

11237
Fej
98



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

**Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"**

**USOS INNOVATIVOS DE INMUNOGLO-
BULINAS EN HEMATOLOGIA CLINICA**

Tesis Profesional
para obtener el Título de
Especialista en Pediatría Médica

presenta

Dr. Rubén Daniel Lobato Tolama



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Director de tesis: Dr. Abel Bello González

1987



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

USOS INNOVATIVOS DE INMUNOGLOBULINAS EN HEMATOLOGIA CLINICA

INTRODUCCION . -

Los problemas hematológicos manifestados en ciertas situaciones como lo es la púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune y la neutropenia autoinmune, en las cuales el manejo actual a base de esteroides, esplenectomía, plasmaféresis y el uso de inmunosupresores en determinados casos, no han logrado un control satisfactorio, lo que ha -- dado a buscar nuevas opciones para el tratamiento. Es a través de la administración de inmunoglobulinas una oportunidad. Su utilidad ha sido mani-- festada en padecimientos por deficiencia humoral primaria.

Desde el concepto de anticuerpos y el uso de antitoxina heterófila - conocidas desde mediados de 1800, es a través de los trabajos de McKhann-- sobre la inmunización pasiva con globulina inmune humana el inicio de los beneficios que esta ofrece. El desarrollo de electroforesis de proteínas-- por Tiselius y Kobat; las técnicas de inmunoelectroforesis e inmunodif-- sión radial, fueron elementos también importantes en el desarrollo y esta-- dos clínicos asociados a deficiencias de anticuerpos. La demostración de-- la fracción II contenido la globulina sérica inmune, fue efectiva para - la profilaxis de sarampión y hepatitis.

Barandun y cols evalúan los riesgos de la administración de gammaglo-- bulina en pacientes con deficiencia de anticuerpos así como en personas - normales, donde se muestra que el 93% de los pacientes con deficiencia de anticuerpos fueron sensibles. (1). "studios posteriores en la comparación de inmunoglobulinas administradas por vía endovenosa o intramuscular, mu-- estranque la primera vía de aplicación es el tratamiento de elección de - inmunodeficiencias asociadas a hipogammaglobulinemia. (2)

Imbach y cols en un importante estudio señalan que la administración de las inmunoglobulinas pueden aumentar el número de plaquetas en los ni-- ños con trombocitopenia aguda. (3). Posteriores estudios muestran que ni-- ños con trombocitopenia crónica y adultos con trombocitopenia idiopática-- tienen una respuesta favorable a altas dosis de inmunoglobulinas al menos del 50% de su tiempo.

En adición, con los dictámenes lógicos, las enfermedades con una si-- milar inmunopatogénesis con trombocitopenia idiopática, pueden responder-- de la misma manera; como es el caso de la neutropenia autoinmune, (4) y - la anemia hemolítica autoinmune (5), que en su manejo son igualmente efi-- caces.

También de interés en Hematología es la administración de inmunoglobulinas en la profilaxis de infección por citomegalivirus en el transplante de médula ósea allogénica. Estudio efectuado en la Universidad de California, donde se ha demostrado su efectividad. (6) (7).

En esta presentación, se hace referencia de una lactante menor que cursa con púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica (Síndrome de Evans a los quince días de edad, con pobre respuesta al manejo de esteroides. - Debido a la persistencia de valores bajos de hemoglobina y reticulocitopenia, observando solo elevación de plaquetas, hace necesaria la administración de inmunoglobulina humana como alternativa terapéutica (8).

CASO CLINICO.-

Lactante menor femenino, 45 días de edad, originaria de Poza Rica Veracruz, con antecedentes de abuela paterna con grupo sanguíneo O Rh negativo, abuelo paterno con grupo O Rh positivo; el padre y sus hermanos O positivos, pero ninguno de ellos presenta incompatibilidad a Rh.

Producto de la 111 gesta, con curso de infección en el cuarto mes de gestación. Parto y período neonatal inmediato normal, peso de 2.7 kgs.

Inicia su padecimiento a los quince días de edad con presencia de petequias en cara y tronco, equimosis, epistaxis bilateral, rectorragia en dos ocasiones y palidez acentuada, motivo por el cual fue transfundida. A su ingreso se corroboran lesiones y se refiere una hemoglobina de 8.5 gr/dl (5.2 mmol/l), hematocrito de 25% y reticulocitos de 10%, plaquetas de 16 000/mm³, la cuenta de leucocitos y diferencial normal.

En las semanas siguientes presentó aumento de su palidez, aumento del tamaño de hígado y bazo, coincidiendo con las cifras de hemoglobina. Se requieren catorce transfusiones en un período de 69 días. La prueba de antiglobulina directa fue positiva a 4°C 1/128, a 22°C 1/22 y a 37°C 1/32. Estudios que muestran una relación mixta con IgG, IgM y C3d; la especificidad del anticuerpo fue antiRh y además se pudo demostrar anticuerpo libre en el suero.

El estudio de anticuerpos antiplaquetarios por el método de fijación de superficie fueron positivos y también por la técnica de ELISA. La determinación de haptoglobulina demostró que esta proteína se encontraba ausente en el suero y que este contenía hemoglobina libre: 31.1 mg/dl contra un normal de 1-4 mg/dl. El resto de exámenes normales, incluyendo biopsia de piel, pruebas de función hepática y renal, anticuerpos contra toxoplasma y rubéola, VDRL, células LE, tiempo de protombina y tromboplastina así como de rayos X.

La evolución de las cifras de hemoglobina y reticulocitos se mantienen a cifras basales y la cuenta de plaquetas se incrementa al iniciar prednisona a 2 mg/kg/día a partir del 54 día de hospitalización, continuando presentando crisis hemolíticas. A los 106 días se administra gammaglobulina a dosis de 400 mg/kg/dosis durante cinco días; y a partir de entonces se han mantenido estables los niveles de hemoglobina, reticulocitos y de plaquetas. Al momento actual en control por el servicio de Hematología de Hospital Infantil de México, con un buen estado de salud.

Es partir del trabajo original de Imbach (9) (10) en el que se muestra el papel de las inmunoglobulinas administradas por vía parenteral --- para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática y lo referido por Barandun (14) del incremento importante en la cuenta de plaquetas posterior a la administración de inmunoglobulinas en un paciente con agamaglobulinemia con sangrado trombocitopénico, el número importante de publicaciones y referencias al manejo de trombocitopenia mediadas por inmunidad donde se incluye a la anemia hemolítica autoinmune y a la neutropenia autoinmune.

La púrpura trombocitopénica idiopática es generalmente una enfermedad de curso benigno y autolimitado. Aproximadamente en 80% de los pacientes existe el antecedente de una infección viral como rubeola, varicela, faringitis dos a tres semanas previas a las manifestaciones hemorrágicas. La circulación de complejos autoinmunes antígeno-anticuerpo presuntamente atacan la superficie de las plaquetas. Estas dañadas son removibles de la circulación por el sistema de fagocitos del sistema reticuloendotelial. Aunque la trombocitopenia y el sangrado pueden ser severos, este fenómeno es autolimitado y la cuenta de plaquetas vuelve a niveles normales en pocos días o meses, en un promedio de tres a tres y media semanas. (11)(12) (13)

Los adultos con púrpura trombocitopénica cursan con mayor frecuencia con la forma autoinmune, y en aproximadamente el 10% de los niños muestran la variedad crónica autoinmune, aunque en esta forma no es posible determinar el inicio, sin en particular pueda mostrar la forma aguda auto limitada (postinfección). Ciertos factores son sugestivos de una u otra forma: una historia de una infección viral previa a las manifestaciones sanguíneas dos o tres semanas antes y 2do. una edad menor a 10 años, en contraste con la forma crónica que incluye la no historia de infección viral, edad mayor a los 10 años y una historia familiar con enfermedades autoinmunes, además de la presencia de un valor subnormal de IgA en suero.

En la púrpura trombocitopénica crónica, las plaquetas son rápidamente lesionadas por la presencia de anticuerpos antiplaquetarios (20). Wood y cols (21) han demostrado la presencia de anticuerpos antiglicoproteínas IIb/IIIa en el suero de algunos pacientes. Son rápidamente removidos de la circulación en su paso a través del bazo, siendo este la parte del sistema reticuloendotelial con mayor sensibilidad a los anticuerpos antiplaquetarios e incrementa la fagocitosis de plaquetas. Si la trombocitopenia es severa y es acompañada de sangrado, la esplenectomía es genera

mente la esplenectomía es generalmente considerada como el tratamiento de elección. Aunque solamente el 65 - 75% de los pacientes tiene una respuesta óptima, existen alternativas como es el uso del danazol y de agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida y vincristina, señalando que estos agentes terapéuticos no son libres de riesgo y ellos no podrán ser utilizados en niños con púrpura trombocitopénica excepto en los casos más severos en que el sangrado espontáneo continúa presente con un riesgo significativo. (22).

Es en un estudio preliminar de 16 pacientes pediátricos en el cual se muestran los beneficios de la administración de las inmunoglobulinas. Trece pacientes cursan con púrpura trombocitopénica idiopática, dos con neutropenia y otro con anemia hemolítica autoinmune. Quince de los pacientes muestran una respuesta favorable al manejo de la gammaglobulina.

De los trece pacientes con púrpura trombocitopénica, siete cursan con la forma aguda, los cuales tiene una excelente respuesta al tratamiento, en tres de ellos, incluyendo uno con agammaglobulinemia ligada a X, la cuenta de plaquetas fue mantenida en valores normales posterior a la administración de gammaglobulina. Dos pacientes más cursan con herpes zoster y otro más con manifestaciones de infección por el virus de inmunodeficiencia humana, requiriéndose dosis de inmunoglobulinas posteriormente para mantener los niveles de plaquetas adecuados. Su evolución posterior satisfactoria.

En seis pacientes con púrpura trombocitopénica crónica, cuatro de ellos con una excelente respuesta a la administración de inmunoglobulinas otro con regular respuesta y uno con pobre respuesta. En estos pacientes encontramos a una paciente femenina con inmunodeficiencia a células T, la cursa con herpes zoster, con una respuesta inicial satisfactoria. Requiere un manejo posterior de inmunoglobulinas. Otra paciente con lupus eritematoso sistémico con respuesta adecuada al manejo, muestra una mejoría en su sintomatología referida con una pleuritis secundaria al lupus.

El curso clínico de los pacientes con neutropenia autoinmune evaluados con dosis diferentes de inmunoglobulinas, muestran aumento en la cuenta de neutrófilos totales al sexto día de iniciado el manejo. Sin embargo esta respuesta es transitoria, ya que catorce días después de recibir las inmunoglobulinas la cuenta de neutrófilos totales retorna a valores basales.

La evolución del paciente con anemia hemolítica autoinmune en este estudio, que cursa con severa anemia y reticulocitopenia. Debido a valo-

res bajos de estos últimos recibe simultáneamente dosis de prednisona, administrando al séptimo día. Se observa una respuesta inmediata al siguiente día con el aumento en las células nucleadas rojas en sangre periférica y al tercer día la cuante de reticulocitos se incrementa en un 52%, así como los valores de hemoglobina continúan su ascenso. (3)

En este estudio además, se observa que un total de 210 aplicaciones de inmunoglobulinas no hubo reacciones adversas. Se refieren en cuatro pacientes cefalea transitoria posterior a la segunda dosis. En pacientes con dosis de mantenimiento se han demostrado no alteraciones en las células rojas, así como en la función renal y hepática.

En un estudio efectuado por Imbach y cols (16), donde se compara la respuesta de la administración de corticoides y de inmunoglobulinas en el ascenso de el número de plaquetas en pacientes con púrpura trombocitopénica, refiere que el 36 de 47 pacientes (7%) que reciben corticoides y 39 de 47 (83%) con inmunoglobulinas tuvieron respuesta inmediata a la aplicación. El tiempo promedio en la elevación plaquetaria al máximo fue de doce días en los que reciben esteroides y de nueve días con el segundo esquema. Las reacciones adversas fueron observadas durante un corto tiempo. El 14 de 474 (2.9%) con inmunoglobulinas y consisten en cefalea transitoria, fiebre y vómito y/o vértigo. En contraste en 47 de 61 (77%) de los niños que reciben esteroides, tiene algo de cushing, incremento de peso y desarrollo de acné. En uno de los 108 niños tratados en este estudio presentan hemorragia del sistema nervioso central a pesar de recibir tres 6 dosis de inmunoglobulinas.

Bussell y cols (23)(24) en pacientes con púrpura trombocitopénica crónica a quienes se les administró IgG para evitar esplenectomía o por que ellos no responden, requieren dosis altas de esteroides, y/o inmunosupresores muestran un incremento en el número de plaquetas sobre 100 000/mm³ con un curso inicial de cinco días. La cuenta de plaquetas decrece lentamente y dosis de mantenimiento resultan en un corto pero definitivo incremento de plaquetas.

Dejo la respuesta en el incremento de plaquetas en pacientes con púrpura trombocitopénica crónica, se consideran las siguientes situaciones de la administración de inmunoglobulinas, como en el intento de evitar o posponer la esplenectomía, o bien juzgar a un niño ser muy joven para la misma. 2do. en niños que tienen severa trombocitopenia con o sin sangrado 3ro. en situaciones donde un rápido incremento de plaquetas es deseable como es el curso preoperatorio o en el caso de sangrados severos asociados

Estudios posteriores en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica insensible a tratamiento previos, demuestran una alternativa con menores efectos para niños que no tienen respuesta a la administración de esteroides. De los 18 niños que reciben manejo todos tuvieron respuesta favorable al curso inicial de cinco días con la administración de inmunoglobulinas. Busell y cols (24) reportan a doce niños y adultos a quienes se le administra inmunoglobulinas para evitar la esplenectomía o por quienes ellos no tienen una respuesta adecuada o necesitan altas dosis de esteroides. Diez de los doce pacientes tienen un incremento en el número de plaquetas sobre 100 000 mm^3 siguiendo un curso inicial de cinco días. La cuenta de plaquetas decrece lentamente y dosis de apoyo resultan en un corto pero definitivo incremento de plaquetas en nueve de once pacientes. Tres pacientes se vuelven refractarios a la administración de inmunoglobulinas después de mostrar una respuesta inicial. (23)

Fehr y cols (25) demuestran que la depuración esplénica de partículas inmunes es reducida durante la administración de inmunoglobulinas, así mismo Morfini (26) señala el bloqueo de la captación esplénica y hepática de plaquetas. Salama y cols (27) postulan que el rápido incremento en el número de plaquetas es debido a la inhibición competitiva de receptores Fc de macrófagos por una unión preferencial de IgG a eritrocitos cubiertos con IgG autólogos como mecanismos de acción a la acción de las inmunoglobulinas.

La neutropenia autoinmune una alteración de curso benigno y autolimitada, en los niños es debido en parte al hecho de que los pacientes pueden incrementar su cuenta de neutrófilos de manera transitoria a respuesta de un proceso de infección. El manejo que se establece y con éxito es de tres pacientes con neutropenia fue inicialmente reportado en 1983. (32) (33).

El estudio de pacientes en quienes se administró inmunoglobulinas, son niños de dos años de edad al momento del diagnóstico. Persistentes valores bajos de neutrófilos (menos de 300 mm^3) con una respuesta positiva para anticuerpos IgG en sus neutrófilos y leucoaglutininas están presentes. El tratamiento de estos niños está dado por la presencia de infecciones severas, como lo es la presencia de sepsis por hongos (un paciente), neumonía crónica (un paciente) y en otro úlceras por pseudomona en nariz y conleishmaniasis. La dosis requerida fue de 1 gr/kg/dosis hasta que la cuenta de neutrófilos alcanza valores de 1000 mm^3 . Se observa la elevación a los catorce días con cifras de 3000 mm^3 . Los pacientes no requieren tratamiento de mantenimiento.

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) caracterizada por la destrucción exagerada de eritrocitos, es producida por una actividad inmune aberrante que se dirige contra los globulos rojos del propio huésped.

La AHAI se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra sus propios globulos rojos, que han sido caracterizados como inmunoglobulinas G o M, que actúan directamente contra antígenos de la membrana del eritrocito o bien, mediante la formación de complejos inmunes dirigidos contra ella. En otros casos, la lisis de la membrana eritrocitaria se produce por activación del sistema de complemento. (38).

La AHAI Coombs directo positivo puede ser una enfermedad difícil de tratar y refractaria a tratamientos convencional, incluyendo la misma administración de inmunoglobulinas. Por lo que el manejo de estos pacientes requiere la administración de dosis elevadas de inmunoglobulinas.

El estudio de cuatro pacientes con AHAI los cuales no tienen respuesta a la administración de esteroides así como a dosis mínimas de inmunoglobulinas, fueron tratados con dosis elevadas, observándose en el curso del tratamiento el aumento de células rojas y de los valores de hemoglobina. Posteriores evaluaciones de los pacientes muestran una prueba de Coombs directa negativa. Los pacientes no requieren manejo de sostén.

La respuesta a la terapia con inmunoglobulinas fue lenta para los pacientes con AHAI, en relación a lo observado en pacientes con púrpura trombocitopénica, que se refiere de siete a diez días para los primeros y un día en los segundos. Así mismo la dosis requerida fue diferente para cada entidad inmune. Para la púrpura trombocitopénica crónica se requiere usualmente de 1.0 a 2.0 g/kp/dosis, con una respuesta inicial. Adultos con púrpura trombocitopénica posterior a la esplenectomía requieren un promedio de 2.6 g/yp. En los niños con neutropenia autoinmune requieren dosis de 2.6 g/kp y pacientes con AHAI es necesaria la administración de hasta 5 gr/kp/dosis. La razón de estas diferencias en dosis administradas efectivas son poco claras, y el mecanismo de acción en estas citopenias inmunes son similares.

En relación al efecto que tienen las inmunoglobulinas administradas en la producción de plaquetas, se han propuesto los siguientes mecanismos de acción, todos ellos aún son materia de especulación.

1.- Bloqueo de receptores Fc del sistema reticuloendotelial.

Se reporta que la depuración en vivo de globulos rojos cubiertos por

anticuerpos ha sido usado para demostrar la función del sistema reticulo endotelial. En once pacientes, cinco con esplenectomía recibieron globulos rojos autólogos marcados, y en estos se demostró la prolongación de la depuración seguida a la infusión de globulos rojos. Datos que apoyan la existencia del bloqueo al receptor Fc. (34) Kimberley muestra la función de monocitos circulantes después de la infusión de inmunoglobulina; que incluye la unión del IgG además de fagocitosis y formación de rosetas por globulos rojos cubiertos por anticuerpos. Mueller-Eckhardt (35) ha propuesto que títulos bajos de isoaglutininas anti A y anti B en preparados de inmunoglobulinas causan un cierto grado de hemólisis que también dá el bloqueo a receptores Fc mientras se produce destrucción preferencial de globulos rojos cubiertos por anticuerpos.

2.- Supresión de síntesis de anticuerpos antiplaquetarios.

Aun sin evidencia clara que el mecanismo exista, pero se ha mostrado una disminución de la IgG asociada a plaquetas después de la administración de inmunoglobulinas, y al mismo tiempo que aumentan las cifras de plaquetas. Esta respuesta dura más que el bloqueo del sistema reticuloendotelial.

Protección de plaquetas de los anticuerpos antiplaquetarios o disociación de anticuerpos antiplaquetarios de las plaquetas.

Se ha postulado que las inmunoglobulinas pueden proteger a las plaquetas de los efectos de los anticuerpos antiplaquetarios mediante la disociación de anticuerpos de plaquetas. No se puede demostrar hasta que no haya marcadores específicos a los anticuerpos. Pero, Waniarsky y cols (36) han mostrado que en dos de cuatro pacientes después de la administración disminuyeron los niveles de IgG e IgM, así como de C3 unidas a las plaquetas, así como el incremento de anticuerpos antiplaquetarios en suero. Blanchette y cols (37) no pudieron mostrar el efecto protector sobre la velocidad de depuración de las plaquetas cuando fueron incubadas con gammaglobulina previa a la administración a pacientes con trombocitopenia.

4.- Incremento en la producción de plaquetas por la médula ósea.

Ultimamente se ha sugerido que la administración de inmunoglobulinas incrementa las cifras de plaquetas. Aunque un efecto directo sobre la médula ósea es poco probable, se puede razonar que los mecanismos de acción pueden permitir aumento de la celularidad en sangre periférica, mecanismos que pueden tener efecto dentro de la médula ósea. El bloqueo de Fc reticuloendotelial por la administración de inmunoglobulinas puede ocurrir dentro de la médula ósea, como en bazo y en otros sitios del sistema.

El manejo constante de pacientes con trombocitopenia secundaria a daños en la producción de plaquetas a menudo incluye transfusión de plaquetas exógenas. (29) Desafortunadamente esta intervención es seguida por e el desarrollo de aloinmunización plaquetaria, comprometiendo la habilidad del control del sangrado severo. Se plantea también que el beneficio preferencial de altas dosis de inmunoglobulinas en la modulación de la - aloinmunización plaquetaria incrementa la sobrevida, permitiendo la utilización efectiva de plaquetas transfundidas con el subsecuente control-del sangrado. (30) (31)

El estudio de dos pacientes con anemia aplástica severa debido a la presencia de pancitopenia y severa hipoplasia medular, que no responden a la administración de plaquetas, muestran el beneficio de la administración. En uno de ellos con evidencia fenotípica por el estudio citogénico de anemia aplástica de Fanconi.

El mecanismo por el cual la administración de altas dosis de inmunoglobulinas modulan la aloinmunización permanece obscuro. Mecanismos -- propuestos influyen el bloqueo reticuloendotelial, interferencia con la- cubierta de complejos inmunes de receptores Fc de plaquetas., alteración en la cubierta de anticuerpos antiplaquetarios, así como disminución en la síntesis de anticuerpos. Sin embargo dado el corto número de pacientes tratados efectivamente, obligan a un estudio prospectivo buscando su eficacia así como los mecanismo de acción.

CONCLUSIONES.-

La observación de la utilidad de un recurso terapéutico en la clínica, requiere experiencia en un número grande de enfermos y por un tiempo considerable. La evaluación disponible en la actualidad con el empleo de la gammaglobulina humana en altas dosis, para el tratamiento de enfermedades de células hematológicas con un componente inmunológico, señala y sugiere que el procedimiento puede constituir una opción más para el manejo de pacientes con anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopenica, neutropenia autoinmune y otras condiciones asociadas a aloinmunización.

La efectividad mostrada en la administración de gammaglobulina en los trabajos referidos, constituye la posibilidad ante los resultados poco favorables con la terapéutica a base de esteroides, esplenectomía e inmunosupresores para la mayoría de pacientes con estas entidades clínicas, y es, a través de la experiencia obtenida en el HIM con la evolución favorable de la paciente con Síndrome de Evans (púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica) la evidencia de su uso terapéutico.

Experiencias que han mostrado además la reducción de una estancia prolongada hospitalaria, con una respuesta inmediata debido al aumento de la cuenta de plaquetas o el incremento en las cifras de hemoglobina y reticulocitos en la púrpura trombocitopénica como en la anemia hemolítica respectivamente. Esta situación ha evidenciado también los pocos efectos colaterales posteriores a la administración del medicamento, a diferencia de la terapia tradicional a base de esteroides.

Importante también mencionar en los estudios efectuados la utilidad que nos ofrecen las inmunoglobulinas, bien sea en pacientes con "alto riesgo" para hemorragia intracraneal en pacientes con púrpura trombocitopénica y en situaciones donde se requieren un incremento rápido como son los sangrados severos asociados a trombocitopenias y en el caso de preoperatorio en pacientes con púrpura trombocitopénica.

Sin embargo el alto costo referido, ha hecho su uso factible en una terapia rutinaria en nuestro medio.

(12)

Este campo de la investigación en la terapia de inmunoglobulinas -- en las áreas específicas de la Hematología, requiere aún de más estudios, pero con posibles nuevas opciones para el beneficio de nuestros pacientes

Bibliografía:

- 1.- Barandun S, Kistler P, Jeunet F, Isliker H: Intravenous administration of human gamma globulin. Vox Sang 1962; 7: 157-174.
- 2.- Cunningham RC: Intravenous immune serum globulin in immunodeficiency. Vox Sang 1985; 49 (suppl 1): 8-14.
- 3.- Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, Hirt A, Höfer F, Wagner HP: - High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. Helv Paediatr Acta 1981;36:81-86.
- 4.- Pollack S, Cunningham RC, Smithwick EM, Barandun S, Good RA: High - dose intravenous gammaglobulin for autoimmune neutropenia. N. Engl - J Med 1982;307:252-255.
- 5.- Pocecco M, Ventura A, Tamaro P, Longo F: High-dose IVIG in autoimmune hemolytic anemia (Evans syndrome). J pediatr 1985;107:744-746.
- 6.- Condlie RM, O'Reilly RJ: Prevention of cytomegalovirus infection by prophylaxis with an intravenous, hyperimmune, native, unmodified cytomegalovirus globulin. Randomized trial in bone marrow transplant recipients. Am J Med 1984;76 (suppl 3A):134-141.
- 7.- Bowden RA, Sayers M, Flournoy N et al: Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. N Engl J Med 1986;314:1006-1010.
- 8.- Gamboa MJ, Hernández CS, Bello GA. Síndrome de Evans. Presentación de un caso en un neonato. Bol Med Hosp Infant Mex: 1984;41: 682-684.
- 9.- Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A et al: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981; 1;1228-1231.
- 10.- Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, Hirt A, Hofer F, Wagner HP: High dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. Helv Paediatr Acta. 1981;46 ;81-86.
- 11.- Lusher JM, Iyer RK: Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Semin Thromb Hemost 1977;3:175-199.
- 12.- Lusher JM, Zuelzer WW: Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. J Pediatr 1986;68:971-979.
- 13.- Lightsey Al Jr, Koenig HM, McMillam R, Stone JR Jr: Platelet associated immunoglobulin G in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura . J Pediatr 1979;94:201-240.
- 14.- Barandun S, Imbach P, Morell A, Wagner HP: Clinical indications for immunoglobulin. A guide to immunoglobulins prophylaxis and therapy.

- 14.- New York Academy Press 1981:275-282.
- 15.- Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V: High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Lancet* 1981;I:1226-1231.
- 16.- Imbach P, Barandun S, Hirt A, Wayner HP: Intravenous immunoglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Am J Hematol Oncol* 1984;6:171-174.
- 17.- Imbach P, Berchold W, Hirt A et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985; II:464-468.
- 18.- Busoel JB, Goldman A, Imbach P, Schulman I, Hilgartner MW: Treatment of acute idiopathic thrombocytopenia of childhood with intravenous infusions of gammaglobulin. *J Pediatr* 1985;106:886-890.
- 19.- Lusher JM, Emank A, Ravindranath Y, Warrier AI: Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood- The case for management without steroids. *Am J Hematol Oncol* 1984;6:149-157.
- 20.- Simons SM, Main CA, Yaish HM, Rutzky J: Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 1975;87: 16-22.
- 21.- Woods VL Jr, Oh EH, Masson D, McMillian R: Autoantibodies against platelet glycoprotein 1b/111a complex in patients with chronic ITP. *Blood* 1984;63:368-375.
- 22.- McClure PD: Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: diagnosis and management. *Pediatrics* 1975;55:68-74.
- 23.- McMillan R: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1985;106:928-930.
- 24.- Busell JB, Kimberly RP, Inman RD et al: Autoantibodies against platelet glycoprotein 1b in patient with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1984;64:156-160.
- 25.- Fehr J, Hoffman V, Kappeler U: Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1982;306:1254-1258.
- 26.- Morfini M, Vannucchi AM, Grossi A, Cinotti S, Direct evidence that high-dose intravenous gamma globulin blocks splenic and hepatic sequestration of Cr-labelled platelets in chronic ITP. *Haematologica* 1988;73:123-126.
- 27.- Galama A, Mueller-Eckhart C, Kiefel V: Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. Competitive inhibition of reticuloendothelial system function by sequestration of autologous red blood cells. *Lancet* 1983;II:193-195.

- 28.- Segal DM, Dower SK, Titus JA. The role of non immune IgG in controlling IgG-mediated effector function. *Mol Immunol* 1983;20:1177-1189
- 29.- Freireich EJ; Effectiveness of platelet transfusion in leukemia and aplastic anemia. *Transfusion* 1966;6:50-54.
- 30.- Becton DL, Kinney TR, Chaffee S, Kurtberg J, Friedman HS: High-dose intravenous immunoglobulin for severe platelet alloimmunization. *Pediatrics* 1984;74:1120;1122.
- 31.- Kirkpatrick DV: The use of high-dose gamma globulin for treatment of transfusion-induced immune thrombocytopenia in a patient with aplastic anemia. *Cancer Bull* 1985: 37:243-244.
- 32.- Bussell JB, Lalezari P, Hilgarther MW et al: Reversal of neutropenia of infancy. *Blood* 1983;62:398-400.
- 33.- Lalezari P, Khoushida M, Petrosova M: Autoimmune neutropenia of infancy. *Am J Pediatr* 1986;109:364-375.
- 34.- Kimberley RP, Salmon JE, Busgel JB et al: Modulation of mononuclear phagocyte functions by intravenous gamma globulin. *J Immunol* 1984:-132:745-750.
- 35.- Mueller-Eckhardt C, Calama A, Kiefel V et al: A new concept of the effector mechanism of intravenous immunoglobulin in hemocytopenias.- *Blut* 1984;48:353-356.
- 36.- Winiarski J, Kreuger A, Ejderharm J, et al: High dose intravenous IgG reduces platelet-associated immunoglobulin and complement in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Haematol*: 1983;31:342-348.
- 37.- Blanchette V, Hogan V, Hsu E et al: Mechanism of action of high-dose intravenous gamma globulin therapy in childhood immune thrombocytopenic purpura (ITP)(abstr) *Pediatr Res* 1983;17:229.
- 38.- Benitez AH, Rodriguez ZH: Anemia hemolítica autoinmune en niños: *Bol Med Hosp Infant Mex*:1986;43:192-197.