



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
"Dr. Dacio Crespo"

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso académico (2016-17)

Trabajo Fin de Grado

Tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas en hematología.

Revisión bibliográfica.

Alumno/a: Andrea Alonso González

Tutor/a: Roberto J. Martínez Martín

Junio, 2017

ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	Pág.2
2. INTRODUCCIÓN.....	Pág. 3
Justificación.....	Pág. 18
3. OBJETIVOS.....	Pág. 19
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pág. 19
5. RESULTADOS.....	Pág. 21
6. DISCUSIÓN.....	Pág. 28
Conclusiones.....	Pág. 30
7. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 31
8. ANEXOS.....	Pág. 37

1. RESUMEN.

INTRODUCCIÓN: Las inmunoglobulinas (Ig) son glicoproteínas con actividad de anticuerpo y con función de unión específica al antígeno en la inmunidad humoral. Hay cinco clases de Ig y las más abundantes son las IgG que se encargan de la respuesta inmunológica secundaria. Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) se obtienen del plasma de donantes a partir de fraccionamiento industrial por etanol frío. Las reacciones adversas suelen ser leves y la dosis más común administrada es de 2 g/kg, aunque suele ser individualizada según la enfermedad y el peso de cada paciente. Están indicadas en enfermedades autoinmunes, inflamatorias e infecciosas.

OBJETIVOS: El objetivo de esta revisión es conocer las indicaciones del uso actual de las inmunoglobulinas intravenosas en enfermedades hematológicas, analizar la dosis y conocer la eficacia del tratamiento en cada una de ellas.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se han realizado una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos, donde se encontraron 40 artículos válidos para el propósito del trabajo entre los que se encuentran revisiones bibliográficas y estudios observacionales, experimentales y cuasiexperimentales.

RESULTADOS: La enfermedad donde más se recomienda este tratamiento es la púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI), ya que se ha comprobado que se puede usar como tratamiento de primera línea y es efectivo tanto en niños, adultos o embarazadas. En la inmunización RH feto-materna reduce la necesidad de otros tratamientos. En el resto de enfermedades estudiadas se usan las IgIV cuando el tratamiento habitual ha fallado o como coadyuvante del mismo.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Con el tiempo el uso de las inmunoglobulinas intravenosas se ha generalizado y sirve de terapia para otras enfermedades. Se ha demostrado que son eficaces y tienen beneficios en muchas de ellas aunque también tienen ciertas limitaciones como son la disponibilidad y el elevado coste.

PALABRAS CLAVE: Inmunoglobulinas, Intravenosas, Hematología, Tratamiento, Indicaciones.

2. INTRODUCCIÓN.

HISTORIA:

En el año 1890, dos importantes científicos Emil Adolf von Behring y Shibasaburo Kitasato descubren la actividad de los anticuerpos contra la difteria y la toxina tetánica. Al ver esto, ambos proponen la teoría de la inmunidad humoral, la cual "establecía la existencia de un mediador en el suero sanguíneo que podría reaccionar con un antígeno extraño, dándole el nombre de anticuerpo" ¹.

Tras esta idea, en 1897 Paul Ehrlich propuso la teoría de la cadena lateral de la interacción entre antígeno y anticuerpo en la cual, existían receptores (descritos como "cadenas laterales") en la superficie de las células que se podían unir específicamente a toxinas en una interacción de tipo llave-cerradura, y que esta reacción de acoplamiento era el desencadenante de la producción de anticuerpos ¹.

En los años 1920, Michael Heidelberger y Oswald Avery descubrieron la naturaleza de los anticuerpos al observar que los antígenos podían ser precipitados por ellos y demostrando que éstos eran un tipo de proteínas. Su investigación estableció por primera vez en la historia una relación entre la constitución química y la especificidad inmunológica de los antígenos, poniendo de este modo el campo de la inmunología sobre una firme base bioquímica ².

A finales de los años 1930 John Marrack examinó las propiedades bioquímicas de las uniones antígeno-anticuerpo. Luego, en los años 1940 tiene lugar el siguiente avance de importancia, cuando Linus Pauling confirmó la teoría de la llave y la cerradura propuesta por Ehrlich mostrando que las interacciones entre anticuerpos y antígenos dependían más de su forma que de su composición química. En 1948, Astrid Fagreaus descubrió que los linfocitos B en su forma de célula plasmática, eran responsables de la producción de anticuerpos ^{1,2}.

Los preparados de IgIV aparecieron a principios de la década de los 80, como terapia sustitutiva en inmunodeficiencias primarias, cuando la tecnología fraccionadora del plasma permitió el desarrollo de suspensiones de IgG monoméricas aptas para su administración intravenosa (IV) ³.

Hoy en día, las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) se emplean en numerosas patologías tratadas en muchas especialidades médicas, como procesos autoinmunes e inflamatorios agudos, y tanto en indicaciones aprobadas como no aprobadas ³.

INMUNOGLOBULINAS:

Las inmunoglobulinas (Ig) son glicoproteínas con actividad de anticuerpo, secretadas fundamentalmente por células plasmáticas. Estas moléculas pueden ser consideradas como receptores, ya que su función primaria es la unión específica al antígeno, con el fin de destruirlo. Son las moléculas elementales en la inmunidad humoral ¹.

Todas las inmunoglobulinas tienen una estructura básica formada por dos cadenas polipeptídicas ligeras idénticas (L) y dos cadenas polipeptídicas pesadas idénticas (H), unidas entre sí por enlaces disulfuro e interacciones no covalentes para formar una molécula simétrica con forma aproximadamente de una Y con la fórmula $(LH)_2$ ⁴.

Se diferencian en cinco clases en base al tipo de cadena pesada (isotipo); IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. Cada molécula de inmunoglobulina posee dos cadenas ligeras del mismo tipo, Kappa (k) o lambda, pero nunca una de cada clase. También se han reconocido cuatro subclases de IgG y dos de IgA ⁴.

Se distinguen diversos tipos de inmunoglobulinas:

- **IgG.** Son las inmunoglobulinas más abundantes en el suero (600-1800 mg/dL). Suponen el 80% del total de las inmunoglobulinas en el plasma siendo el principal efector de la respuesta inmunológica secundaria. Promueven la fagocitosis (en el plasma) y activan el sistema de

complemento. Las IgG son el único tipo de anticuerpos que pueden cruzar la placenta. Además, se trata de la inmunoglobulina predominante en los fluidos internos del cuerpo, como son la sangre, el líquido cefalorraquídeo y el líquido peritoneal. La mayoría de los anticuerpos frente a bacterias y virus son de tipo IgG.

- **IgM.** Estos son los primeros anticuerpos producidos contra un antígeno. Aparecen como pentámeros de unidades $(LH)_2$ con sus cadenas pesadas, unidas por un pequeño péptido. Está confinada en el compartimento intravascular, siendo el anticuerpo predominante en la respuesta inmunológica primaria. Como monómero, se expresan en la superficie de los linfocitos B y se encuentran fundamentalmente en el plasma. Promueven la fagocitosis y activan el sistema del complemento. Es el primer tipo de inmunoglobulina sintetizada en respuesta a una infección.
- **IgA.** Supone un 13% del total de Ig y son la defensa inicial de las mucosas contra los agentes patógenos, identificándolos antes de que penetren en el plasma y se instalen en las mucosas. Se encuentran principalmente en las secreciones mucosas, las lágrimas, el calostro, la leche materna y secreciones respiratorias. Aparecen usualmente como dímeros de unidades $(LH)_2$
- **IgD.** Inmunoglobulinas de cadena pesada. Reconoce a los anticuerpos en los linfocitos B que no han sido expuestos. Su estructura pertenece a un monómero $(LH)_2$. No es secretada por los plasmocitos, los cuales pertenecen al sistema inmunitario y su papel consiste en la secreción de grandes cantidades de anticuerpos. La IgD representa menos del 1% del total de inmunoglobulinas plasmáticas; la concentración en suero depende de la edad y de la herencia genética.
- **IgE.** Contienen cadenas pesadas, un monómero $(LH)_2$, juega un importante papel en las reacciones alérgicas y posiblemente en la defensa contra la infestación de parásitos intestinales, ya que se encuentra aumentada en estas situaciones. La IgE se une a receptores encontrados en mastocitos, eosinófilos y basófilos, induciendo la liberación de citocinas y moléculas proinflamatorias, cuando la inmunoglobulina reconoce su antígeno específico ⁴.

COMPOSICIÓN:

Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) se obtienen de plasma de donantes sanos a partir del fraccionamiento industrial del mismo mediante precipitación por etanol en frío.

En el fraccionamiento de las proteínas plasmáticas, algunas moléculas de IgG forman complejos que activan el complemento sin reaccionar con los antígenos, esto producía reacciones anafilácticas inmediatas tras la infusión intravenosa de IgG.³

Tras esto se han ideado varios métodos para inactivar éstos complejos y así hacer un producto más inocuo sin reacciones severas. Algunos de los métodos son filtración, precipitación con polietilenglicol (PEG) y cromatografía de intercambio iónico. La reagregación se previene con un pH ácido, trazas de pepsina y estabilizadores⁵.

Los métodos de manufactura varían entre fabricantes pero el producto suele ser una inmunoglobulina formada por un 80 % IgG, con trazas de otras proteínas, como IgM, IgA, IgE, antígenos de histocompatibilidad solubles y receptores solubles tipo CD4¹, los cuales contienen anticuerpos específicos contra antígenos de diverso origen como: proteínas virales, polisacáridos bacterianos, toxinas, citocinas, idiotipos, etc.³.

Una de las características principales es la presencia o ausencia de IgA^{2,3}, ya que un número de reacciones adversas se debe a la presencia de anticuerpos anti IgA preexistentes³.

La vida del producto dura entre 21 y 33 días¹⁻³ y la composición es similar a la del plasma humano normal; el pH también varía, lo cual es importante tener en cuenta el balance ácido-base en ciertos pacientes.

Aunque el principio activo en las IgIV es el mismo en las distintas marcas comerciales existen diferencias considerables en los procesos de fabricación empleados, lo que implica que los preparados específicos existentes no siempre pueden intercambiarse⁵.

Por razones de seguridad, se recomienda la política de mantener la misma marca comercial de IgIV durante el tratamiento a largo plazo⁵.

Los requisitos actuales de la Organización Mundial de la Salud para garantizar la calidad de un preparado de inmunoglobulina intravenosa para uso en humanos son:

1. Colectarse de un mínimo de 1.000 donadores voluntarios sanos, idealmente de 5.000 a 10.000 (se han colectado incluso de 100.000 donadores), a fin de asegurar la alta concentración y diversidad adecuada de anticuerpos contra agentes infecciosos y toxinas.
2. El producto debe estar libre de precalicreína, cininas, plasmina, agregados de proteínas y conservadores.
3. Contener un rango normal de subclases de IgG.
4. Tener un amplio espectro de anticuerpos, sobre todo contra tétanos y sarampión.
5. Cumplir con los siguientes requisitos de bioseguridad: provenir de plasma de donadores sanos voluntarios; éste debe tamizarse para alanina aminotransferasas, antígenos contra hepatitis B, hepatitis C, VIH y VDRL.
6. Incluir técnicas de inactivación viral (fraccionamiento de Cohn), tratamiento con derivados de ácido propiónico, (E -propiolactona que disminuye la carga de VIH y hepatitis B), pH bajo (alrededor de cuatro), tratamiento enzimático con pepsina, pasteurización y uso de detergentes solventes que inactivan el virus con envoltura lipídica, como el de la hepatitis C ³.

En la actualidad se dispone en España de nueve preparados de IgIV registradas que se muestran en la tabla 1 de anexos. Entre las más utilizadas se distinguen: Flebogamma ® iv, Endobulin ®, Gammagard ® S/D y Polyglobin ® ³.

MECANISMOS DE ACCIÓN:

Los principales mecanismos de acción de la gammaglobulina son:

1. Actividad antígeno específica: se calcula que la inmunoglobulina intravenosa posee anticuerpos con 10 millones de especificidades diferentes, las cuales cumplen funciones de opsonización, neutralización y activación del complemento ^{2, 5}.

2. Actividad inmunomoduladora: comprende acciones en:

- Receptores de fagocitos con un bloqueo transitorio en células fagocíticas y de receptores FcRn, que al unirse evitan su degradación en los lisosomas a fin de ser nuevamente liberados y continuar con sus efectos.
- Complemento: bloqueo de unión de C1, C3b y C4b al saturar receptores CR1 y CR3 de fagocitos.
- Antiidiotipo: bloquea el sitio activo de los autoanticuerpos.
- Citocinas: anticuerpos anti-IL1, INFJ, TGF-E y efecto protector contra daño de TNFD.
- Células T: anticuerpos contra TCR, HLA-I, LFA-1 (ligando de molécula de adhesión), contra superantígenos, moléculas solubles inhibitorias: HLA-I, HLA-II, CD4, alteración o bloqueo de apoptosis.
- Células B: anticuerpos contra CD5 (células productoras de auto-anticuerpo natural), inactivación de producción de auto-anticuerpo al saturar receptores de superficie.
- Receptores de glucocorticoesteroides: por incremento de su cantidad con mayor supresión de linfocitos activados ^{2,5}.

PRECAUCIONES:

Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia:

- Si se administra a una velocidad de infusión elevada, por lo que hay que seguir las recomendaciones.
- Si hay antecedentes de hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia.
- Si es primera vez que recibe el tratamiento, si hay cambio de producto Ig IV o si transcurrió periodo largo desde anterior perfusión; es conveniente vigilar ⁶.

Vigilar a los pacientes con antecedente de hipersensibilidad grave al medicamento y con riesgo de insuficiencia renal, considerar suspensión en caso de aparición.

Es importante mantener hidratación adecuada, por lo que la perfusión inicial debe ser lenta y después vigilar la diuresis, creatinina sérica y no usar diuréticos de asa ⁶.

Hay riesgo de hipotensión con reacción anafiláctica. Tras la administración es conveniente una vigilancia exhaustiva durante los veinte minutos siguientes ⁷.

Las pruebas clínicas asocian IgIV con episodios tromboembólicos por incremento de viscosidad sanguínea; precaución en: obesos, ancianos, hipertensión, diabetes mellitus, antecedente de vasculopatía o episodios trombóticos, trombofilia congénita o adquirida, periodo largo de inmovilización, hipovolemia grave, enfermedades que aumenten la viscosidad de sangre. Con riesgo de insuficiencia renal aguda o de reacción adversa tromboembólica administrar dosis y velocidad mínima ⁷.

En personas con más de dos años con problemas para tolerar la fructosa, se puede desarrollar una reacción espontánea a los alimentos que contienen fructosa y que pueden dar lugar a vómitos, trastornos gastrointestinales, apatía y retraso de altura y peso ⁶.

Reduce la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, paperas, varicela), posponer vacunación 3 meses; con vacuna antisarampión comprobar nivel anticuerpos por persistencia de reducción hasta 1 año. En el laboratorio interfiere en pruebas serológicas detectoras de aloanticuerpos eritrocitarios como la prueba antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs) ⁶.

La experiencia clínica no evidencia daño fetal pero es recomendable la vigilancia ya que las IgIV cruzan la placenta durante el tercer trimestre. Además se excreta en leche materna lo que puede contribuir a transferencia de anticuerpos protectores al recién nacido ⁷.

Precauciones de seguridad: Al ser un medicamento que se elabora a partir de sangre o plasma humano, hay que adoptar una serie de medidas para evitar la transmisión de infecciones ⁷. Estas medidas son eficaces para virus envueltos

como el VIH, hepatitis B y hepatitis C y no envueltos como hepatitis A y parvovirus B19 ⁶.

No debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas y debe administrarse utilizando una vía intravenosa separada.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que más aparecen son leves como: cefalea; hipertensión; náuseas, vómitos; urticaria, erupción; lumbalgia; pirexia, escalofríos, fatiga, astenia y enfermedad gripal ¹.

COMUNES		RARAS
1. Escalofríos.	8. Náuseas.	1. Dolor torácico.
2. Cefaleas.	9. Zumbido de oídos.	2. Disnea.
3. Dolor de espalda.	10. Hipotensión o hipertensión.	3. Cefalea migrañosa.
4. Malestar.	11. Sobrecarga líquida.	4. Meningitis aséptica.
5. Fiebre.		5. Fallo renal.
6. Prurito.		6. Hepatitis C.
7. Rash cutáneo.		

Tabla 1. Reacciones adversas.

CONSERVACIÓN:

No conservar a temperatura superior de 30°C. No congelar. Debe ser transparente o ligeramente opalescente. No usar este medicamento si la solución está turbia o tiene sedimentos ⁶.

Cada vez que se administre IgIV se debe dejar constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado a fin de registrar las reacciones adversas producidas por el mismo lote del medicamento ⁶.

COMO USAR:

La dosis estándar para adultos es de 2 g/kg, aunque la dosis que recibe cada paciente depende de la enfermedad y su peso, y será calculada de manera individualizada por su médico ⁶. Por lo que no hay que tener ninguna consideración especial a la hora de administrar el tratamiento a niños. En anexo II se podrá encontrar una tabla con las recomendaciones para cada enfermedad.

A menudo, la dosis de 2 g/kg se administra de forma fraccionada en cinco infusiones de 0,4 g/kg al día, aunque algunos clínicos prefieren administrarla en dos dosis de 1 g/kg al día. En general, la infusión durante dos días no se asocia a más reacciones adversas que la infusión durante cinco días. Además, mediante la pauta de dos días se puede prevenir un deterioro rápido en pacientes con procesos agudos y minimizar los efectos de la interrupción del tratamiento en los que presentan trastornos crónicos ⁸.

No se debe administrar una dosis doble para compensar una dosis olvidada ⁶.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética.

Debe administrarse a una velocidad inicial de 0.01 ml/kg/min durante la primera media hora. Si se tolera bien aumentar la velocidad a 0.02 ml/kg/min durante la siguiente media hora. Si se tolera bien se puede ir aumentando 0.02 ml/kg/min en intervalos de media hora hasta llegar a un máximo de 0.08 ml/kg/min ⁶.

En línea con las normas de buena práctica clínica, todos los pacientes deben someterse a una revisión anual en la que se evalúe la eficacia del tratamiento cuando son pacientes con enfermedades crónicas.

De acuerdo con la ley básica 41/2002 de 14 de noviembre reguladora de la autonomía del paciente y los derechos y obligaciones en materia de

información y documentación clínica, es imprescindible el consentimiento específico y libre del paciente ante cualquier actuación médica, siendo uno de los deberes del médico el respeto a la voluntad del paciente. En algunas actuaciones debe ser por escrito, como es el caso de la transfusión de sangre y hemoderivados. En el anexo III se encuentra el consentimiento por escrito.

INDICACIONES:

Las IgIV se han empleado en un amplio espectro de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, infecciosas y la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped en el trasplante de progenitores hematopoyéticos⁹. En esta revisión nos centramos en las enfermedades hematológicas en las que la IGIV pueda servir de tratamiento.

TROMBOCITOPENIA:

La trombocitopenia está definida como un recuento de plaquetas menor de 150,000/u⁹.

Púrpura trombocitopenia autoinmune (PTI)

La púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI) es un trastorno autoinmune de la coagulación caracterizado por una trombocitopenia aislada (plaquetas <100.000/microL.) no explicable por la presencia de otra patología^{9, 10}.

La administración de grandes cantidades de inmunoglobulina intravenosa tiene efecto a corto y largo plazo en el aumento de la cantidad de plaquetas.

Al parecer, el de corto plazo ocurre por bloqueo de la Fc o por inhibición y reducción de la fagocitosis, mientras que el efecto a largo plazo se dirige contra idiotipos localizados en los autoanticuerpos GPIIb/IIIa.

Se debe a la interacción de autoanticuerpos antiplaquetarios con antígenos plaquetarios específicos, lo que conduce a la destrucción plaquetaria, por medio del sistema mononuclear fagocítico⁸.

La PTI es asintomática en un tercio de los casos. Suele manifestarse por una hemorragia mucocutánea con púrpura que sólo ocurre cuando el recuento de plaquetas es inferior a 30.000/microL.

En función de la duración de la enfermedad, la PTI se clasifica en aguda (de 3 a 12 meses) y crónica (superior a los 12 meses).

La forma aguda aparece principalmente en niños, sobre todo después de una infección vírica. Los hematomas y las petequias son los síntomas más frecuentes pero también hay otros como epistaxis, sangrado gingival y gastrointestinal¹⁰. Se resuelve de forma espontánea en seis o doce meses.

La forma crónica se observa con más frecuencia en adultos, predominando en mujeres, pero en ancianos la incidencia suele ser equivalente en ambos géneros. Es de evolución insidiosa y crónica, con períodos de exacerbación, sin causa aparente⁹.

Trombocitopenia aloinmune fetal/ neonatal (NAIT).

La trombocitopenia aloinmune fetal/neonatal (NAIT) está provocada por la aloinmunización materna frente a los antígenos plaquetarios fetales heredados del padre que sean diferentes de los maternos. Se suele presentar en forma de trombocitopenia aislada en recién nacidos que no presentan otras alteraciones.

Los bebés afectados de forma leve, pueden ser asintomáticos. En aquellos casos con trombocitopenia grave, los signos más comunes son petequia, púrpura o cefalohematoma en el nacimiento, asociados con grave riesgo de hemorragia intracraneal (hasta un 20% de los casos descritos), provocando la muerte o secuelas neurológicas¹¹.

Púrpura postranfusalional.

La púrpura postranfusalional (PTP) es un trastorno poco frecuente caracterizado por una trombocitopenia grave que se desarrolla entre siete y diez días después de la transfusión de componentes sanguíneos que contienen plaquetas, en una persona previamente sensibilizada por transfusión o embarazo. Aunque la mayoría de los casos de PTP son causados por aloanticuerpos específicos plaquetarios^{9, 10}.

Síndrome de purpura trombocitopenia trombótica - hemolítico urémico. (PTT-SHU).

La PTT y el SHU implican la destrucción plaquetaria no inmunitaria. Filamentos sueltos de plaquetas y fibrina se depositan en múltiples vasos pequeños, los cuales dañan las plaquetas y los eritrocitos que los atraviesan, lo que causa trombocitopenia grave y una anemia importante ¹².

La PTT y el SHU se han considerado variantes de una misma enfermedad. Desde el punto de vista anatomopatológico, hay alguna diferencia, en la PTT hay presencia de trombos hialinos (ricos en plaquetas) en las arteriolas y los capilares de múltiples órganos y en el SHU, en cambio, se observan trombos sobre todo en la circulación renal, contienen fibrina y el endotelio suele estar engrosado ¹².

La mayoría de los casos se consideran idiopáticos y se presentan de forma aislada en la edad adulta como un episodio único. A diferencia de las formas congénitas que suelen comenzar en la infancia y cursar de forma crónica con recaídas frecuentes, incluso cada 3 o 4 semanas. Esta PTT familiar o congénita, también se denominada crónica recurrente o síndrome de Upshaw-Schulman ¹³.

El síndrome PTT-SHU está definido por cinco manifestaciones clínicas: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, síntomas y signos neurológicos, alteraciones en la función renal y fiebre ⁹.

ANEMIA:

La anemia supone una hipoxia histica e implica la incompetencia funcional de la sangre para liberar oxígeno a los tejidos. Generalmente cuando hablamos de anemia hacemos referencia a una disminución en el número de hematíes, en el valor hematocrito o en la concentración de hemoglobina de la sangre en un paciente. Pero hay anemias con número normal de hematíes, o en las que el problema no es tanto la concentración de hemoglobina (hb) sino su incompetencia funcional para la liberación de oxígeno ⁹.

El término anemias hemolíticas agrupa un conjunto de trastornos caracterizados por una destrucción acelerada de los hematíes, con el consiguiente acortamiento de la vida media. Para equilibrar esta disminución y mantener un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos, el organismo reacciona con un aumento de eritropoyesis. Si el nivel de destrucción excede la capacidad de la médula ósea de aumentar la producción habrá anemia y, debido al aumento de catabolismo de la hemoglobina, hiperbilirrubinemia e ictericia. Si el acortamiento de la vida media de los hematíes es tan severo como para que estos no circulen durante más de quince días, ni siquiera una médula ósea sana es capaz de compensar el problema y se produce una anemia hemolítica ¹⁰.

Anemias hemolíticas autoinmunes (HAI).

Los diagnósticos de las anemias hemolíticas autoinmunes (HAI) se basan en la detección en un paciente de anticuerpos dirigidos contra sus propios hematíes. La técnica utilizada para detectarlos es el test de antiglobulina directo (Test de Coombs directo). En base a la temperatura óptima de reacción de autoanticuerpos, las HAI se pueden clasificar en:

- HAI por autoanticuerpos calientes (IgG).
- HAI por autoanticuerpos fríos (IgM).
- HAI por autoanticuerpos bifásicos.

El tratamiento habitual en la transfusión de glóbulos rojos pero existe la dificultad de las pruebas cruzadas y la corta vida media de éstos. También es extendido el uso de glucocorticoides en HAI asociada a anticuerpos calientes ⁹.

Anemia aplásica.

La anemia aplásica es un síndrome clínico en el que se da una deficiencia de glóbulos rojos, neutrófilos y monocitos, con plaquetas sin evidencia morfológica de otro trastorno medular ^{9, 10}. La anemia aplásica se produce por el fallo en la producción de células sanguíneas en la médula. Esto provoca una anemia marcadamente hipocelular y grados variables de anemia, granulocitopenia y trombocitopenia ⁹.

La aplasia pura de células rojas está causada por una destrucción o inhibición selectiva de las células progenitoras o precursoras eritroides. Se caracteriza por una anemia y reticulocitopenia y se da como una alteración aguda o crónica

La aplasia pura de células rojas aguda es un trastorno transitorio y se observa principalmente en la infancia. Generalmente está causada por la invasión vírica de células progenitoras eritroides, normalmente el parvovirus B19, pero muchos fármacos y sustancias químicas también han demostrado que lo causan ¹⁰.

Se caracteriza por una anemia severa en el nacimiento o después de un año de vida, acompañada de dismorfismos en el cuerpo, fallo renal, somnolencia, irritabilidad e insuficiencia cardiaca.

Inmunización Rh feto-materna.

La enfermedad hemolítica del recién nacido es el resultado de la sensibilización del sistema inmune de la madre a los antígenos del glóbulo rojo del feto ^{9,14}. Esta sensibilización produce el paso transplacentario de anticuerpos IgG maternos que se unen a los glóbulos rojos fetales, causando hemólisis y como consecuencia el proceso hemolítico, anemia, hematopoyesis extramedular e hiperbilirrubinemia neonatal ¹⁴.

Esta enfermedad hemolítica del recién nacido varia en su forma, puede presentarse en forma leve produciendo un moderado grado de ictericia la cual suele responder a la fototerapia. Pero también puede presentarse en su forma más severa que puede causar discapacidad física y retardo mental ¹⁴.

NEUTROPENIA:

La neutropenia es una reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos ^{9,10}. La gravedad de la neutropenia se relaciona con el riesgo relativo de infección:

- Leve (1.000-1.500/ μ L)
- Moderado (500-1.000/ μ L)
- Grave (< 500/ μ L)

Neutropenia autoinmune.

La neutropenia autoinmune se puede deber a ingesta de medicamentos, otras enfermedades autoinmunes o infección, o presentarse como una entidad distinta. Alrededor de la mitad de los pacientes presentan hepatoesplenomegalia. Durante años se ha pensado que los anticuerpos antineutrófilos pueden disminuir y deteriorar la supervivencia de éstos. Suelen tener cifras de eritrocitos, plaquetas y otros leucocitos normales ⁹.

El tratamiento suele ser conservador y expectante aunque a veces se usa la IgG IV para incrementar los niveles de neutrófilos ¹⁰.

HEMOFILIA A Y B:

Enfermedad hereditaria que se caracteriza por un defecto de la coagulación de la sangre debido a la falta de uno de los factores que intervienen en ella.

Existen dos clases principales de hemofilia, la hemofilia A o hemofilia clásica en la que está afectado el factor VIII de coagulación y la hemofilia B también conocida como enfermedad de Christmas en la que es el factor IX el que no funciona correctamente. Ambos tipos se caracterizan por hemorragias espontáneas o a consecuencia de algún tipo de traumatismo.

La gravedad de la hemofilia depende de la cantidad de factor de coagulación que falte. Los enfermos leves presentan entre un 5 y un 30% de la actividad normal de los factores de coagulación. Los enfermos moderados poseen entre un 1 y un 5% y los enfermos severos presentan menos de un 1% de la actividad. En este último caso los enfermos pueden sangrar a menudo sin un motivo aparente, sin embargo los enfermos leves y moderados rara vez sangran sin motivo ¹⁵.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC):

Leucemia linfocítica crónica (LLC) es un síndrome linfoproliferativo caracterizado por la acumulación de linfocitos de aspecto maduro en la sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos^{9, 10}. En más de un 90% de los casos la LLC refleja la expansión neoplásica de un clon de linfocitos B inmunológicamente incompetentes (LLC-B), mientras que un 5% lo es de linfocitos T (LLC-T).

Habitualmente, la LLC afecta a personas mayores de 60 años, siendo extremadamente excepcional en niños, y progresa muy lentamente. En muchos casos las personas que padecen esta enfermedad no presentan síntomas durante años.

No se conoce ningún tratamiento curativo para la LLC, por lo que los objetivos terapéuticos en las pacientes de avanzada edad son el alivio de síntomas y el aumento de la supervivencia. En pacientes jóvenes están justificados los tratamientos experimentales con fines curativos⁹.

JUSTIFICACIÓN:

En los últimos años ha aumentado la cantidad de pacientes que, de forma ambulatoria en la mayoría de los casos, acuden al hospital a administrarse un tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. Es una manera de tratar su enfermedad de forma ambulatoria y realizar una “vida normal” y evitar así la estancia en el hospital.

Uno de los grupos de enfermedades donde más se usa este tratamiento es en las hematológicas, sobre todo en las enfermedades autoinmunes. También ha contribuido a decidirme por este tema, el hecho de que mi primer periodo de prácticas lo realice en el laboratorio de hematología, por lo que desde entonces ésta clase de enfermedades me llaman más la atención y algunos de los pacientes que transfundíamos concentrados de plaquetas o hematíes, se trataban también con inmunoglobulinas intravenosas.

3. OBJETIVOS.

GENERAL:

- Conocer las indicaciones del uso actual de la inmunoglobulina intravenosa en las enfermedades hematológicas;

ESPECÍFICOS:

- Analizar la dosis de IGIV según la enfermedad;
- Conocer la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de éstas enfermedades.
- Comparar la eficacia del tratamiento habitual de cada enfermedad con el de las inmunoglobulinas intravenosas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

En un primer momento busque información sobre las inmunoglobulinas y las distintas enfermedades hematológicas en varios libros tanto de bioquímica como de hematología para adentrarme en el tema.

Después se plantea una pregunta PICO para realizar la búsqueda bibliográfica de artículos: *“¿El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas es más efectivo en pacientes con enfermedades hematológicas con respecto a otros tratamientos?”* (Tabla 2)

P	I	C	O
Pacientes	Intervención	Comparación	Resultado
Con enfermedades hematológicas	Tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas	Otros tratamientos	Mayor efectividad

Tabla 2. Pregunta tipo PICO.

Una vez realizada la pregunta se traducen las palabras naturales a palabras clave utilizando los Descriptores en Ciencias de Salud (DeSC) y Medical Subject Headings (MESH) (Tabla 3).

DeSC	MeSH
Tratamiento	Therapeutics
Inmunoglobulinas	Inmunoglobulins
Intravenosas	Intravenous
Enfermedades Hematológicas	Hematology disease

Tabla 3. Descriptores en ciencias de salud y medical subject headings.

Más tarde comienzo a realizar la búsqueda por las diferentes bases de datos científicas con los términos definidos anteriormente y después e añade el operador booleano "AND" para unir palabras. Para valorar el interés de los artículos encontrados, se empleó un estrategia en la que primero se hacía una lectura de título y el resumen, y después se revisaba el artículo completo. Se seleccionaron un total de 13 artículos válidos para nuestro trabajo (Tabla 4).

Bases de datos	Descriptores	Artículos encontrados	Artículos interesan	Artículos seleccionados
Biblioteca Cochrane	Tratamiento inmunoglobulina intravenosa hematología	42	4	2
CUIDEN	Tratamiento inmunoglobulina intravenosa hematología	10	2	0
Scielo	Tratamiento inmunoglobulina intravenosa hematología	5	0	2
Pubmed	therapeutics intravenous immunoglobulins hematology disease	108	23	9

Tabla 4. Búsqueda bibliográfica.

Decidí realizar una búsqueda más específica por enfermedades, por lo que busqué nuevos descriptores (anexo IV) y desarrolle nuevas búsquedas. En este caso se realizaron en el buscador de la Biblioteca Sanitaria online de Castilla y León y en la base de datos Pubmed. Se seleccionaron un total de 27 artículos válidos para nuestro trabajo (anexo V).

En total se han utilizado 40 artículos a través de las do búsquedas realizadas, de los cuales: 6 son revisiones bibliográficas, 4 guías de práctica clínica, 20 estudios observacionales, 4 estudio experimentales y 6 estudio cuaxiexperimentales.

Criterios de inclusión:

- Artículos que hablen sobre el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas humanas.
- Artículos en español o inglés
- Artículos con texto completo o solo resumen.

Criterios exclusión:

- Artículos de pago.
- Artículos que no cumplen criterios de inclusión.

5. RESULTADOS:

TROMBOCITOPENIAS:

PURPURA TROMPOCITOPENICA AUTOINMUNE (PTI):

Hay varios estudios comparativos entre el uso de IgIV y otros tratamientos. En el caso de altas dosis de metilprednisona no se han encontrado diferencias significativas por lo que se elegirá el tratamiento según los riesgos ¹⁶. En cuanto a los esteroides, algunos estudios muestran que las primeras 36 horas son más eficaces las IgIV pero más tarde los resultados se igualan ¹⁷ por lo que la efectividad es muy parecida en ambos tratamientos

aunque en el caso de PTI aguda, una alta dosis de IgIV daría mejores resultados ¹⁸.

En cuanto a *pacientes pediátricos* con PTI varios estudios coinciden que el uso de inmunoglobulinas intravenosas es eficaz. ^{9,18-20}. Las IgIV en niños son utilizadas más ampliamente que los glucocorticoides, ya que pueden aumentar el recuento plaquetario más rápidamente que los glucocorticoides ⁹. Sin embargo hay un estudio que muestra que este tratamiento presenta una serie de complicaciones neurológicas como cefaleas, náuseas y meningitis aséptica que producen que aumente el tiempo de hospitalización y por consecuente el costo del tratamiento ¹⁸.

Se usa como tratamiento de primera línea en PTI aguda con niveles de plaquetas menores de $20 \times 10^9/L$ aunque hay estudios que disminuyen la cifra a $10 \times 10^9/L$ ¹⁹; como adyuvante de transfusiones en sangrado potencialmente mortal y se está estudiando usarlo como tratamiento en PTI crónica.

La dosis recomendada es de 0.8 g/kg con una segunda dosis dada en 48 horas si el recuento de plaquetas no ha aumentado por encima de $20 \times 10^9 / L$. Para PTI aguda y crónica, y 1 g/kg durante 2 días para PTI pediátrica con sangrado que amenaza la vida ^{19, 20}.

En los *pacientes adultos* también se ha demostrado la eficacia de éste tratamiento ^{9,19, 20}. Además se han estudiado diferentes preparados de IgGIV y se demuestra que a pesar de la cantidad de efectos adversos que puede tener este tratamiento los que más se presentan son muy leves y transitorios ²¹.

Su uso está recomendado en PTI aguda sangrante, como terapia complementaria en la PTI con respuesta nula o muy lenta a los esteroides y complementaria a la postesplenectomía en la PTI crónica. No está recomendado su uso en PTI aguda trombótica sin sangrado excepto que estén contraindicados los esteroides ²⁰.

En cuanto a la dosis, las IgIV administradas a 1 g/kg al día durante dos días, en PTI aguda con sangrado y en PTI con respuesta nula o lenta a dosis adecuadas de esteroides son eficaces ²⁰. Esa dosis aumentará el recuento plaquetario en la mayoría de los pacientes a los 3 días ⁹. En cuanto a la dosis

de la postesplenectomía crónica es de 0.5 g/kg cada 4 semanas como dosis inicial razonable, más tarde se ajustara dependiendo de la respuesta de cada paciente ²⁰.

TROMBOCITOPENIA ALOINMUNE NEOATAL:

Referente a la trombocitopenia durante la gestación, hay estudios en los que la IgIV se administra asociada a corticoides en gestaciones de riesgo con niveles de plaquetas inferiores a 20.000- 50.000, las IgIV son un tratamiento alternativo que puede ayudar a retrasar la esplenectomía, aunque ésta suele ser el tratamiento más efectivo ^{9, 22}.

Sin embargo hay estudios en los que también se usa en mujeres embarazadas con un embarazo previamente afectado, ya que se ha demostrado que junto con otros tratamientos (transfusiones de plaquetas y glucocorticoides) reducen la hemorragia intracraneal en feto intraútero ⁹.

Otro caso es en mujeres embarazadas con historia familiar o aquellas que se encuentran en el cribado por tener aloanticuerpos plaquetarios. El tiempo de tratamiento con IGIV debe basarse en la severidad de la trombocitopenia fetal determinada por cordocentesis. El tratamiento se debe iniciar alrededor de 20 semanas y no más tarde de 30 semanas ²⁰.

En cuanto a los neonatos nacidos con la trombocitopenia fetal aloinmune, si no hay manifestaciones hemorrágicas se aconseja no tratar ¹⁹. Por lo contrario si sí las presenta, el tratamiento de primera línea es la transfusión de plaquetas antígeno-negativas ²⁰ y en casos graves tratar con IgGIV pero nunca en monoterapia ya que empieza a actuar a las 24-48 horas después de la administración ²².

PÚRPURA POSTTRANSFUSIONAL:

Hay pocos estudios sobre el tratamiento de la púrpura postransfusional pero los resultados son eficaces con respecto a la administración de IgGIV junto con corticoides y transfusiones plasmáticas ¹⁹. Se ha demostrado que las

IgGIV son altamente eficaces ^{9,20,22} en esta patología independientemente del anticuerpo que se encuentre afectado ²³. Sin embargo hay que tener cuidado ya que puede producir fallos renales que hay que vigilar ²⁴.

En cuanto a la dosis aceptada para esta enfermedad es de 1 g/kg durante dos días y después reevaluar ²⁰.

SÍNDROME PTT-SHU:

Hay muy poca bibliografía sobre la eficacia del uso de IgGIV en ésta patología y los resultados son bastante dispares ya que hay éxitos y fracasos por igual número dentro de los estudios. Además se ha demostrado que tratando con las IgIV hay riesgo de exarcebacion de fallo renal ⁹.

Se ha llegado a la conclusión de que no se pueden usar como tratamiento de primera línea solo como terapia coadyuvante cuando la primera fracasa.

ANEMIAS:

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE (AHA):

Existe poca evidencia disponible sobre el uso de IgIV en AHA. Existe un caso que publica tratamientos con éxito a corto plazo de pacientes con AHA utilizando altas dosis de gammaglobulinas intravenosas ⁹. Además hay varios estudios que comparan el tratamiento del AHA con corticoides con presencia o ausencia de IgIV, y no hay diferencias significativas ²⁵ pero en los casos de episodios con riesgos para la vida si parece que han sido eficaces ^{26, 27} con la dosis de 0.4 g/kg/ día ²⁷.

Por lo tanto, su uso sólo debe considerarse cuando los corticosteroides hayan fracasado como tratamiento de primera línea ^{3, 20}. La IgIV puede administrarse, siempre en combinación con otras terapias, en pacientes con hemólisis clínicamente significativa, fracaso o contraindicación del tratamiento

convencional, indicios de mejor respuesta con una concentración de hemoglobina pretratamiento de 6-7 g/dl y hepatoesplenomegalia ³.

APLASIA PURA DE CELULAS ROJAS:

En la aplasia pura de células rojas producida por un agente inmunológico, la IgIV se usa como tratamiento de segunda línea cuando fallan otras terapias como la prednisona o la ciclosporina ²⁰. Sin embargo, hay varios estudios que muestran la eficacia de la IgIV en la aplasia producida por el parvovirus B19 ^{3,9,20, 28}. Hay estudios que usan la IgIV como tratamiento de primera línea ^{20, 28}, sin embargo hay otro en los que se indica solo en los casos en que no haya respuesta al tratamiento con corticosteroides ³.

En la anemia asociada a la infección por este virus pueden considerarse diferentes opciones terapéuticas: disminuir la inmunosupresión; cambiar de inmunosupresor o, con el objetivo de aportar anticuerpos neutralizantes del virus, administración de IGIV a dosis de 0,4-0,5 g/kg ^{3, 28}, de 2 a 10 días. La anemia se corrige en más de un 90% con solo un ciclo de tratamiento, pero el riesgo de recurrencia oscila entre el 23 y el 33% ²⁸.

En los pacientes que sufren una primera recidiva, la administración de IgIV debe repetirse cada cuatro semanas ²⁰; sin embargo, frente a una segunda recidiva, es adecuado instaurar una terapia de mantenimiento ³.

INMUNIZACIÓN RH FETO-MATERNA:

El tratamiento estándar incluye la monitorización de los niveles de anticuerpos conjuntamente con la evaluación mediante ecografía del bienestar fetal, y la administración de transfusión intrauterina cuando se diagnostica la anemia fetal. La transfusión intrauterina presenta riesgos debido a la invasividad por lo que se propuso la inmunoglobulina intravenosa como una forma alternativa de tratamiento, con la ventaja de ser menos invasiva ²⁹. Su

uso prenatal temprano permite prevenir la anemia grave en los casos más agresivos, posibilitando llegar a una etapa posterior del embarazo.^{14,20, 29}.

Entre los tratamientos utilizados en los embarazos sensibilizados por Rh incluyen las IgIV solas o combinadas con plasmaferesis.

El uso de altas dosis de inmunoglobulina intravenosa se ha extendido para los pacientes con isoimmunización Rh o ABO ya que se ha encontrado que reduce la necesidad de exanguinotransfusión, la duración de la fototerapia y el tiempo de estancia hospitalaria^{3, 9,20,30,31}.

La recomendación actual sobre el uso de inmunoglobulina es administrar 0,5 a 1 g/Kg en los neonatos con enfermedad hemolítica si el nivel de bilirrubina sérica total está en aumento a pesar de la fototerapia intensiva o si el nivel de bilirrubina sérica total está a 2 mg/dL o 3 mg/dL del nivel de exanguinotransfusión, siendo aceptado repetir la dosis en 12 horas en caso de ser necesario^{20, 30}. Es probable que se requiera la administración de transfusiones de hematíes para la anemia tardía³¹.

NEUTROPENIAS:

En el tratamiento de la neutropenia autoinmune normalmente la terapia con antibióticos es suficiente, pero en los casos más severos el tratamiento recomendable son las IgIV³². Las indicaciones para su uso son en casos en los que no hay respuesta ante el tratamiento con esteroides, cuando las dosis requeridas de esteroides son demasiado altas y en los casos donde los esteroides están contraindicados³³.

En varios estudios de pacientes con neutropenia autoinmune tratados con IgIV se han observado respuestas clínicas de recuperación completa del recuento de neutrófilos^{3,9, 34-41} y además tiene la ventaja de evitar los efectos secundarios del tratamiento con esteroides o de la esplenectomía³⁶.

En el caso de la neutropenia neonatal con sepsis bacteriana, un estudio sugiere mayor efectividad en el tratamiento con transfusiones de agranulocitos en comparación con el de las IgIV ⁴². También hay informes de casos donde sugieren su utilidad en la neutropenia tras trasplante de médula ósea (TMO), que podría ser de naturaleza autoinmune ³.

La dosis recomendada es de 3 g / kg de cinco a siete días ³⁷, después es necesario una dosis de 1 g/kg durante cuatro semanas para el mantenimiento ⁴⁰.

HEMOFILIA A Y B:

La inducción de tolerancia inmune (ITI) es el tratamiento a elección en esta enfermedad, sin embargo, hay pacientes con hemofilia que presentan inhibidores permanentes. Para eliminar estos inhibidores, se usa la inmunoglobulina intravenosa en combinación con altas dosis de FVIII recombinante ⁴³.

En varias series e informes de casos se ha encontrado evidencia de que los pacientes con anticuerpos contra los factores de la coagulación VIII o IX que no responden a la terapia inmunosupresora podrían beneficiarse de la administración de IgIV a dosis altas ⁴⁷⁻⁴⁹.

La principal indicación para el uso de IgIV, en combinación con otra terapia inmunosupresora y tratamiento sustitutivo con factor VIII o factor IX, es en los pacientes con hemorragias que representen un riesgo vital o que pongan en riesgo sus extremidades y que, además, no hayan respondido a otros tratamientos ³.

La dosis indicada es de 1-2 g / kg de peso cada 4 a 6 semanas ⁴⁸. Durante este tiempo es importante tener monitorizada la función renal del paciente ya que se ha demostrado que la aplicación de la IgIV produce insuficiencia renal oligúrica aguda en algunos de los pacientes ^{49,50}.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA:

La terapia con inmunoglobulina intravenosa se ha utilizado con éxito para prevenir y tratar infecciones en pacientes con CLL y hipogammaglobulinemia ⁵¹⁻⁵⁵. Sin embargo, la IgIV no puede recomendarse de forma rutinaria y debe considerarse individualmente ⁵¹. Además, la administración y el tratamiento con IVIG no son benignos y deben utilizarse con precaución en vista de las posibles manifestaciones de complicaciones tromboembólicas ⁵².

La IgIV puede administrarse a pacientes con concentraciones de IgG < 5 g/l y falta de respuesta a la inmunización y en pacientes en los que la profilaxis antibiótica ha resultado ineficaz. La dosis recomendada es de 10 g/ kg cada tres semanas.

Todos los pacientes deben someterse a una revisión al cabo de un año, de manera que en los casos en que no se haya conseguido disminuir el número de episodios infecciosos y los días de hospitalización, el tratamiento con IgIV deberá interrumpirse ³.

6. DISCUSIÓN:

En los últimos años el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas ha aumentado considerablemente. En un principio, su uso estaba condicionado ya que no se conocía muy bien su mecanismo de acción y en qué tipo de enfermedades podría hacer efecto y de qué manera. Según han pasado los años y gracias a la cantidad de estudios que se han realizado, se ha demostrado que es un tratamiento alternativo en muchas enfermedades autoinmunes, inflamatorias e infecciosas.

Uno de sus beneficios es que la mayoría de efectos adversos que produce son leves como escalofríos, cefalea, hipotensión y fiebre, y éstos suelen desaparecer si se disminuye la velocidad de infusión. Aunque hay que tener

especial cuidado con pacientes con enfermedades trombóticas o insuficiencia renal ya que podrían agravarse.

Otro beneficio, es que es un tratamiento de amplio espectro ya que la dosis y velocidad de infusión depende del peso de cada paciente por lo que se puede usar por igual en adultos y niños. Además traspasa la placenta lo que posibilita su uso en embarazadas y neonatos.

Una de las principales limitaciones de este tratamiento es la disponibilidad, ya que dependen de la cantidad de donaciones validas que haya en ese momento y el tiempo que se tarda en tratarla para que los productos sean cada vez más eficaces e inocuos.

Otra limitación es el beneficio costo-efectivo, ya que es un tratamiento caro debido a todos los procesos por los que pasa antes de ser administrado, por lo que la mayoría de veces no se utiliza como primera opción. Sin embargo, hay algún estudio que demuestra que aunque el tratamiento sea más caro, al reducir el uso de otros tratamientos y la estancia en el hospital, si llega a ser costo-efectivo.

En la actualidad se utiliza frecuente la IgIV como tratamiento sustitutivo cuando el convencional no funciona o como coadyuvante de éste, pero hay estudios que demuestran que en algunos casos es más efectivo y menos agresivo, por lo que se está pensando introducirlo como tratamiento de primera línea.

En cuanto a las enfermedades hematológicas, en las que se administra el tratamiento, la mayoría son las enfermedades autoinmunes. En la que más se ha utilizado es en la púrpura trombocitopenica autoinmune (PTI) ya que es de mayor prevalencia y afecta tanto a niños, adultos, neonatos o embarazadas. Es la más estudiada y se han demostrado que la eficacia de las IgIV es igual o mayor que el resto de tratamientos usados hasta ahora.

En la inmunización feto-materna se está utilizando la IgIV como primera línea de tratamiento ya que el tratamiento es menos invasivo que el habitual y al ser tratado de forma prenatal evita la anemia grave en el nacimiento y reduce la necesidad de otros tratamientos como la fototerapia.

Sin embargo en otras enfermedades hay menor evidencia de su beneficio como son síndrome PTT-SHU, la púrpura postranfusional, la anemia hemolítica autoinmune (AHA), la neutropenia autoinmune, la hemofilia A y B o la leucemia linfocítica crónica (LLC). En estos casos la IgIV se indica cuando el tratamiento habitual no es efectivo o como tratamiento coadyuvante.

En general, el uso de las IgIV es beneficioso en la mayoría de los casos estudiados y su uso está aumentando en los últimos años, pero es necesario seguir investigando para tener más evidencias de su efectividad.

CONCLUSIONES:

- Es un tratamiento con IgIV es efectivo y poco agresivo ya que se trata de un componente humano por lo que sus reacciones adversas suelen ser leves; su administración es individualizada por paciente en función de su enfermedad y peso.
- Este tipo de terapia está aumentando debido al amplio espectro de enfermedades subsidiarias de tratamiento aunque es necesario seguir investigando y desarrollando estudios de campo con el fin de mejorar su eficacia.
- En hematología, se administra las IgIV como coadyuvante al tratamiento convencional o cuando éstos tratamientos han fracasado; pero últimamente se está observando que en el tratamiento de algunas enfermedades, como es el caso de la PTI, se utiliza como tratamiento de primera línea.
- Las principales limitaciones que encontramos surgen de la disponibilidad del producto, ya que proviene de donaciones voluntarias y ello supone un gran coste en la obtención y su procesamiento posterior para su uso terapéutico.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. I Martínez Grau. Inmunoglobulina intravenosa: sus aplicaciones. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2003 [citado Mar 2017]; 22(4).
2. M Dolores. Uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2006 [Citado Mar 2017]; 4 (2): 81-86.
3. Jennie W, Michael L, Alison J, Richard H, Philip W. Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas [Internet]. 2nd ed. España: Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (GEMEH), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2008 [Actualizado 2011; citado 2017].
4. D Voet, JG Voet, CW Pratt. Fundamentos de Bioquímica: La vida a Nivel Molecular. Vol 1. 4th ed. Buenos aires: Editora médica panamericana; 2002.
5. R Berrón, F Espinosa, MP Márquez, A Sainos. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. Revista Alergia México [Internet]. 2005 [Citado Mar 2017]; 52 (1).
6. Aemps.gob.es [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2013 [Actualizado 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
7. Onmeda.es [Internet]. Madrid: enfemenino.com; 2011 [Actualizado 2017; Abr 2017]. Disponible en: <http://www.onmeda.es/medicamentos/principio-activo-inmunoglobulinas-humanas-normales%2C-para-admin.-intravascular-efectos-secundarios-J06BA02.html>
8. R. Ramos-Medina, AL. Corbí, S. Sánchez-Ramón. Inmunoglobulinas intravenosas: llave inmunomoduladora del sistema inmunológico. Med Clin [Internet]. 2012 [Citado Abr 2017]; 139 (3): 112-117.
9. Moraleda Jimenez. Hematología: Patología médica. Vol 2. 6th ed. España: Marbán, S.L.; 2004.
10. Ernest Beutler, Marshall A. Lichtman, Barry S. Coller. Williams Hematology. Vol 1. 7th ed. USA: McGraw-Hill Companies ; 2001.

11. Orpha.net [Internet]. Paris: Orphanet; 2000 [actualizado 2017; citado Abr 2017]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=853&lng=ES
12. msdmanuals.com [Internet]. USA: MSD & Co. Inc; 1999 [actualizado 2017; citado Abr 2017]. Disponible en : <http://www.msdmanuals.com/es/professional>
13. Javier R, Enric C, Julio R-G. Púrpura trombótica trombocitopénica Thrombotic thrombocytopenic purpura. Med Clin [Internet]. 2011 [citado Abr 2017];136 (12): 534-40.
14. MJA Arévalo, MV Bellazzi. Incompatibilidad Rh en el Embarazo. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina [Internet]. 2009 [citado Abr 2017]; 195: 17-22.
15. Genagen.es [Internet]. Valencia: GENAGEN S.L.; 2010 [actualizado 2014; citado Abr 2017]. Disponible en: <http://www.genagen.es/>
16. D Albayrak, I Islek, AG Kalayci, N Gürses. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. J. Pediatr [Internet]. 1994 [citado Abr 2017]; 125 (6): 1004-1007.
17. JD Hord, NJ Grossman. Intravenous Corticosteroids Versus Intravenous Gammaglobulin in the Treatment of Acute Immune Thrombocytopenic Purpura. *Pediatric hematology and oncology* [Internet]. 2009 [citado Abr 2017]; 10 (4): 323-327.
18. AC Kattamis, S Shankar, AR Cohen . Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. J. Pediatr [Internet]. 1997 [Citado Abr 2017]; 130 (2): 281–283.
19. ML Lozano, L Navarro-Núñez, C Martínez. Alteraciones de las plaquetas. Etiopatogenia, clasificación, manifestaciones clínicas, diagnóstico y actitudes terapéuticas. *Medicine [Internet]. 2008 [Citado Abr 2017]; 10(22): 1465-1474.*
20. D Anderson, K Ali, V Blanchette, M Brouwers. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. *Transfusion medicine reviews* [Internet]. 2007 [citado Abr 2017] 21(1): S9-S56.

21. M Colovic, M Dimitrijevic, C Sonnenburg. Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP. *Int J Lab Hematol [Internat]*. 2003 [citado Abr 2017]; 4(5): 358-362.
22. Corniero-Alonso, P., & Pertierra-Cortada, A. Trombocitopenia en el neonato. [Internet]; 2010 [Citado Abr 2017]; 8(2): 55-63.
23. A Ziman, E Klapper, S Pepkowitz, R Smith. A second case of post-transfusion purpura caused by HPA-5a antibodies: successful treatment with intravenous immunoglobulin. *VoxSang [Internet]*. 2002 [citado Abr 2017]; 8 (2): 165–166.
24. Cherian SV¹, Das S, Garcha AS, Manocha D, Kosaraju N. Intravenous immunoglobulin-associated renal failure in a patient with post-transfusion purpura. *Ann Saudi Med. [Internet]*. 2012[citado Abr 2017]; 1:1-2.
25. G. Flores, C. Cunningham-Rundles. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *AJH [Internet]*. 1993[citado 2017] 44(4): 237-242.
- P. Vandenberghe, P. Zachee, S. Verstraete. Successful control of refractory and life-threatening autoimmune hemolytic anemia with intravenous immunoglobulins in a man with the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Hematol [Internet]*. 1996 [citado Abr 2017];73(5): 253-256.
26. J. Gil-Fernández; E. Flores Ballester; M. González Martínez,. Inmunoglobulinas intravenosas en los episodios graves de anemia hemolítica autoinmune: resultados comparativos en 21 episodios de un único centro. *Med Clin [Internet]*. 2013 [citado Abr 2017]; 141(5): 201-204.
27. YP López, RS Estupiñán, SM Robayna, RG Samper. Anemia y fiebre en el postrasplante renal: su relación con el parvovirus humano B19. *Nefrología [Internet]*. 2017 [citado May 2017]; 37(2): 206-212.
28. Kae Sheen Wong, Kirsten Connan, Shelley Rowlands. Inmunoglobulina prenatal para la aloinmunización de eritrocitos fetales. *The Cochrane Library [Internet]*. 2013 [citado May 2017]; 5.

29. Arenas YA, Pradilla GL. Inmunoglobulina endovenosa como una opción en el manejo de la ictericia neonatal por incompatibilidad ABO MÉD UIS [Internet]. 2015 [citado May 2017]; 28(1): 91-7.
30. NK Ives. Management of neonatal jaundice. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2011 [citado May 2017]; 21(6): 270-276.
31. J Bux, C Mueller-Eckhardt. Autoimmune neutropenia: clinical aspects, diagnosis and therapy. *IMMUN INFEKT* [Internet]. 1991 [citado May 2017]; 17 (2): 39-43.
32. A Ventura, P Florean, R Pascone. Intravenous immunoglobulin in immune neutropenia. *Helv Paediatr Acta* [Internet]. 1992 [citado May 217]; 41 (6): 495-500.
33. J Mariotti, S Caberlon, E Bertinato. Primary autoimmune neutropenia in adults: case report and review of the literature. *Transfusion* [Intenet]. 2014 [ctado May 2017]; 54(11): 2906-2910.
34. O Aubert, R Sberro-Soussan, A Scemla. Autoimmune neutropenia after kidney transplantation: a disregarded entity of posttransplant neutropenia. *J Transplant* [Interet]. 2014 [citado May 2017]; 97(7): 725-729.
35. P Bérés, F Audétat, F Beyner, D Pittet. High intravenous doses of immunoglobulins for treatment of autoimmune neutropenias. *Schweiz Med Wochenschr* [Internet]. 1990 [citado 2017]; 115(43): 1512-1514.
36. MW Hilgartner, J Bussel. Use of intravenous gamma globulin for the treatment of autoimmune neutropenia of childhood and autoimmune hemolytic anemia. *Am J Med* [Intenet]. 1991 [citado May 2017]; 83(4): 25-29.
37. J Bussel, P Lalezari, M Hilgartner, J Partin. Reversal of neutropenia with intravenous gammaglobulin in autoimmune neutropenia of infancy. *Blood* [Intenet]. 1993 [citado May 2017]; 62(2): 398-400. K Mann, A Fateh-Moghadam, A Pfeiffer. Long-term remission of immune neutropenia after treatment with high-dose intravenous 7S-immunoglobulin. *Int J Mol Med* [Intenet]. 1994 [citado May 2017]; 65(20): 985-988.
38. RU Sorensen, MO Kallick. Clinical uses of intravenous immune globulin: immunoglobulin replacement therapy and treatment of autoimmune

- cytopenias. *J CLIN APHERESIS* [Internet]. 1991 [citado May 20017]; 4(2-3): 97-103.
39. J Bux, C Mueller-Eckhardt. Autoimmune neutropenia: clinical aspects, diagnosis and therapy. *IMMUN INFEKT* [Internet]. 1990 [citado May 2017]; 17(2):39-43.
40. MS Calro, CC Worcester, RW Rucker,. Randomized trial of granulocyte transfusions versus intravenous immune globulin therapy for neonatal neutropenia and sepsis. *J. Pediatr* [Internet]. 1992 [citado May 2017]; 120(2): 281-285.
41. Y Mizoguchi, A Furue, R Kagawa, I Chijimatsu. Early eradication of factor VIII inhibitor in patients with congenital hemophilia A by immune tolerance induction with a high dose of immunoglobulin. *Int J Hematol Ther.* [Internet]. 2016 [citado May 2017]; 103(4): 473-477.
42. Gianella-Borradori A, Hirt A, Luthy A et al. Haemophilia due to factor VIII inhibitors in a patient suffering from an autoimmune disease: treatment with intravenous immunoglobulin. A case report. *Ann. Hematol.* [Internet]. 1990 [citado May 2017]; 48(6): 403-407.
43. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *The Lancet* [Intener]. 1992 [citado May 2017]; 324; 765-768.
44. C de Cos, J Rodríguez-Martorell .Successful immune tolerance induction with a plasma-derived FVIII concentrate and intravenous immunoglobulins in a pediatric patient with congenital severe hemophilia A and poor prognostic factors. *Blood Coagul Fibrinolysis.* [Intnernet]. 2014 [citado May 2017]; 25(1): 77-80.
45. P Kubisz, P Hollý, J Staško. The use of intravenous immunoglobulin in immune tolerance induction in inherited haemophilia A: a single-centre experience and a review of literatura. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2015 [citado May 2017]; 26(6): 604-612.

46. M Stiefel, C Pinkwart, R Haase, N Merkel. Immune tolerance induction with high-dose FVIII and pulsed intravenous immunoglobulin. *Hamostaseologie* [Internet]. 2010 [citado May 217]; 30.
47. MD McColl, A Omran, ID Walker, GDO Lowe. Acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy for acquired haemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 1999 [citado May 2017]; 5(2): 124-126.
48. S Laidlaw, R Bainton, M Wilkie. Acute renal failure in acquired haemophilia following the use of high dose intravenous immunoglobulin. *Haemophilia* [Internet]. 1999 [citado May 2017]; 5: 270-272.
49. C Milani, SM Dalia, GA Colvin. Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin (IVIG) in an immunocompromised patient with Chronic Lymphocytic Leukemia: a case report. *Cases J* [Internet]. 2009 [citado May 2017]; 2(1): 9078.
50. T Svensson, M Höglund, H Cherif . Clinical significance of serum immunoglobulin G subclass deficiency in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Scand J Infect Dis.* [Internet]. 2013 [citado May 2017]; 45(7): 537-542.
51. BJ Boughton, N Jackson, S Lim. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 1995 [citado May 2017]; 17(1): 75-80.
52. S Molica, P Musto, F Chiurazzi, G Specchia. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* [Internet]. 1996 [citado May 2017]; 81(2): 121-126.
53. Gale RP, Chapel HM, Bunch C, Rai KR. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med.* [Internet]. 1988 [citado May 2017]; 319(14):902-7.

8. ANEXOS

ANEXO I: PREPARADOS IGIVAPROBADOS EN ESPAÑA EN EL AÑO 2012. Fuente: Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas.



Especialidad farmacéutica	Laboratorio fabricante/ fecha ultima revisión	Velocidad inicial-máxima (ml/kg/h)	Purificación	Aditivos	Presentación
Flebogamma	Instituto Grifols S.A./ julio 2009	0.6-2.4	PEG, CII, pasteurización	D-Sorbitol	Solucion 0.5% 0.5, 2.5, 5, 10g
Flebogamma DIF	Instituto Grifols S.A/ sept, 2012	100 mg/ml: 0.6-4.8 50 mg/ml: 0.6-6	PEG, CII, pasteurización, solvete, nanofiltracion	D-Sorbitol	Solucion 10% 100 mg/ml: 5,10, 20g Solución 5% 50 mg/ml: 0.5, 2.5, 5, 10 20g
Gammagard S/D	Baxter S.L./ mayo 2010	0.5-4	CII, diafiltración, solvente.	Albúmina, glucosa, glicina, NaCl	Liofilizado 0.5, 2.5, 5 10g
Hizentra	CSL Behring GmbH/ mayo 2012	15-25 ml/h por punto de infusión.	CLL, pH 4.8, nanofiltración	L-prolina polisorbato 80	Solución 20% 1, 2, 3, 4g
Intratect	Biotest Medical, SLU/mayo 2010	1.4-1.9	CII, ultra y diafiltracion, nanofiltración, solvente	Glicina	Solución 5% 1, 2, 5, 10g
Kiovig S/D	Baxter SL/ enero 2011	0.5-6	CII, diafiltracion, pH4, solvente	Glicina	Solución 10% 1, 2, 5, 10, 20g
Octagamocta	Octagamocta SA/ agosto 2012	100 mg/ml: 0.6-7.2 50 mg/ml 1-5	CII, diafiltracion, pH4, solvente	Maltosa, octoxynol, TNEP	Solución 5% 2.5, 5, 10, 25g Solución 10% 2,5,10,20g
Privigen	CSL Behring, GmH/ diciembre 2011	0.3-4.8	CII, pH 4.8, nanofiltración	L-prolina	Solución 16% 5, 10, 20g

ANEXO II: DOSIS IGIV SEGÚN ENFERMEDAD.

INDICACIÓN	DOSIS	FRECUENCIA
PTI NIÑOS	0,8 a 1 g / kg 1 g / kg diario	Segunda dosis dada en 48 horas si el recuento de plaquetas no ha aumentado por encima de $20 \times 10^9 / L$. Para PTI aguda y crónica. Durante 2 días para PTI pediátrica con sangrado que amenaza la vida
PTI NEONATOS Y EMBARAZADAS	1 g / kg / diario	Durante 2 días con la segunda dosis de 1 g / kg que se debe administrar únicamente si el recuento de plaquetas es inferior a $30 \times 10^9 / L$ o en presencia de hemorragia clínicamente significativa, coagulopatía significativa asociada o disfunción plaquetaria o hemorragia interna grave documentada (por ejemplo, ICH).
PTI ADULTO	1 g / kg al día 1 g / kg al día 0,5 g / kg	Durante 2 días en PTI aguda en adultos con sangrado. Durante 2 días en ITP adulto con respuesta nula o lenta a dosis adecuadas de esteroides Cada 4 semanas es una dosis inicial razonable, con la dosis ajustada dependiendo de la respuesta.

PURPURA POSTRANSFUSIONAL	1 g/kg	Durante 2 días, después se evaluara la necesidad de otro ciclo.
ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE (AHA)	0.4 g/kg /día 1 g/kg/día	Durante 5 días. Durante 2 días.
APLASIA PURA CELULAS ROJAS	0.5 g/kg/semana	Cada 4 semanas.
INMUNIZACION RH FETO MATERNA	0.5-1 g/kg en 2h	
NEUTROPENIA AUTOINMUNE	3 g/ kg 1 g/ kg	De 3 a 5 días Durante 4 semanas para el mantenimiento
HEMOFILIA A Y B	1-2 g / kg	Cada 4 a 6 semanas
LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA	0.4 g /kg	Cada 3 o 4semanas

ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO.

 Complejo Asistencial de Palencia	SERVICIO DE NEUROLOGÍA CONSENTIMIENTO INFORMADO de: TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINAS ENDOVENOSAS (IGs IV)	
Nº de CONSENTIMIENTO: 10	Nº REVISIÓN: 1	Fecha de actualización: 07/05/2013
PACIENTE:	Pegar etiqueta	
D.N.I.:		

1. DEFINICIÓN Y PROCEDIMIENTO.

Las inmunoglobulinas (Igs) son proteínas del plasma humano, obtenido de donantes voluntarios, que se utilizan en el tratamiento de algunas enfermedades neurológicas inmunomediadas, siendo ocasionalmente la única alternativa terapéutica.

Su administración se hace por vía intravenosa, a dosis variable, según el peso del paciente, con un ritmo de inyección lento, la mayoría de las veces calculado mediante un perfusor. Habitualmente se ponen unas dosis aproximadas de 0,4 g de inmunoglobulinas/Kg/día durante 5 días, en función de la enfermedad a tratar, que pueden ser modificadas por su neurólogo, según su criterio.

Patología por la que usted, va a recibir esta terapia:

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o síndrome de Guillain-Barré.
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica o CIDP.
- Polineuropatía motora con bloqueos de conducción o Polineuronopatía.
- Brote agudo de enfermedad desmielinizante multifocal.
- Crisis miasténica o falta de respuesta a otras medidas terapéuticas en caso de Miastenia Gravis.
- Síndrome del hombre rígido.
- Otras: Especificar:

2. RIESGOS FRECUENTES

Como todos los hemoderivados, las inmunoglobulinas traen del laboratorio la garantía de haberse sometido a pruebas de detección y eliminación de virus y otros agentes patógenos. Queda sin embargo, la remota posibilidad de transmisión de algún agente infeccioso, bien sea por la existencia de falsos negativos o por encontrarse el donante en estado de salud aparente, pero en fase de incubación de algún proceso.

Pueden darse, tras la inyección, reacciones de hipersensibilidad de tipo anafiláctico (reacciones alérgicas), potencialmente graves, de ahí su inicio lento de perfusión.

Ocasionalmente ha ocurrido las siguientes complicaciones: insuficiencia renal aguda, meningitis aséptica, trombosis arteriales o venosas, artritis, cefalea e hipotensión arterial.

En general, es un tratamiento bien tolerado. Los efectos secundarios más comunes son las flebitis locales (inflamaciones en el sitio de la punción venosa), que cursan como problemas leves y transitorios y un síndrome febril autolimitado.

Para obviar el aumento de viscosidad que se produce en la sangre, al inyectar inmunoglobulinas, es importante que el paciente siga la recomendación de aumentar la ingesta oral de agua, durante los días que recibe este tratamiento.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE:

Expreso mi conformidad a la explicación recibida, la he comprendido y doy mi consentimiento para que se lleve a cabo el proceso arriba indicado y he recibido una copia de éste consentimiento.

Si usted desea más información de la que aquí se recoge, no dude en pedirla. Lo atenderemos gustosamente y le daremos todo tipo de aclaraciones. No es ninguna molestia para nosotros.

Consiento el tratamiento de mis datos personales que, de acuerdo con la LO 15/1999, son recogidos con la finalidad de gestionar adecuadamente la intervención y su post proceso, e incorporados a los ficheros cuyo responsable es el Complejo Asistencial de Palencia. Puedo ejercer mis derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición ante la Gerencia del Complejo Asistencial de Palencia.

En prueba de lo cual firmo.

Palencia, a día

Firma

MÉDICO INFORMADOR:

Declaro haber informado correctamente al enfermo.

Dr

Nº de COLEGIADO

PONER SELLO

Firma:

REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR: por incompetencia o incapacidad del enfermo declaro haber sido informado correctamente y consiento la intervención

Nombre

DNI

Firma:

OBSERVACIONES DEL PACIENTE / FAMILIAR / REPRESENTANTE LEGAL:

.....
*Expreso mi **NO CONSENTIMIENTO** a que se me realice dicha intervención.*

Nombre

DNI

Fecha

Firma:

TESTIGO DEL NO CONSENTIMIENTO, en su caso:

Nombre

DNI

Fecha

Firma:

ANULACIÓN DEL CONSENTIMIENTO: Deseo revocar el consentimiento dado previamente.

Nombre

DNI

Fecha

Firma:

ANEXO IV: Descriptores de salud y medical subject headings.

DeSC	MeSH
Tratamiento	Therapeutics
Inmunoglobulinas	Inmunoglobulins
Intravenosas	Intravenous
Enfermedades Hematológicas	Hematology disease
Trombocitopenia neonatal	Neonatal thrombocytopenia
Purpura postransfusional	Posttransfusional purpura
Anemia	Anemia
Neutropenia autoinmune	Neutropenia autoinmune
Hemofilia	Haemophilia
Leucemia linfocítica crónica	Lymphoid leukemia

ANEXO V: Búsqueda bibliográfica.

Buscadores/ Bases de datos	Descriptorios	Artículos encontrados	Artículos interesantes	Artículos seleccionados
Sacyl	Tratamiento Inmunoglobulina Intravenosa Trombocitopenia neonatal	9	5	1
	Tratamiento Inmunoglobulina Intravenosa Purpura postransfusional	3	3	2
	Tratamiento Inmunoglobulina Intravenosa Anemia	100	7	1
	Tratamiento Inmunoglobulina Intravenosa Neutropenia autoinmune	29	2	0
Pubmed	Tratamiento Inmunoglobulina Intravenosa Neutropenia autoinmune	138	25	9
	therapeutics intravenous immunoglobulins haemophilia	87	20	8
	therapeutics intravenous immunoglobulins	123	17	6

