

INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA EN ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

GUÍA PARA SU UTILIZACIÓN

GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO
DE LA SOCIEDAD NEUROLÓGICA ARGENTINA¹

Figueredo Alejandra, Altamirano Lorena, Amores Mirtha, Bertotti Alicia, Cueto Alicia, Díaz Livadiotis Guillermo, Di Egidio Mariana, Doumic Javier, Dubrovsky Alberto, Fulgenzi Ernesto, Lautre Andrea, Losavio Adriana, Marchesoni Cintia, Martínez Álvarez Mariana, Mazia Claudio, Melano Raúl, Orellano Anabel, Pagano Miguel Angel, Pardal Ana María, Pirra Laura, Politei Juan, Reisin Ricardo, Rey Roberto, Rodríguez Gabriel, Rugiero Marcelo, Yorio Alberto.

Colaboradores: Santiago Bestoso(*), Pedro Nofal(*), Ada Sisti(), Andrés Villa(*)**

Resumen La Inmunoglobulina Endovenosa (IgEV) ha mostrado eficacia en varias enfermedades inmunomediadas del Sistema Nervioso Periférico. Los mecanismos postulados son: inhibir la producción de autoanticuerpos, neutralizarlos y aumentar su catabolismo, inducir bloqueo sobre monocitos y células T, interferir con el Complemento e interactuar con diversas citoquinas. La IgEV es elaborada a partir de la purificación y concentración del plasma de individuos sanos; aplicando diversas metodologías, como tratamiento a pH ácido con trazas de pepsina, cromatografía de intercambio iónico y precipitación con polietilenglicol, para eliminar los polímeros de alto peso molecular. Las entidades en las cuales se evaluó la IgEV más frecuentemente son: Neuropatías inmunomediadas Agudas (Síndrome Guillain-Barré y sus variedades: Síndrome de Miller-Fisher, Neuropatía Axonal Aguda Motora y Neuropatía Axonal Aguda Motora y Sensitiva) y Crónicas (Polineuropatía Inflamatoria Desmielinizante Crónica, Neuropatía Multifocal Motora, Neuropatía Desmielinizante Multifocal Sensitiva y Motora, Neuropatías Asociadas a Paraproteinemia y Neuropatías Atáxicas Crónicas Predominantemente Sensitivas), Enfermedades de la Unión Neuromuscular (Miastenia Gravis y Síndrome de Eaton-Lambert), Miopatías Inflamatorias (Dermatomiositis, Polimiositis y Miositis por Cuerpos de Inclusión) Ganglionopatías Sensitivas y Síndrome de Persona Rígida. La IgEV es fácilmente administrable y generalmente bien tolerada. Los efectos adversos raramente son serios, frecuentemente escalofríos, náuseas, cefalea, mialgias, fatiga y fiebre entre otros, controlables con tratamiento sintomático, y raramente falla renal, infartos miocárdicos, accidentes cerebrovasculares, reacción anafiláctica y meningitis aséptica. La IgEV se contraindica en hipersensibilidad a Inmunoglobulinas y en pacientes con déficit congénito de IgA. La dosis es de 2 g/kg, Clásicamente se distribuye a lo largo de 2-5 días con velocidad de infusión de 40-80 ml/hora.

Palabras clave: Gamaglobulina, Síndrome de Guillain Barré, Neuropatía desmielinizante crónica, miastenia gravis, Síndrome de Eaton Lambert, Síndrome de Isaacs, neuronopatía, sjögren, Miopatía, polimiositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, efectos adversos

Summary *Guidelines for the use of IV Immunoglobulin in neuromuscular disorders.* IVIG has shown clinical benefit in several immune mediated neuromuscular disorders. Different mechanisms of action have been postulated including: inhibition of antibody production, blocking the antibody action or acceleration of their catabolism, blocking of monocites and T cells, and interference of both: cytokines and complement pathway. The IVIG is obtained from the plasma of normal volunteers through methods including polyethylenglicol, chromatography of ionic interchange and treatment at pH4. IVIG has been used in acute immune mediated neuropathies (Guillain-Barré syndrome and its variants: Miller Fisher syndrome, Acute motor axonal neuropathy, acute motor and sensory axonal neuropathy) and chronic immune mediated neuropathies (chronic idiopathic demyelinating neuropathy, multifocal motor neuropathy with conduction block, multifocal demyelinating motor and sensory neuropathy, neuropathies associated to monoclonal gamopathies, chronic ataxic neuropathies). Disorders associated to neuromuscular transmission failure (myasthenia and Eaton Lambert syndrome). Inflammatory myopathies (dermatomyositis; polymyositis; inclusion body myositis). Neuronopathies and stiff person syndrome. IVIG is easy to infuse and usually well tolerated. Side effects are frequently mild and include headache, shivering, nausea, vomiting, headaches, myalgia, and fatigue and they can be easily controlled with symptomatic treatment. Very rarely IVIG can produce renal failure; anaphylactic reactions aseptic meningitis, cerebrovascular accidents and myocardial infarctions. The use of IVIG is contraindicated in patients with hypersensitivity to immune globulins and patients with congenital IgA deficit. IVIG is infused at a dosage of 2g/kg divided in 2 or 5 consecutive days at a speed of 40 -80 ml/h.

Key words: Gammaglobulin, Guillain Barré syndrome, CIDP, Myasthenia Gravis, Eaton Lambert syndrome, Isaacs, Neuronopathy, Sjögren, Myopathy, Polymyositis, Dermatomyositis, Inclusion body myositis, Side effects

Introducción

(Coordinador: Dr. Andrés Villa, Dr. Roberto Rey)

Desde hace más de 25 años se utiliza la inmunoglobulina endovenosa (IgEV) como terapia de reemplazo en pacientes con deficiencia primaria o secundaria de anticuerpos, sin embargo, su uso ha aumentado significativamente en la última década, ya que la IgEV ha mostrado eficacia terapéutica en un variado número de enfermedades del Sistema Nervioso, más frecuentemente en enfermedades del Sistema Nervioso Periférico, en las cuales se postula una patogenia inmuno-mediada. En algunas entidades muy infrecuentes, sólo se cuenta con reporte de casos anecdóticos, mientras que en otras, se han realizado investigaciones que han comparado a doble ciego los efectos del tratamiento con IgEV contra otras medidas terapéuticas. Por estas razones, el Grupo de Trabajo de Sistema Nervioso Periférico de la SNA, intenta, a través de esta revisión bibliográfica, colaborar con el Neurólogo en el momento de tratar a un paciente con IgEV, desarrollando los aspectos relacionados con su mecanismo de acción, producción, indicaciones más frecuentes, efectos adversos y contraindicaciones y finalmente posología y regímenes de administración.

Clásicamente, ha sido considerado como principal mecanismo de acción de la IgEV su capacidad de inhibir la producción de auto-anticuerpos por las células B, en especial inhibiendo células polirreactivas tipo CD5+; como así también aportando anticuerpos anti-idiotipo con capacidad de neutralizar auto-anticuerpos patógenos, previniendo de esta manera la interacción con el antígeno en cuestión^{1,2}.

Otro mecanismo de acción de la IgEV es la inducción de bloqueo y modulación de los receptores Fc de los monocitos/macrófagos, mediante mecanismos de saturación, alternancia y a su vez decreciendo la afinidad de los mismos; mecanismos mediante los cuales se reduce la capacidad funcio-

nal de estas células fagocíticas. En las neuropatías autoinmunes (Ej.: el Síndrome de Guillain Barre y las Neuropatías Crónicas Inflammatorias) el bloqueo de los receptores Fc de los macrófagos inhibe los procesos de fagocitosis y desmielinización mediada por estas células.

También la IgEV muestra acción terapéutica al bloquear la activación de la célula T, mediante anticuerpos presentes en las preparaciones comerciales de IgEV dirigidos contra diferentes estructuras moleculares de los receptores de las células T (Ej.: LFA-1) como así también sobre las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) de las células endoteliales, dificultando la migración transendotelial de la célula T activada. Esto último ha sido postulado como uno de los principales mecanismos de acción de la IgEV en pacientes con Dermatomiositis, que mejoran posteriormente al tratamiento³.

A nivel del sistema del complemento, la IgEV tiene la capacidad de interferir en su cascada mediante la neutralización de algunos de los elementos, en particular sobre los fragmentos C3b, C4b. Estos efectos han sido demostrados con experimentos in vitro, en modelos animales como así también en pacientes bajo tratamiento con IgEV⁴.

La acción terapéutica de la IgEV también se presenta al interactuar con diversas citoquinas. En cultivos de linfocitos luego de adicionar IgEV al mismo, se observa en particular una disminución en la producción de citoquinas pro-inflamatorias del tipo de IL1, TNF α y IL-1 β ⁵.

También se destaca la capacidad de la IgEV en aumentar el catabolismo de las Inmunoglobulinas en alta concentración, lo que lleva a una disminución en la vida media de los auto-anticuerpos, con la consecuente disminución en la capacidad efectora de los mismos. Este mecanismo de acción ocurre mediante una saturación de los receptores de determinadas vesículas intracelulares (FcRn), que intervienen en diferentes procesos de degradación de las inmunoglobulinas⁶.

TABLA 1.- Mecanismos de acción de la IgEV postulados

Blanco	Mecanismo
Ig	aporte de anticuerpos anti-idiotipo con capacidad de neutralizar auto-anticuerpos patógenos. Aumento del catabolismo de las Inmunoglobulinas.
Células T	bloqueo de la activación de la célula T por anticuerpos dirigidos contra los receptores de células T (LFA1). Disminución de la migración transendotelial de la célula T activada por acción sobre las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) de las células endoteliales.
Células B	inhibición de la producción de auto-anticuerpos por las células B (tipo CD5+)
Monocitos-macrófagos	bloqueo y modulación de los receptores Fc de los monocitos / macrófagos.
Complemento	neutralización de algunos de los elementos de la cascada (fragmentos C3b, C4b).
Citoquinas	disminución en la producción de citoquinas pro-inflamatorias del tipo de IL1, TNF α y IL-1 β .

Como hemos podido observar en esta rápida revisión, la IgEV ejerce múltiples efectos, tanto sobre los mecanismos humorales o celulares de la respuesta inmune (Tabla 1). La complejidad del impacto que ocasionan estos cambios generados por la IgEV en la homeostasis deberá continuar siendo estudiado a fin de definir con mayor precisión los principales mecanismos de su acción en las enfermedades neurológicas.

Aspectos técnicos de la producción de IgEV

(Coordinadora Dra. Ada Sisti)

Los preparados terapéuticos de inmunoglobulina G humana (IgG) son obtenidos a partir de la purificación y concentración del plasma humano proveniente de individuos sanos, y son formulados para ser administrados por vía intramuscular (IM) o endovenosa (EV).

Elaboración

El método más conocido y probado a nivel mundial para purificar las distintas fracciones proteicas contenidas en el plasma humano, para utilizarlas como agentes terapéuticos, es el método de Cohn-Oncley^{7, 8}, fundamentado en la solubilidad diferencial de tales moléculas frente al etanol asociado con la modificación de parámetros físico-químicos, tales como temperatura, pH y fuerza iónica.

Mediante este método, una de las fracciones que se obtiene es la II (FII), en la cual precipitan las inmunoglobulinas. Los preparados de IgG elaborados a partir de FII, son infundidos sólo por la vía intramuscular, ya que si estas preparaciones son administradas por la vía endovenosa pueden provocar efectos colaterales severos, debido a la presencia de agregados (polímeros de alto peso molecular) de IgG que se forman durante el proceso, los cuales se asemejan a complejos inmunes y activan, de manera inespecífica, la vía clásica del complemento⁹.

Para que los preparados de IgG puedan ser administrados por la vía endovenosa, los agregados deben ser eliminados. Las industrias productoras de hemoderivados, aplican diversas metodologías para separar los polímeros de IgG, las más usadas a nivel mundial son:

- 1) Tratamiento con polietilenglicol (PEG): Se fundamenta en la diferente solubilidad de las proteínas en el PEG, según el tamaño molecular de ellas. El mecanismo de precipitación del PEG, es atribuido a un proceso de exclusión, donde las proteínas son estéricamente eliminadas de las regiones del solvente, ocupadas por la red de los polímeros sintéticos^{10, 11}.
- 2) Cromatografía de intercambio iónico: Se basa en la competencia de las proteínas cargadas eléctricamente con los iones del buffer de elución, por el sitio de unión a la matriz cargada con iones opuestos. Esta metodo-

logía se usa para aislar la IgG monomérica; fundamentándose en la distinta fuerza de unión de los monómeros y los polímeros de IgG a la matriz, ya que las moléculas más grandes poseen distinta densidad de carga, eluyendo más tarde que los monómeros^{12, 13}.

- 3) Tratamiento a pH 4 con trazas de pepsina: Elimina la actividad anticomplementaria de los agregados sin modificación de las propiedades biológicas de los monómeros de IgG. Se postula que esta eliminación de la actividad anticomplementaria es debida a una alteración del fragmento Fc de los agregados producido por el pH 4, y que la inmunoglobulina agregada, al igual que las proteínas desnaturalizadas, es más susceptible a la digestión proteolítica que la proteína nativa^{9, 14}.

Los preparados de IgG endovenosa (IgEV) son elaborados, en la industria farmacéutica, acorde a requerimientos regulatorios establecidos por la Farmacopea Europea (FE)¹⁵, la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁶, y, a nivel nacional, por la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica – Instituto Nacional de Medicamentos (ANMAT-INAME), los cuales establecen que:

Deben ser elaborados a partir de una mezcla de unidades de plasma, provenientes de por lo menos 1000 donantes, utilizando un método mediante el cual las moléculas de IgG se mantengan intactas, retengan completamente la capacidad de unión al antígeno, la función efectora mediada por el Fc, la activación de complemento después de la unión al antígeno "in vivo"; posean una distribución de subclases de IgG similar a la del plasma humano normal; contengan niveles de anticuerpo específico al menos tres veces superior a los del plasma de partida; presenten títulos elevados de, al menos, dos anticuerpos virales y bacterianos.

La pureza debe ser mayor al 95%; deben tener bajo nivel de agregados: no mayor al 3%; baja actividad anticomplementaria: no mayor a 1 CH50/mg de proteína; IgA nula o en escasa concentración; concentración del activador de la precalicreína menor a 35 UI/ml; título de isoaglutininas (anti-A, anti-B) no mayor a 1/64; ausencia de sustancias pirogénicas; ausencia de agentes infecciosos.

La seguridad viral de los preparados de IgEV se certifica mediante: selección adecuada del donante; análisis de máxima sensibilidad para la detección de marcadores virales de los virus causantes de: hepatitis B, hepatitis C e Inmunodeficiencia Humana, en cada unidad de plasma destinada a la elaboración de hemoderivados; PCR para el virus de la hepatitis C en la mezcla de plasma inicial; empleo de un método de purificación perfectamente definido y ejecutado, según las Buenas Prácticas de Fabricación y Control (GMP); aplicación de una etapa de inactivación viral específica en el proceso de

elaboración (los procedimientos más utilizados son: el termotratamiento en solución –pasteurización– que inactiva virus envueltos y no envueltos, y el tratamiento con mezclas de solvente/detergente que sólo inactiva virus con cubierta lipídica)¹⁷.

El Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba elabora la *Inmunoglobulina G Endovenosa UNC*, a partir de una mezcla de plasma humano normal (proveniente de donantes sanos, voluntarios, no remunerados, de Argentina, Uruguay y Chile), constituida por unidades individuales serológicamente no reactivas para: HIV, HBV y HCV, analizadas en el Banco de Sangre de origen (certificados por UNC HEMODERIVADOS) y re-evaluadas en el Laboratorio de Hemoderivados. Esta mezcla de plasma es sometida a la técnica de PCR para el virus de la hepatitis C, según los requerimientos de la Unión Europea¹⁸. La procedencia del plasma asegura que este medicamento de origen biológico, además de ser único con carácter regional, contenga anticuerpos dirigidos hacia agentes infecciosos característicos de esta zona de América del Sur.

*Inmunoglobulina G Endovenosa UNC*¹⁹, es elaborada a partir de la FII de Cohn-Oncley mediante tratamiento a pH ácido con trazas de pepsina⁹, obteniéndose un preparado donde la molécula de GI mantiene intactas tanto su estructura como su actividad biológica. El procedimiento de manufactura incluye tres pasos de inactivación viral: fraccionamiento etanólico, pasteurización y tratamiento enzimático a pH ácido, que le confieren a este medicamento un alto grado de seguridad²⁰.

Almacenamiento y conservación

La IgEV puede ser formulada en estado liofilizado o líquido. La formulación liofilizada, se conserva a una temperatura de almacenamiento de 20-25 °C; mientras que la formulación líquida se almacena a temperatura de 2-8 °C.

Metabolismo

En el organismo, el metabolismo de la IgG sigue una cinética de primer orden multicompartmental. Así, luego de una infusión de IgG hay un período inicial de distribución en los compartimentos extra-vasculares, que puede llevar varios días, seguido de una fase de eliminación. Sorprendentemente para una cinética de primer orden, que es independiente de la concentración, se encontró que la vida media de la IgG en los individuos normales es de 18 a 21 días, mientras que en los pacientes hipogamma-globulinémicos es mayor a 35 días y en los hipergamma-globulinémicos es menor a 11 días. Una mejor medida del metabolismo de la IgG es obtenida por el cálculo de la eliminación de IgG y no por la vida media^{21, 22}.

Indicaciones

El tratamiento con IgEV se ha utilizado en numerosas enfermedades del Sistema Nervioso Periférico, sin embargo, dada la baja prevalencia de muchas de estas entidades, carecemos de información abalada por estudios controlados doble ciego, que otorguen a los resultados una validez significativa al ser considerados dentro de la Medicina Basada en la Evidencia; sin embargo, los resultados en muchas de estas patologías son incontrovertibles y el tratamiento con IgEV es considerado en la actualidad, una elección válida en las siguientes entidades que pasaremos a detallar:

I. NEUROPATÍAS INMUNOMEDIADAS

A. Neuropatías Agudas

(Coordinadora Dra. Andrea Lautre)

El Síndrome Guillain Barré (SGB) es una neuropatía inmunomediada que involucra diferentes cuadros con rasgos fisiológicos y anatomopatológicos distintos. Dentro de sus variantes se destacan el Síndrome de Guillain Barré clásico o polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda (AIDP), el Síndrome de Miller Fisher, y las formas axonales como la neuropatía axonal aguda motora (AMAN) y la neuropatía axonal aguda motora y sensitiva (AMSAN)²³.

La incidencia del SGB es de 0.4-4.0 casos por 100.000 habitantes por año, con un patrón bimodal de distribución por edad, con mayor incidencia en la edad adulta y ligeramente más frecuente en el hombre que en la mujer²⁴.

Se asocia frecuentemente a cuadros infecciosos de tipo viral, generalmente de vías aéreas superiores, a la enteritis por *Campylobacter Jejuni* y a la utilización de algunas vacunas²⁴⁻²⁶.

La presencia de anticuerpos Anti GM1 está relacionada con mayor frecuencia con las infecciones por *Campylobacter Jejuni* y con las variantes axonales (AMAN, AMSAN), de peor pronóstico^{27, 28}. En el SGB clásico la respuesta autoinmune va dirigida contra la célula de Schwann, por lo que predomina la desmielinización segmentaria sobre el daño axonal. Las vainas de mielina sufren una degeneración vesicular^{29, 30}. Dependiendo de la intensidad de la afectación, puede producirse una degeneración axonal secundaria que se asocia en general a una recuperación más lenta e incompleta. Las variantes axonales (AMAN y AMSAN) se presentan primariamente con daño axonal motor y/o sensitivo, con mínima o nula desmielinización. En estos casos el axón es el objetivo primario de la respuesta autoinmune, lo que lleva al nervio a la degeneración walleriana, siendo estas las formas más graves^{28, 31-33}.

Cuadro clínico

Estas entidades se caracterizan clínicamente por:

- **Síndrome de Guillain Barré clásico o AIDP:** Es la forma más frecuente, se caracteriza por parálisis flácida con arreflexia, con compromiso sensitivo variable y elevación de las proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR). Tiene una progresión menor a 4 semanas, y un electromiograma (EMG) que muestra signos de desmielinización^{24, 34}.
- **Neuropatía axonal aguda motora (AMAN) y Neuropatía axonal aguda motora y sensitiva (AMSAN):** Se presentan generalmente precedidos por diarrea secundaria a *Campylobacter* Jejuni, afectando a adultos jóvenes y niños. Se inicia con parestesias, en el caso de AMSAN, con progresión rápida a la cuadriplejía, insuficiencia respiratoria y disautonomía. La recuperación es lenta, con déficit residual. Si se trata de AMAN los síntomas y la evolución son similares a AMSAN sin el compromiso sensitivo. Ambas entidades se asocian con la presencia de anticuerpos anti-GM 1 y anti-GD1A, y presentan en el electromiograma signos de compromiso axonal³¹⁻³³.
- **Síndrome de Miller Fisher:** Presenta clínicamente la tríada clásica de ataxia, oftalmoplejía y arreflexia sin debilidad muscular. Se relaciona con la presencia de un anticuerpo policlonal contra gangliósidos (GQ1b). El LCR presenta aumento de proteínas, y en el EMG se evidencia una lentificación leve de las velocidades de conducción motora, con marcada disminución de las amplitudes sensitivas³⁵.

Tratamiento

Tanto la plasmaféresis (PF) como la infusión de inmunoglobulinas endovenosas (IgEV) han demostrado ser beneficiosas en el tratamiento de las neuropatías inmunomediadas, cuando se emplean al inicio de la enfermedad, sobre todo durante las dos primeras semanas de evolución, aunque algunos autores sugieren que podría ser útil en aquellos pacientes en los que la enfermedad continúa evolucionando más allá de las dos primeras semanas³⁶.

Si bien no hay ensayos terapéuticos que comparen IgEV contra placebo, si los hay que comparan IgEV con PF, y la eficacia de la PF en el SGB ha sido demostrada en una serie de ensayos terapéuticos³⁷⁻⁴⁰ evidencia clase uno⁴¹.

Se ha probado que aquellos pacientes que recibieron tratamiento con PF comienzan precozmente con la recuperación, recuperan la marcha en un tiempo más corto, permanecen menos tiempo en asistencia respiratoria mecánica y presentan mayor recuperación de la fuerza muscular al año.

Hay diversos ensayos que comparan el tratamiento con IgEV y tratamiento soporte⁴², IgEV versus PF⁴³⁻⁴⁵, IgEV y PF versus PF o IgEV solas⁴⁴, y metilprednisolona y IgEV versus IgEV⁴⁶ entre otros. Un ensayo terapéutico evidencia clase tres comparó IgEV en pacientes con diagnóstico de SGB versus tratamiento soporte⁴². En este estudio ingresaron 18 niños con igual grado de compromiso, 9 de ellos recibieron IgEV 1gr/kg/día durante 2 días (Grupo 1) y los 9 restantes (Grupo 2) recibieron tratamiento soporte. A las cuatro semanas 7 de los niños tratados con IgEV se recuperaron completamente, y sólo lo hicieron 2 del grupo con tratamiento soporte, mientras que el tiempo medio para recuperar la marcha en el grupo 1 fue de 15 días y de 24.5 días en el grupo 2.

Tres ensayos terapéuticos evidencia clase uno comparan el tratamiento con IgEV versus Plasmaféresis⁴³⁻⁴⁵ y uno de ellos comparó además PF e IgEV versus IgEV⁴⁴.

El primero de estos ensayos⁴³ reclutó pacientes con diagnóstico de Guillain Barré que eran incapaces de caminar 10 metros en forma independiente, se les administró a 74 pacientes IgEV 0.4mg/kg/día por 5 días y PF 200 a 250 ml/kg en 5 sesiones durante 7 a 14 días. A las 4 semanas de tratamiento mejoró 1 grado en la escala de discapacidad el 53% de los pacientes tratados con IgEV, mientras que sólo lo hizo el 34% de los tratados con PF. La mejoría fue más rápida con IgEV que con PF (27 días versus 41 días). El tiempo promedio en recuperar marcha independiente fue de 55 días para los tratados con IgEV y de 69 días en el grupo que recibió PF. Las recaídas fueron similares en ambos grupos. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

El segundo de los ensayos terapéuticos⁴⁴ reclutó pacientes con diagnósticos de Guillain Barré que eran incapaces de caminar 5 metros en forma independiente, quienes fueron divididos en 3 grupos, uno de ellos recibió IgEV, otro PF y un tercer grupo recibió ambos tratamientos combinados. A las 4 semanas no se observaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron IgEV o PF en cuanto a la mejoría en un grado de la Escala de Discapacidad, la velocidad de mejoría, el tiempo promedio en recuperar la marcha independiente (IgEV: 51 días PF: 49 días), y el tiempo promedio en discontinuar ARM. Las recaídas fueron similares en ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias significativas en los pacientes que recibieron PF e IgEV, comparados con aquellos que recibieron cada tratamiento por separado.

El tercero de los ensayos terapéuticos⁴⁵ reclutó a 50 pacientes con diagnóstico Guillain Barré con menos de dos semanas de evolución e incapaces de realizar correctamente trabajos manuales. Se le administró a un grupo IgEV 0,5gr/Kg/día durante 4 días, y un segundo grupo recibió PF 250 ml/Kg, 5 sesiones durante 7 a 10 días. No se observaron diferencias significativas en el tiempo promedio para recuperar un grado en la escala de discapacidad.

Estos estudios han demostrado la IgEV es tan efectiva como la PF, y además dicho tratamiento es más fácil de administrar y presenta menores efectos adversos que la PF.

Un estudio terapéutico⁴⁷ aleatorizó 39 pacientes con diagnóstico de Guillain Barré que tenían contraindicación para recibir tratamiento con PF, y les administró IgEV a distintas dosis, 21 pacientes recibieron IgEV 0.4mg/kg/día durante 3 días y 18 pacientes 0.5 mg/kg/día durante 6 días. Se observaron diferencias significativas, sobre todo en el tiempo de requerimiento de ARM (p 0.04), a favor del tratamiento durante 6 días.

Otro estudio⁴⁸ reclutó 34 pacientes con diagnóstico de AMAN o AIDP que presentaban anticuerpos IgG anti-GM1 positivos, a 10 de ellos se les administró IgEV 0,4gr/Kg/día durante 5 días y el resto recibió tratamiento con PF, entre ambos grupos se observaron diferencias significativas a favor del tratamiento con IgEV respecto a la mejoría de 1 grado en la escala de discapacidad.

Por último un estudio evidencia clase 1²⁵ comparó IgEV y placebo versus IgEV y metiprednisolona, sin encontrar diferencias significativas en la mejoría en 1 grado en la escala de discapacidad ni en el tiempo promedio para recuperar la marcha independiente.

Conclusión

Existen hasta el momento dos alternativas terapéuticas efectivas para el SGB: IgEV y PF.

Si bien las IgEV representan un mayor costo económico son preferibles a PF por su facilidad de aplicación que no requiere personal especializado, por su mayor seguridad y escasos efectos adversos.

La indicación para el uso de IgEV en el SGB se halla avalada por ensayos terapéuticos controlados para aquellos pacientes que requieren de ayuda para caminar dentro de las dos (nivel A) a cuatro (nivel B) primeras semanas de comenzados los síntomas neuropáticos.

La IgEV es preferible a la PF cuando existe sepsis, acceso venoso dificultoso, falla o riesgo cardiológico aumentado o presión arterial inestable, y es sencilla para usar en niños pequeños en los que el peso y volemia son menores.

No existen estudios que avalen el uso de IgEV o PF luego del fracaso en la utilización de una de ellas. Sin embargo en aquellos pacientes en los que se comenzó tratamiento con IgEV parece no tener mayor sentido continuar con PF.

Existen hoy en día estudios que demuestran que el tratamiento con IgEV es más eficaz en aquellos pacientes con diagnóstico de SGB que presentan anticuerpos IgG anti-GM1 positivos⁴⁰.

Al momento actual no hay ningún estudio que avale el uso de esteroides solo o asociado a IgEV para el tratamiento del SGB. Todas estas razones han llevado que

hoy en día el empleo de la terapéutica con IgEV se haya generalizado más que el de la PF en el tratamiento de los pacientes con SGB.

B. Neuropatías Crónicas

(Coordinadores Dr. Ernesto Fulgenzi, Dr. Ricardo Reisin)

Este grupo incluye un heterogéneo grupo de neuropatías, siendo la más representativa la Polineuropatía Inflamatoria Desmielinizante Crónica (PIDC). Otras entidades menos frecuentes son la Neuropatía Multifocal Motora (NMM), la Neuropatía Desmielinizante Multifocal Sensitiva y Motora (NDMSM) o síndrome de Lewis-Sumner, las Neuropatías Asociadas a Paraproteinemia, y las Neuropatías Atáxicas Crónicas Predominantemente Sensitivas, como las asociadas a anticuerpos Anti MAG, anti GM2 o antisulfátidos, entre otras⁴⁹. Se describirá la experiencia en el tratamiento con inmunoglobulina endovenosa (IgEV) en estas entidades.

- **Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC):** Se caracteriza por debilidad progresiva de por lo menos dos meses de evolución, simétrica, proximal y distal, que afecta miembros superiores e inferiores, con hipo o arreflexia⁵⁰. Los tratamientos disponibles son variados, e incluyen además de las IgEV la plasmaféresis, corticoides y otros agentes inmunosupresores. El primer estudio significativo de tratamiento de PIDC con IgEV fue el de Van Dorn y col. en 1991⁵¹. En el mismo, sobre 52 pacientes con PIDC tratados con IgEV el 17% presentó remisión completa, el 40% requirió infusiones continuas para mantener su mejoría, un 38% no mejoró y el 4% presentó sólo mejoría transitoria. La duración de la enfermedad menor de un año, progresión de la debilidad anterior al tratamiento, arreflexia y velocidad de conducción del mediano descendida fueron los factores pronósticos de mejor respuesta al tratamiento. Un trabajo posterior realizó una comparación aleatoria contra placebo, doble ciego, en 30 pacientes con PIDC, y mostró diferencias significativas para el grupo bajo tratamiento con IgEV en parámetros clínicos y de fuerza muscular. Aquellos pacientes con síntomas o signos predominantemente sensitivos no presentaron mejoría⁵². Otro estudio comparativo con placebo mostró una respuesta positiva en 76% de los pacientes, de los cuales un tercio lo hizo en forma muy significativa. Estos pacientes continuaron mejorando más allá del mes de tratamiento⁵³. Varios trabajos compararon la eficacia de este tratamiento contra plasmaféresis y/o corticoides en pacientes con PIDC, sin lograr demostrar diferencias significativas entre los grupos⁵⁴⁻⁵⁶ (Tablas 2 y 3). En el caso

de plasmaféresis e IgEV las respuestas suelen ser notorias pero breves, requiriendo en general aplicaciones repetidas para sostener la mejoría. El porcentaje de respuesta positiva al tratamiento se encuentra en aproximadamente el 70% con estas terapéuticas. En el estudio de Van Schaik, comparando los tres tratamientos entre sí, los autores no logran determinar cual de estas terapias debe ser la de primera elección en el manejo de la PIDC. Sin embargo, en una revisión posterior Donofrio propone un algoritmo de tratamiento para pacientes con PIDC que comienza en prednisona, seguido si no hay respuesta por IgEV y luego plasmaféresis⁴⁹.

- **Neuropatía Motora Multifocal (NMM):** Se presenta como debilidad lentamente progresiva, asimétrica, de comienzo por lo general distal y en miembros superiores, con fasciculaciones y ausencia de compromiso

sensitivo. Los estudios electrofisiológicos suelen mostrar bloqueo de conducción motora, y hay títulos elevados de anticuerpos anti GM1 en 50 a 80% de los pacientes⁵⁷. Las IgEV y la ciclofosfamida son considerados los tratamientos de elección, pero dado que es una entidad infrecuente, no existen estudios controlados con gran número de pacientes (Tabla 4). El primer reporte de mejoría en 4 de 5 pacientes tratados con IgEV fue en 1993. La respuesta comenzó ya a los tres días del tratamiento, pero ocurrió sólo en pacientes con títulos elevados de anti GM1⁵⁸. Estudios posteriores no controlados confirmaron estos datos, con mejorías que alcanzaban su pico en dos semanas y se mantenían por un promedio de dos meses⁵⁹. Los trabajos posteriores^{60, 61} controlados contra placebo, confirmaron la respuesta a la IgEV en rangos que van del 60 a más del 80 % de los casos, en ocasiones con mejorías reportadas como dramáticas por los propios

TABLA 2.- Estudios aleatorizados, doble ciego, contra placebo, de IgEV en PIDC

Autor-Año	N	Dosis	Evaluación	Escala	Respuesta
Van Doorn 1990	7	2 g/kg. en 5 d.	8 d.	Rankin	7 (100%) ⁽¹⁾ (S)
Vermeulen 1993	28	2 g/kg. en 5 d.	16 a 21 d.	Rankin	4/15 (23%) (NS)
Thompson 1996	7	2 g/kg. en 5 d.	14 d.	HMAS	3 (43%) (S)
Hann 1996	30	2 g/kg. en 5 d. ⁽²⁾	28 d.	NDS	19 (63%) (S)
Mendell 2001	52	2 g/kg. en 2 d. ⁽³⁾	10, 21, 42 d.	HFDS	11/29 (38%) (S)

⁽¹⁾Sólo participaron pacientes que ya habían respondido previamente a IgEV. ⁽²⁾Mantenimiento \leq 1 g/kg. ⁽³⁾Más 1 g/kg. a los 21 días. HMAS: Hammersmith motor ability score. NDS: Neurology disability scale. HFDS: Hughes Functional Disability Scale.

TABLA 3.- Estudios aleatorizados, doble ciego, comparativos, de IgEV en PIDC

Autor-Año	N	Dosis	Evaluación	Escala	Respuesta
Dyck 1994	20	0.4 a 0.2 g/kg. ⁽¹⁾	No consignada	NDS	(NS)
Hughes 2001	32	2 g/kg en 1-2 d. ⁽²⁾	14, 28, 42 d.	INCAT	9/16 (56%) (NS)

⁽¹⁾Vs. PE 2 a 1 vez /semana. ⁽²⁾Vs. Prednisona 60 mg/día por dos semanas. NDS: Neurology disability scale. INCAT: inflammatory neuropathy cause and treatment.

TABLA 4.- Estudios aleatorizados, doble ciego, contra placebo, de IgEV en NMM

Año Autor	Número	Evaluación	Escala	Respuesta	Cambio BC
Azulay 1994	12/5	5, 28, 56 d.	NDS	0 (NS)	0 (NS)
Van den Berg 1995	6 ⁽¹⁾	1, 6, semanal	Rankin	3 (NS)	1 (NS)
Federico 2000	16	1, 5, 28 d.	NDS	9 (S)	5 (S)
Leger 2001	19	Mensual	MRC-AVD	12 (S)	8 (NS)

BC: Bloqueo de conducción. NDS: Norris disability scale. MRC: Medical research council. AVD: Actividades de la vida diaria (autoevaluación). ⁽¹⁾pacientes pretratados.

pacientes. El factor predictivo de respuesta más significativo parece ser la presencia de anticuerpos anti GM1, aunque un estudio encontró mejoría sólo en aquellos pacientes con bloqueo de conducción. El pronóstico a largo plazo de estos pacientes es más incierto, ya que requieren infusiones repetidas para mantener su mejoría. Un trabajo que utilizó IgEV seguido de ciclofosfamida oral a dosis de 1-3 mg/kg día mostró que esta combinación permitía espaciar los cursos de IgEV, y en algunos casos suspenderlos por hasta 2 años⁶².

- **Neuropatía desmielinizante multifocal sensitiva y motora (NDMSM):** Cuadro infrecuente que se presenta en forma similar a la NMM, pero con síntomas y signos sensitivos, alteraciones en la conducción sensitiva y en ocasiones dolor neuropático. Presenta elevación de proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR) pero no de anticuerpos anti GM1; podría ser una variante de la PIDC y responde a terapéuticas similares, incluyendo esteroides, plasmaféresis e IgEV. Los porcentajes de respuesta a estos tratamientos han sido descriptos como similares a los de la PIDC⁶³.
- **Neuropatía asociada a anticuerpos anti-MAG:** Cuadro que se presenta como una polineuropatía predominantemente sensitiva, distal y simétrica, con trastorno en la marcha y temblor, generalmente en individuos de sexo masculino de 65 años o más. La respuesta al tratamiento en estos casos es más aleatoria, y la respuesta positiva a la IgEV es baja, entre el 16% y el 25% de los pacientes según los estudios. Respuestas superiores fueron observadas con plasmaféresis o ciclofosfamida, solas o combinadas^{64, 65}.

- **Misceláneas:** Existen ocasionales reportes de respuesta de la polineuropatía a la IgEV en otras entidades variadas, incluyendo neuropatía asociada a anticuerpos anti-sulfátidos, neuropatías asociadas a gammapatía monoclonal de significado incierto, síndrome de POEMS y neuropatías paraneoplásicas, utilizadas solas o en combinación con otros tratamientos, aunque la respuesta en estos casos es más aleatoria y los casos descriptos son pocos⁴⁹.

Conclusiones

La IgEV constituye un tratamiento de primera elección en la PIDC, la NDMSM y NMM, como se resume en la Tabla 5. En los dos primeros casos serían de eficacia similar a los esteroides y la plasmaféresis, en la NMM en cambio es la terapéutica de elección, sola o combinada con ciclofosfamida vía oral. En otras muchas entidades hay descritas mejorías con el tratamiento con IgEV, aunque en forma no tan consistente.

II. ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

A. Miastenia Gravis

(Coordinador Dr. Marcelo Ruggiero)

El tratamiento de la Miastenia Gravis (MG) Autoinmune ha mejorado dramáticamente en los últimas décadas con la incorporación de drogas inmunosupresoras e inmunomodulantes.

TABLA 5.- Resumen de datos más significativos

	PIDC	NMM	NMSM	Anti MAG
Nivel de evidencia	I	I	III	III
Inicio de mejoría	10 días (48 hs.)	5 días	-	-
Tiempo de duración	6 semanas (a remisión completa)	20 días a 60 días (a remisión completa)	-	-
Primera elección	Sí, junto a esteroides y plasmaféresis	Sí (sólo o con ciclofosfamida)	Similar a PIDC?	Probablemente no
Porcentaje de respuesta	23% a 76% (30% según Cochrane)	62% a 100% (68% según Cochrane) ⁽¹⁾	Similar a PIDC?	-
Factores pronósticos	Menor tiempo de evolución de los síntomas. Progresión anterior al tratamiento. Síntomas motores. Arreflexia. Menor VC mediano.	Presencia de bloqueo de conducción y/o, anticuerpos anti GM1. Menor edad de comienzo, cantidad de regiones afectadas, CPK y amplitud respuesta distal.	-	-
Empleo conjunto	Esteroides Plasmaféresis	Ciclofosfamida, interferón β 1A	-	-

⁽¹⁾Considerando fuerza muscular como parámetro de evaluación.

En general, el objetivo del tratamiento es el retorno de los pacientes con MG a su vida habitual en el corto plazo, con el menor número de efectos adversos y costos posibles.

Con un régimen terapéutico óptimo, la gran mayoría de los pacientes con esta entidad retorna a su vida productiva y se disminuye en forma significativa el riesgo de mortalidad. Anticolinesterásicos, agentes inmunosupresores, timentomía, plasmaféresis e IgEV son las armas con que contamos para combatir esta enfermedad.

Es de utilidad recordar que no existe un solo tratamiento para todos los pacientes con MG sino que el conocimiento del paciente y de su enfermedad nos llevara a la elección terapéutica individual adecuada.

En un análisis de ocho trabajos retrospectivos publicados, la tasa de respuesta a este tratamiento en pacientes Miasténicos fue del 73%, evidenciando mejoría clínica a los 4-5 días. Este efecto puede persistir semanas o meses, con un rango de 30 a 120 días, hasta la reaparición de los síntomas Miasténicos.

Indicaciones

Son las mismas que las de la Plasmaféresis:

- *Crisis Miasténica*: aunque ha demostrado similar eficacia que la Plasmaféresis en el tratamiento de las exacerbaciones de la MG, algunos reportes sugieren que es menos efectiva que esta en crisis reales, como así también una respuesta terapéutica más lenta.
- *Pre-timentomía*: en algunos centros se usa para disminuir el riesgo de recaída perioperatoria
- *Prequirúrgica o parto*

Pacientes refractarios: la infusión periódica de esta droga es de utilidad para sostener la respuesta clínica en pacientes que no responden con eficacia a otras terapias.

También es de utilidad en pacientes que presentan deterioro durante la disminución del tratamiento corticoideo.

La opinión generalizada es que la eficacia de estos dos tratamientos en MG es casi equivalente, y quienes se proponen diferenciar un tratamiento del otro tienen dificultades para demostrar lo contrario.

Gajdos y col. en un trabajo randomizado⁷¹, demostraron igual eficacia en 87 pacientes que recibieron IgEV en 3-5 días comparando con solo 3 pacientes bajo tratamiento con plasmaféresis y otro estudio retrospectivo, en 54 episodios de crisis miasténicas demostró mejor status clínico y respiratorio a las dos semanas y al mes con Plasmaféresis⁷².

El porcentaje de complicaciones tiende a ser menor que con Plasmaféresis y es de elección con respecto a esta en pacientes con pobre acceso venoso, inestabilidad hemodinámica y otras contraindicaciones de la Plasmaféresis.

Es importante destacar que no siempre estos tratamientos son efectivos y que el porcentaje de mejoría entre estos pacientes es variable.

En el grupo de pacientes con MG seronegativa generalizada asociada a anticuerpos contra la tirosinkinasa específica del músculo (anti MuSK), se ha establecido a priori la tendencia a una mejor respuesta a los inmunosupresores que a Anticolinesterásicos⁷³, sin conocerse exactamente hasta la fecha la respuesta de estos pacientes a la Inmunoglobulina Endovenosa.

Conclusión

El tratamiento con IgEV en Myasthenia gravis es de suma utilidad (al igual que la Plasmaféresis) en casos de gran severidad de los síntomas o para prevenir recaídas durante un lapso no muy prolongado.

B. Síndrome Miasteniforme de Eaton-Lambert

(Coordinadora Dra. Adriana Losavio)

La baja prevalencia de este síndrome hace difícil evaluar a las medidas terapéuticas en forma exhaustiva, sin embargo contamos con varios trabajos publicados sobre la efectividad de a IgEV en el Síndrome de Eaton-Lambert, uno de ellos realizado en nuestro medio⁷⁴ que muestra su eficacia a largo plazo en el tratamiento crónico. Recientemente⁷⁵ se ha publicado la revisión bibliográfica de la base Cochrane, donde se reporta un estudio controlado que evidencia una mejoría en la fuerza muscular y en la amplitud del potencial de acción muscular compuesto (aunque esta última no significativa) en los pacientes que recibieron IgEV comparados con placebo. Sin embargo, los autores concluyen que hasta el momento los datos aportados a través de los estudios controlados son insuficientes para cuantificar la efectividad del tratamiento con IgEV en este síndrome.

III. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

(Coordinadora Dra. María Alejandra Figueredo)

Las miopatías inflamatorias (MI) son un grupo diverso de desórdenes que abarcan desde las variedades focales confinadas a un músculo o grupo de músculos, hasta formas difusas con compromiso extendido de los músculos esqueléticos. Pueden ser clasificadas etiológicamente en inmunomediadas e infecciosas. Las variedades más comunes de la práctica clínica son la Dermatomiositis (DM), Polimiositis (PM) y Miositis por Cuerpos de Inclusión (IBM), cada una de las cuales tienen rasgos clínicos e histopatológicos diferentes, y pueden ocurrir aisladas o asociadas a enfermedades sistémicas del tejido conectivo, infecciones retrovirales o enfermedades malignas⁷⁶.

Muchos pacientes con PM o DM tienen una respuesta favorable al tratamiento con corticoides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores alcanzando una remisión completa o parcial⁷⁷.

Sin embargo en algunos pacientes la enfermedad permanece activa a pesar de la terapia inmunosupresora y deben ser consideradas otras opciones. Hay varios reportes sobre los beneficios de la terapia con IgEV en pacientes con MI pero la experiencia con estos tratamientos es aún limitada⁷⁸.

Algunos autores trataron 20 pacientes con PM o DM los cuales también recibían otras formas de tratamiento en ese momento (prednisona, metotrexate) y reportaron marcada mejoría clínica en 15 casos. El único ensayo controlado en este grupo de pacientes ha sido el de Dalakas y col.³ quienes reportaron un efecto benéfico en 11 de 12 pacientes con DM resistentes a las drogas, quienes recibieron IgEV en un estudio doble ciego cruzado. Mastaglia y col.⁷⁷ presentaron un estudio prospectivo abierto de 16 pacientes con MI tratados con IgEV concluyendo que esta terapia es una efectiva opción en pacientes con PM y DM resistentes a drogas. En ambos estudios los pacientes recibían corticoides. Ha habido pocos reportes en pacientes con IBM con escasa y variable respuesta⁷⁷⁻⁷⁹.

El tratamiento con IgEV es considerado un tratamiento seguro y con efectos adversos menores y escasos, mialgia, cefalea o fiebre ocurrirían en menos del 10 % de los pacientes, si bien los estudios de Bertorini⁸⁰ y Brannagan⁸¹ reportan una incidencia mayor. Las complicaciones severas se refieren a stroke, falla renal, meningitis aséptica y hepatitis.

La dosis y regímenes de IgEV utilizados, varían en los estudios. La mejoría aparece después del primer a segundo curso, si no hay mejoría después del segundo curso se puede suspender el tratamiento asumiendo el resultado desfavorable⁷⁷.

Conclusiones

La terapia con inmunoglobulina ha mostrado ser efectiva en casos de DM resistente a las drogas como terapia de segunda línea. Altas dosis de inmunoglobulina intravenosa es un seguro y efectivo tratamiento para esta enfermedad.

La mejoría en la función muscular se correlaciona con la tendencia a la disminución o desaparición de los parámetros que determinan la agresión inmunitaria.

Ha sido efectiva como terapia agregada en pacientes con PM, DM, y síndromes superpuestos. Sin embargo la IgEV no es efectiva en todos los casos y no suprime la actividad de la enfermedad cuando se usa como terapia de primera línea sin corticoides.

Las recomendaciones actuales abarcan pacientes con DM en los cuales la miositis permanezca activa a pesar del tratamiento con corticoides, metotrexate y azatioprina

y también en casos resistentes de PM y síndromes superpuestos aunque la evidencia de eficacia en estos casos es menos convincente.

También se recomienda en pacientes en los cuales es imposible continuar con agentes inmunosupresores por los efectos adversos y en aquellos con inmunodeficiencia en los cuales tales agentes pueden estar contraindicados.

Los resultados del tratamiento de la IBM son hasta el momento modestos y temporarios.

IV. GANGLIONOPATÍAS SENSITIVAS ATÁXICAS Y SÍNDROME DE PERSONA RÍGIDA

(Coordinadora Dra. Alicia Bertotti)

Dentro de las ganglioniopatías sensitivas podemos diferenciar formas atáxicas, hiperalgésicas o mixtas. La neuropatía sensitiva atáxica asociada al Síndrome de Sjögren (SS) se caracteriza por una afección de la sensibilidad profunda sin signos manifiestos de compromiso motor. Es frecuente la presencia de disestesias, dolores lancinantes y trastornos sensitivos que pueden afectar en forma asimétrica el tronco y la cara. En el examen se aprecia ataxia severa con afección predominante de la sensibilidad vibratoria y de la propiocepción que provoca movimientos pseudoatetósicos. Los síntomas neurológicos pueden aparecer antes del diagnóstico del SS. Se trata de una patología progresiva, incapacitante en la cual el tratamiento con corticoides, agentes inmunosupresores o plamaféresis no ha demostrado resultados favorables.

Takahashi y col. (83^a) en el año 2003 seleccionaron 5 pacientes con SS. Los criterios de inclusión fueron: a. ataxia sensitiva severa crónica con debilidad muscular mínima, b. neuropatía sensitiva confirmada por los estudios de neuroconducción, biopsia de nervio sural o ambas; c. diagnóstico probable o definido de SS, d. exclusión de otras causas de neuropatía sensitiva, como diabetes, neoplasias o drogas.

Todos recibieron tres cursos de IgEV. Como control, tres pacientes recibieron placebo (solución salina) entre el segundo y tercer curso. La administración fue de 0,4 g/kg por día durante cinco días por curso, incluyendo el placebo, dados a intervalos de dos semanas.

Tanto la respuesta al placebo como a cada curso de IgEV fue evaluada con el Score Internacional de Ataxia (ICARS) a dos semanas de haber finalizado. En la evaluación final se determinaron: 1) los síntomas clínicos incluyendo la evaluación de la bipedestación, marcha y habilidad para escribir; 2) Score de Ataxia (ICARS), 3) la sensibilidad vibratoria en ambas rodillas; 4) el test de mascar chicle, 5) estatokinesiografía; 6) LCR; y 7) estudios electrofisiológicos incluyendo estudios de neuroconducción y potenciales evocados somatosensitivos.

La evaluación de cada curso demostró que cuatro pacientes mejoraron los scores de ataxia dos semanas después de la administración de IgEV mientras que los mismos no cambiaron con la administración de placebo. Uno de los pacientes debió suspender el tratamiento por la presentación de leve neutropenia que desapareció espontáneamente. La evaluación final determinó la efectividad del tratamiento en estos pacientes que no habían respondido a corticoides ni a plasmaféresis.

No existen trabajos controlados en esta patología y solamente se describen respuestas beneficiosas con la administración de IgEV en estudios no controlados. Evidencia grado C.

El Síndrome de Persona Rígida (Stiff Person Syndrome) es una afección infrecuente caracterizada por rigidez muscular fluctuante que afecta músculos axiales y de tronco asociada a espasmos estímulo dependientes. Su patrón clínico y electrofisiológico corresponde a una contracción continua de agonistas y antagonistas causada por la descarga involuntaria de potenciales de unidad motora durante el reposo. Se sospecha una patogénesis autoinmune debida a: a.- la presencia de anticuerpos anti GAD (enzima que sintetiza al GABA); b.- la producción intratecal de estos anticuerpos puede ser patogénica (inhiben la actividad del neurotransmisor ácido gamma amino-butírico –GABA– resultando en niveles bajos de GABA en el cerebro y en el LCR); c.- asociación con otras enfermedades autoinmunes, autoanticuerpos y alelos en los fenotipos DR y DQ.

Existe un solo estudio controlado con placebo, randomizado, a doble ciego realizado por Dalakas y col. en el año 2001⁸³. En el mismo se estudiaron 16 pacientes (9 mujeres y 7 varones) con un rango de edades entre los 28 y 59 años. Como criterios clínicos se tuvo en cuenta 1.- Rigidez muscular de miembros y de tronco, prominente en músculos espinales, abdominales y toracolumbares; 2.- Co-contracción de agonistas y antagonistas evaluada clínicamente y a través de la EMG; 3.- Espasmos episódicos estímulo dependientes; 4.- ausencia de cualquier otra patología que explicara la presencia de rigidez y endurecimiento; 5.- Anti GAD 65 obtenidos por inmunohistoquímica, Western Blot y ELISA. Se administró 2g/kg peso de IgEV dividido en dos dosis diarias, o placebo que consistió en solución salina normal, cada mes durante tres meses.

Después de un período de *wash out* los pacientes realizaron la otra terapia alternativa por tres meses. Posteriormente a las infusiones los pacientes fueron controlados por tres meses. Se efectuaron evaluaciones clínicas mensuales analizando el cambio en el endurecimiento de acuerdo con la distribución del índice de endurecimiento. El mismo se basó en la cuantificación de áreas con endurecimiento: *sin endurecimiento (0); endurecimiento de tronco inferior (1); endurecimiento de tronco superior (2); endurecimiento de ambas piernas (3); de*

ambos brazos (4); de la cara (5) y del abdomen (6), y con el cambio en el grado de espasmos utilizando los scores de sensibilidad midiéndose el número de factores que disparan los espasmos: *1.- por sonidos inesperados; 2.- por estímulos visuales; 3.- por actividad voluntaria; 4.- por trastornos emocionales; 5.- por stress; 6.- sin ningún factor y 7.- despertares por espasmos nocturnos.*

El número medio de áreas de endurecimiento del grupo de pacientes que comenzó con el tratamiento con placebo se mantuvo constante durante los cuatro primeros meses pero se redujo significativamente en los siguientes tres meses cuando cruzaron con la IgEV. Por el contrario en los pacientes que comenzaron con el tratamiento inmunomodulador los scores de endurecimiento se redujeron en los primeros meses, se mantuvieron durante el período de wash-out, aumentando en los meses 5-8 aunque sin llegar a los valores iniciales. Hallazgos similares aunque no tan significativos fueron observados en los scores de sensibilidad.

Conclusión

El único estudio controlado con placebo de IgEV en esta enfermedad mostró beneficios clínicos. Recomendación grado II.

Efectos adversos y contraindicaciones de la inmunoglobulina

(Coordinadora Dra. Cintia Marchesoni)

Si bien existe una variedad de efectos adversos con respecto a la administración de IgEV, raramente han sido serios (<1%-11%)^{43, 84}. La incidencia de los mismos oscila entre <1 y el 81%^{80, 85}, según las distintas series; y en la mayoría de los casos están sujetos a la velocidad de infusión de la IgEV, por lo que se recomienda un pasaje no mayor a 200 ml/h o a 0.08 ml/kg/min⁸⁶. La ocurrencia de efectos adversos durante el curso del primer tratamiento, podría asociarse a un mayor riesgo de padecerlos durante los subsiguientes cursos de IgEV⁸⁷.

Los síntomas más frecuentes relacionados con la infusión son escalofríos, náuseas, cefalea, mialgias y síntomas vasomotores. También se han descrito fatiga, fiebre, opresión torácica inespecífica, síndrome gripal, dolor de espalda, sudoración intensa, taquicardia, vértigo, prurito, mareos^{81, 86-88}. Los mismos son autolimitados y pueden ser controlados prolongando el tiempo de infusión o con la administración previa de paracetamol, ibuprofeno, difenhidramina o prednisona. En caso de persistir los mismos, se recomienda corticoides sistémicos; rara vez son tan importantes para que obliguen a interrumpir el tratamiento. El efecto hipotensivo de la infusión depende del contenido de dímero IgG de cada formulación⁸⁸.

La cefalea de grado leve a moderada se presenta con una incidencia del 26 al 56%^{80,84}. Generalmente responde al paracetamol o al disminuir la velocidad de la infusión. Si la misma es severa, se puede interrumpir la infusión y administrar en forma preventiva corticoides intravenosos⁸¹. En pacientes migrañosos la IgEV puede desencadenar una crisis, pudiendo utilizarse el propanolol como tratamiento preventivo⁸⁹.

En individuos que recibieron IgEV, se ha registrado infrecuentemente: leucopenia, proteinuria, neutropenia, insuficiencia cardiaca congestiva⁸¹, hemólisis⁹⁰, uveítis⁹¹, injuria pulmonar aguda relacionada con la infusión⁹², y artritis asociada a complejos-inmune circulantes⁹³. Se reportó aumento de las enzimas hepáticas en relación al tipo de estabilizante utilizado en la preparación (sucrosa, PEG/sorbitol), siendo independiente de la enfermedad subyacente, edad o sexo del paciente⁹⁴.

La mayoría de los pacientes que presentaron falla renal tenían antecedentes de insuficiencia renal previa, y recibieron preparados con sucrosa como estabilizante. Identificando factores de riesgo como enfermedad renal preexistente, diabetes mellitus, deshidratación, sepsis, edad ≥ 65 años, o tratamientos con agentes nefrotóxicos, no deberían ocurrir complicaciones si en estos pacientes se reduce la velocidad de la infusión y se usan formulaciones libres de sucrosa⁸⁸.

El riesgo de presentar reacción anafiláctica, aparece entre los 30-60 minutos del inicio de la infusión. Esto está particularmente asociado a personas que presentan déficit selectivo de Inmunoglobulina A (incidencia 1:1000)⁸⁶. La prevalencia de rash cutáneo es del 6%^{81,95}, puede aparecer 2-5 días después de la infusión y durar hasta un mes⁹⁵. Se han reportado una amplia variedad de reacciones dermatológicas (urticaria, eccema, lesiones liquenoides, prurito en las palmas, petequias en las extremidades, eritema multiforme, rash máculopapular, alopecia). Estos síntomas pueden ser controlados con difenhidramina o corticoides tópicos, y si el problema es severo, con corticoides sistémicos⁸⁸.

La IgEV puede aumentar la viscosidad sanguínea. Se han observado casos de oclusión de la vena central de la retina⁹⁶, accidente cerebrovascular⁹⁷, trombosis venosa profunda⁸¹, tromboflebitis², infarto de miocardio, y tromboembolismo pulmonar⁹². La mayoría de estos pacientes tenían factores de riesgo como enfermedad vascular previa, paraproteinemias, edad avanzada, o inmovilidad^{81,86}.

La meningitis aséptica es una complicación neurológica infrecuente. El LCR muestra pleocitosis a predominio de polimorfonucleares⁸⁸. Los pacientes con historia de migraña son más susceptibles a desarrollar este tipo de efecto adverso⁸⁴. Se encontró evidencia de vasoespasmos en pacientes con síndrome de Guillain-Barré bajo tratamiento con IgEV, que manifestaron cuadro encefalopático^{98,99}.

Contraindicaciones

Individuos con hipersensibilidad a las Ig humanas, y en personas con déficit selectivo de Ig A.

Cómo prevenir las complicaciones

Podemos disminuir la posibilidad de aparición de efectos adversos, si previamente detectamos a aquellos pacientes con factores de riesgo: a) identificando a quienes hayan desarrollado efectos adversos durante la primera infusión; b) monitoreando a pacientes con enfermedad vascular previa dado el aumento de riesgo de eventos trombóticos; c) evitando la inmovilidad; d) modificando la velocidad de infusión en pacientes con enfermedad renal o con aumentada viscosidad sanguínea, e) reconociendo a pacientes con migraña, estando alertas a la potencial presentación de meningitis aséptica; f) determinando déficits de IgA para evitar riesgo de anafilaxis; g) realizando antes, durante y posterior al tratamiento con IgEV, controles rutinarios de la función renal, hepática o sanguínea⁸⁴.

Posología y regímenes de administración de la IgEV

(Coordinadora Dra. Marianna Di Egidio)

Existen algunas controversias en cuanto a la velocidad de infusión de la IgEV. Si bien la dosis habitual es de 2 g/kg a suministrar en 4 o 5 días, se recomienda comenzar con una dosis de entre 40 y 80 ml/hora durante los primeros 30 minutos. Si la tolerancia es buena, se puede aumentar hasta 200 ml/hora.

Desde hace algunos años en varios trabajos randomizados se evaluó infundir la dosis total en 2 días. Estos planes de dosificación han sido probados por distintos autores en CIDP^{53,100}, Neuropatía asociada a Paraproteína IgM¹⁰² y síndrome Miasteniforme de Lambert-Eaton¹⁰². Con este plan de dosificación, la tasa de efectos adversos fue levemente más alta¹⁰³ aunque no a expensas de los efectos adversos serios, los pacientes requirieron en su mayoría medicación con acetaminofeno 650 mg, difenhidramina 25-50 mg y/o hidrocortisona 60-100 mg.

La IgEV es de fácil administración y, en general, bien tolerada sin requerimientos de premedicación. La dosis inicial es de 2 g/kg (en 2, 4 o 5 días), y de entre 1 y 2 g/kg como dosis de mantenimiento para patologías crónicas y recurrentes. Si bien algunas complicaciones son independientes de la velocidad de infusión, otras como cefalea, rash, síntomas vasomotores, suelen mejorar al disminuir la misma.

Aclaración: El Grupo de Trabajo de Sistema Nervioso Periférico de la SNA y sus integrantes no recibieron colabo-

ración económica ni de otro tipo salvo el aporte científico de la Universidad de Córdoba - Laboratorio Hemoderivados para el desarrollo de el presente trabajo.

Referencias

Introducción:

1. Dietrich G, Kazatchkine MD. Norma Immunoglobulin G (IgG) for therapeutic use contains antiidiotypic specificities against an immunodominant, disease-associated, cross-reactive idiotype of human antithyroglobulin autoantibodies. *J Clin Invest* 1990; 85: 620-629.
2. Vassilev T, Gelin C, Kaveri SW, y col. Antibodies to CD5 molecule in normal human immunoglobulins for therapeutic use (intravenous immunoglobulins, IVIg). *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 369-372.
3. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, y col. A controlled trial of high doses of intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000.
4. Basta M, Dalakas M. High doses intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994; 94: 1729-1735.
5. Svenson M, Hansen MB, Bendtzen K. Binding of cytokines to pharmaceutically prepared human immunoglobulin. *J Clin Invest* 1993; 92: 2533-2539.
6. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 227-228.

Producción:

7. Cohn EJ, Strong LE, Hughes W, Mulford D, Ashworth J, Melin N, Taylor H. Preparation and properties of serum and plasma proteins. *J Am Chem Soc* 1946; 68: 459-475.
8. Oncley JL, Melin M, Richert DA, Cameron J. The separation of antibodies, issoagglutinins, prothrombin, plasminogen, and beta 1 lipoprotein into fractions of human plasma. *J Am Chem Soc* 1949; 71: 541-550.
9. Barandun S, Isliker H. Development of Immunoglobulin Preparations for Intravenous Use. *Vox Sang* 1986; 51: 157-160.
10. Hao YL, Ingham KC, Wickerhauser M. Fractional Precipitation of Proteins with Polyethylene glycol. En: *Methods of Plasma Protein Fractionation*. Curling JM (ed) 1980.
11. Polson A, Ruiz-Bravo C. Fractionation of plasma with polyethylene glycol. *Vox Sang* 1972; 23: 107-118.
12. Suomela H. An Ion Exchange Method for Immunoglobulin G Production. En: *Methods of Plasma Protein Fractionation*. Curling JM (ed) 1980.
13. Habeeb AFSA, Francis RD. Preparation of Human Immunoglobulin free of plasmin and anticomplement activities. *Vox Sang* 1977; 32: 143-158.
14. Reid KG, Cuthbertson AD, Jones ADL, McIntosh RV. Potential contribution of mild pepsin treatment at pH4 to the viral safety of Human Immunoglobulin products. *Vox Sang* 1988; 55: 75-80.
15. Human Normal Immunoglobulin for intravenous administration. *European Pharmacopoeia*. 4th. Ed. Suppl 4.6, 2003.
16. World Health Organization. Requirements for the collection, processing and quality control of blood components and plasma derivatives. En: *Requirements for Biological Substances*. Nro. 27. Ginebre, 1992.
17. World Health Organization. Viral Inactivation of Blood and

Blood Products. *Prepared on behalf of the WHO* by Dr. H. Suomela, Finnish Red Cross Blood Transfusion Service, Helsinki, Finland, 1992.

18. CPMP/BWP/269/95. CPMP/BWP/390/97. EMEA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998.
19. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, Argentina - Expediente Nro. 32175/93-9. Certificado Nro. 44326, 1995.
20. Sisti AM, Vitali MS, Manfredi MJ, Zarzur JA. Preparation of lyophilized and liquid intravenous immunoglobulin G: development and sale-up. *Vox Sang* 2001; 80: 216-224.
21. Schiff RI. Intravenous gammaglobulin, I: pharmacology, clinical uses and mechanisms of action. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 (2): 63-87.
22. Schiff RI. Intravenous gammaglobulin, II: pharmacology, clinical uses and mechanisms of action. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 (3): 127-156.

Neuropatías agudas:

23. Hartung H-P, Willison H, Kieseier BC. Acute inflammatory neuropathy: update on Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 571-577.
24. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998; 352: 635-641.
25. Van der Meché FGA, Van Doorn PA. The current place of high-dose immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 1997; 20: 136-147.
26. Mori M, Kuwabara S, Miyake M, Noda M, Kuroki H, Kanno H, et al. *Haemophilus influenzae* infection and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2000; 123: 2171-2178.
27. Ho TW, McKhann GM, Griffin JW. Human autoimmune neuropathies. *Annu Rev Neurosci* 1998; 21: 187-226.
28. Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, Li CY, Veitch J, Ung H, et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 168-173.
29. Berciano J, Coria F, Montón F, Calleja J, Fígols J, Lafarga M. Axonal form of Guillain-Barré syndrome: evidence for macrophage-associated demyelination. *Muscle Nerve* 1993; 16: 744-751.
30. Berciano J, Fígols J, García A, Calle E, Illa I, Lafarga M, et al. Fulminant Guillain-Barré syndrome with universal inexcitability of peripheral nerves: a clinicopathological study. *Muscle Nerve* 1997; 20: 846-857.
31. Feasby TE, Hahn AF, Brown WF, Bolton CF, Gilbert JJ, Koopman WJ. Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barré syndrome. Evidence of two different mechanisms? *J Neurol Sci* 1993; 116: 185-192.
32. Jacobs BC, Van Doorn PA, Schmitz PI, Tio-Gillen AP, Herbrink P, Visser LH, et al. *Campylobacter jejuni* infections and anti GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996; 40: 181-187.
33. Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationships to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995; 118: 597-605.
34. Van der Meche FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001; 45: 133-139.
35. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller Fisher syndrome. Clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* 1987; 37: 1493-1498.
36. Ropper AH. The Guillain Barré syndrome. *N Engl J Med*; 1992, 326: 1130-1136.
37. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome (1987) efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22: 753-761.
38. French Cooperative Group on Plasma Exchange in

- Guillain-Barré Syndrome (1992) Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome:one year follow-up. *Ann Neurol* 32: 94-97.
39. The Guillain-Barré Syndrome Study Group (1985)Plasma Exchange and acute Guillain-Barré Syndrome. *Neurology* 35: 1096-1104.
 40. Raphael JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D (2002) Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, Oxford: Update Software.
 41. Hughes R.A.C , Wijdicks E.F.M, Barohn R., Benson E.; Cornblath D.R., Hahn A.F., Meythaler J.M., Miller R.G., Sladky J.T., Stevens J.C.: Practice parameter: Immunotherapy for Guillain Barré syndrome. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003. 61: 736-740.
 42. Gürses N, Uysal S, Çetinkaya F, İslak İ, Kalaycı AG. Intravenous Immunoglobulin Treatment in Children with Guillain-Barré Syndrome *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1995; 27: 241-243.
 43. Van der Meché FGA, Schmitz PIM and Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 1123-1129.
 44. PSGBS Group 1997 {published and unpublished data} Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225-230.
 45. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; 46: 100-103.
 46. Raphael JC, Van Koningsveld R, Schmitz PI, Van der Meche FGA, Visser LH, Meulstee J, Van Doorn PA. Effect of Methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain Barré syndrome randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 192-196.
 47. Raphael JC, Chevret S, M Harboun and M-Ce Jars-Guinestre. Intravenous immune globulins in patients with Guillain Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J.Neurol. Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 235-238.
 48. Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Oda S, Koga M, Yuki N. Intravenous Immunoglobulin therapy for Guillain Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody. *Muscle Nerve* 2001; 24: 54-58.
- Neuropatías Crónicas:*
49. Donofrio, P. Immunotherapy of idiopathic neuropathies. *Muscle Nerve* 2003; 28: 273-292.
 50. Dyck PJ, Prineas J et al. *Peripheral neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 1498-1517.
 51. Van Doorn PA, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 1991; 217-220.
 52. Hahn AF, Bolton CF et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119:1055-1066.
 53. Mendell JR, Barohn RJ et al. Randomized controlled trial of IVIG in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *Neurology* 2001; 56: 445-449.
 54. Dyck PJ, Litchy Wj, et al. A plasma exchange versus immunoglobulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; 36: 838-845.
 55. Hughes R, Bensa S, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50:195-201.
 56. Van Schaik IN, Winer JB et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2:CD001797.
 57. Pestronk A. Multifocal motor neuropathy: diagnosis and treatment. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 5): S22-S24.
 58. Nobile-Orazio E, Meucci N, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1993; 43: 537-544.
 59. Chaudry V, Corse AM, et al. Multifocal motor neuropathy: response to human immunoglobulin. *Ann Neurol* 1993; 33: 237-242.
 60. Van den Berg LH, Kerkoff H, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high-dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 248-252.
 61. Federico P, Zochodne DW, et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg- randomized double blind, placebo controlled study. *Neurology* 2000; 55: 1256-1262.
 62. Meucci N, Cappellari A, et al. Long term effect in intravenous immunoglobulin and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 765-769.
 63. Saperstein DS, Amato AA, et al. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve* 1999; 22: 560-566.
 64. Ellie E, Vital A, et al. Neuropathy associated with benign anti-myelin-associated glycoprotein IGM gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological, pathological findings and response to treatment in 33 cases. *J Neurol* 2000; 247: 767-772.
 65. Gorson KC, Ropper, et al. Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve* 2001; 24: 778-786.
- Myastenia gravis y Síndrome Miasteniforme:*
66. Keesey JC. Clinical Evaluation and Management of Myasthenia Gravis., *Muscle Nerve* 29: 484-505, April 2004.
 67. Vincent A., Drachman DB. Myasthenia Gravis. In Pourmand R., Harati Y, eds . *Advances in Neurology: Neuromuscular Disorders*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2002: 159-188.
 68. *Treatment of Myasthenia Gravis*. Wolfe Gil, American Academy of Neurology, 2004.
 69. Richman D.P., Agius MA. Treatment Principles in the management of Autoimmune Myasthenis Gravis *Ann NY Acad Sci* 2003; 998: 457-472.
 70. Wolfe G., Bahron R., Foster BM et al. Randomized controlled trail of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 2002; 26: 549-552.
 71. Gajdos p, Chevret S., Clair B, Tranchant C., Chastang C, Clinical trial of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobuline in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997; 41: 789-796.
 72. Qureshi AI, Choudry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, Ulatowski JA, Krendel DA, Leshner RT. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999; 52: 629-632.
 73. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, Mc Conville JM,

Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003; 60: 1978-1980.

74. Muchnik S., Losavio AS, Vidal A., Cura L., Mazia C. Long term follow-up of Lambert-Eaton Syndrome treated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997; 20: 674-678.
75. Maddison P., Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 2005.

Miopatías:

76. Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ. Inflammatory Myopathies: Clinic, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 2003; 27: 407-425.
77. Mastaglia FL, Phillips BA, Zilko PJ. Immunoglobulin therapy in inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 65: 107-110.
78. Mastaglia FL, Phillips BA, Zilko P. Treatment of inflammatory myopathies. *Muscle Nerve* 1997; 20: 651-654.
79. Dalakas MC, Sonier B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion body myositis with IVIG: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997; Vol 48 Issue 3: 712-716.
80. Bertorini TE, Nance AM, Horner LH, Greene W, Gelfand MS, Jaster JH. Complications of intravenous gamma-globulin in neuromuscular and other diseases. *Muscle Nerve* 1996; 19: 388-391.
81. Brannagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immunoglobulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996; 47: 674-677.
82. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune Neuromuscular Disease. *JAMA* 2004; 291: 2367-2375.

Ganglionopatías Sensitivas Atáxicas y Síndrome de Persona Rígida

- 83a. Takahashi Y, Takata T, Hoshino M, Sakurai M, Kanazawa I. Benefit of IVIG for long-standing ataxia sensory neuronopathy with Sjogren's syndrome. IV immunoglobulin. *Neurology* 2003, Feb 11; 60 (3): 503.
- 83b. 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 Dec 27; 345 (26): 1870-6.

Efectos Adversos y Contraindicaciones:

84. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; 121: 259-262.
85. The National Institute of Child Health and Human Developments 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 Jul 11; 325: 73-80.
86. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther*. 2004 Jun; 102: 177-193.
87. Sherer Y, Levy Y, Langevitz P, Rauova L, Fabrizzi F, Shoemfeld Y. Adverse effects of intravenous immu-

noglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases. *Pharmacology* 2001; 62: 133-137.

88. Brannagan III TH. Intravenous gammaglobulin (IVIg) for treatment of CIDP and related immune-mediated neuropathies. *Neurology* 2002;59(Suppl 6): S33-S40.
89. Constantinescu CS, Chang AP, McCluskey LF. Recurrent migraine and intravenous immune globulin therapy. *N Engl J Med* 1993; 329: 583-584.
90. Brox AG, Cournoyer D, Sternbach M, Spurl G. Hemolytic anemia following intravenous gamma globulin administration. *Am J Med* 1987; 82: 633-635.
91. Ayliffe W, Haeney M, Roberts SC, Lavin M. Uveitis after antineutrophil cytoplasmic antibody contamination of immunoglobulin replacement therapy. *Lancet* 1992; 339: 558-559.
92. Grillo JA, Gorson KC, Ropper AH, Lewis J, Weinstein R. Rapid infusion of intravenous immune globulin in patients with neuromuscular diseases. *Neurology* 2001; 57: 1699-1701.
93. Lisak RP. Arthritis associated with circulating immune complexes following administration of intravenous immunoglobulin therapy in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1996; 135: 85-88.
94. Stangel M, Kiefer R, Pette M, Smolka MN, Marx P, Gold R. Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders- a prospective study. *J Neurol*. 2003 Jul; 250: 818-821.
95. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin therapy for neurological diseases. *Ann Intern Med* 1997; 126: 721-730.
96. Harkness KA, Goulding P. Central retinal vein occlusion complicating treatment with intravenous immunoglobulin. *Eye* 2000; 14: 662-663.
97. Silbert PL, Knezevic WV, Bridge DT. Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy for polyneuritis cranialis. *Neurology* 1992; 42: 257-258.
98. Harkness K, Howell SJ, Davies-Jones GA. Encephalopathy associated with intravenous immunoglobulin treatment for Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 586. Letter.
99. Voltz R, Rosen FV, Yousry T, Beck J, Hohlfeld R. Reversible encephalopathy with cerebral vasospasm in a Guillain-Barré syndrome patient treated with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1996; 46: 250-251.

Posología y regímenes de administración de la IgEV:

100. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50: 195-201.
101. Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J. Neurol*. 2002; 249: 1370-1377.
102. Bain P.G., Motomura M., Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; 47: 678-683.
103. Gomperts E.D., Darr F..Rapid infusion of intravenous immunoglobulin in patients with neuromuscular diseases. *Neurology* 2002; 58 (9): 1444.