

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”



TÍTULO

**“EXPERIENCIA CON EL USO DE INMUNOGLOBULINA EN LA
PRACTICA CLÍNICA REUMATOLÓGICA”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN

REUMATOLOGÍA

P R E S E N T A

DR. RAÚL RICAÑO ROCHA.

ASESORES DE TESIS

DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL
DRA. LEONOR BARILE FABRIS

México, Distrito Federal.

AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 17/06/2015

DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EXPERIENCIA EN EL USO DE INMUNOGLOBULINA EN LA PRACTICA CLINICA REUMATOLOGICA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-89

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

Resumen.....	6-7
Marco teórico.....	8-18
Justificación.....	19
Planteamiento del problema.....	20
Objetivos.....	21
Hipotesis.....	22
Material y Métodos.....	23-27
Aspectos éticos.....	28-39
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	30
Cronograma de actividades.....	31
Resultados.....	32-43
Dicusión y conclusiones.....	43-45
Bibliografía.....	46-47
Anexos.....	48-50

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**EXPERIENCIA CON EL USO DE INMUNOGLOBULINA EN LA
PRÁCTICA CLÍNICA REUMATOLÓGICA**

ALUMNO:

Dr. Raúl Ricaño Rocha.

Teléfono 56 27 69 00 extensión 21554

Correo electrónico raulricanorocha@gmail.com

Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma De México.

Residente de 2o. Año de Reumatología.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Mario Pérez Cristobal

Reumatólogo. Médico adscrito al servicio de Reumatología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono 56 27 69 00 extensión 21554

Correo electrónico: drmariopc@hotmail.com

ASESORES

Dra. Leonor A. Barile Fabris

Reumatóloga. Jefe de servicio de Reumatología.

Profesor titular del curso de Reumatología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono 56 27 69 00 extensión 21532

Correo electrónico barilita@yahoo.com

RESUMEN

Fundamentos: Durante los últimos años se ha incrementado el uso de la inmunoglobulina intravenosa como terapia de sustitución en inmunodeficiencias humorales y como terapia inmunomoduladora en enfermedades autoinmunes y trasplantes de órganos sólidos.

En enfermedades reumatológicas hay un número limitado de indicaciones para su uso, con poca información reportada sobre su utilidad en reumatología, donde la evidencia científica frecuentemente se basa en series de casos, por lo que resulta fundamental conocer la experiencia de su uso en centros hospitalarios donde se tiene disponibilidad de inmunoglobulina.

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, donde estudiaremos el uso de inmunoglobulina en la práctica clínica cotidiana, usos, respuesta al tratamiento y efectos adversos. Para lo anterior se incluyeron los pacientes con enfermedad reumática y que se les aplicó inmunoglobulina por lo menos un ciclo. Para lo anterior se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con enfermedad reumatológica a los que se les indicó como tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Se extrajo información de dichos expedientes y se realizó análisis.

Resultados: 35 pacientes en total, 19 mujeres 16 hombres, 18 con lupus, 15 con miopatía autoinmune, 1 con Sjögren y 1 con poliarteritis nodosa. Indicación más común infección con contraindicación para tratamiento inmunosupresor en 17 pacientes. 4 con enfermedad refractaria, nefritis lúpica 3, insuficiencia respiratoria por miopatía 5, hemorragia pulmonar 4, neurolupus 2, disfagia por miopatía 6, neuropatía refractaria 2 y trombocitopenia refractaria 2. Las escalas de actividad

disminuyeron posterior al tratamiento con IGIV. Se redujo la dosis de esteroides, 3 pacientes con efectos adversos.

Discusión: Fue un tratamiento alternativo eficaz como ante la contraindicación para el uso de tratamiento convencional, sin embargo es un recurso caro por lo que debe de utilizarse en casos muy particulares y bien escogidos.

Conclusiones: La IGIV no es la primera línea de tratamiento para enfermedades reumáticas, por su poca evidencia científica, sin embargo como alternativa es eficaz y ha logrado reducir los índices de actividad clínica de las enfermedades.

Palabras clave: inmunoglobulinas, inmunoglobulina intravenosa, lupus eritematosos sistémico, dermatomiositis, polimiositis, vasculitis, infecciones, sepsis, choque séptico, tratamiento refractario, inmunosupresión.

MARCO TEORICO.

Introducción

Las inmunoglobulinas son proteínas presentes en el plasma sanguíneo producidas por células plasmáticas, considerándose un componente mayor del sistema inmune adaptativo. Se producen en respuesta a la estimulación por un antígeno, y que actúa como anticuerpo para defensa específica del organismo. Constituyen así la respuesta inmune humoral, siendo capaces de eliminar patógenos y toxinas. Además son mediadores de la homeostasis inmunológica, estableciendo un puente entre la inmunidad innata y adquirida. Dichas moléculas son constituidas por cadenas pesadas y ligeras unidas por puentes disulfuro. Se han descrito cinco clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgE e IgD. Pueden presentarse en forma monomérica en la membrana del linfocito B, comportándose como receptor para el antígeno o secretarse al medio extracelular (1,2.)

Inmunoglobulina intravenosa

La inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) es producto derivado del plasma humano que se obtiene a partir de aproximadamente 1000 a 100 000 donadores humanos. Se requieren de múltiples procesos de purificación durante su producción para mantener el componente libre de patógenos, alérgenos y otras sustancias tóxicas. Su obtención resulta laboriosa y costosa, lo que da como resultado altos costos para su uso clínico y para fines de investigación.

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción por el que la IVIG ejerce sus efectos no es del todo entendido. Se han identificado y propuesto diferentes mecanismos de acción que regulan el sistema inmune evitando la activación de la cascada de inflamación y fenómenos de autoinmunidad.

LA IGIV puede reducir la actividad inmune interactuando con los receptores de la porción Fc en células fagocíticas. Por otro lado la presencia de anticuerpos antiidiopáticos en el contenido de la IGIV, dirigidos contra idiotipos de anticuerpos circulantes puede también reducir la actividad inmune.

Estos anticuerpos antiidiopáticos pueden neutralizar anticuerpos y proporcionar señales de regulación negativa para disminuir la respuesta inmune patológica. Dicho efecto se logra al unirse directamente a anticuerpos circulantes o a los receptores de inmunoglobulinas de células B. Se ha descrito en dichos anticuerpos actividad contra anticuerpos dirigidos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) y contra anticuerpos del antígeno leucocitario humano (HLA) (3).

Por otro lado se han propuesto otros mecanismos de acción diversos, dentro los que destacan:

- Solubilización y aclaramiento de complejos inmunes.
- Presencia de anticuerpos neutralizantes contra toxinas y “superantígenos”
- Aumento en el catabolismo de IgG al elevar sus niveles en sangre, saturando el sistema de transporte, lo que promueve la eliminación de IgG patógenas.

- Disminuyendo la población de linfocitos T proinflamatorios sin ser identificado un mecanismo preciso.
- Aumentando el número de linfocitos T reguladores.
- Fijación y neutralización del complemento.
- Favorece la fijación de los esteroides a sus receptores logrando reducir la dosis de esteroides utilizada en los pacientes.(4)

Aspectos farmacológicos

La vida media de la IgG es aproximadamente de 23 días, para IgA de 7 días e IgM 5 días. La vida media tan prolongada de la IgG puede deberse a una molécula receptora que se fija y evita su catabolismo (hipótesis de Brambell). Para la IGIV se reporta vida media por 4 semanas dependiendo de la preparación y de la patología ya que se ha encontrado vida media hasta de 39 días en pacientes con padecimientos hematológicos. La biodisponibilidad de la IGIV por definición debe de ser del 100 %. La degradación y eliminación dependen de los niveles séricos de IgG, resultando en un catabolismo más rápido mientras los niveles IgG sean más altos. Es por eso que los pacientes con niveles séricos elevados de IgG requerirán dosis más elevadas de IGIV para alcanzar el efecto deseado(5,6)

Las preparaciones de IGIV deben de tener un mínimo de requerimientos estandarizados para su elaboración. En 1982 la Organización Mundial de la Salud postuló los requerimientos mínimos para su preparación:

- La IGIV debe ser extraída de un pool o reserva de por lo menos 1000 donadores.
- Contener la menor cantidad de IgA posible.

- Encontrarse libre de estabilizadores y conservadores que pudieran acumularse in vivo.

- Las moléculas de IgG deben de ser modificadas bioquímicamente lo menos posible y poseer actividad opsonizadoras y fijadora de complemento.(7)

Las preparaciones de inmunoglobulina contienen 95 % de IgG polivalente altamente purificada. Las diversas preparaciones difieren en cuanto los requerimientos para almacenaje y la duración de su empaque. Los estabilizadores incluyen azúcares como sucrosa, glucosa o maltosa. (5)

Existen 3 diferentes vías de administración, la intravenosa, subcutánea e intramuscular. La vía que más se utiliza en el medio hospitalario es la intravenosa en infusión. La administración subcutánea produce disminución en la biodisponibilidad de aproximadamente 66% respecto a la administración intravenosa, requiriendo por lo tanto aumentar la dosis a por lo menos 50 % respecto a la dosis requerida en una administración intravenosa.(5)

Los efectos adversos suceden entre el 5 y 15% de los casos y se dividen en inmediatos (primeras 6 horas), retrasados (6 horas a 1 semana) y tardíos (1 semana después). El 60 % de los efectos adversos son inmediatos incluyendo síntomas como cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias, fatiga, disnea, dolor lumbar, náusea, vómito, diarrea y alteraciones en la presión arterial. Usualmente aparecen en los primeros 30 minutos de la infusión. Las reacciones anafilácticas inmediatas son poco comunes. Los efectos retrasados representan 39 a 40 % del total siendo el principal efecto adverso la cefalea, otros poco comunes incluyen meningitis aséptica, falla renal aguda, tromboembolismo y reacciones hemolíticas. Las

reacciones tardías son menores al 1 % del total y normalmente son efectos adversos graves como lesiones pulmonares, enteritis y lesiones dermatológicas. Los efectos adversos guardan relación estrecha con la dosis requerida, siendo mayor a dosis elevadas como las utilizadas en enfermedades reumatológicas.(8)

La dosis depende de la patología para la cual está indicado el uso de IGIV. En términos generales para inmunodeficiencias se recomienda de 300 a 800 mg por kilogramo de peso al mes. En enfermedades reumatológicas la dosis aumenta de 1 a 2 g por kilogramo de peso, administrándose en una sola ocasión o en ocasiones subsecuentes. Para otro tipo de enfermedades no existe aun consenso para establecer una dosis estándar.(2)

Indicaciones generales

En los últimos años se ha incrementado su uso como terapia de sustitución en inmunodeficiencias humorales y como terapia inmunomoduladora en enfermedades autoinmunes y trasplantes de órganos sólidos.

Durante la segunda guerra mundial el grupo de Edwin Cohn en la universidad de Harvard utilizaron por primera vez la inmunoglobulina para aportar albumina a pacientes con choque séptico. Posteriormente se utilizó para la prevención y tratamiento de sarampión, hepatitis y poliomiелitis con resultados exitosos.

En la década de los 50 el médico pediatra D.R. Burton utilizó por primera vez inmunoglobulina en un joven con sepsis recurrente y agammaglobulinemia. Se le administró de forma subcutánea inmunoglobulina sérica humana de forma mensual, logrando reducir los episodios de sepsis de un total de 19 eventos en 4 años a 0 episodios en 14 meses. Como resultado de este tratamiento exitoso , el

uso de inmunoglobulina se convirtió en el tratamiento estándar en pacientes con hipogamaglobulinemia. (9,10).

La inmunoglobulina se comenzó a utilizar por primera vez como preparación intravenosa en la década de los 60. Sin embargo estas preparaciones contenían impurezas y agregados proteicos que causaban reacciones anafilácticas graves, lo que discontinuó su uso extendido. Se requirieron ciertos refinamientos para purificar el contenido de la IGIV para su administración segura.

El uso de IGIV en enfermedades autoinmunes se dio a partir de la publicación en la revista *Lancet* en 1982 en la que el Dr. Imbach P utilizó como tratamiento IVIG en 13 niños con purpura trombocitopénica autoinmune, aumentando cuentas plaquetarias de 30 000 a 150 000 con efectos adversos mínimos. (9)

Debido a su uso cada vez mayor en la práctica clínica en diferentes especialidades se han realizado esfuerzos para estandarizar la utilización de IGIV, principalmente en déficits inmunológicos, padecimientos neurológicos y hematológicos. El comité de la academia americana de alergia, asma e inmunología en el año de 2006 publicó guías de uso para enfermedades humanas. Así mismo en el año 2009 el departamento de salud del Reino Unido publicó guías clínicas para uso de IGIV, realizando una actualización en el 2011 y 2013.

En dichas guías se tiene como objetivo definir los criterios para su uso apropiado, analizar la eficacia en su uso y los resultados obtenidos en la evidencia científica, reasignar indicaciones existentes e inclusión de nuevas indicaciones para generar recomendaciones para una mejor práctica clínica.

La guía del departamento de salud del Reino Unido establece recomendaciones basadas en colores. El color rojo es usado para considerar su uso como la más alta prioridad, con riesgo a la vida si no se utiliza. El azul se refiere a enfermedades en las que existe evidencia razonable para su uso pero con otras opciones de tratamiento disponibles. El gris representa enfermedades en las que existe evidencia débil para el uso de IGIV ya sea por lo raro de las enfermedades o por la falta de estudios científicos.

Las principales patologías en los que se centran las guías del Reino Unido son las inmunodeficiencias, alteraciones hematológicas, neurológicas y algunos trastornos autoinmunes. Respecto a enfermedades reumatológicas se incluyen miopatías inflamatorias aunque se incluyen en el apartado de enfermedades neurológicas. En el apartado de otras enfermedades se incluye la enfermedad de Kawasaki. Se incluyen a su vez enfermedades de carácter autoinmune que pueden guardar relación con enfermedades autoinmunes como la polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria, uveítis autoinmune, bloqueo cardiaco congénito, anemia hemolítica y purpura trombocitopénica autoinmune.

Las enfermedades catalogadas con color rojo en estas guías son las inmunodeficiencias primarias, síndrome de Guillain Barré, purpura trombocitopénica autoinmune, epidermólisis tóxica necrótica y enfermedad de Kawasaki.(12,13)

A su vez Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos autoriza el uso de IVIG en las siguientes condiciones:

- Inmunodeficiencias primarias.

- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en niños.
- Trombocitopenia inmune.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polineuropatía crónica desmielinizante inflamatoria.
- Infección en adultos con trasplante de células hematopoyéticas.
- Prevención en la enfermedad injerto huésped en trasplantes hematopoyéticos.

A pesar de no existir un uso sugerido por las diferentes guías de práctica clínica y la FDA el uso de IVIG también se ha extendido para el tratamiento en infecciones graves, infecciones refractarias a tratamiento, sepsis y choque séptico.

Las principales infecciones en donde se ha propuesto su uso son:

- Infección por parvovirus B19.
- Encefalitis por West Nile.
- Infección grave por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos.
- Infección por *Mycobacterium avium*, tuberculosis y nocardia. (14)

La única indicación para su uso en enfermedades infecciosas aprobada por la FDA y recomendada por las guías internacionales de práctica clínica es la infección por VIH en neonatos.

Respecto a sepsis y choque séptico existe evidencia científica limitada, con estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis con resultados

estadísticos heterogéneos en los que se observan ciertos resultados positivos y en otros resultados no favorables. (15,16)

Uso en reumatología

La primera vez que se usó IGIV en enfermedades reumatológicas fue en 1983 cuando Furusho K et al. Publicaron en *Lancet* 14 casos de enfermedad de Kawasaki tratadas con IGIV con resultados exitosos. Posterior a esta publicación se han realizado metaanálisis dónde se confirma su uso como primera línea, previniendo la aparición de aneurismas y enfermedad coronaria. (10,11)

A partir de estos trabajos el uso de IGIV en enfermedades reumatológicas se ha incrementado y se ha hecho más recurrente.

Desgraciadamente se cuenta con poca evidencia científica para establecer su uso en enfermedades reumatológicas con el mayor número de estudios científicos a partir de serie de casos o estudios abiertos con pocos pacientes.

La enfermedad reumatológica en la que se tiene mayor evidencia es la enfermedad de Kawasaki recomendándose como primera línea de tratamiento con un grado de evidencia tipo A según las guías descritas.

Recientemente en una revisión publicada en *Rheumatology* (11) se clasificó a las indicaciones de IVIG en enfermedades reumatológicas de la misma forma que en las guías del departamento de salud del Reino Unido. Asignándoles colores dependiendo de la prioridad. Rojo (alta prioridad), azul (prioridad intermedia), gris (prioridad baja) negro(sin indicación).

Rojo:

- Enfermedad de Kawasaki. (Nivel de evidencia A)
- Polineuropatía crónica desmielinizante inflamatoria. (Nivel de evidencia C)

Azul:

- Miopatías inflamatorias.
- Anemia hemolítica autoinmune.
- Bloqueo cardiaco congénito.

Gris:

- Activación de lupus eritematosos sistémico (L.E.S) sin citopenias secundarias. (nivel de evidencia C)
- Evento vascular isquémico secundario a síndrome antifosfolípido (S.A.F).
- S.A.F catastrófico. (Nivel de evidencia B)
- Vasculitis del sistema nervioso central.
- Vasculitis sistémicas y enfermedades relacionadas con ANCA. (Nivel de evidencia B)
- Artritis idiopática juvenil sistémica. (Nivel de evidencia B)
- Síndrome doloroso regional complejo.

Negro:

- Artritis reumatoide. (A.R.)
- Síndrome de fatiga crónica. (11)

Existe muy poca bibliografía científica sobre el uso de IGIV en pacientes con enfermedades reumatológicas complicadas con infección. Se puede suponer dados los diversos tipos de indicaciones que la IGIV puede ser útil para el

tratamiento en pacientes con enfermedad reumatológica complicada con infección o en pacientes en los que el tratamiento inmunosupresor de primera línea se encuentre contraindicado por algún tipo de inmunodeficiencia, principalmente hipogamaglobulinemia, citopenias o infección grave.

En el Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (CMNSXXI) existe una amplia experiencia en el uso de IVIG. A pesar de que no hay indicaciones claras en varias enfermedades reumáticas, se ha utilizado la inmunoglobulina en una gran cantidad de pacientes, que tienen contraindicación para el uso de terapia inmunosupresora (infección grave) como grupo de pacientes principal, también se ha utilizado en pacientes en que la terapia inmunosupresora falla o en el paciente con manifestación grave de enfermedad reumatológica que puede poner en peligro la vida del paciente.

JUSTIFICACION

La principal justificación del estudio es la poca información publicada sobre el uso de inmunoglobulina en las enfermedades reumáticas, la terapia con inmunoglobulina intravenosa en reumatología se ha utilizado como una alternativa de tratamiento para pacientes con manifestaciones refractarias, graves, o con alguna contraindicación para el uso de terapia inmunosupresora convencional como infecciones graves.

Por lo complicado de su obtención y los elevados precios en su producción, además de existir alternativas más baratas y accesibles, en reumatología se utiliza casi siempre como terapia de segunda línea o alternativa, sin embargo contar con este recurso puede resultar útil como alternativa de tratamiento ya que solamente en la enfermedad de Kawasaki se considera tratamiento de elección.

El uso de IVIG debe tener indicaciones precisas basadas en evidencia científica y experiencia clínica. La literatura científica médica es escasa, por lo que el empleo se basa principalmente en la experiencia de los centros hospitalarios donde es usada.

En México en la práctica clínica reumatológica se limita principalmente en hospitales de seguridad social. El estudio de su empleo en la práctica clínica y por lo tanto la experiencia obtenida también es escasa en nuestro país. En nuestro centro hospitalario existe una gran cantidad de pacientes que han recibido inmunoglobulina para el control de la actividad reumática en cuestión y resulta provechoso contar con esta gran cantidad de pacientes y la accesibilidad al uso de la IGIV para realizar un estudio sobre su uso, indicaciones y resultados posteriores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades reumáticas frecuentemente no responden al tratamiento de primera línea para el control de la actividad de la enfermedad, o tienen contraindicación para el uso de inmunosupresores por lo que se ha recurrido a terapias alternativas como la inmunoglobulina.

Sin embargo esta alternativa tiene alto costo y no se encuentra exenta de eventos adversos. Por lo que se requiere mayor información científica que avale el uso de inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades reumáticas y la experiencia con el uso de IGIV cobra relevancia ya que no hay ensayos clínicos controlados, aleatorizados que evalúen esta terapia en las enfermedades reumáticas, y difícilmente los habrá por el costo del tratamiento y la poca accesibilidad en muchos centros hospitalarios.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar las indicaciones más frecuentes para el uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes hospitalizados en el servicio de reumatología del CMNSXII con diagnóstico de alguna enfermedad reumatológica.
- Evaluar el resultado clínico de los pacientes que recibieron inmunoglobulina intravenosa.
-

Objetivos secundarios

- Realizar un análisis de los factores que intervienen en los resultados clínicos de los pacientes que recibieron inmunoglobulina intravenosa.
- Determinar cuál fue la patología reumatológica en la que más veces se utilizó inmunoglobulina intravenosa.

HIPOTESIS

Los pacientes con diagnóstico de enfermedad reumática que recibieron tratamiento con IGIV bajo una indicación específica tuvieron una respuesta favorable en cuanto a índices de actividad, respuesta clínica y pocos efectos adversos.

HIPOTESIS NULA

Los pacientes con diagnóstico de enfermedad reumática que recibieron tratamiento con IGIV bajo una indicación específica no tuvieron respuesta favorable en cuanto a los índices de actividad, respuesta clínica y presentaron efectos adversos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo observacional descriptivo.

Universo de trabajo

Se incluyeron pacientes del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social que recibieron tratamiento con IVIG para el control de la actividad de la enfermedad reumatológica.

Tamaño de la muestra

Se revisaron los últimos 5 años y se incluyeron a todos los pacientes con enfermedad reumática y que recibieron inmunoglobulina por lo menos en una ocasión en nuestro servicio.

Criterios de selección

Se incluyeron los siguientes pacientes

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que recibieron IGIV en algún momento como parte del tratamiento de una enfermedad reumatológica.
- Pacientes que cumplan criterios de clasificación para la enfermedad reumática en tratamiento.
- Pacientes con expediente con información completo

A para tomar los datos necesarios.

Se excluyeron los siguientes pacientes.

- Pacientes que no cumplan criterios de clasificación para alguna enfermedad reumatológica y recibieron IGIV como tratamiento para otro tipo de enfermedad.
- Pacientes con información incompleta en expediente clínico.

Variables

Variable independiente: Pacientes con enfermedad reumatológica y que hayan recibido IGIV para el control de la actividad de la enfermedad.

Variable dependiente: respuesta al tratamiento inmunomodulador.

Definición operativa de las variables

La siguiente tabla describe operacionalmente las variables de la investigación, además describe los elementos que conforman estas variables y la forma en que se mide cada uno de estos.

Variable	Dimensión	Definición operacional	Indicadores	Instrumento de recolección	Escala de medición
Independiente	Sexo	Acorde a características genotípicas	Mujer Hombre	Expediente clínico	Nominal
	Inmunoglobulina intravenosa	Fármaco empleado en el paciente		Expediente clínico	Nominal
	Edad	Años de vida desde el nacimiento	Años de edad	Expediente clínico	Continuo
	Tiempo de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad.	Años	Expediente clínico	Continuo.
	Tiempo de administración de inmunoglobulina intravenosa	Tiempo en días, meses o años que el paciente ha recibido inmunoglobulina intravenosa	Días, meses, años.	Expediente clínico	Continuo
	Enfermedad reumatológica	Enfermedad inflamatoria sistémica crónica.	Lupus Polimiositis Dermatomiositis Vasculitis sistémica	Expediente clínico	Nominal
	Manifestación grave de enfermedad reumatológica	Pone en peligro la vida o requiere tratamiento inmunosupresor intenso.	Vasculitis abdominal. Neurolopus. Pancreatitis. Disfagia. Insuficiencia respiratoria. Hemorragia pulmonar Oclusión o pseudoclusión intestinal.	Expediente clínico	Nominal
	Manifestación no grave	No pone en peligro la vida, requiere tratamiento inmunosupresor estandar.	Proteinuria. Trombocitopenia. Afección cutánea Afección articular.	Expediente clínico.	Nominal.
	Manifestación refractaria	No responde a tratamiento inmunosupresor a dosis máxima.	Si No	Expediente clínico	Nominal
	Biometria hemática	Análisis cuantitativo y cualitativo de las diferentes células y componentes de la sangre	Hemoglobina (g/dl), hematocrito (%) leucocitos, plaquetas (10 ³ /mcg)	Expediente clínico	Continua
	Velocidad de sedimentación globular.	Velocidad con la que se sedimentan los glóbulos rojos	mm/h	Expediente clínico	Continua
	Proteína C reactiva	Proteína plasmática, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación en fase aguda.	mg/dl	Expediente clínico	Continua

	Urea	Compuesto que se forma a partir del amoníaco, a nivel hepático. Es el principal catabolito del metabolismo de las proteínas.	mg/dl	Expediente clínico	Continua
	Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina, se encuentra en músculos y sangre, eliminándose por orina	mg/dl	Expediente clínico.	Continua
	Creatín fosfoquinasa	Enzima citoplasmática que cataliza la transferencia de fosfatos de alta energía de la creatina a la adenosina en músculo. Su elevación refleja daño a tejido muscular	U/L	Expediente clínico.	Continua
	Examen general de orina.	Evaluación física, química y celular de la orina	pH, glucosa, eritrocitos, leucocitos, proteínas, bacterias. sedimento	Expediente clínico	Continua y nominal.
	Proteinuria	Cantidad de proteínas en la orina en una muestra única o en recolección en 24 horas..	mg/dl o g en 24 h	Expediente clínico	Continua
	Infección	Invasión de agentes patógenos en un tejido.	Si No.	Expediente clínico	Nominal
	Neumonía	Infección del parénquima pulmonar por diversos agentes	Si. No.	Expediente clínico	Nominal
	Celulitis y fascitis	Infección de piel y tejido subcutáneo	Si. No.	Expediente Clínico	Nominal.
	Sepsis	Respuesta inflamatoria sistémica y sospecha de infección.	Si No	Expediente clínico	Nominal
	Sepsis grave	Sepsis más disfunción orgánica	Si No	Expediente clínico	Nominal
	Choque séptico	Sepsis grave que requiere aminas vasoactivas	Si No.	Expediente clínico	Nominal
	Empleo de Esteroide	Toma actual de fármaco esteroideo	Si No	Expediente clínico	Nominal
	Dosis de estoride	Cantidad en mg	mg/día	Expediente clínico	Continua.
	Empleo de inmunosupresor	Toma de medicamento inmunosupresor actual	Metotrexate Azatioprina Ciclosporina Sulfasalazina Cloroquina	Expediente clínico	Nominal
	Neurolupus	Afección neuropsiquiátrica por lupus	Si. No.	Expediente clínico	Nominal
	Nefritis lúpica	Afección renal secundaria a lupus.	Si No	Expediente Clínico	Nominal
	Neuropatía	Afección de nervios periféricos secundario a enfermedad reumatológica	Si No	Expediente clínico	Nominal.
	Complemento	Sistema proteico enzimático que colabora con el sistema inmune. Se	mg/dl	Expediente clínico	Continua.

		miden niveles de C3 y C4.			
	Anti DNA	Autoanticuerpo dirigido contra el DNA celular		Expediente clínico	Continua
	SLEDAI	Indice para determinar actividad por lupus	0-3 3-12 >12		Continua
Dependiente	Respuesta a tratamiento de enfermedad reumatológica	Actividad de la enfermedad medida con diferentes escalas existentes	Remisión actividad leve actividad moderada y actividad grave	Expediente clínico	Nominal

Análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva con promedios

ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación está apegada a preceptos expresados en el artículo catorce del Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. La investigación será llevada a cabo a partir de expedientes de pacientes del servicio de reumatología, respetando el derecho a la privacidad de datos.

ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL DECLARACIÓN DE HELSINKI

Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos

Adoptada por la 18ª. Asamblea Médica mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y modificada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975 35ª. Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983 41ª. Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong. Septiembre 1989 48ª. Asamblea Médica Mundial, Somerset West, República de Sudáfrica, Octubre 1996 y por la 52ª. Asamblea Mundial, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

INTRODUCCION:

1.- La Asociación Médica Mundial ha desarrollado la Declaración de Helsinki como una recopilación de principios éticos para guiar a los médicos y a otros participantes en estudios de investigación médica en seres humanos. La investigación médica que involucra la participación de seres humanos incluye la investigación sobre material o datos identificados provenientes de seres humanos.

2.- Es obligación del médico promover y salvaguardar la salud de las personas. Su conocimiento y su conciencia deben estar dedicados al cumplimiento cabal de esta misión.

3.- La declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial enlaza al médico con las palabras “la salud de mi paciente será mi primera consideración” , y el Código Internacional de Ética Médica declara que, “Un médico debe actuar sólo en el mejor interés del paciente cuando le brinde cuidados médicos que pudieran tener un efecto de debilitamiento del estado físico y mental del paciente.

4.- El progreso médico se basa en la investigación, la cual debe sustentarse en parte en estudios experimentales que involucren la participación de seres humanos.

5.- En el marco de la investigación médica en seres humanos, deberán prevalecer las condiciones relacionadas con el bienestar del sujeto sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6.- El propósito primario de la investigación médica que involucra seres humanos debe de ser la búsqueda de mejores procedimientos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos, así como la comprensión de la etiología y la patogénesis de las enfermedades. Aun los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos ya probados, deberán de continuar evaluándose a través de la investigación de su efectividad, eficiencia, accesibilidad y calidad.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Esta investigación requirió la revisión de expedientes y análisis de los datos de pacientes hospitalizados a cargo del servicio de reumatología. No se necesitó financiamiento económico o empleo de recursos especiales por lo que no hubo conflicto de interés.

Recursos humanos:

- Médicos del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos materiales:

- Computadora
- Expedientes clínicos del servicio de reumatología.
- Hoja de recolección de datos

CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún conflicto de intereses por parte de los autores de esta tesis.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES FUE EL SIGUIENTE

Búsqueda de expedientes	Junio 2015
Revisión de expedientes	Junio-Julio 2015
Análisis de datos	Julio 2015
Impresión	Agosto 2015

RESULTADOS.

El protocolo fue aprobado para realizarse por el comité de ética del hospital, sin encontrar impedimento alguno para realizarse.

Se identificaron un total de 46 pacientes derechohabientes del CMNSXXI con diagnóstico de enfermedades reumatológicas que recibieron IGIV entre el año 2012 y 2015 por parte de el servicio de reumatología. De los 46 pacientes identificados se pudo tener acceso a 35 expedientes, por no haber datos completos, por ser pacientes que perdieron derechohabiencia, por extravío del expediente u otros motivos. La información obtenida se registró en una base de datos y se realizó una tabla con los datos demográficos de los pacientes en estudio (Tabla 1), en la tabla 2 el tiempo de diagnóstico, en la tabla 3 indicación para el uso de IGIV y en la tabla 4 número de sesiones de IVIG con la dosis total por cada sesión.

De la muestra total se registraron a 16 hombres (45.71%) y 19 mujeres (54.28%) el diagnóstico más frecuentemente fue lupus eritematosos sistémico (L.E.S.) 18 pacientes (51%) de los cuales 6 tenían además síndrome de anticuerpos antifosfolípido secundario (S.A.F), 15 pacientes (42%) con miositis autoinmune, de los cuales 10 pacientes tuvieron diagnóstico de dermatomiositis y 5 polimiositis, solo 1 paciente con poliarteritis nodosa y uno más con síndrome de Sjögren primario en donde la indicación de la IGIV en ambos fue neuropatía periférica.

Dividiendo en grupos por sexo un total de 6 hombres tuvieron L.E.S, de esos 3 con diagnóstico de S.A.F. secundario, 9 miositis autoinmune, de ellos 3 diagnóstico de polimiositis, 6 con dermatomiositis y 1 con poliarteritis nodosa. De las mujeres 12 tuvieron L.E.S. 3 de ellas además S.A.F secundario. 6 tuvieron

miopatía autoinmune de ellas 2 con polimiositits y 4 con dermatomiositis, 1 paciente con Sjögren. El promedio de edad de ambos grupos fue de 35.9 años años. (Tabla 1 y Gráfica 1) El tiempo promedio de diagnóstico de la enfermedad reumatológica fue de 5.94 años.

En la terpeútica inmunosupresora previo a la decisión de iniciar IGIV registarmos una gran cantidad de inmunosupresores diversos, en algunos casos los pacientes no recibían tratamiento alguno ya que no tenían diagnóstico de enfermedad reumatológica y se decidió tratamiento de IVIG ante alguna indicación específica.

(Tabla 1)

Tabla 1 Características demográficas

Hombres	No. de pacientes	Tiempo de diagnostico en años
Lupus	3	10.6
Lupus + S.A.F.	3	5.6
Polimiositis	3	1.6
Dermatomiositis	6	4.1
Poliarteritis nodosa	1	7
Total	16	
Mujeres		
Lupus	9	8.6
Lupus + S.A.F.	3	4.3
Polimiositis	2	2
Dermatomiositis	4	6.5
Sjögren	1	1
Total	19	
Edad promedio	35.9 años.	
Tipo de inmunosupresor		Cantidad de pacientes
Micofenolato		9
Metrotexate		14
Cloroquina		6
Ciclofosfamida		3
Rituximab		4
Ciclosporina		2
Azatioprina		5
Leflunomide		2
Tacrolimus		2

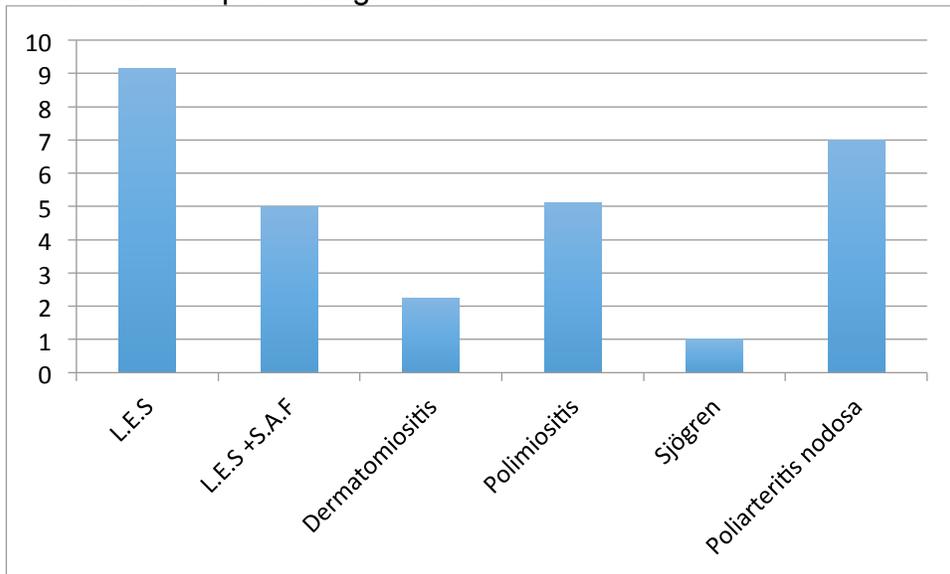
Posterior a la aplicación de IVIG hubo diferentes cambios en el inmunosupresor que no podemos atribuir directamente al uso de IVIG

No tomaba y posterior a IGIV sigue sin inmunosupresor	Tomaba inmunosupresor y se suspendió	Cambió de inmunosupresor	Se agregó inmunosupresor a terapéutica previa	No tomaba inmunosupresor y ahora toma	Permanecen igual respecto a consumo de inmunosupresor
1	4	7	6	5	12

La dosis de prednisona promedio recibida por los pacientes previo a la aplicación de IVIG fue de 55.8mg/día,. En cuanto a la dosis posterior de IGIV el promedio de la dosis se redujo a 48.07mg/dia

Tabla 2

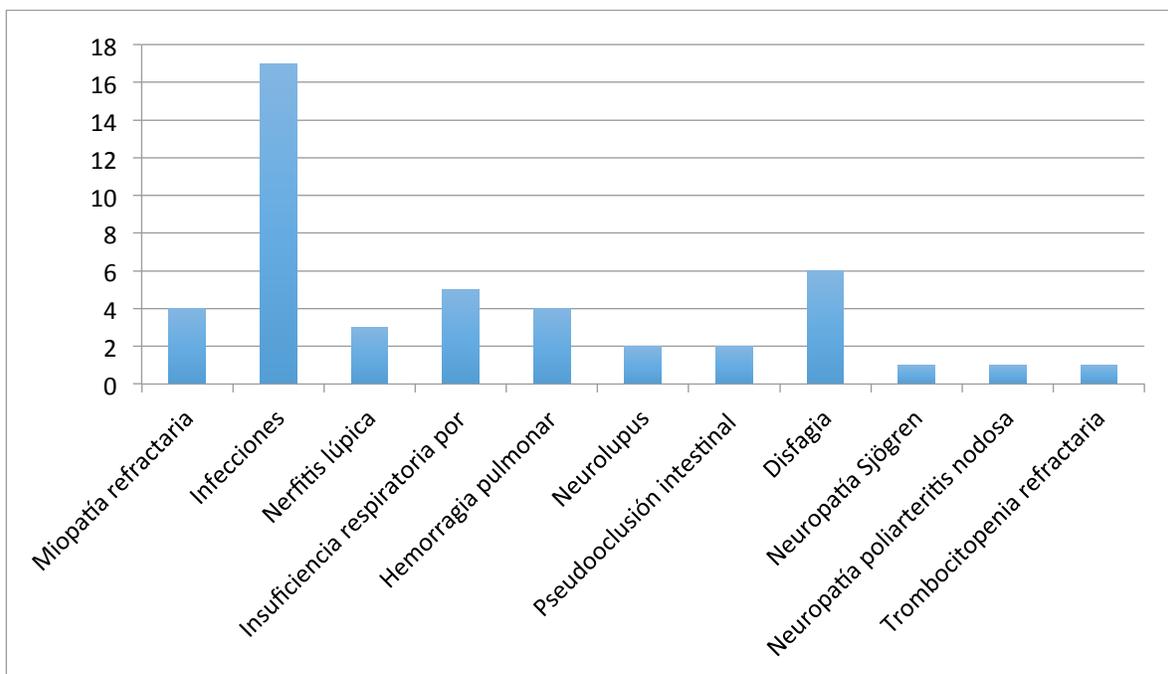
Promedio (en años) de tiempo de diagnóstico al inicio de la terapia con IVIG	
Patología	Tiempo en años
L.E.S	9.16
L.E.S + S.A.F.	5
Polimiositis	2.25
Dermatomiositis	5.1
Sjögren	1
Poliarteritis nodosa	7
Total	5.94

Gráfica 2 Tiempo de diagnóstico en años

Las indicaciones para la administración de IGIV fueron diversas, desde infecciones que contraindicaban el tratamiento inmunosupresor estándar, manifestaciones refractarias a tratamiento estándar o infecciones más manifestaciones graves y no graves de la enfermedad reumática. Cabe señalar que un paciente pudo haber tenido más de una indicación para uso de IGIV

Tabla 3

Indicación de IGIV	
Miopatía refractaria	4
Infecciones	17
Nefritis lúpica	3
Insuficiencia respiratoria por miopatía	5
Hemorragia pulmonar alveolar	4
Neurolupus	2
Pseudooclusión intestinal	2
Disfagia secundaria a miopatía	6
Neuropatía asociada a Sjögren	1
Neuropatía asociada a poliarteritis nodosa	1
Trombocitopenia refractaria	1

Gráfica 3 Indicaciones para uso de IGIV

Se administraron 3.31 sesiones por paciente, con desviación estándar de 3.61, una moda de 1 y una media de 2.16. Con un mínimo de 1 dosis y un máximo de 15 dosis.

Tabla 4

Promedio sesiones de IVIG					
L.E.S	L.E.S + SAF	Dermatomiositis	Polimiositis	Sjögren	P. Nodosa
7.8	3.5	4.3	1.4	3	9

En los pacientes con LES la indicación más frecuente por la que se administró IGIV fue por contraindicación para el uso de terapia inmunosupresora que fue infección grave. En este grupo de pacientes se midió actividad de la enfermedad antes y después de la aplicación de IGIV con escala "Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity" (SLEDAI) una puntuación de 0-3 como actividad baja, de 3-12 actividad moderada y mayor a 12 actividad alta.

Registramos 10 pacientes con manifestación grave de L.E.S, 14 con manifestaciones no graves, e infecciones 17 pacientes.

Las manifestaciones fueron consideradas como graves si el paciente corría peligro de muerte o de secuelas graves, dentro de las cuales encontramos: manifestaciones neuropsiquiátricas, hemorragia pulmonar, vasculitis intestinal, pseudoclusión intestinal y pancreatitis. Las manifestaciones consideradas como no graves incluyeron nefritis lúpica sin falla renal (13 pacientes) y trombocitopenia refractaria (1 paciente).

Algunos pacientes presentaron más de una infección (4 pacientes), infección más manifestación de lupus no grave (4 pacientes) e infección más manifestación grave (10 pacientes). Las infecciones documentadas en el expediente incluyeron, neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial, empiema, absceso pulmonar, celulitis, fascitis necrotizante, erisipela, colitis neutropénica, sepsis abdominal, infección de vías urinarias, osteomielitis y herpes zoster.

75 % de los pacientes con diagnóstico de L.E.S presentaron cambio en la escala SLEDAI disminuyendo el grado de actividad y 16.6 % tuvieron efecto adverso. En los pacientes con L.E.S y S.A.F el 100 % tuvo disminución en SLEDAI y 33.3% reacciones adversas que no condicionaron el suspender infusión de IGIV.

De aquellos pacientes con L.E.S y L.E.S. + S.A.F los niveles de antiDNA disminuyeron en el 85.71% sólo un 8.3% elevó los niveles con respecto al basal y 8.3% no tuvo ninguna diferencia.

El promedio de valor de antiDNA al inicio de la terapéutica con IGIV fue de 61.42U/ml y posterior a la aplicación fue de 16.78U/ml.

En cuanto a los niveles de C3 y C4 ,de aquellos con L.E.S y L.E.S + SAF 68.7% de los pacientes presentaron aumento en los niveles de complemento.

Tabla 5

L.E.S.		
SLEDAI previo a IVIG	SLEDAI posterior a IVIG	Reacción adversa
1. Moderada (8)	Moderada (8)	
2. Moderada (12)	Moderada (6)	
3. Grave (13)	Leve (0)	
4. Moderada (12)	Leve (0)	
5. Moderada (6)	Moderada (6)	
6. Grave (24)	Grave (14)	
7. Grave (32)	Leve (11)	Taquicardia, hipertensión arterial y falla cardiaca
8. Moderada (6)	Leve (2)	
9. Grave (23)	Moderada (6)	Anemia hemolítica
10. Moderada (12)	Leve (2)	
11. Grave (16)	Moderada (8)	
12. Grave (20)	Leve (2)	

Tabla 5 continuación

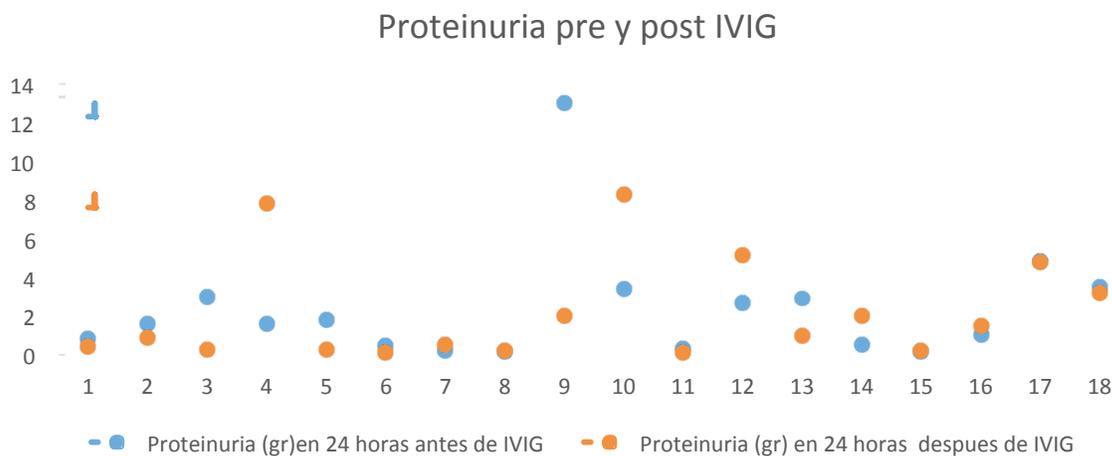
L.E.S + S.A.F.		Reacción adversa
SLEDAI previo a IVIG	SLEDAI posterior a IVIG	
1.Grave (24)	Leve (2)	
2.Moderada (12)	Leve (2)	
3.Grave (23)	Leve (0)	Taquicardia
4.Moderada (9)	Leve (2)	
5.Grave (24)	Moderada (8)	
6.Moderada (4)	Leve (2)	Hipertensión

Los cambios en la biometría hemática de los pacientes con lupus tuvieron diferentes variaciones en cuanto a los parametros medidos. Los cambios más notorios se dieron con las plaquetas. Sin embargo no se le puede atribuir un efecto directo al uso de IVIG ya que estos cambios siempre son multifactoriales.

La función renal de los pacientes con L.E.S fue valorada con filtrado glomerular (F.G.) y proteinuria en orina de 24 horas pre y post IVIG. En 63.15% hubo una mejoría en el F.G. el promedio pre IGIV es de 85.65% y post de 95.10%.

El promedio de proteinuria (en orina pre IGIV es de 2.33g y post de 2.14g, el 55.55% tuvo disminución de los valores posterior a la aplicación de la IGIV.

Gráfica 4



En los pacientes con diagnóstico miositis autoinmune se determinaron los niveles de creatinfosfoquinasa (CK) antes y después de la administración de IGIV

En las miopatías autoinmunes encontramos 4 pacientes con enfermedad refractaria y 11 con manifestación grave. Las manifestaciones graves las definimos como insuficiencia respiratoria y disfagia a sólidos y líquidos.

El promedio de la CK antes de la administración de IGIV en pacientes con miositis autoinmune fue de 7500 U/L y de 1716.8 U/L posterior a la administración de IVIG. La respuesta clínica evaluada por el médico fue completa en el 86 % y parcial en el 14 %. La respuesta completa se considero cuando el paciente posterior a la administración de IGIV logró realizar actividades cotidianas, como trabajar, subir y bajar escaleas, transportarse, deglutir alimentos y autocuidado.

El 100% de manifestaciones graves de la miositis (disnea o disfagia) remitió completamente posterior a la aplicación de la primera infusión de IGIV.

Separando la miosisits autoinmune en pacientes con dermatomiositis y pacientes con polimiositis en pacientes con dermatomiositis el promedio de CK pre IGIV fue de 7004.25 U/L y 1994.8 U/L post IVIG con una reducción de los niveles de CK en el 90% de los pacientes.

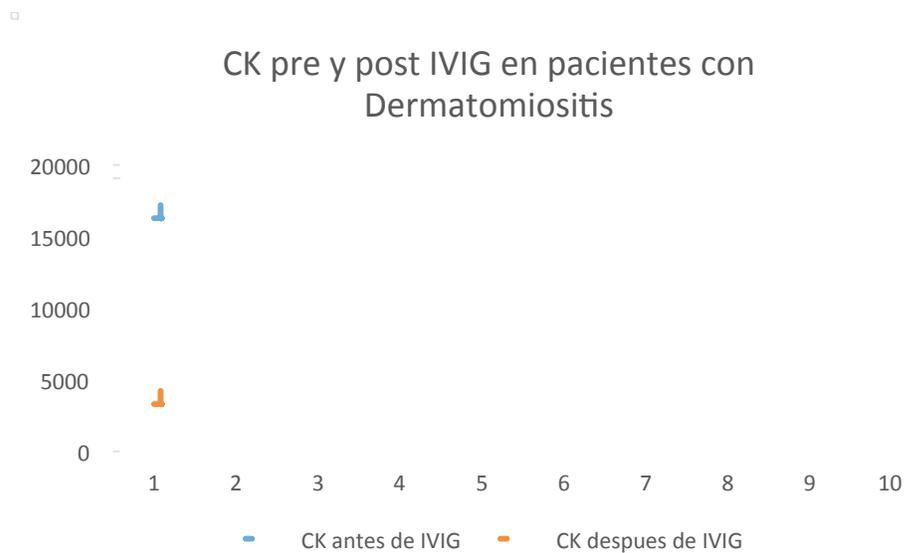
El promedio de CK pre IVIG en pacientes con polimiositis encontramos 8494.2U/L y post IVIG de 1160.8U/L el 100 % tuvo reducción en sus niveles.

Tabla 6 Respuesta clínica y niveles de CK en pacientes con miositis autoinmune

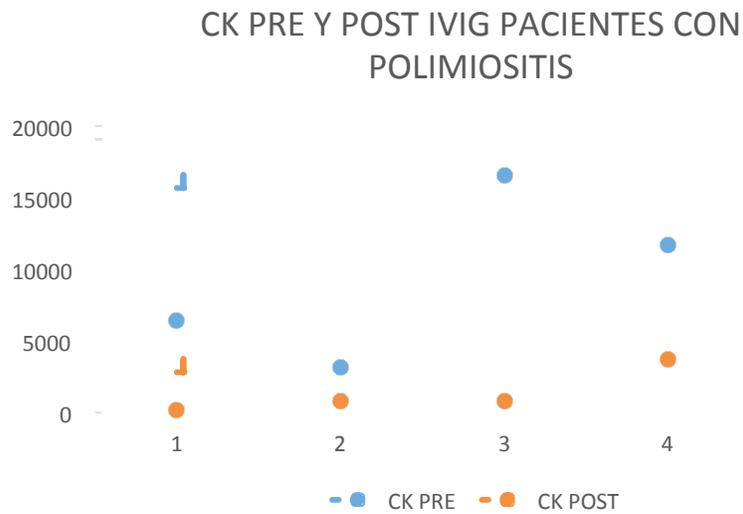
Miositis autoinmune		
*CK antes de IVIG	*CK posterior a IVIG	Respuesta clínica
1. 2500	3012	Parcial
2. 95	35	Completa
3. 2467	465	Completa
4. 5530	3054	Completa
5. 5900	1331	Parcial
6. 6410	133	Completa
7. 3160	793	Completa
8. 16600	796	Completa
9. 12740	2600	Completa
10. 4950	1122	Completa
11. 11700	3731	Completa
12. 5340	989	Completa
13. 13300	3110	Completa
14. 17210	4230	Completa
15. 4601	351	Completa

*U/L

Gráfica 5



Gráfica 6



La indicación en Sjögren y poliarteritis nodosa fue neuropatía refractaria a tratamiento convencional con un paciente cada uno.

En el caso de los pacientes con síndrome de Sjögren y poliarteritis nodosa la indicación para la administración de IGIV fue neuropatía refractaria a tratamiento convencional. De igual forma no existen instrumentos validados para determinar si la neuropatía se encuentra activa o no, solo se evaluó la respuesta subjetiva del paciente y la valoración clínica, con respuesta favorable.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La administración de IVIG resultó en una alternativa eficaz para el tratamiento de la actividad de la enfermedad en varias patologías, y fue una herramienta útil en los pacientes con contraindicación para la terapia estándar. Se lograron reducir los índices de actividad y las diferentes variables que indican actividad en la mayoría de los pacientes.

La cantidad de efectos adversos fue baja, donde el efecto adverso más grave fue anemia hemolítica en un paciente y en la mayoría de los pacientes no hubo la necesidad de suspender la infusión.

Los pacientes con enfermedades reumatológicas se encuentran expuestos a múltiples infecciones, principalmente por el uso de medicamentos inmunosupresores. En nuestro grupo de pacientes estudiados encontramos registradas 17 tipos de infecciones diferentes (algunos pacientes presentaron más de una infección) que complicaron su evolución. La contraindicación para el uso de algún inmunosupresor en el contexto de un paciente con enfermedad reumática e infección fue la principal indicación para la administración de IVIG. La enfermedad reumatológica que más se asoció a infección fue L.E.S, seguido de miositis autoinmune. Las infecciones más prevalentes fueron las respiratorias, siendo también más prevalente dentro del grupo de pacientes con L.E.S. La mayoría de las infecciones resolvieron con el tratamiento antimicrobiano asociado a la administración IVIG, si bien no está demostrado completamente el efecto terapéutico favorecedor de la IGIV sobre las infecciones, su uso se justifica al no tener contraindicación alguna en pacientes infectados.

Otras indicaciones con mayor prevalencia fueron las miopatías autoinmunes refractarias a tratamiento convencional, la disfagia secundaria a miopatía autoinmune y la hemorragia alveolar. La principal asociación para tener más de una indicación para administrar IVIG fue la co-existencia de una infección y una manifestación grave de la enfermedad reumática.

En cuanto a la respuesta esperada con el uso de IVIG, los resultados del estudio arrojan que la IVIG fue una buena alternativa para el manejo de enfermedades reumatológicas. En el contexto de L.E.S pudimos apreciar que hubo una disminución de la actividad medida con la escala de SLEDAI. En ambos subgrupos de pacientes con L.E.S, aquellos con S.A.F y sin S.A.F la escala de SLEDAI disminuyó, en los pacientes con SAF el 100% tuvo disminución de la escala. Algunos de los elementos componentes de la escala de SLEDAI como niveles de complemento C3 y C4, anti DNA y proteinuria también fueron medidos antes y después de la administración de IVIG, no se pudo obtener el registro de dichos componentes en el 100 % de los pacientes, sin embargo pudimos apreciar que en la mayoría de los pacientes en los que se pudo medir hubo una mejoría de estas variables.

En los pacientes con miositis autoinmune la respuesta se midió a en base a los niveles de CK antes y después, así como la valoración clínica por el médico. Los niveles de CK disminuyeron notablemente posterior a la administración de CK en pacientes con enfermedad refractaria o manifestación grave, con una reducción en el 77 % de los pacientes respecto al valor inicial. La respuesta clínica evaluada por el medico fue remisión completa en el 86 % de los pacientes evaluados.

Es muy importante considerar que en casi todos los pacientes a los que se les administró IVIG también recibieron esteroide, principalmente prednisona, a dosis altas, entre 0.5 mg/kg y 1 mg/kg. Los esteroides son la base del tratamiento en la mayoría de las enfermedades reumatológicas. La combinación de IVIG y esteroides fue el principal tratamiento en los pacientes estudiados. No podemos definir con precisión si el efecto favorable de la IVIG tuvo sinergia con el uso de esteroide, situación que se ha informado en algunas series de caso. Posterior a los ciclos de IVIG en la mayoría de los pacientes se pudo reducir la dosis de esteroide inicial casi en promedio 10 mg por paciente.

El uso de IVIG no debe considerarse como primera línea, excepto en enfermedad de Kawasaki y manifestaciones graves de las miopatías inflamatorias de origen autoinmune ya que la evidencia científica no es suficiente para soportar esto. En este protocolo resultó una alternativa eficaz al lograr mejorar los parámetros de actividad, sin embargo por su alto costo y la poca evidencia científica siempre debemos considerarlo como tratamiento de segunda línea, principalmente en enfermedad refractaria. Ante el contexto de infecciones agudas y enfermedad reumática activa el uso de IVIG es una alternativa segura y eficaz según nuestros resultados los cuales son limitados por ser análisis descriptivo, retrospectivo y no comparativo sin embargo la fortaleza es que solo existen escasos reportes de casos que evalúan la utilidad de la IGIV en las enfermedades reumáticas y nuestro estudio de suma a estas evidencias para incrementar el soporte de esta terapia, que fue muy adecuada en los pacientes en quienes se les indicó este tratamiento y dejando como enseñanza que en el paciente adecuadamente seleccionado la terapia con IGIV es de gran utilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Diccionario de Medicina. Facultad de Medicina Universidad de Navarra. Espasa Calope S.A. Madrid 2001.
- 2) Prashantha M. Vaitl, Elizabeth M. McDermott. The role of high-dose intravenous immunoglobulin in rheumatology. *Rheumatology* 2010;49:1040–1048.
- 3) Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 2001;291(5503):484.
- 4) Sewell WAC, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology* 2002;107: 387_93.
- 5) Chapel HM, Lee M Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): kinetics of immunoglobulin metabolism. *J Clin Immunol*. 1992;12(1):17.
- 6) John R. Huggins Jennifer Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG) *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2006;19:3.25
- 7) Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: memorandum from an IUIS/WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1982;60(1):43.
- 8) Stiehm E Richard. Adverse Effects of Human Immunoglobulin Therapy *Transfusion Medicine Reviews* 2013;27:171–178
- 9) R. John Looney , Jennifer Huggins. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG) *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2006;19:3–25.
- 10) Berger M A history of immune globulin therapy, from the Harvard crash program to monoclonal antibodies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002;2(5):368.
- 11) Ben Mulhearn, Ian N. Bruce Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology* 2014; doi:10.1093/rheumatology/keu429.

- 12) Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Database Syst Rev 2003;4:CD004000.
- 13) Department of Health. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use: Second Edition Update. July 2011.
- 14) Giovanni Ferrara, Alimuddin Zumla, Markus Maeurer, Intravenous Immunoglobulin (IVIg) for Refractory and Difficult-to-treat Infections. Am J Med. 2012;125:1036e1.1036e8.
- 15) Marta O Soares¹, Nicky J Welton, David A Harrison, Piia Peura¹, Manu Shankar-Hari, Sheila E Harvey, Jason Madan, Anthony E Ades, Kathryn M Rowan and Stephen J Palmer. Intravenous immunoglobulin for severe sepsis and septic shock: clinical effectiveness, cost-effectiveness and value of a further randomised controlled trial. Critical Care 2014;18:649-659.
- 16) Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring III JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013. Issue 9.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOJA RECOLECTORA DE DATOS

USO DE INMUNOGLOBULINA EN LA PRACTICA REUMATOLÓGICA

Folio: _____ NSS: _____

Diagnóstico: _____

Edad _____

Género _____

Antes de IGIV

Indicación IGIV	Infección	BH	C3/C4	Prot	SLEDAI	AntiDNA	TFG	CK	PD N	Inmunosupresor

Después de IGIV

Núm sesiones	Infección	BH	C3/C4	Prot	SLEDAI	AntiDNA	TFG	CK	PDN	Inmunosupresor

Observaciones: _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: Utilidad de la Inmunoglobulina en la práctica clínica __

Lugar y fecha: México, D. F. a 18 de mayo del 2015.

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Estimado paciente se le invita a participar en un estudio observacional de no intervención en el cual se revisara su expediente para ver datos de su padecimiento y el tratamiento utilizado.

En este estudio estamos evaluando la respuesta que se obtuvo con el tratamiento con inmunoglobulina que usted recibió y mediremos el efecto que tuvo este tratamiento en las escalas de actividad de su enfermedad, toda la información la sacaremos del expediente y no se necesita tomar muestras o alguna maniobra de intervención.

Procedimientos: datos tomados del expediente

Posibles riesgos y molestias: no existe ningún riesgo.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Evaluar el efecto terapéutico de la inmunoglobulina en las enfermedades reumáticas

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Participación o retiro: el paciente puede decidir no participar en el estudio y la atención médica seguirá siendo la misma, ya que ser paciente de este servicio no lo obliga a dar una respuesta afirmativa de participación.

Privacidad y confidencialidad: su información y datos personales no serán públicos ya que se manejará por iniciales de paciente.

Beneficios al término del estudio:

Medir la respuesta terapéutica de inmunoglobulina en las enfermedades reumáticas estudio retrospectivo.

En caso de dudas o aclaraciones:

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720.
Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

**Nombre y firma de quien
obtiene el consentimiento**

Testigo 1

Testigo 2