

Empleo de Gamma Globulina en citopenias inmunes. Análisis en diversas indicaciones con distinto grado de eficacia

Use of Immunoglobulin therapy for immune cytopenias

Jorge David Korin

Consultorios Hematológicos.

Consultor de Hematología del Sanatorio de los Arcos. Buenos Aires.

jkorin2009@hotmail.com

Fecha de recepción: 27/08/2014

Fecha de aprobación: 15/09/2014



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA

Número Extraordinario: 53-56

Octubre 2014

Palabras claves: inmunoglobulinas
citopenias inmunes
respuesta inmune

Keywords: immunoglobulins
immune cytopenias
immune response

Introducción

El consumo mundial de Gamma Globulina ha aumentado marcadamente en los últimos 30 años (de 300 kg anuales en 1980 a 100.000 kg anuales en 2010). La IgG se administra a pacientes con deficiencias (terapia de reemplazo) por vía IV (y en los últimos años en forma creciente por vía SC) y/o para inducir inmunomodulación. En este último grupo, hay indicaciones on-label y muchas más off-label. 70% del empleo de IgG IV es off-label. 20% de las indicaciones son por trastornos hematológicos. Los costos del tratamiento son considerables como para administrarlo sin una adecuada evaluación de beneficio respecto de otras indicaciones para enfermedades hematológicas de baja frecuencia. En Canadá el

uso de IgG IV representa el componente individual más importante del presupuesto en proteínas plasmáticas del Servicio Canadiense de Sangre. En Argentina una infusión de 2 gr/kg en un adulto cuesta unos 250.000 \$ sin considerar gastos de internación y honorarios. La revisión siguiente se basa en las recomendaciones de expertos y de comités sanitarios de Canadá, Bélgica y Australia, citados en las referencias bibliográficas sugeridas.

Reseña histórica

El uso sustitutivo de Gamma Globulina parte de la primera descripción de OC Bruton de agamma-glo-

bulinemia ligada al sexo en 1952, donde un niño con sepsis neumocócica recurrente y agammaglobulinemia (a posteriori vinculada con una mutación en el gen de la BTK que participa en la trasducción de la señal del receptor del linfocito B), resuelve en forma persistente su tendencia a infección con profilaxis mensual con Gamma Globulina. La aplicación de Gamma Globulina como inmunomoduladora parte del hallazgo serendípico de PA Imbach en 1980 de que un niño hipogammaglobulinémico y trombocitopénico mejora sostenidamente la plaquetopenia empleando Gamma Globulina IV. Este hallazgo se extiende rápidamente al uso del hemoderivado en pacientes con trombocitopenia inmune no hipogammaglobulinémicos.

Gamma-Globulina IV como inmunomoduladora

El mecanismo de acción inmunomoduladora no ha sido establecido con precisión y depende al parecer tanto de efectos mediados por la fracción Fab como por la fracción Fc (Tabla 1)

Uso terapéutico de Gamma Globulina en Hematología

La FDA reconoce como indicaciones aprobadas de Gamma Globulina en Hematología como uso sustitutivo en trastornos de deficiencia inmune primaria y secundaria, la prevención de infecciones bacterianas en leucemia linfática crónica, la prevención de neumonitis y GVHD post-trasplante de MO y como uso inmunomodulador en la prevención de hemorragia en trombocitopenia inmune.

En un conjunto diverso de patologías hematológicas en general de muy baja prevalencia se ha demostrado potencial efecto beneficioso para Gamma Globulina. En la **Tabla 2** se resumen las conclusiones sobre efectividad siguiendo las recomendaciones de expertos antes mencionadas.

En trombocitopenia inmune, el advenimiento de nuevas terapias como el rituximab y los análogos del receptor de trombopoietina acotan las indicaciones de Gamma Globulina en el paciente adulto. En otras indicaciones de más difícil soporte bibliográfico esta revisión puede aportar en la habitual discusión con los auditores u organismos reguladores al emplear una medicación de alto costo

Tabla 1: Mecanismos de acción de la Gamma-Globulina IV

Mecanismos potenciales de acción de la IgG IV	Mediados por Fab	Mediados por Fc
Neutralización de auto-anticuerpos (anti-idiotipos) y unión a las regiones variables de receptores en linfocitos B y T	X	
Unión a antígenos MHC clase I	X	
Inhibición de células dendríticas	X	
Neutralización de citoquinas pro-inflamatorias Inducción de citoquinas anti-inflamatorias	X	
Bloqueo de CD 95 (interferencia en la interacción FAS-FAS ligando)	X	
Inhibición por unión a receptor Fc gamma RIIb Efecto de sialización de Fc		X
Aumento de clearance de auto-anticuerpos patogénicos por saturación del receptor Fc Rn con IgG IV normal		X
Inmunomodulación vía IgG4		X

Tabla 2: Recomendaciones sobre uso de Gamma Globulina IV en patologías hematológicas

Patología	n casos evaluados	% respuesta con GG IV	Recomendaciones
Anemia hemolítica auto-inmune por ac. calientes	37	40%	No se recomienda, excepto situación que amenace la vida. Inferior a corticoides, inmunosupresión o esplenectomía.
Aplasia pura eritroblástica	38	75% con parvovirus B 38% en otras causas	Sólo en segunda línea ante fallo de corticoides, ciclofosfamida o ciclosporina. En primera línea en la aplasia por parvovirus B.
Neutropenia auto-inmune	52	66% en niños	Sólo ante fallo de GCSF más antibióticos.
Trombocitopenia neonatal alloinmune	255	2/3 con o sin corticoides	En primera línea en 2º embarazo desde semana 20: 1g/kg/semana y en primer embarazo si hay historia familiar y detección de alloanticuerpos o HPA-1 diferentes entre padre y madre.
Enfermedad hemolítica neonatal	189	Con fototerapia	Se recomienda y puede repetirse a las 12 hs en presencia de ictericia creciente bajo fototerapia intensiva para evitar exsanguíneo-transfusión.
Trombocitopenia inmune en niños	12 estudios	90%	Nivel Ib: opción de primera línea con plaquetas < 20.000/ul. Dosis 0.8-1 g/kg y 2a dosis a las 48 hs si no hubo respuesta. En sangrado que amenaza la vida, junto con transfusión plaquetaria y metilprednisolona en bolo IV. Opcional en TI crónica.
Trombocitopenia inmune en adultos	6 estudios	90%	Nivel Ib: opción de primera línea con plaquetas < 20.000/ul. Dosis 1 g/kg/día por 2 días. Igual que en pediatría en sangrado que amenaza la vida. Opción ante respuesta lenta a corticoides o en TI crónica para ahorro de esteroides.
Púrpura transfusional	19	85%	En primera línea de tratamiento.
Hemofilia adquirida	37	28 al 60%	No se recomienda en primera línea.
Enf von Willebrand adquirida	<10	No evaluable	No se recomienda en primera línea.
Pérdidas recurrentes de embarazo por SAF	388	IgG + Hep+ AAS igual a Hep+ AAS	No se recomienda.
Pérdidas recurrentes de embarazo primarias o secundarias sin SAF	168	Similar al grupo control	No se recomienda.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no poseer conflictos de interés

Bibliografía

1. Kivity S, Katz U, Daniel N, et al. Evidence for the use of Intravenous Immunoglobulins- A review of the literature. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2010) 38:201–269
2. Sewell WC, Kerr J, Behr-Gross ME, Peter HH. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. *Eur J Immunol* 2014 Jun 28. doi: 10.1002/eji.201444700
3. Monika Saedian, Inderpal Randhawa. Immunoglobulin replacement therapy: A twenty-year review and current update. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:151–166
4. Imbach P. Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases. A historical review. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13593
5. Guía Australiana sobre uso de Gamma-Globulina. <http://www.blood.gov.au/data-analysis-reporting:nba-ivig-criteria-for-use-2nd-edition>
6. Guía Belga sobre uso de Gamma-Globulina. Conseil Supérieur de la Santé www.css-hgr.be
7. Robinson P, Anderson D, Brouwers M, et al. Evidence-Based Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic and Neurologic Conditions. *Transfusion Medicine Reviews*, Vol 21, No 2, Suppl 1 (April), 2007: pp S3-S8
8. Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. *Transfusion Medicine Reviews*, Vol 21, No 2, Suppl 1 (April), 2007: pp S9-S56