

UTILIDAD CLÍNICA DE LA IgIV EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES E INFLAMATORIAS

Dr. Agustín Samaniego*, Dr. Alejandro Afani**.

Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile Chile.

ABSTRACT:

The article attempt to make a review of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune and inflammatory diseases, has been determined previously, general concepts and possible mechanisms of action.

RESUMEN:

Las inmunoglobulinas (Igs) son un grupo de glicoproteínas que se hallan presentes en el plasma y líquidos intersticiales, constituyen los anticuerpos (Acs) que el organismo elabora ante la entrada de un antígeno (Ag) y que tienen la capacidad de unirse específicamente al mismo. Son producidas y secretadas en gran cantidad por las células plásmáticas resultantes de la activación y diferenciación de los linfocitos B, pudiendo encontrarse en forma soluble o unida a la membrana de los linfocitos B, constituyendo el receptor de la célula B específica para el antígeno (BCR).

Las Igs en el hombre son de cinco clases diferentes: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. En la figura 1 se observa la estructura básica que posee una molécula de Ac. Está constituida por cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas livianas (L). Ambas cadenas, tanto pesadas como livianas son idénticas, se hallan unidas por puentes disulfuro, y se dividen en dos regiones: una llamada «variable» (VL) y otra la región «constante» (CL).

Las cadenas livianas, menores o ligeras pueden ser de dos tipos: Kappa y Lambda, comunes a todas las Igs. En el humano el 65% de los Acs poseen Kappa y el 35% Lambda. Las cadenas pesadas son esencialmente de cinco tipos diferentes, y definen la clase o isotipo del ac: ν (IgM), δ (IgD); γ (IgG), ϵ (IgE) y α (IgA).

El sitio de combinación del Ac con el Ag está determinado en forma conjunta por la estructura espacial de las regiones de las cadenas livianas y pesadas. Por lo tanto, una molécula de Ac, como la mostrada en la figura 1, posee dos sitios de unión, es decir es bivalente. La digestión enzimática de los Acs por papaína genera dos fragmentos llamados Fab (cada uno con su sitio de combinación) y un fragmento llamado Fc, asimismo la digestión por la pepsina permite generar un fragmento llamado F(ab)₂ y el Fc. La variabilidad en las regiones V, no es uniforme, sino que existen sectores de hipervariabilidad, que determinan la complementariedad con la superficie tridimensional del Ag. Estos sitios se denominan

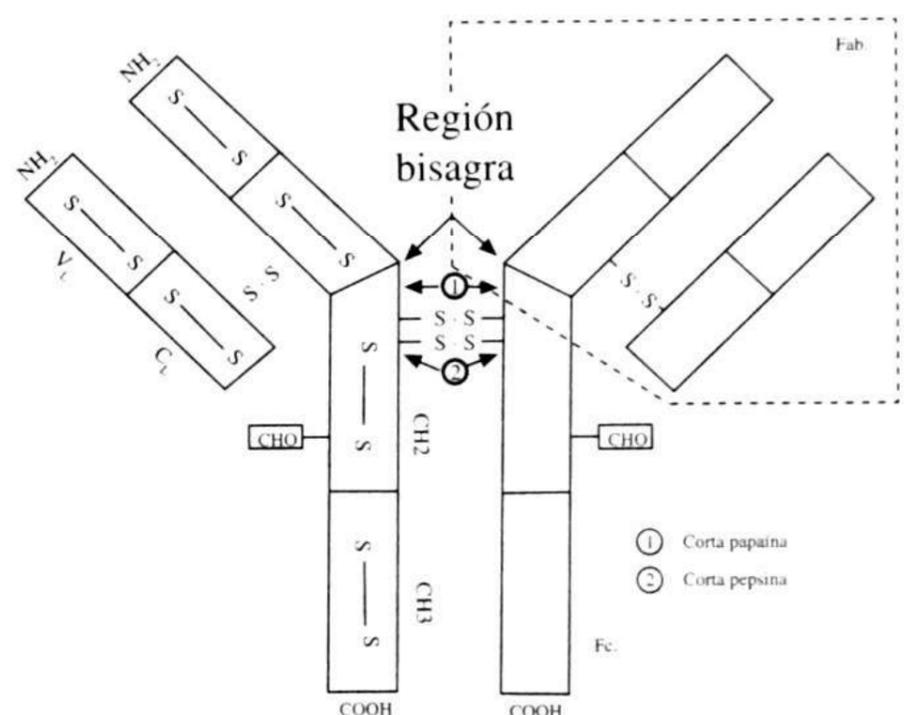


Fig. 1: Estructura básica de una molécula de anticuerpo.

* Becado de Inmunoalergia. Instituto de Alergia e Inmunología. Sanatorio Británico. Rosario, Argentina.

** Unidad Inmunología. Dpto. de Medicina. Hospital Clínico U. de Chile.

Tabla 1: **Propiedades y funciones efectoras de las distintas clases y subclases de anticuerpos.**

	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgD	IgA1	IgA2	IgE
PM(kD)	970	146	146	170	146	184	160	160	188
PM cadena H	65	51	51	60	51	70	56	52	72.5
Conc. sérica (mg/ml)	0.5-2	8-10	2-4	0.8-1.2	0.4-0.6	0.03	1.5-3	0.5	5x10 ⁻⁵
Dominios de cadena H	5	4	4	4	4	3	4	4	5
Activa C	+++	++	+	+++	-	-	-	-	-
Fijación a monocitos	-	+	-	+	-	-	-	-	+
Fijación a PMN	-	+	-	+	+	-	+	+	+
Fijación a mastocitos	-	-	-	-	?	-	-	-	+++
Atraviesa placenta	-	+	+	+	+	-	-	-	-

idiotipo, que comportan como verdaderos Acs, contra los cuales se pueden producir Acs anti-idiotípicos, (éste sería un mecanismo de regulación inmune normal).

La función primaria de los Acs es la de unirse al Ag, en algunos casos esta unión tiene consecuencias directas, como por ejemplo, neutralización de toxinas bacteriana o inhibición de la penetración del virus en las células. Sin embargo, la interacción del Ag con el Ac no siempre tienen expresión biológica, a menos que intervengan funciones «efectoras» secundarias.

La porción Fc de las Igs es la que define sus propiedades efectoras, como activación del sistema complemento, capacidad de actuar como opsoninas para fagocitos mononucleares y neutrófilos, transferencia placentaria, etc. La tabla N°1 muestra las propiedades de las diferentes clases de Igs.

Los preparados Ig o gamaglobulina humana homóloga estandar, obtenida de dadores voluntarios sanos, estuvieron disponibles para el uso general, durante la década del «50», siendo sus primeras indicaciones como terapia de reemplazo en pacientes con diferencia de Acs (Ej: Agamaglobulinemia congénita). Luego de que en 1981 los preparados para uso endovenoso, se tornaran disponibles comercialmente en los EEUU, se ingresó a la era moderna de la terapia con Ig, extendiendo sus aplicaciones terapéuticas a otras afecciones.

El interés inicial en las propiedades inmunomoduladoras de la Ig, se desarrolló como consecuencia de informes, durante la década del «60», que señalaban un aumento significativo del número de plaquetas en pacientes con agamaglobulinemia congénita y trombocitopenia severa que habían recibido Ig como terapia sustitutiva.

Posteriormente varios estudios demostraron la eficacia de este tratamiento en la Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) Infantil, llevando estas observaciones a aplicarla en otras enfermedades autoinmunes, introduciéndose paulatinamente en el espectro terapéutico de éstas.

El presente artículo hace una revisión del estado actual de la terapia con gamaglobulina indicada en enfermedades de etiología autoinmune y/o con componente inflamatorio, determinando previamente, conceptos generales y posibles mecanismos de acción.

I. Consideraciones generales:

Los preparados de Igs para su uso en humanos son producidos a partir de un pool de plasma de 1.000 a 10.000 donantes, conteniendo predominantemente IgG monomérica (con limitada cantidad de dímeros), con escasa o nula cantidad de IgA e IgM. Deben proveer de moléculas intactas, funcionalmente activas con amplio espectro de Acs, y una vida media de 4 semanas aproximadamente.

A. Vías de administración: La Ig puede ser administrada por vía intramuscular o por vía endovenosa. La primera, actualmente en desuso, presenta serias limitaciones:

- Intolerancia local.
- Absorción incompleta (25-50%).
- Imposibilidad de alcanzar dosis terapéuticas.
- Mayor incidencia de efectos adversos sistémicos.
- Degradación proteolítica en el sitio de inyección.

La vía endovenosa presenta como inconvenientes su elevado costo y necesidad de administración hospitalaria, siendo ésta la vía de elección actual para la aplicación de esta alternativa terapéutica.

B. Reacciones adversas: La prevalencia de los efectos colaterales de la terapia con IgIV es relativamente baja (menos del 5% de las infusiones). En general, pueden ser evitadas con el ajuste de la velocidad de infusión y/o con el pre-tratamiento con AINE, antihistamínicos e hidrocortisona, siendo clasificados de la siguiente manera:

a. Reacciones anafilactoides: Estos efectos son producidos por activación del sistema complemento por agregados de Igs. Son de presentación rara con preparados endovenosos.

b. Reacciones por actividad proinflamatoria y/o vasodilatadora: Son las de más frecuente aparición, produciendo una sintomatología estereotipada, que incluye:

- Fiebre con escalofríos
- Cefaleas
- Mialgias
- Disnea
- Dolor abdominal
- Taquicardia
- Elevación mínima de la tensión arterial
- Hipotensión

c. Reacciones anafilácticas: Se presentan por sensibilización contra la IgA en pacientes con deficiencia de éste Ac. Pueden ser mediadas por IgG (que en general no causa síntomas) y por IgE, produciendo desde urticaria leve, hasta shock.

d. Transmisión de enfermedades: Actualmente todos los preparados de Ig están libres del virus de la hepatitis B, pero Acs anti-VHB pueden estar presentes. Varios casos de hepatitis C han sido reportados, luego del uso de algunos preparados de IgIV, nuevos tratamientos detergentes, evitarían posibles transmisiones de este virus.

No existen casos documentados de transmisión del VIH por la infusión de gamaglobulina IV, el cual es efectivamente excluido por procedimientos de fraccionamiento modernos.

II. Usos terapéuticos de la IgIV

Las indicaciones actuales de la terapia con gamaglobulina pueden ser divididas en tres grandes grupos:

A. Terapia de reemplazo: En inmunodeficiencias primarias, principalmente de Acs (Ej: Agamaglobulinemia de Brutton) y en inmunodeficiencias secundarias, como el VIH/SIDA pediátrico, leucemia linfocítica crónica y Mieloma múltiple asociado a hipogamaglobulinemia, infecciones recurrentes luego del trasplante de médula ósea, etc..

B. Prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas: La IgIV ha sido utilizada con éxito en la profilaxis y el tratamiento de ciertas enfermedades producidas por virus, acortando su periodo de estado, ejemplos de ellas son el Sarampión, Poliomieltis, Hepatitis A, Virus Sincicial Respiratorio, etc.

En infecciones bacterianas graves por estreptococo del grupo B, neumococo, pseudomonas en pacientes inmunodeprimidos, la IgIV se ha convertido en una opción terapéutica válida.

C. Inmunomodulación en enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias: En la tabla N°.2, se observan las afecciones en las cuales la terapia con IgIV ha demostrado algún tipo de beneficio clínico.

Indicaciones definitivas:

Púrpura trombocitopénica Idiopática.
 Púrpura post- transfusión.
 Enfermedad de Kawasaki.
 Síndrome de Guillain Barré
 Uveítis Autoinmune.

Indicaciones probables:

Neutropenias autoinmunes.
 Anemia hemolítica autoinmune.
 Eritroblastopenia autoinmune.
 Enfermedad autoinmune anti-factor VIII.
 Dermatomiositis corticoide- resistente.
 Polimiositis.
 Abortos recurrentes
 Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica.

Indicaciones posibles:

Trombocitopenias inmunes adquiridas.
 Enfermedad de von Willebrand autoinmune.
 Vasculitis sistémica ANCA- Positivo.
 Lupus Eritematoso Sistémico.
 Artritis Reumatoidea.
 Artritis Reumatoidea juvenil.
 Síndrome Antifosfolípido.
 Síndrome de Sjögren.
 Síndrome de Fatiga Crónica.
 Miastenia Gravis.
 Esclerosis Múltiple.
 Diabetes Mellitus insulino-dependiente.
 Oftalmopatía tiroidea.
 Enfermedad injerto-versus-huésped.
 Asma severa esteroide-dependiente.
 Colitis Ulcerosa.
 Enfermedad de Crohn.

Tabla 2: Enfermedades auto inmunes e inflamatorias sistémicas en la cual la IgIV ha demostrado algún tipo de beneficio clínico.

III. Mecanismos de acción de la IgIV

Los mecanismos de acción propuestos, por los cuales actúa en este grupo de enfermedades, pueden ser divididos de acuerdo a la porción de la molécula de Ig que actúa, en Fc o F(ab)₂ dependiente. Esta clasificación es arbitraria, por el hecho de que en general se necesita de la molécula entera.

Una mejor manera de clasificación, es de acuerdo a la temporalidad de los efectos, en precoces, que ocurren

horas o días después de la infusión y a largo plazo, iniciados semanas después, persistiendo luego de la desaparición de la Ig circulante.

Los efectos precoces descritos, son los siguientes:

a. **Bloqueo funcional de los receptores Fc:** La Ig produce un bloqueo de los receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas, presentan los macrófagos del Sistema Reticuloendotelial, y de esta manera evitarían la unión y posterior fagocitosis de plaquetas u otras células sanguíneas, sensibilizadas con Acs en su membrana.

Este mecanismo es el responsable de la brusca disminución de la destrucción de plaquetas en pacientes con PTI luego de la infusión de IgIV.

b. **Neutralización de anticuerpos circulantes:** Todos los Acs por su región variable o isotipo son verdaderos Acs, contra los cuales se produce una respuesta de tipo humoral (mediada por Acs).

La IgIV por una actividad antiidiotípica, actuaría sobre anticuerpos en enfermedades autoinmunes mediadas por ellos, neutralizando su actividad funcional e inhibiendo la unión a su respectivo autoantígeno.

c. **Neutralización de superantígenos y toxinas:** Por medio de este mecanismo actuaría en enfermedades que podrían involucrar en su etiopatogenia a superantígenos como la Enfermedad de Kawasaki, Psoriasis, Artritis Reumatoidea, Dermatitis Atópica, y a toxinas como en el Shock Tóxico.

d. **Regulación de la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias:** diversos estudios "in vitro" e "in vivo" demostraron aumento de la producción de interleuquina- 1^{ra} (antagonista natural de la interleuquina 1), interleuquina - 8 (IL - 8) e interleuquina - 6 (IL6) luego de la infusión de IgIV. Por otro lado se ha señalado la presencia de anticuerpos naturales contra la IL-1 alfa, factor de necrosis tumoral alfa, IL-6 que inhibirían efectos mediados por las citoquinas, cuando éstas se producen en exceso en enfermedades inflamatorias sistémicas.

e. Atenuación del daño mediado por el complemento: En modelos animales, estudios «in vitro» e «in vivo», se observó que la IgIV se une a C3b y C4b, moléculas cruciales en la activación del sistema complemento, disminuyendo así la formación del Complejo de Ataque de Membrana C5-C9, responsable de la lesión endotelial que ocurre por ejemplo, en la Dermatomiositis.

f. Modificación de las características físico-químicas de los complejos inmunes circulantes: La introducción de IgG en una biopsia renal con Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, disminuye la Ig depositada en el glomérulo.

Los efectos a largo plazo, menos estudiados, estarían mediados por un complejo set de interacciones de la región variable de la Ig con moléculas de membrana y solubles del sistema inmune.

La inmunomodulación, luego de varias semanas de iniciada la terapia se ejercería estimulando o inhibiendo determinado clon de células B Y T y/o seleccionando el repertorio funcional de los linfocitos, a través de cambios en el perfil de citoquinas.

IV. Aplicaciones actuales de la IgIV

En este apartado serán analizadas algunas de las afecciones en las cuales esta terapia tiene indicación definitiva y posible.

A. Púrpura Trombocitopénica Idiopática: Esta afección se caracteriza por trombocitopenia y megacariocitosis en médula ósea, donde fueron descartadas otras causas de disminución de las plaquetas. Existen Acs contra las glicoproteínas IIB/IIA y IB/IX, presentes en las plaquetas. Según su evolución, puede ser aguda, en general autolimitada y de mayor incidencia, o crónica, cuando persiste más de 6 meses, 80% en adultos.

a. P.T.I. aguda: Los primeros reportes que observaron la eficacia del tratamiento con IgIV en este cuadro, fueron estudios de tipo no controlados, en general con dosis de 0,4 grs./Kg./dosis, suministrados en 5 días consecutivos. Resultados similares se encontraron posteriormente con dosis simple de 1 gr. por Kg. de peso.

Los trabajos que demostraron utilidad clínica definida fueron aquellos que incluyeron buen número de pacientes, controlados con placebo y comparativos con otras terapéuticas. Podemos citar un estudio realizado por Blanchette y cols. que encontraron un incremento rápido del número de plaquetas (72 hs. después), en niños con PTI aguda tratados con IgIV en un porcentaje mayor que los tratados con otras opciones (ver tabla N° 3).

Actualmente la IgIV es tratamiento de primera línea en accesos agudos de PTI en niños y adultos asociados con glucocorticoides y transfusión plaquetaria en terapia de emergencia (Ej: Hemorragia intracraneana) y terapia urgente (Ej: sangrado severo, precirugía).

Tabla N° 3

Grupo randomizado.	n=	Total	%
* Sin tratamiento	9	16	56
* Prednisona v.o.	45	57	79
* IgIV 1 g. /kg./día (2 días).	50	53	94
* IgIV 0,8 g. / kg. / día (1 día)	34	35	97

Tabla N°3: Incremento rápido del recuento de plaquetas en niños sometidos a diversos tratamientos.

b. P.T.I. crónica: La influencia de la IgIV en la PTI de curso crónico permanece aún poco clara. Varios estudios multicéntricos encontraron respuestas a largo tiempo parciales (de 39 a 52%) con repetidos tratamientos con IgIV en niños y adultos (ver tabla N° 4).

Es importante aclarar que no existe un estudio controlado que demuestre que el tratamiento repetido

Tabla N° 4

Estudio	Total	Mejoría a largo plazo		
		n=	%	
Niños:	* Imholz. y cols.	42	22	52
	* Bussel y cols.	12	5	42
Adultos:	* Bussel y cols.	40	16	40
	* Godeau y cols.	18	18	39

Tabla N°4: Estudios que demuestran mejoría en el recuento plaquetario a largo plazo con el tratamiento con IgIV.

con IgIV pueda alterar el curso natural de la PTI crónica, siendo su utilidad clínica actual, sólo como coayuvante de las otras terapéuticas, intentando disminuir el uso de corticoides y quimioterápicos y postergar la eventual indicación de esplenectomía.

B. Anemia Hemolítica Autoinmune: Este cuadro se caracteriza por la presencia de Acs del tipo IgG, dirigidos contra los antígenos Rh de los glóbulos rojos.

La gamaglobulina IV ha demostrado mayor eficacia en la forma idiopática de la enfermedad, que en las asociadas a otras afecciones, utilizando en general dosis altas (hasta 5 grs./Kg./dosis), obteniéndose menor respuesta terapéutica que en otras citopenias autoinmunes.

En esta enfermedad, la terapia debe ser indicada siempre en combinación con los otros tratamientos (corticoides, inmunosupresores, etc.).

C. Neutropenia autoinmune: Este tipo de neutropenia se presenta con mayor frecuencia en el primer año de vida. Aquí la IgIV actuaría neutralizando (por actividad antiidiotípica) los anticuerpos contra los Acs presentes en los neutrófilos: NA1, NA2 Y ND1.

La indicación precisa en esta citopenia, es solamente en aquellos pacientes que presentan infecciones graves y recurrentes, resistentes a la antibioticoterapia.

D. Coagulopatía Autoinmune: Esta coagulopatía se presenta en pacientes con otras enfermedades autoinmunes, en general mujeres embarazadas o en posparto. Se han encontrado anticuerpos contra el factor antihemofílico (f. VIII) y a veces contra el factor IX.

Tabla N° 5

Tratamiento	n=	% de Mejoría	Tiempo promedio de mejoría
* Recambio plasmático	73	34	41 días
* IgIV.	74	53	27 días

Tabla N°5: Porcentaje de tiempo de mejoría en Síndrome de Guillain-Barré refractario al tratamiento convencional, luego de la terapia con IgIV y recambio plasmático.

La IgIV evidenció beneficio terapéutico en esta enfermedad, el cual se asoció a la disminución de los niveles de autoanticuerpos séricos, probablemente por una actividad antiidiotípica.

En pacientes hemofílicos que reciben factor VII como tratamiento sustitutivo, y que desarrollan Acs contra este factor (8-20% de los casos), la combinación de Ciclofosfamida, factor VIII e IgIV ha tenido buena respuesta. Sin embargo, esta mejoría no coincide con una disminución del título de Acs, en teoría, por no poseer acción antiidiotípica contra los aloanticuerpos.

E. Síndrome de Guillain Barré: Polineuritis desmielinizante aguda, en la cual se han detectado autoanticuerpos contra los glicolípidos de la mielina, especialmente gangliósidos GM1, LM1 y glicolípidos neutrales. El 80% de los pacientes se recuperan sólo con tratamiento de soporte, algunos necesitan de plasmaféresis y/o inmunosupresores.

Existen divergencias con respecto del uso de la IgIV en esta patología, ya que algunos autores observaron mayor número de recidivas que con otras terapias. Van DerMeche coordinó un estudio multicentrico, que incluyó 383 pacientes, no observó diferencias significativas entre la eficacia de el recambio plasmático, IgIV o tratamiento combinado. Los efectos adversos fueron infrecuentes y no predominaron en ningún grupo.

F. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica: Es la forma crónica del Síndrome de Guillain Barré, asociado en general a mal pronóstico, con mayor compromiso sensitivo y debilidad progresiva más prominente.

Se ha comunicado que la eficacia del tratamiento con IgIV fue de menor porcentaje con respecto a la presentación aguda, observándose mejor respuesta cuanto la evolución era menor de un año, la velocidad de conducción nerviosa menor del 80% del valor normal y la enfermedad tenía un curso progresivo (no estable).

G. Poliomyositis y Dermatomyositis: Dalakas y cols. en un trabajo a doble ciego, controlado con placebo, realizado en 1993, confirmó datos anteriores que señalaban la utilidad de la IgIV en estas miopatías inflamatorias cuando eran resistentes al tratamiento convencional realizado con glucocorticoides e inmunosupresores. El grupo tratado con gamaglobulina obtuvo incremento de su fuerza muscular, mejoría del score de síntomas neuromusculares y resolución del depósito capilar del Complemento (confirmado con biopsia muscular), mientras que en el grupo que recibió placebo no se encontró resultados positivos en ninguno de los tres parámetros, durante 90 días del estudio.

Actualmente se acepta y recomienda la terapia con IgIV para las Polidermatomyositis resistentes al tratamiento, pudiendo convertirse en primera línea terapéutica, para lo cual se necesita de estudios que evalúen eficacia a largo plazo.

H. Enfermedad de Kawasaki: Es una enfermedad de etiología desconocida que afecta a niños, generalmente autolimitada, pero que sin tratamiento lleva a anomalías coronarias en un 25% de los casos.

La IgIV en el tratamiento de esta patología tiene un rol preponderante, debido a la gran cantidad de estudios que señalaron beneficio clínico, por ejemplo, un estudio que involucró 142 pacientes, encontró que la combinación de IgIV, a dosis de 400 mg./Kg./ dosis en 4 días consecutivos, y Acido Acetil Salicílico (AAS) 80-100 mg./Kg./día, disminuyó a un 4% las complicaciones coronarias a las 7 semanas de tratamiento, comparada con un 18% de los que recibieron AAS solo ($p=0,005$).

Recientemente se observó mejor respuesta con dosis única de IgIV a dosis altas (2 grs./Kg./dosis), siempre asociado a AAS (a las mismas dosis), tratando de iniciar el tratamiento dentro de los primeros 14 días de evolución de la enfermedad.

Es importante aclarar que para definir claramente el rol del tratamiento con IgIV en la mayoría de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias, se necesita aún, de mayor cantidad de estudios multicéntricos, que incluyan gran cantidad de pacientes, y que principalmente realicen un seguimiento a largo plazo de los sujetos sometidos a infusiones repetidas de esta terapia.

Así mismo, creemos que la mejor comprensión de los mecanismos de inducción de tolerancia inmunológica y de la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes, conducirán indudablemente a mejorar la terapia con preparados de IgIV, o quizás, con formas más específicas del producto, tendientes a actuar sobre el sector del sistema inmune que se encuentra alterado.

REFERENCIAS

- 1- Fainbom, L.; Satz, L. «Anticuerpos» cap.%. *Introducción a la inmunología humana*. 3era. Edición. 1995. 61-76.
- 2- Roitt, Y; Brostoff, J; Male, D.. «Moléculas que reconocen el antígeno». cap. 4. *Inmunología*. 3ª. Edición. 1993.4 (1-9).
- 3- Abbas, A.K.; Litchman A.; Pober, J.. «Antibodies and antigens» chapter Three. *Cellular and Molecular Immunology*. Second Edition. 1994; 33-64.
- 4- Rich, R; Fleisher, T; Schwartz B.; Strober W.. «Intravenous Immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases» cap. 122. *Clinical Immunology: principles and practice*. 1996; 1891-903.
- 5- Kazatchine M.A.; Morell A. (Editors). *Intravenous Immunoglobulin Research and Therapy*. Parthenon Publishing. Fourth International Symposium in Intravenous Immunoglobulin Therapy held in Interlaken. June 1996.
- 6- Barandum, S.; Srinivas Kaveri, D.; Kazatchine, M.D. «Immune modulating effects of Intravenous use». *Vox.Sang* 1986; 51-157.
- 7- Mouthon, S.; Ishker H. «Development of immunoglobulin (IV Ig) in autoimmune Diseases». *Transfusion Science*, 1994; 15: 393-408.
- 8- Ballou, M.D. «Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin therapy» *Pediatrics Infect. Dis.J.* 1994; 13, 806- 11.
- 9- NIH. *Intravenous immune globulin: prevention and treatment of disease*. NHI Consensus Development Conference. Consensus Statment:1990. 21-23.
- 10- Good, R.A.; Lorenz, E.. «Historic aspects of intravenous immunoglobulin therapy». *Cancer*. 1991.68:1415.
- 11- Schiff, R.I «Intravenous gamaglobulin: pharmacology, clinical use and mechanism of action» *Pediatric Allergy and Immunology*:1994; 5: 127- 156.
- 12- Blanchette, V.S; y cols. «A prospective, randomized trial of high dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute thrombocytopenic purpura» *J. Pediatrics*. 1993; 123: 989-95.
- 13- VanDer Meche, F.; Schmictz, P. and the Dutch Guillain Barré Study Group». *A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain Barré Syndrome»*. *N. Eng. J. Med.* 1992; 326: 1123-9.
- 14- Dalakas y cols. «A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for Dermatomyositis». *N.Eng. J.Med.* 1993; 329: 1993-2000
- 15- Newburger, J.W.; Takashashi, M.; Burns, J.C.» *The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin»* *N.Eng.J.Med.* 1986; 315: 341.
- 16- *The plasma Exchange/ Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group»*. *Comparison of plasma exchange, intravenous immunoglobulin and plasma exchange followed by intravenous immunology in the treatment of Guillain-Barré syndrome»*. *Ann.Neurol.* 1995; 38: 972.