanas para obtener un control clínico individualizado	Linfopenia T. Valores normales de linfocitos B. Niveles séricos de Ig normales. Tratamiento según proceda para el control clínico individualizado. TMO. Trasplante renal.	Probable Si TMO ver Tabla 4A	III	C
5. Síndrome hiper-IgE (HIES, síndrome de Job) (mutación STAT3, mutación DOCK8, mutación TYK2)		Valores normales de linfocitos T y B. Niveles séricos de IgE elevados. Células T _H ¹⁷ disminuidas. Producción de anticuerpos específicos disminuida. Candidiasis. Susceptibilidad para infecciones por bacterias intracelulares, hongos y virus	Probable	III	C
IV. Enfermedades con disregulación inmunológica					
1. Inmunodeficiencias con hipopigmentación	TMO + IGIV	Valores normales de linfocitos T y B. Niveles séricos normales de Ig. Albinismo parcial, disminución de la actividad citotóxica de linfocitos T y células NK. Procesos inflamatorios, encefalopatía. Alteraciones neurológicas. Hipopigmentación cutánea y de pelo. Infecciones plégenas frecuentes. Manejo complejo	Si TMO ver Tabla 4A	Ver TMO	Ver TMO
a. Síndrome Chediak-Higashi (defecto en LYST, tráfico lisosomal alterado)	Tratamiento según proceda para el control clínico individualizado				
b. Síndrome Griscelli (defecto en RAB27A)					
c. Síndrome Hermansky-Pudlak tipo 2 (mutación del gen AP3B1)	Si síndrome hemofagocítico familiar, podría beneficiarse de TMO	Valores normales de linfocitos T y B. Niveles séricos de Ig normales. Neutropenia. Actividad citotóxica defectuosa de linfocitos T y células NK. Albinismo parcial e incremento de hemorragias			

			Demostrado	IV	D
<p>2. Linfocitosis hemofagocítica familiar</p> <p>a. Deficiencia de perforina (defecto en <i>PRF1</i>)</p> <p>b. Deficiencia de Munc 13-4 (defecto en <i>MUNC13D</i>)</p> <p>c. Deficiencia de sintaxina 11 (defecto en <i>STX11</i>)</p> <p>d. Deficiencia en Munc 18-2 (defecto en <i>STXBT2</i>)</p>	<p>0,5 g/kg cada 4 semanas (Protocolo HLH-2004)⁸ y TMO</p>	<p>Valores normales de linfocitos T y B. Niveles séricos normales de Ig. Inflamación severa, fiebre. Actividad citotóxica defectuosa de los linfocitos T y NK; Cuadros de inflamación sistémica severa</p>	<p>Si TMO ver Tabla 4A</p>	<p>Ver TMO</p>	<p>Ver TMO</p>
<p>3. Síndromes linfoproliferativos ligados a X</p> <p>a. XLP1 (deficiencia <i>SH2DJA</i>)</p> <p>b. XLP2 (deficiencia <i>XIAP</i>)</p> <p>c. Deficiencia <i>ITK</i> (mutación en <i>ITK</i>)</p>	<p>0,4 g/kg cada 21 días para obtener un control clínico individualizado</p>	<p>Valores normales de linfocitos T y normales o bajos de linfocitos B. Niveles séricos normales de Ig (raramente disminuidos). Alteraciones clínicas e inmunológicas inducidas por virus de Epstein-Barr (VEB), incluyendo hepatitis, anemia aplásica y linfomas. Manejo complejo</p> <p>TMO si indicación por criterio médico</p>	<p>Probable, si hipogammaglobulinemia secundaria a la infección por VEB</p> <p>Si TMO ver Tabla 4A</p>	<p>Ib</p>	<p>A</p>



Indicación	Tratamiento/ posología	Comentarios	Beneficio	NE	GR
<p>4. Síndromes con fenómenos autoinmunes</p> <p>4.I. Síndromes linfoproliferativos autoinmunes (ALPS)</p> <p>a. Defecto en CD95 (Fas) tipo 1a (defecto en <i>TNFRSF6</i>)</p> <p>b. Defecto en CD95L (ligando para el receptor de apoptosis CD95). ALPS tipo 1b (defecto en <i>TNFSF6</i>)</p> <p>c. Defecto en caspasa 10. ALPS tipo 2a (defecto en <i>CASP10</i>)</p> <p>d. Defecto en caspasa 8. ALPS tipo 2b (defecto en <i>CASP8</i>)</p>	<p>Tratamiento según proceda para el control clínico individualizado (IGIV, TMO, rituximab)</p>	<p>Valores normales de linfocitos T. Aumento de linfocitos T doble negativo CD4⁺CD8⁺. Valores normales de linfocitos B. Niveles séricos de Ig normales o aumentados. Defecto en la apoptosis linfocitaria, esplenomegalia, adenopatías, citopenias autoinmunes, riesgo elevado de linfoma. Manejo complejo</p>	<p>Si TMO ver Tabla 4A</p>	<p>Ver TMO</p>	<p>Ver TMO</p>
<p>4.II. IPEX, disfunción inmune, poliendocrinopatías, enteropatía ligada a X (defecto en <i>FOXP3</i>)</p> <p>Deficiencia de CD25 (defecto en la cadena <i>IL2Rα</i>)</p>		<p>Valores normales de linfocitos T. Disminución de CD4⁺, CD25⁺ y FOXP3⁺. Valores normales de linfocitos B. Aumento de niveles séricos de IgA e IgE. Diarrea autoinmune, diabetes mellitus de inicio temprano, tiroiditis, anemia hemolítica, trombocitopenia, eccema. Manejo complejo</p> <p>Linfopenia T. Linfocitos B normales. Inmunoglobulinas normales. Defecto proliferación linfocitos T. Síndrome linfoproliferativo y autoinmunidad</p>	<p>Probable, en caso de deficiencia de producción de anticuerpos específicos</p>	<p>III</p>	<p>C</p>

V. Defectos en la inmunidad innata		Probable	III	C
1. Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia (EDA-ID). Defecto en NEMO	0,4-0,8 g/kg cada 2-4 semanas para obtener un control clínico individualizado	Afectados: linfocitos + monocitos. Defecto funcional: en la señalización de NF-κB. Displasia ectodérmica anhidrótica, deficiencia de formación de Ac específicos (ausencia de respuesta a antígenos polisacáridos). Infecciones varias, sobre todo con micobacterias y piógenos		
2. Deficiencia de receptor de IL-1 asociado a cinasa 4 (IRAK4). Defecto en IRAK4		Células afectadas: linfocitos + monocitos. Defecto funcional: señalización TIR-IRAK. Infecciones bacterianas (piógenos). Antibioterapia. Profilaxis TMP-SMX. Vacuna antineumocócica. Si pobre respuesta tras vacuna antineumocócica, se podrían beneficiar de la administración de IGIV	Ib	A
3. Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia (EDA-ID). Defecto en IKBA		Células afectadas: linfocitos + monocitos. Defecto funcional: en la señalización de NF-κB. Displasia ectodérmica anhidrótica, defecto en linfocitos T. Infecciones recurrentes	III	C
4. Síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis). Defecto en CXCR4		Células afectadas: granulocitos + linfocitos. Defecto funcional: respuesta aumentada del receptor de la quimiocina CXCR4 a su ligando CXCL12 (SDF-1). Hipogammaglobulinemia. Disminución de los valores de linfocitos B. Disminución severa del número de neutrófilos. Verrugas/infección por virus del papiloma humano (VPH)	III	C

TABLA 3B

Indicaciones del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) para las inmunodeficiencias primarias (IDP) autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA): situaciones clínicas en las que el tratamiento con IGIV es improbable que sea beneficioso¹⁻⁵

Indicaciones	Comentarios	Beneficio	NE	GR
Deficiencia selectiva de IgG4	Disminución sérica de IgG4	Improbable	IV	D
Candidiasis mucocutánea crónica	Valores normales de linfocitos B. Valores séricos de Ig normales. Hipersensibilidad retardada deficiente frente a antígenos de cándidas			
Síndromes con fenómenos autoinmunes	Valores normales de linfocitos T y B. Niveles séricos de Ig normales. Enfermedades autoinmunes, en especial de adrenales y paratiroides, candidiasis			
Síndrome APECED (poliendocrinopa- tia autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica) (defecto en AIRE)	Células afectadas: neutrófilos, macrófagos y/o NK. Afectación de diferenciación mieloide, quimiotaxis, producción de O ₂ ⁻ , neutropenia, etc.			
Defectos congénitos en número de fagocitos, su función o ambos	Células afectadas: queratinocitos. Infección por virus del papiloma humano (VPH), neoplasias cutáneas			
Epidermodisplasia verruciforme (defecto en EVER1, EVER2)				

<p>Enfermedades autoinflamatorias:</p> <p>Fiebre mediterránea familiar; síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS); síndrome de hiper-IgD; síndrome de Muckle-Wells; síndrome autoinflamatorio frío familiar (FCAS); enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID); síndrome crónico infantil neurológico cutáneo articular (CINCA); síndrome PAPA (artritis estéril piogénica, pioderma gangrenoso, acné); síndrome de Blau</p>	<p>Células afectadas: granulocitos maduros, monocitos activados. Fiebre recurrente, serositis e inflamación</p>	<p>Improbable</p>	<p>IV</p>	<p>D</p>
<p>Deficiencia de complemento</p>	<p>Defecto funcional del complemento: actividad hemolítica ausente. Defecto en MAC y actividad bactericida</p>			

TABLA 4A

Indicaciones del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) para otras patologías de base inmunológica autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA): situaciones clínicas en las que el tratamiento con IGIV tiene un efecto beneficioso demostrado o es probablemente beneficioso¹⁻⁵

Indicación	Tratamiento/ posología	Comentarios	Beneficio	NE	GR
Mieloma o leucemia linfocítica crónica (LLC) con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes	0,2-0,4 g/kg cada 3-4 semanas para obtener un control clínico individualizado	LLC con niveles séricos de IgG bajos e historia de infecciones. Mieloma múltiple con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones bacterianas recurrentes	Demostrado	Ib	A
Niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) congénito e infecciones recurrentes		Sólo se usa en casos de hipogammaglobulinemia o de infecciones por bacterias encapsuladas severas o recurrentes	Probable	Ib	A
Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) ⁹	Dosis altas, según proceda para obtener respuesta clínica	Se utiliza en niños y adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corregir el número de plaquetas	Demostrado	Ia	A
Síndrome de Guillain-Barré ¹⁰		Según situación clínica y respuesta a los tratamientos estándar		Ia	A
Enfermedad de Kawasaki ¹¹		IGIV + AAS para prevenir el desarrollo de aneurismas coronarios		Ia	A

<p>Trasplante alógeno de médula ósea (TMO)¹²</p> <p>a. Tratamiento de infecciones</p> <p>b. Profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped aguda</p> <p>c. Déficit de producción de anticuerpos persistente</p>	<p>Dosis altas, según proceda para obtener respuesta clínica</p>	<p>Prevención de la infección</p>	<p>Probable</p>	<p>Ib</p>	<p>A</p>
	<p>Dosis altas, según proceda para obtener respuesta clínica</p>	<p>Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped aguda tras trasplante de médula ósea</p>	<p>Probable</p>	<p>Ib</p>	<p>A</p>
	<p>0,5 g/kg cada mes hasta que los niveles de anticuerpos retornen a su nivel normal</p>	<p>Infecciones bacterianas recurrentes</p>	<p>Demostrado</p>	<p>Ib</p>	<p>B</p>

TABLA 4B

Indicaciones del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) para otras patologías, autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA): situaciones clínicas en las que el tratamiento con IGIV es improbable que sea beneficioso¹⁻⁵

Indicaciones	Comentarios	Beneficio	NE	GR
Trasplante alógeno de médula ósea (TMO). Profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped crónica tras trasplante de médula ósea	Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped crónica tras trasplante de médula ósea	Improbable	Ib	A

TABLA 5A

Indicaciones off-label: situaciones clínicas en las que el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) tiene un efecto beneficioso^{1-5,13-15}

Indicación	Posología	Beneficio	NE	GR
Neumonitis inducida por CMV en el trasplante de órganos sólidos y de médula ósea	IGIV en dosis altas, según proceda para obtener respuesta clínica	Demostrado	Ib	A
Neuropatía multifocal motora ¹³			Ia	A
Oftalmopatía de Graves (enfermedad de Graves)			Ib	A
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica ¹³			Ia	A
Síndrome antifosfolípido catastrófico ^{16,17}	IGIV según protocolo estandar		II	B

TABLA 5B.....
Indicaciones off-label: situaciones clínicas en las que el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) es probable que proporcione beneficio¹⁻⁵

Indicación	Tratamiento/ posología	Comentarios	NE	GR
Abortos espontáneos recurrentes y fallos de implantación tras fertilización <i>in vitro</i> de causa inmunológica ¹⁸⁻³⁰	0,2-0,5 g/kg cada 21 días	Abortos recurrentes con expansión de células NK en sangre periférica demostrada mediante citometría de flujo antes de la gestación. La terapia con IGIV se asocia a un aumento de la tasa de recién nacidos vivos y a una disminución de las células NK	Ia	B
Asma grave persistente dependiente de altas dosis de esteroides ³¹	Según proceda para el control clínico individualizado	Serían necesarios más estudios para establecer en qué subgrupos sería beneficioso. En un estudio retrospectivo publicado a principios del 2006 se concluye que podría ser beneficioso en pacientes asmáticos con déficit específico de anticuerpos ³¹ . Un estudio reciente demuestra que la administración de 2 g/kg/mes en niños asmáticos corticodependientes permite una disminución importante de la dosis de corticosteroides y una mejoría del flujo respiratorio y de los síntomas	Ib	A
Diarrea severa recurrente por <i>Clostridium difficile</i> ^{32,33}	0,4 g/kg cada 2-3 semanas	Diarrea severa recurrente y resistente a otros tratamientos causada por <i>Clostridium difficile</i> . Ciclos de IGIV hasta conseguir la negativización del antígeno o cultivo	III	C
Dermatopolimiositis ^{34,35} (Polimiositis idiopática; dermatomiositis idiopática; DM/PM asociadas a neoplasias; DM/PM infantil; PM/DM asociadas a colagenosis)	Dosis altas (2 g/kg/mes) iniciales y de mantenimiento hasta alcanzar <i>end-point</i> de control clínico Rituximab + IGIV	En general, la dosis en pacientes con PM-DM refractaria es de 2 g/kg/mes administrados en 5 infusiones mensuales. No se cuenta con estudios aleatorizados controlados. La evidencia es insuficiente. En casos refractarios a otros tratamientos, IGIV complementada con tandas de rituximab		B C
a. Dermatomiositis b. Polimiositis			Ila-Ib III-IV	B C

Meningoencefalitis enteroviral ³⁶	Dosis altas según proceda para el control clínico individualizado	En pacientes con agammaglobulinemia: IGIV diarias o frecuentes en dosis elevadas. Administración intratecal: se han descrito recaídas y fracasos, pero en algunos pacientes se ha asociado erradicación. Opción en casos graves. Se han asociado altas dosis de IGIV a terapia antiviral	III	C
Miastenia gravis (alteraciones de la unión neuromuscular) ^{37,38}		Tratamiento de exacerbaciones agudas; miastenia juvenil; preparación para cirugía de pacientes miasténicos. No hay evidencia que apoye el uso de IGIV en la miastenia gravis estable a largo plazo	Ib-IIa	B
Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson ³⁹⁻⁴¹		Existe controversia, pero la evidencia apoya la administración de altas dosis de IGIV como intervención terapéutica temprana; se asocia a remisión de la enfermedad y disminución de la mortalidad	IIa	B
Neuropatía desmielinizante asociada a paraproteína (IgM) (neuropatías periféricas por paraproteínas IgM anti-glicoproteína asociadas a la mielina) ¹³		Dosis, monitorización y necesidad de repetir ciclos, según proceda para el control clínico individualizado	Ib	A
Púrpura postransfusión	Según proceda para el control clínico individualizado	Alteración que amenaza la vida del paciente; por eso se considera el uso de IGIV (en combinación con corticosteroides) aunque no haya una evidencia sólida de su beneficio	III	C
Púrpura trombocitopénica grave inducida por <i>Brucella</i> ⁴²		IGIV como tratamiento urgente	IV	D
Rechazo agudo humoral tras trasplante renal (prevención) ⁴³		Junto con plasmaféresis en pacientes sensibilizados (con anticuerpos reactivos)	Ib	A
Rechazo agudo humoral tras trasplante renal ^{44,45}		Junto con plasmaféresis; en rechazo rico en células plasmáticas en trasplante renal	III	C

Indicación	Tratamiento/ posología	Comentarios	NE	GR
Sepsis neonatal (tratamiento)	Según proceda para el control clínico individualizado	El uso de IGIV reduce la mortalidad en neonatos con sospecha de sepsis o sepsis confirmada. No hay evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario	Ia	A
Síndrome de Evans	Dosis altas	En casos de síndrome de Evans y púrpura trombocitopénica idiopática no será necesaria la solicitud de uso compasivo	III	C
Trasplante cardíaco y pulmonar: prevención y tratamiento de complicaciones infecciosas en pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria al trasplante ⁴⁶⁻⁴⁹	0,2-0,4 g/kg cada 3 semanas	Pacientes con infección que requiere tratamiento intravenoso en el período postrasplante. Hipogammaglobulinemia que afecta al isotipo IgG (niveles menores a 600 mg/dl: nefelometría)	Ib	A
Trasplante cardíaco: prevención del rechazo agudo humoral tras el trasplante ⁵⁰	Dosis altas	En pacientes sensibilizados frente a antígenos HLA en el período pretrasplante	IIa	B

TABLA 5C. Indicaciones *off-label*: otras patologías de base inmunológica en las que el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) es probable que sea beneficioso¹⁻²

Indicación	Nivel de Evidencia	Grado de Recomendación
Alteraciones neuropsiquiátricas autoinmunes pediátricas asociadas a infecciones estreptocócicas	IIb	B
Anemia hemolítica autoinmune	III	C
Artritis reumatoide grave	IIb	B
Ataxia cerebelosa postinfecciosa	III	D
Citopenias asociadas a lupus	IV	D
Citopenias autoinmunes asociadas a procesos malignos	No definido	No definido
Citopenias autoinmunes tras trasplante	III-IV	D
Diabetes amiotrófica ⁵¹	IV	D
Diabetes mellitus autoinmune	IIb	B
Disautonomía idiopática aguda	III	D
Disfunción pulmonar/fallo multiorgánico debido a infección pulmonar refractaria tras cirugía cardíaca ⁵²	III-IV	D
Encefalitis desmielinizante del tronco encefálico	III	C
Encefalomiелitis aguda diseminada	III	C

Indicación	Nivel de Evidencia	Grado de Recomendación
Enfermedad de Kikuchi grave ⁵³	IV	D
Enfermedades y manifestaciones de enfermedades sistémicas cutáneas ampollosas autoinmunes (penfigoide, pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar, epidermolísis ampollosa adquirida, enfermedad IgA lineal, etc.) ^{54,55}	III	C
Enfermedades autoinmunes hepáticas	III	D
Enteritis inducida por <i>Campylobacter</i>	III	C
Epilepsia infantil resistente al tratamiento	Ia	A
Esclerodermia sistémica	IV	D
Esclerosis múltiple ^{56,57}	Ia	A
Fibrosis quística asociada a hipogammaglobulinemia	IV	D
Gastroenterocolitis por rotavirus	Ib	A
Glomerulonefritis progresiva rápida asociada a anticuerpos anti mieloperoxidasa (MPO)-anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) ⁵⁸	III	D
Hemofilia autoinmune (adquirida)	III	D
Ictericia hemolítica neonatal; enfermedad hemolítica del recién nacido ⁵⁹	III	D
Infarto cerebral con anticuerpos antifosfolípidos	III	C
Infección del tracto respiratorio inferior por virus respiratorio sincitial	III	C
Infecciones graves de tejidos blandos provocadas por estreptococos del grupo A ⁶⁰	IV	D

Infecciones por estreptococos del grupo B en recién nacidos	III	D
Lupus eritematoso sistémico ^{61,62}	III	D
Mielopatía asociada a virus HTLV-1	III	C
Miocarditis aguda	III	C
Narcolepsia ⁶³	IV	D
Neuropatía óptica dependiente de corticosteroides ¹³	IV	D
Neuropatía paraproteínica	III	C
Neutropenia autoinmune	III	D
Parálisis seudobulbar aguda debida a metotrexato ⁶⁴	IV	D
Pioderma gangrenoso ⁶⁵	IV	D
Plexitis lumbosacra (plexo lumbosacro) o braquial (plexo braquial)	III	C
Poliarteritis nodosa ⁶⁶	IV	D
Psoriasis	IV	D
Sepsis asociada a trauma (prevención)	IIIb	B
Sepsis neonatal (prevención)	Ia	A
Sepsis postoperatoria	III	C
Shock tóxico estreptocócico y síndromes invasivos estreptocócicos	III	C

Indicación	Nivel de Evidencia	Grado de Recomendación
Síndromes asociados a eritrovirus B19 (parvovirus B19)	III	C
Síndrome de la persona rígida	Ib	A
Síndrome de Rasmussen	IIb	B
Síndrome de Sweet pediátrico e inmunodeficiencia ⁶⁷	IV	D
Síndrome hemofagocítico tras trasplante autólogo de células madre de sangre periférica para mieloma múltiple ⁶⁸	IV	D
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS)	Ib	A
Síndrome opsoclono-mioclono	III	C
Síndrome postpolio ^{69,70}	Ib	B
Síndromes con vasculitis sistémica y anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA)	III	D
Tratamiento de nefropatía asociada al virus BK en receptores de trasplante renal ⁷¹	IV	D
Trombocitopenia feto-maternal aloinmune	III	D
Urticaria crónica	III	C
Urticaria retardada por presión	IIb	B
Uveítis autoinmune	IIa	B

TABLA 5 D
Indicaciones off-label: situaciones clínicas en las que el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) es improbable que sea beneficioso²

Indicación	NE	GR
Miositis por cuerpos de inclusión	IV	D
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en el embarazo		
Adreleucodistrofia		
Esclerosis lateral amiotrófica		
Síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel)		
Degeneración paraneoplásica cerebelosa, neuropatía sensorial o encefalopatía		
Síndrome de fatiga crónica		
Fiebre reumática aguda		
Carga viral en infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)		
Asma no dependiente de esteroides		
Cardiomiopatía dilatada		
Dermatitis atópica		
Trastornos autistas		
Fibrosis quística (con sistema inmunológico normal)		
Prevención de sensibilización HLA en receptores de dispositivos de asistencia ventricular izquierda		

..... REFERENCIAS

1. Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIG). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (CPMP/BPWG/859/95rev.2). <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bpwg/085995enpdf.pdf> 2004.
2. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, 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;117:525-53.
3. Consensus Recommendations for the use of Immunoglobulin Replacement Therapy in Immune Deficiency. Asia Pacific immunoglobulins in Immunology Expert Group. July 2009; 2nd Edition.
4. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:776-94.
5. Notarangelo LD, Fisher A, Geha RS, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78
6. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354-60.
7. 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; 137:21-30.
8. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
9. Qin YH, Zhou TB, Su LN, et al. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21:713-21.
10. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD002063.
11. Rowley AH, Shulman ST. Recent advances in the understanding and management of Kawasaki disease. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:96-102.
12. Cantoni N, Weisser M, Buster A, et al. Infection prevention strategies in a stem cell transplant unit: impact of change of care in isolation practice and routine use of high dose intravenous immunoglobulins on infections complications and transplant related mortality. *Eur J Haematol* 2009;83:130-8.
13. Guidelines for the Use of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. Association of British Neurologists. <http://www.theabn.org/documents/IVIg-Guidelines-2005pdf.pdf>.
14. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in patients with anti-GAD antibody-associated neurological diseases and patients with inflammatory myopathies: effects on clinicopathological features and immunoregulatory genes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29:255-69.
15. Muñoz Blanco JL. Inmunomodulación con inmunoglobulinas al 10% en enfermedades neuromusculares. En: Avances en inmunomodulación de las patologías inmunológicas. Fernández-Cruz E (Ed). *Letramédica* 2011, pp 71-77.
16. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulins therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:349-59.
17. Cervera R. Inmunomodulación en pacientes con síndrome antifosfolípido catastrófico. En: Avances en inmunomodulación de las patologías inmunológicas. Fernández-Cruz E (Ed). *Letramédica* 2011, pp 39-43.
18. Winger EE, Reed JL, Ashoush S, Et al. Elevated preconception CD56(+) 16(+) and/or Th1:Th2 levels predict benefit from IVIG Therapy in subfertile women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol* 2011 May 30. doi:10.1111/j.1600-0897.
19. Heilmann L, Schorsch M, Hahn T. CD3-CD56+CD16+ natural killer cells and improvement of pregnancy outcome in IVF/ICSI failure after additional IVIG-treatment. *Am J Reprod Immunol* 2010;63(3):263-5.
20. De Carolis C, Perricone C, Perricone R. NK cells, autoantibodies, and immunologic infertility: a complex interplay. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;39:166-75.

21. Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:609-22.
22. Sánchez-Ramón S, García-Segovia A, Moraru M, et al. Inmunomodulación en los fallos de implantación tras fertilización in vitro asociada a expansión de linfocitos NK. En: Avances en inmunomodulación de las patologías inmunológicas. Fernández-Cruz E (Ed). Letramédica 2011, pp. 59-63.
23. Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000112
24. Christiansen OB, Nielsen HS. Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: does it work? *Chem Immunol Allergy* 2005;88:117-27.
25. Clark DA, Coulam CB, Stricker RB. Is intravenous immunoglobulins (IVIG) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF). *J Assist Reprod Genet* 2006;23:1-13.
26. Stricker RB, Winger EE. Update on treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Am J Reprod Immunol* 2005;54:390-6.
27. Batorfi J, Kotlan B, Padanyi A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of recurrent-spontaneous abortion with immunopathological background. *Orv Hetil* 2005;146:2297-302.
28. Kotlan B, Padanyi A, Batorfi J, et al. Alloimmune and autoimmune background in recurrent pregnancy loss - successful immunotherapy by intravenous immunoglobulin. *Am J Reprod Immunol* 2006;55:331-40.
29. Perricone R, Di Muzio G, Perricone C, et al. High levels of peripheral blood NK cells in women suffering from recurrent spontaneous abortion are reverted from high-dose intravenous immunoglobulins. *Am J Reprod Immunol* 2006;55:232-9.
30. Elram T, Simon A, Israel S, et al. Treatment of recurrent IVF failure and human leukocyte antigen similarity by intravenous immunoglobulin. *Reprod Biomed Online* 2005;11:745-9.
31. Schwartz HJ, Hostoffer RW, McFadden ER, Jr., Berger M. The response to intravenous immunoglobulin replacement therapy in patients with asthma with specific antibody deficiency. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:53-8.
32. McPherson S, Rees CJ, Ellis R, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis Colon Rectum* 2006;49:640-5.
33. Murphy C, Vernon M, Cullen M. Intravenous immunoglobulin for resistant *Clostridium difficile* infection. *Age Ageing* 2006;35:85-6.
34. Sánchez-Ramón S, Ravell JC, de la Torre I, et al. Long-term remission of severe refractory dermatopolymyositis with a weekly-scheme of immunoglobulin followed by rituximab therapy. *Rheumatol Int* 2010;30(6):817-9.
35. Lopez Longo FJ. Inmunomodulación en la dermatopolimiositis. En: Avances en inmunomodulación de las patologías inmunológicas. Fernández-Cruz E (Ed). Letramédica 2011, pp. 53-58.
36. Rotbart HA, Webster AD; Pleconaril Treatment Registry Group. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis* 2001;32(2):228-35.
37. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005;62:1689-93.
38. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD002277.
39. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006;6:543-9.
40. Yuste M, Sanchez-Estella J, Santos JC, et al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulins. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:589-92.
41. Mangla K, Rastogi S, Goyal P, et al. Efficacy of low dose intravenous immunoglobulins in children with toxic epidermal necrolysis: an open uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:398-400.

42. Altuntas F, Yildiz O, Sari I, et al. Intravenous gamma globulin is effective as an urgent treatment in Brucella-induced severe thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005;80:204-6.
43. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, et al. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006;6:346-51.
44. Ibernón M, Gil-Vernet S, Carrera M, et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3743-5.
45. Adrogue HE, Soltero L, Land GA, et al. Immunoglobulin therapy for plasma cell-rich rejection in the renal allograft. *Transplantation* 2006;82:567-9.
46. Carbone J, Sarmiento E, Palomo J, et al. The potential impact of substitutive therapy with intravenous immunoglobulin on the outcome of heart transplant recipients with infections. *Transplant Proc* 2007;39:2385-8.
47. Carbone J, Mawhorter S, Yamani M, Avery R. Immunoglobulins in cardiothoracic transplant infections: prophylaxis and treatment. En: *Diagnosis and management of infectious diseases in cardiothoracic transplantation and mechanical circulatory support. ISHLT monograph series. Volume 5.* Elsevier 2011, pp. 127-35.
48. Carbone J, Sarmiento E, Fernández-Cruz E. Inmunomodulación postransplante cardíaco. Importancia en la prevención y tratamiento de complicaciones infecciosas. En: *Avances en inmunomodulación de las patologías inmunológicas* Fernández-Cruz E (Ed) *Le-tramédica* 2011, pp. 44-51.
49. Yamani MH, Avery R, Mawhorter SD, et al. The impact of CytoGam on cardiac transplant recipients with moderate hypogammaglobulinemia: a randomized single-center study. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1766-9.
50. Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, et al. Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Clin Transplant* 2006;20:476-84.
51. Fernandes Filho JA, Nathan BM, Palmert MR, Katirji B. Diabetic amyotrophy in an adolescent responsive to intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2005;32:818-20.
52. Rankin JS, Glower DD, Teichmann TL, et al. Immunotherapy for refractory pulmonary infection after adult cardiac surgery: immune dysregulation syndrome. *J Heart Valve Dis* 2005;14(6):783-91.
53. Noursadeghi M, Aqel N, Gibson P, Pasvol G. Successful treatment of severe Kikuchi's disease with intravenous immunoglobulin. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:235-7.
54. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006;355:1772-9.
55. Daoud YJ, Amin KG. Comparison of cost of immune globulin intravenous therapy to conventional immunosuppressive therapy in treating patients with autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Int Immunopharmacol* 2006;6:600-6.
56. Elovaara I, Kuusisto H, Wu X, et al. Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse. *Clin Neuropharmacol* 2011;34:84-9.
57. Soelberg Sorensen P. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis* 2008;5:8-15.
58. Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract* 2006;102:35-42.
59. Mundy CA. Intravenous immunoglobulin in the management of hemolytic disease of the newborn. *Neonatal Netw* 2005;24:17-24.
60. Chapman SJ, Opdam H, Donato R, Johnson PD. Successful management of severe group A streptococcal soft tissue infections using an aggressive medical regimen including intravenous polyspecific immunoglobulin together with a conservative surgical approach. *Scand J Infect Dis* 2006;38:742-3.
61. Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin for immunomodulation of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006;5:153-5.
62. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29:219-28.

63. Dauvilliers Y. Follow-up of four narcolepsy patients treated with intravenous immunoglobulins. *Ann Neurol* 2006;60:153.
 64. Kinirons P, Fortune A, Enright H, Murphy RP. Acute pseudobulbar palsy due to methotrexate with rapid response to intravenous immunoglobulin. *J Neurol* 2005;252:1401-3.
 65. Zhang XB, He YQ, Zhou H, et al. A case of pyoderma gangrenosum responding to high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Chin Med J (Engl)* 2006;119:1230-2.
 66. Asano Y, Ihn H, Maekawa T, et al. High-dose intravenous immunoglobulin infusion in polyarteritis nodosa: report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2006;25:396-8.
 67. Haliasos E, Soder B, Rubenstein DS, et al. Pediatric Sweet syndrome and immunodeficiency successfully treated with intravenous immunoglobulin. *Pediatr Dermatol* 2005;22:530-5.
 68. Ostronoff M, Ostronoff F, Coutinho M, et al. Hemophagocytic syndrome after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma; successful treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:797-8.
 69. Gonzalez H, Sunnerhagen KS, Sjoberg I, et al. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:493-500.
 70. Kaponides G, Gonzalez H, Olsson T, Borg K. Effect of intravenous immunoglobulin in patients with post-polio syndrome – an uncontrolled pilot study. *J Rehabil Med* 2006;38:138-40.
 71. Sener A, House AA, Jevnikar AM, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year followup of renal allograft recipients. *Transplantation* 2006;81:117-20.
-

