



GAP 2021

Uso de Gammaglobulina en Pediatría

Fecha de última revisión: Diciembre de 2021

AUTOR:

Dra. Graciela Demirdjian (Coordinación Unidad Evaluación Tecnología Sanitaria, UETS - HG)

REVISORES:

Farm. Marcela Rousseau (Coordinación Sector de Evaluación de Medicamentos - UETS - HG)

Dr. Matías Oleastro (Servicio Inmunología - HG)

Dra. María Marta Katsikas (Servicio de Reumatología - HG)

Dra. Soledad Monges (Servicio de Neurología y Programa Interdisciplinario de Atención, Docencia e Investigación de Pacientes con Enfermedad Neuromuscular - HG)

Dra. María Teresa Rosanova (Servicio Epidemiología y Control de Infección - HG)

Dr. Luis Urrutia (Coordinación Gral. de Guardia - HG)

Dra. Lidia Fraquelli (Coordinación Hospital de Día Clínico-Oncológico - HG)

Dr. Carlos Figueroa (Trasplante de Médula Ósea - HG)

Dr. Hernán Rowensztein (Coordinación de Formación de Recursos Humanos - HG)

Dra. Silvia Santos (Coordinación de Educación Continua - HG)

Dr. Carlos Cambaceres (Área de Terapia Intensiva Pediátrica - HG)

Dr. Rodrigo Carmona (Área de Terapia Intensiva Pediátrica - HG)



HOSPITAL DE PEDIATRÍA "JUAN P. GARRAHAN"

Dirección Médica Ejecutiva: Dra. Patricia García Arrigoni

Coordinación de Unidad de Evaluación de Tecnología Sanitaria (UETS): Dra. Graciela Demirdjian

Guías de Atención Pediátrica (GAP)

Coordinación General:

Dra. Graciela Demirdjian (Coordinación Unidad Evaluación Tecnología Sanitaria, UETS - HG)

Comité Editorial:

Comité de Guías de Atención Pediátrica (GAP)

Farm. Marcela Rousseau (Coordinación Sector de Evaluación de Medicamentos - UETS - HG)

Farm. María Gabriela Fernández (Coordinación Sector Evaluación Dispositivos y Equipos Médicos - UETS - HG)

Dr. Alberto Hernández (Coordinación Sector de Informática Biomédica - UETS - HG)

Dr. Hernán Rowensztein (Coordinación de Formación de Recursos Humanos - HG)

Dra. Silvia Santos (Coordinación de Educación Continua - HG)

Dra. María Teresa Rosanova (Servicio de Epidemiología y Control de Infección - HG)

Dra. M. Teresa Mazzucchelli (Área de Neonatología - HG)

Dr. Carlos Cambaceres (Área de Terapia Intensiva Pediátrica - HG)

Dr. Martín Rubio (Servicio de Cirugía - HG)

Dra. Marcela Dávila (Servicio de Cirugía - HG)



ÍNDICE	PÁGINA
RESUMEN: SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES	4
GLOSARIO Y TÉRMINOS MESH	11
ABREVIATURAS	13
ALCANCES Y METODOLOGÍA	14
INTRODUCCIÓN: INMUNOGLOBULINAS	16
INMUNOLOGÍA	
INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	19
INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS	23
NEUROLOGIA	
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	25
POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA (CIDP)	26
NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL	27
ENCEFALITIS INMUNOMEDIADAS	28
MIASTENIA GRAVIS	29
OPSOCLONUS - MIOCLONUS	30
HEMATOONCOLOGIA Y TRASPLANTES	
PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA	32
ANEMIA HEMOLÍTICA NEONATAL	33
TRASPLANTE DE ORGANO SOLIDO Y TMO	34
REUMATOLOGIA Y DERMATOLOGIA	
ENFERMEDAD DE KAWASAKI	36
NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA Y SME. DE STEVENS-JOHNSON	37
DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS	38
OTRAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS	39
INFECTOLOGIA	
SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO	41
PIMS ASOCIADO A SARS-CoV-2	42
RECOMENDACIONES FINALES	45
BIBLIOGRAFÍA	46



RESUMEN

SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES A FAVOR Y EN CONTRA DEL USO DE GAMMAGLOBULINA

A. RECOMENDACIONES FUERTES A FAVOR (EVIDENCIA SÓLIDA DE EFICACIA)

<i>1. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDCV, IDCS, ALX, HIPER-IGM)</i>
<i>2. INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS CON HIPOGAMMAGLOBULINEMIA</i>
<i>3. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ</i>
<i>4. POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA</i>
<i>5. NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL</i>
<i>6. CRISIS MIASTÉNICAS</i>
<i>7. ENFERMEDAD DE KAWASAKI</i>

B. RECOMENDACIONES DÉBILES A FAVOR (EVIDENCIA BAJA DE EFICACIA, USO RESTRINGIDO A SUBGRUPOS DE RIESGO O REFRACTARIOS A ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS)

<i>1. OTRAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (SADNI, HIPOGAMMAGLOBULINEMIA TRANSITORIA, SÍNDROMES GENÉTICOS CON HIPOGAMMAGLOBULINEMIA ASOCIADA)</i>
<i>2. ENCEFALITIS AUTOINMUNES O INMUNOMEDIADAS</i>
<i>3. PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA</i>
<i>4. DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS JUVENIL</i>
<i>5. SÍNDROME MULTI-INFLAMATORIO SISTÉMICO PEDIÁTRICO (PIMS, MIS-C) POR COVID-19</i>



C. RECOMENDACIONES DÉBILES EN CONTRA (EVIDENCIA INSUFICIENTE DE EFICACIA, INDICACIONES "EMERGENTES" U "OFF-LABEL")

<p>1. OTRAS ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS: HIV con trombocitopenia refractaria y sangrado; hemofílicos refractarios o Von Willebrand con sangrado que amenace la vida o vitalidad de un miembro; púrpura post-transfusión con sangrado; anemia aplásica por parvovirus B19; anemia hemolítica autoinmune con test antiglobulina directa positivo resistente a corticoides; profilaxis post-exposición viral en reemplazo de GG hiperinmune no disponible o vía IM contraindicada.</p>
<p>2. TRASPLANTES DE ÓRGANO SÓLIDO Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO): En trasplante renal inmunomodulación preoperatoria en pacientes HLA sensibilizados y rechazo agudo mediado por Ac. En TMO <u>no</u> para uso profiláctico o terapéutico, excepto en ID, HGG o AGG por pobre prendimiento de células B, EIVH crónico e infecciones recurrentes por déficit de Ac, o citopenias córticorresistentes</p>
<p>3. OTRAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS-DERMATOLÓGICAS: Vasculitis sistémicas, enfermedades ampollares autoinmunes.</p>
<p>4. SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCCICO O ESTAFILOCÓCCICO Y FASCITIS NECROTIZANTE</p>

D. RECOMENDACIONES FUERTES EN CONTRA (EVIDENCIA SUFICIENTE DE NO EFICACIA)

<p>1. ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO</p>
<p>2. NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (NET) Y SÍNDROMES DE STEVENS-JOHNSON (SSJ) Y LYELL</p>
<p>3. SEPSIS O SHOCK SÉPTICO: Terapéutica en niños o neonatos con sepsis o shock séptico; profiláctica para prevención de infección en prematuros o VIH.</p>
<p>4. OTRAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS: Sme. miasténico de Lambert-Eaton, epilepsia refractaria, status epiléptico, adrenoleucodistrofia, esclerosis múltiple y lateral amiotrófica, encefalitis, opsoclonus-mioclonus, trastorno pediátrico neuropsiquiátrico autoinmune por estreptococo o PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuro-psychiatric Disorder Associated with Streptococci), síndrome post-polio, disautonomía idiopática aguda, neuropatía diabética autoinmune, vasculitis del SNC, neuromiotonía, autismo, POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes).</p>
<p>5. OTRAS ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS: anemia aplásica o aplasia medular con pancitopenia; anemia hemolítica autoinmune; neutropenia o trombocitopenia autoinmune; Von Willebrand adquirido; síndrome urémico-hemolítico; síndrome hemofagocítico; citopenias autoinmunes asociadas a enfermedades malignas o Síndrome de Evans.</p>
<p>6. OTRAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS O DERMATOLÓGICAS: LES, AIJ, esclerodermia, púrpura de Schonlein-Henoch, granulomatosis de Wegener, miositis inflamatorias de cuerpos de inclusión, miocarditis, pericarditis, dermatitis atópica, eczema, pioderma gangrenosum, urticaria crónica.</p>



RECOMENDACIONES EN INMUNOLOGÍA

1. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

1a. Indicar **reposición con GG** al confirmar el diagnóstico de **IDP con HGG o déficit de Ac**, previa consulta con un **especialista en Inmunología**. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1b. Considerar la **GGEV** y **GGSC** como de **efectividad equivalente**. La falta de **acceso venoso**, los **EA** severos con **GGEV**, o la imposibilidad de alcanzar **niveles séricos** deseables en una **HGG** son **indicaciones absolutas** de **GGSC**. En el resto de los casos consensuar la decisión según preferencia del paciente, disponibilidad de acceso venoso, reacciones adversas, niveles de **IgG** sérica residual o valle deseada, dosis requerida, duración del tratamiento y costos. No utilizar la **vía IM**. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1c. No se ha demostrado superioridad de ningún **producto del mercado**; elegir según **disponibilidad** o **costo**; tratar de evitar el cambio de producto. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

1d. Comenzar el tratamiento con una **dosis de 400-600 mg/kg cada 4 semanas de GGEV** y de **100-150 mg/kg por semana de GGSC**. La dosis puede redondearse para evitar el **desperdicio** de medicación. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

1e. Para minimizar el riesgo de **EA** con **GGEV** administrar **preinfusión de antihistamínicos y/o corticoides** y aumentar gradualmente el **ritmo de infusión**. Para la **GGSC** utilizar un **ritmo de infusión** de **15-20 ml/sitio/hora** en pacientes **<40 kg** y hasta **30 ml/sitio/hora** en el resto. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1f. Monitorear la infusión para detectar precozmente posibles **reacciones adversas**, especialmente en pacientes con antecedentes de **EA** o ante cambios en el producto comercial administrado. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1g. Iniciar el monitoreo de **niveles valle de Ig** a los **3-4 meses** de iniciada la reposición con **GGEV**, y repetir cada **3-6 meses** en niños en crecimiento y **6-12 meses** en adolescentes y adultos, o según criterio ante cualquier cambio clínico importante. Se considera deseable ajustar la dosis para mantener **niveles valle mínimos de IgG** cercanos a los normales para la edad. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

1h. Se recomienda que el **monitoreo de efectividad** y los ajustes de dosis se basen más en los **resultados clínicos** (frecuencia, severidad y duración de las infecciones) que en los **niveles de IgG** (especialmente en ptes. con **ID sin HGG**), con **supervisión** al menos **anual** por un **especialista en Inmunología**. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

1i. Suspender la **vacunación** en niños que reciben **GG** (excepto hepatitis B y antigripal anual). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

2. INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

2a. La **terapia de reposición con GG** puede indicarse en **HGG secundarias** con **niveles séricos -2 D.S.** respecto de la media por edad e **infecciones recurrentes** no controladas con **ATB** profilácticos, previa consulta con un **especialista en Inmunología**. La **dosis** recomendada es de **0.4-0.6 g/kg cada 4 semanas**. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO A MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)



RECOMENDACIONES EN NEUROLOGÍA

1. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)
1a. En niños con SGB severo y discapacidad significativa indicar GGEV a 2 g/kg (dividido en 2 a 5 días) antes de las 2 semanas de evolución. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
1b. La PF es una alternativa de eficacia equivalente a la GG. La elección depende de consideraciones operativas, accesibilidad y costos en cada contexto. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
1c. No hay evidencia para recomendar una 2ª dosis de GGEV en pacientes que no responden o recaen, ni tratamiento combinado ya que <u>no</u> da beneficio adicional. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)
2. POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA (CIDP)
2a. En CIDP confirmada puede utilizarse GGEV a dosis de ataque de 2 g/kg en 2-5 días, seguida de dosis de mantenimiento de 1 g/kg cada 3-4 semanas. La administración crónica por vía SC se considera igualmente efectiva. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
2b. Los corticoides y la PF son de eficacia equivalente a GGEV, por lo que se recomienda considerar costos y disponibilidad para decidir la terapia de 1ª línea. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
3. ENCEFALITIS AUTOINMUNES
3a. Ante la confirmación diagnóstica o alta sospecha de EIM iniciar precozmente inmunoterapia de 1ª línea con corticoides (metilprednisolona EV 30 mg/kg/día por 3-5 días) que puede o <u>no</u> asociarse a GG (2 g/kg en 2-5 días) o PF (5-7 series en días alternos). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)
3b. Si no hay respuesta (en 2-4 semanas) escalar rápidamente a 2ª línea con inmunosupresores (rituximab o ciclofosfamida). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)
4. NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL (NMM)
4a. La GGEV a 2 g/kg (dividido en 2 a 5 días) es el único tratamiento aprobado disponible en la NMM para su uso como 1ª línea. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
4b. En pacientes que responden dentro de los 4-6 meses pueden considerarse dosis de mantenimiento de GGEV (0.4-2 g/kg/día cada 2-8 semanas) ajustando a la menor dosis efectiva y con evaluación neurológica periódica de respuesta clínica. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)
5. MIASTENIA GRAVIS (MG)
5a. En exacerbaciones miasténicas agudas hospitalizadas la GGEV (1 g/kg única dosis) es de eficacia similar a PF o corticoides para aumentar la fuerza muscular. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
5b. El uso de GGEV podría ser considerado para la preparación prequirúrgica de pacientes con MG y en la MG neonatal (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)
5c. No usar de rutina GG de mantenimiento en MG crónica; puede intentarse en casos graves refractarios con reevaluación periódica de respuesta por neurólogo. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
6. OTRAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS
6a. La evidencia existente <u>no</u> justifica el uso de GG como 1ª línea en: Sme. miasténico de Lambert-Eaton, epilepsia refractaria, status epiléptico, adrenoleucodistrofia, esclerosis múltiple y lateral amiotrófica, encefalitis virales, síndrome post-polio, encefalitis de Rasmussen, opsoclonus-mioclonus, PANDAS (trastorno pediátrico neuropsiquiátrico autoinmune por estreptococo), neuropatía diabética autoinmune, vasculitis del SNC, neuromiotonía, autismo, POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes). (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO A ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)



RECOMENDACIONES EN HEMATOLOGÍA, ONCOLOGÍA Y TRASPLANTES

1. PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA

1a. No indicar **GGEV** en niños con formas leves de **PTI** sin sangrado o con sangrado limitado a piel (petequias y hematomas); el manejo consiste en la **observación clínica** independientemente del recuento de plaquetas. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1b. En niños con **PTI** moderada o severa, refractarios a corticoides, con sangrado activo mucoso o interno (SNC o abdominal) o previo a procedimientos quirúrgicos o invasivos con potencial sangrado, indicar única dosis de **GGEV** a 0.8-1 g/kg de peso, que podría repetirse a las 48 hs. si las plaquetas no aumentan a $>20.000/mm^3$ o persiste sangrado significativo. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1c. En pacientes Rh positivos y prueba de Coombs directa negativa la Ig anti-D a 50-75 $\mu g/kg$ en dosis única EV es más costo-efectiva que la **GGEV**. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

2. ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

2a. En RN con **EHRN** e hiperbilirrubinemia refractaria a la fototerapia no está indicada la **GGEV** adyuvante para reducir la necesidad de exanguinotransfusión (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

3. OTRAS ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS:

3a. Podría indicarse **GGEV** en: trombocitopenia refractaria y sangrado en VIH o hijo de madre con PTI; hemofílicos refractarios o Von Willebrand con sangrado que amenace la vida o vitalidad de un miembro; púrpura post-transfusión con sangrado; anemia aplásica por parvovirus B19; anemia hemolítica autoinmune con test antiglobulina directa positivo resistente a corticoides; profilaxis post-exposición viral en reemplazo de GG hiperinmune no disponible o vía IM contraindicada. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

3b. No indicar **GGEV** de 1ª línea en: anemia aplásica o aplasia medular con pancitopenia; anemia hemolítica autoinmune; neutropenia o trombocitopenia autoinmune; Von Willebrand adquirido; síndrome urémico-hemolítico; síndrome hemofagocítico; hemocromatosis neonatal; citopenias autoinmunes asociadas a enfermedades malignas o Síndrome de Evans. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

4. TRASPLANTES DE ÓRGANO SÓLIDO Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

4a. En trasplante renal puede indicarse **GGEV** en: pacientes HLA sensibilizados (2 g/kg/mes por 4 meses) con o sin PF como inmunomodulación preoperatoria; rechazo agudo córticorresistente **GGEV** post-PF (100 mg/kg post-sesión o 2 g/kg total al final de serie) (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

4b. En TMO no existe evidencia suficiente para el uso profiláctico o terapéutico de **GGEV**, excepto en ID, HGG o AGG por pobre prendimiento de células B, EIVH crónico e infecciones recurrentes por déficit de Ac, o neumonitis por CMV (asociada a antiviral). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)



RECOMENDACIONES EN REUMATOLOGÍA-DERMATOLOGÍA

1. ENFERMEDAD DE KAWASAKI

1a. El **tratamiento de elección** en la **enfermedad de Kawasaki** es la **GGEV (dosis única de 2 g/kg)** asociada a **aspirina** en la **1ª semana** de evolución. Especialmente en niños con **alto riesgo de no respuesta a la GG** se pueden asociar de inicio **corticoides (prednisona 2 mg/kg/día por 5 días y luego descenso gradual)**.
(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIONES FUERTES)

1b. En caso de **diagnóstico tardío** indicar igualmente **GGEV** si hay **signos de inflamación sistémica persistente**. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

1c. Una **2ª dosis de GG** o bien **rescate con corticoides** (pulsos de metilprednisolona) sólo están indicados en casos de **no respuesta o recaída a las 48 hs**. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

2. DERMATOMIOSITIS JUVENIL

2a. En la **DM juvenil** la **GGEV (2 g/kg en 2 días, mantenimiento a dosis mínima efectiva)** podría indicarse como **terapia adyuvante de 2ª línea** en casos **córtico-resistentes** o **severos** con afectación **esofágica** o **pulmonar** que requieren hospitalización. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

2b. En la **PM** la **GGEV** podría indicarse como **terapia adyuvante de 2ª línea** en casos **resistentes a inmunosupresores**. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

3. NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (NET) Y SÍNDROMES DE STEVENS-JOHNSON (SSJ) Y LYELL

3a. En niños con **TEN** el tratamiento consiste en **suspensión de la droga causal** y **medidas de soporte y cuidado de heridas**, y la **GGEV no** está indicada. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

4. OTRAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS O DERMATOLÓGICAS

4a. **No** se justifica el uso de **GG** en otras **enfermedades reumatológicas**: LES, AIJ, esclerodermia, púrpura de Schonlein-Henoch, miositis inflamatorias por cuerpos de inclusión, granulomatosis de Wegener, miocarditis o pericarditis. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

4b. **No** existe suficiente evidencia para recomendar el uso de **GG** en otras **enfermedades dermatológicas**: dermatitis atópica, eczema, pioderma gangrenosum, urticaria crónica. Podría considerarse la **GG** como adyuvante en **casos severos refractarios al tratamiento de 1ª línea** de enfermedades ampollares autoinmunes y vasculitis sistémicas. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)



RECOMENDACIONES EN INFECTOLOGÍA

1. SEPSIS O SHOCK SÉPTICO

1a. No indicar **GGEV terapéutica** en niños o neonatos con **sepsis o shock séptico** ya que existe suficiente evidencia de buena calidad de su falta de eficacia para reducir la mortalidad, el tiempo de internación o las secuelas a largo plazo. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1b. No se recomienda el uso de **GG profiláctica** para prevención de infección en **RN prematuros** ni en **VIH**. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

2. SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCCICO O ESTAFILOCÓCCICO Y FASCITIS NECROTIZANTE (FN)

2a. En niños con síndrome de **shock tóxico (SST) estreptocóccico o estafilocóccico o FN refractarios** a la terapéutica convencional podría utilizarse **GGEV (1 g/kg + 2 días a 0.5 g/kg)** (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

3. SÍNDROME MULTI-INFLAMATORIO SISTÉMICO PEDIÁTRICO (PIMS, MIS-C) POR COVID-19

3a. En niños con **síndrome inflamatorio multisistémico (PIMS) asociado a COVID-19** en UCI indicar tempranamente **GGEV a 2 g/kg/dosis** especialmente en casos con criterios diagnósticos para **enfermedad de Kawasaki típica o atípica**. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

3b. En **casos refractarios** no se recomienda una **2ª dosis de GGEV**; considerar pulsos de corticoides y eventualmente **Ac monoclonales anti IL-1 (anakinra) o IL-6 (tocilizumab)** si existen indicadores bioquímicos compatibles con **tormenta de citoquinas**. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)



GLOSARIO

1. **Inmunoglobulinas** (MeSH: [Immunoglobulins](#)): Proteínas con función inmunológica producidas por los linfocitos B. Según la secuencia de aminoácidos de sus cadenas pesadas se dividen en 5 clases: inmunoglobulina A, D, E, G y M) y varias subclases.
2. **Gammaglobulina endovenosa** (MeSH: [Immunoglobulins, intravenous](#)): Preparaciones de gammaglobulina usadas para infusión intravenosa que contienen fundamentalmente inmunoglobulina G. Usadas para tratar enfermedades asociadas con niveles de inmunoglobulinas disminuidos o anormales.
3. **Inmunodeficiencias** (MeSH: [Immunologic Deficiency Syndromes](#)): Síndromes en los que hay una deficiencia o defecto en los mecanismos inmunológicos, ya sea celulares o humorales.
4. **Inmunodeficiencia Común Variable** (MeSH: [Common Variable Immunodeficiency](#)): Grupo heterogéneo de síndromes de inmunodeficiencia caracterizado por hipogammaglobulinemia de muchos isotipos, defectos variables de células B, e infecciones bacterianas recurrentes.
5. **Inmunodeficiencia Combinada Grave** (MeSH: [Severe Combined Immunodeficiency](#)): Grupo de enfermedades congénitas raras caracterizadas por alteración de la inmunidad humoral y celular, leucopenia, y niveles bajos o ausentes de anticuerpos. Se heredan como defectos ligados al X o autosómicos recesivos; mutaciones en diferentes genes pueden causar la SCID.
6. **Síndrome de Guillain-Barré** (MeSH: [Guillain-Barre Syndrome](#)): Neuritis inflamatoria aguda autoinmune, causada por una respuesta inmune mediada por células T dirigida hacia la mielina periférica que genera desmielinización raíces nerviosas y nervios periféricos. El proceso suele estar precedido por una infección viral o bacteriana, cirugía, inmunización, linfoma, o exposición a toxinas. Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen debilidad progresiva, pérdida de sensibilidad y de reflejos tendinosos profundos. Pueden ocurrir debilidad de los músculos respiratorios y disfunción autonómica.
7. **Polineuropatía Inflamatoria Desmielinizante Crónica** (MeSH: [Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, CIDP](#)): Enfermedad desmielinizante autoinmune lentamente progresiva de los nervios periféricos y raíces nerviosas. Las manifestaciones clínicas incluyen debilidad y pérdida sensorial en las extremidades e inflamación de los nervios periféricos. El curso puede ser gradualmente progresivo o con remisiones y recaídas. Generalmente hay aumento de proteínas en el LCR. Los nervios craneales no se afectan.
8. **Encefalitis** (MeSH: [Encephalitis](#)): Inflamación del cerebro debida a infección, procesos autoinmunes, toxinas y otras condiciones. La causa más frecuente es la infección viral.
9. **Encefalitis por anticuerpos anti-receptor de N-Methyl-D-Aspartato (NMDAR)** (MeSH: [Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis](#)): Enfermedad caracterizada por encefalitis, catatonía, hipoventilación, diskinesias y convulsiones seguidas de depresión de la conciencia. Puede estar precedida por pródromos simil-virales. Muchos casos son autolimitados y responden a terapias inmunomoduladoras contra los anticuerpos anti-NMDAR.
10. **Miastenia Gravis** (MeSH: [Myasthenia Gravis](#)): Enfermedad con alteración de la transmisión neuromuscular caracterizada por debilidad de los músculos craneales y esqueléticos. Autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina dañan la placa motora de la unión neuromuscular, alterando la transmisión de los impulsos al músculo esquelético. Las manifestaciones clínicas pueden incluir diplopía, ptosis, y debilidad de los músculos faciales, bulbares, respiratorios y proximales de los miembros. La enfermedad puede permanecer limitada a los músculos oculares. Es frecuente su asociación con timoma.



11. **Opsoclonus-Mioclonus** (MeSH: [Opsoclonus-Myoclonus Syndrome](#)): Enfermedad neurológica caracterizada por movimientos rápidos irregulares y descontrolados de ojos (opsoclonus) y músculos (mioclonus) causando una marcha inestable y temblorosa. Se conoce también como "dancing eyes - dancing feet syndrome". Está frecuentemente asociado con neoplasias, infecciones virales o desórdenes autoinmunes que comprometen el sistema nervioso.
12. **Púrpura Trombocitopénica Idiopática** (MeSH: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic](#)): Trombocitopenia que ocurre en ausencia de exposición tóxica u otra enfermedad causal; mediada por mecanismos inmunes, generalmente por anticuerpos IgG que se adhieren a las plaquetas y generan su destrucción por macrófagos. La enfermedad tiene dos formas: una aguda (pediátrica) y otra crónica (adultos).
13. **Trasplante de médula ósea** (MeSH: [Bone marrow transplantation](#)): Transferencia de médula ósea de un humano a otro incluyendo el trasplantes de células hematopoyéticas o mesenquimáticas.
14. **Enfermedad injerto versus huésped** (MeSH: [Graft versus host disease](#)): Entidad clínica caracterizada por anorexia, diarrea, pérdida del cabello, leucopenia, trombocitopenia, retardo del crecimiento y eventual muerte causada por una reacción del huésped contra un injerto o trasplante.
15. **Síndrome de Shock Tóxico** (MeSH: [Shock, Septic](#)): Sepsis asociada con hipotensión o hipoperfusión a pesar de adecuada resucitación con fluidos. Las anormalidades en la perfusión pueden incluir oliguria, acidosis láctica y alteración aguda del estado de conciencia.
16. **Fascitis Necrotizante** (MeSH: [Fasciitis, Necrotizing](#)): Infección bacteriana fulminante de las capas profundas de la piel y la fascia, que puede estar causada por diferentes microorganismos, siendo el más común *Streptococcus pyogenes*.
17. **Síndrome de Stevens-Johnson** (MeSH: [Stevens-Johnson Syndrome](#)): Erupción cutánea rara caracterizada por apoptosis queratinocítica extensa que resulta en desprendimiento de la piel con compromiso de mucosas. Frecuentemente provocada por drogas (como antibióticos y anticonvulsivantes) o asociada con neumonía o *Mycoplasma*. Se considera como un continuo con la **Necrólisis Epidérmica Tóxica** y el **Síndrome de Lyell** (mismo término MeSH).
18. **Síndrome de inflamación multisistémica pediátrico (PIMS)** (MeSH: [pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related](#)): Síndrome temporalmente asociado a COVID-19 y caracterizado por inflamación multisistémica que ocurre en la edad pediátrica.



ABREVIATURAS

Ac: Anticuerpos

Ag: Antígenos

AGG: Agammaglobulinemia

ADEM: Encefalomiелitis Aguda Diseminada

AIJ: Artritis Idiopática Juvenil

ALX: Agammaglobulinemia Ligada al X

ARM: Asistencia Respiratoria Mecánica

ATB: Antibióticos

CIDP: Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica

CMV: Citomegalovirus

DM: Dermatomiositis

ECA: Ensayo Controlado y Aleatorizado

EE: Evaluación Económica

EIM: Encefalitis Inmunomediadas

EIVH: Enfermedad Injerto Versus Huésped

EK: Enfermedad de Kawasaki

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias

EXT: Exanguinotransfusión

FDA: Food and Drug Administration

FN: Fascitis Necrotizante

GG: Gammaglobulina

GGEV: Gammaglobulina Endovenosa

GGSC: Gammaglobulina Subcutánea

GPC: Guía de Práctica Clínica

HGG: Hipogammaglobulinemia

IDP: Inmunodeficiencias Primarias

IDS: Inmunodeficiencias Secundarias

IDCV: Inmunodeficiencia Común Variable

IDCG: Inmunodeficiencia Combinada Grave

Ig: Inmunoglobulina

IgG: Inmunoglobulina G

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

MA: Metanálisis

MG: Miastenia Gravis

MI: Miopatías Inflamatorias

NET: Necrólisis Epidérmica Tóxica

OM: Opsoclonus-Mioclonus

PF: Plasmaféresis

PM: Polimiositis

PTI: Púrpura Trombocitopénica Idiopática

RS: Revisión Sistemática

SGB: Síndrome de Guillain-Barré

SMLE: Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton

SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson

SST: Síndrome de Shock Tóxico

TMO: Trasplante de Médula Ósea

TOS: Trasplante de Órgano Sólido

UCI: Unidades de Cuidados Intensivos



OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA GUIA

OBJETIVOS

Esta **GUÍA DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA** tiene como **objetivo** sintetizar las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para el **uso apropiado de gammaglobulina (GG) en edad pediátrica**, a fin de promover su uso eficiente, desalentar indicaciones injustificadas, reducir riesgos y costos asociados a sobreutilización.

ALCANCES

Población diana: pacientes pediátricos (0-18 años) con enfermedades pasibles de terapéutica con **GG**.

Población de usuarios destinatarios: profesionales de la salud que indican tratamiento con **GG**.

PREGUNTAS CLÍNICAS

1. *¿Cuáles son las inmunodeficiencias que requieren terapéutica de reposición con GG?*
2. *¿El tratamiento con GG en las inmunodeficiencias disminuye el riesgo de infección y hospitalización, aumenta la sobrevida o mejora la calidad de vida?*
3. *¿En las inmunodeficiencias existen diferencias de efectividad, seguridad, calidad de vida o costos entre el tratamiento con GG por vía EV o SC?*
4. *¿En qué enfermedades autoinmunes la GG es efectiva para la mejoría clínica y de la calidad de vida?*
5. *¿Para qué enfermedades neurológicas, hematológicas, infectológicas, reumatológicas y dermatológicas existe evidencia de eficacia del tratamiento con GG?*
6. *¿La administración de GGEV pretrasplante aumenta la sobrevida del injerto, reduce el riesgo de rechazo o mejora la sobrevida?*

METODOLOGIA

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

En **2006** el Hospital Garrahan publica un **Boletín CIME del Área de Farmacia** sobre el **uso basado en la evidencia de GG en Pediatría**.¹ Desde entonces ha aparecido una gran cantidad de nuevas evidencias de usos de la **GG** en variadas condiciones clínicas. Para identificar las **indicaciones de GG** registradas en el hospital se analizaron los **consumos de GG** de los años **2019-2020** y las indicaciones para las que se utilizó.

Se realizó una **búsqueda bibliográfica** computarizada en **MEDLINE** y **CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION (CRD UNIV. DE YORK)** para localizar la evidencia **2007-2021**, priorizando la de alta calidad metodológica: **evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)**, **evaluaciones económicas (EE)**, **guías de práctica clínica (GPC)** basadas en la evidencia, **revisiones sistemáticas (RS)** y **metanálisis (MA)**, **ensayos controlados y aleatorizados (ECA)** o **cohortes** prospectivas o retrospectivas. Se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, y se analizaron los estudios no incluidos en las RS ya consideradas para la elaboración de la guía. La revisión analizó más de **300 documentos** relevantes para las recomendaciones por contener evidencia de **efectividad, seguridad y costo-efectividad de la GG** para cualquiera de sus **usos en la edad pediátrica**.



NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Las recomendaciones preliminares elaboradas a partir del análisis de la evidencia científica fueron sometidas a la **revisión por pares** para el **consenso multidisciplinario** con expertos en las distintas especialidades involucradas en el **uso de GG** (Inmunología, Neurología, Hemato-oncología, Infectología, Reumatología, Neonatología, Terapia Intensiva, Clínica), con el fin de promover la ulterior **adherencia a las recomendaciones** en la práctica asistencial.

Los **niveles de evidencia y grados de recomendación** se consignaron según **Metodología GRADE (TABLA 1)**.

Como la **GG** es un insumo de **alto costo**, la fuerza de la recomendación permite a los profesionales usuarios priorizar las **recomendaciones fuertes** y adaptar las **recomendaciones débiles** al contexto asistencial local considerando otras alternativas terapéuticas en base a disponibilidad, riesgos y costos.

TABLA 1: NIVELES DE EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN SEGÚN LA METODOLOGÍA GRADE

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS
<p>ALTA</p> <p><i>Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.</i></p> <p><i>Es poco probable que surja nueva evidencia que cambie la recomendación.</i></p>	<p>FUERTES</p> <p><i>Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa).</i></p> <p><i>Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.</i></p>
<p>MEDIA</p> <p><i>Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales.</i></p> <p><i>Nueva evidencia podría cambiar la recomendación.</i></p>	<p>DEBILES</p> <p><i>Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos.</i></p> <p><i>Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable.</i></p>
<p>BAJA</p> <p><i>Estudios observacionales (cohorte, caso-control, serie temporal, antes-después, o serie de casos).</i></p> <p><i>Es muy probable que nueva evidencia genere cambios.</i></p>	<p><i>Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, disponibilidad, preferencias, riesgos o costos).</i></p>

- **Recomendaciones fuertes:** Surgen de **evidencia de alta calidad metodológica** (generalmente ensayos aleatorizados o revisiones sistemáticas) que garantizan que los beneficios superan a los riesgos y costos en la mayoría de los pacientes. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión.
- **Recomendaciones débiles:** Proviene de **evidencia de regular o baja calidad metodológica** (generalmente estudios observacionales o series de casos) que no proveen suficiente prueba de eficacia, sugiriendo utilizar otros criterios para tomar la decisión (como considerar la disponibilidad, los costos, los riesgos o preferencias de los pacientes).

Una **RECOMENDACION FUERTE** equivale a un “hágalo siempre” o bien “no lo haga nunca”.
Una **RECOMENDACIÓN DÉBIL** implica un “puede o no hacerlo, pero considere otros factores”.



INTRODUCCION

Ig ENDÓGENA

Las **inmunoglobulinas (Ig)** son un grupo de glucoproteínas cuyas sustancias activas son **anticuerpos (Ac)** naturales policlonales sintetizados por los **linfocitos B** como respuesta a estímulos inmunes (**antígenos, Ag,** y células T). Su **concentración plasmática** promedio es de **7-12 g/litro**; la **IgG** constituye el **75%** y el resto corresponde a cantidades variables de **IgM, IgA, IgD e IgE** con funciones específicas. Junto a los **linfocitos B y T** las Ig son la base de la respuesta inmunológica adaptativa, y su **deficiencia** aumenta la susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas y fúngicas.

Ig EXÓGENA

Los preparados de **Ig** provienen de grandes *pools* de donantes cuyas exposiciones acumulativas a **Ag** contribuyen a su contenido de un amplio rango de **Ac**.² La mayoría de los productos comerciales disponibles contienen **>95% de IgG**.³ La infusión de **GG** se ha sido usado para tratar **inmunodeficiencias (ID)** desde un reporte en *PEDIATRICS (1952)* de un niño con **agammaglobulinemia (AGG)** que sufría infecciones neumocócicas repetidas.⁴ En **1981** la **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)** autorizó la licencia de la **GGEV** para su uso en **inmunodeficiencias primarias (IDP)**. Desde entonces sus efectos inmunomoduladores han expandido su uso a múltiples condiciones **agudas y crónicas** manejadas por **especialidades** diversas y en ámbitos asistenciales tan dispares como el **ambulatorio, la internación** y las **unidades de cuidados intensivos (UCI)**.⁵

La **administración de GG** puede hacerse por **vía endovenosa (GGEV)** o **subcutánea (GGSC)**; la vía **intramuscular (IM)** ha quedado reservada para profilaxis infecciosa (tétanos, varicela, hepatitis B, rabia). En **adultos** la **GG** se administra en dosis ajustada a **peso ideal**; en **niños** se calcula la dosis por **peso real**, a excepción de **niños obesos (IMC ≥ 30)** en los que se recomienda calcular la dosis por **peso corporal ajustado**.²⁴

En cuanto a su **farmacocinética**, la **concentración sérica de IgG** se eleva inmediatamente después de su administración **EV**, luego cae rápidamente en los primeros **7 días**, con una caída ulterior más lenta. La **IgG exógena** permanece en la circulación por mucho más tiempo que otras proteínas plasmáticas, con una **vida media** similar a la **IgG endógena (23-32 días)**, manteniendo su efecto durante varias semanas, lo que permite una **terapia de reposición mensual**. Si se asocia con **plasmaféresis (PF)** se recomienda que la **GG** se administre con posterioridad a este procedimiento.

Los ensayos clínicos de **GGEV** en **ID** han mostrado enorme variabilidad en el ritmo de caída de los **niveles séricos**. Múltiples factores se han asociado con **menor vida media**: menor intervalo de administración, quemaduras, período neonatal y trasplante de médula ósea (TMO). A diferencia de la **GGEV**, la **GGSC** suele administrarse semanalmente, a dosis menores y generando menor fluctuación en los niveles séricos dada su lenta absorción. No se han podido demostrar diferencias de eficacia entre los diversos productos existentes en el mercado.⁶⁻⁷ La **GG** puede aumentar el *clearance* de rituximab y otros Ac monoclonales.

REACCIONES ADVERSAS

Los **efectos adversos (EA)** con la **GGEV** pueden aparecer inmediatamente durante la infusión u horas más tarde. Su **frecuencia** varía entre **0.6% y 30%**, pero el riesgo es mayor en niños, pacientes vírgenes de tratamiento, ante infecciones intercurrentes o cambios de composición del producto.



En general los **EA** son **leves** (escalofríos, cefalea, náuseas, fiebre, enrojecimiento, *rash*, urticaria, síntomas vasomotores, vértigo, broncoespasmo) y ocurren en los primeros **30-60'** del goteo; suelen ceder con el enlentecimiento del ritmo de infusión, o prevenirse con la administración de **antihistamínicos y/o corticoides** en la **preinfusión**, pero podrían requerir la suspensión del goteo y la indicación de **adrenalina** en casos más severos. Los **EA moderados** son vómitos, sibilancias y dolor torácico. Se han reportado algunos **EA graves** pero infrecuentes (anafilaxia, tromboembolismo ⁸, hemólisis, hipotensión, fallo renal, *distress* respiratorio agudo, edema o injuria pulmonar, apnea, convulsiones, hiponatremia, neutropenia, anemia hemolítica, meningitis aséptica, accidente cerebrovascular, neurodegeneración). El **monitoreo de EA** de la **reposición con GG** requiere controles periódicos de laboratorio (hemograma, función renal y hepática). Los **EA** son mucho más raros con la **GGSC (<1%)** y se limitan a enrojecimiento o endurecimiento local, sensación de calor o ardor, > en la 1ª administración; suelen resolverse en **12-24 horas** espontáneamente o con masaje local, compresas húmedas o antiinflamatorios suaves. ⁹ La **GG** es un producto seguro en cuanto a transmisión de enfermedades infecciosas por hemoderivados (hepatitis C).

La IMMUNE DEFICIENCY FOUNDATION lleva un registro de pacientes que reciben GG en EE.UU. (IDEaL Patient Registry). En la encuesta 2002 un 61% reportó algún EA relacionado al ritmo de infusión y 44% algún EA serio, en general ante la 1ª infusión o cambio de producto comercial. ¹⁰ Para 2017 ya registraban 80% de las IDP con GGSC domiciliaria. ¹¹

Casi **50%** de los pacientes no experimenta ningún **EA** y otros los sufren de manera consistente. Algunos **factores de riesgo (FR)** aumentan la probabilidad de **EA**: 1ª infusión, cambio de producto farmacéutico, alta dosis o velocidad de infusión, gran intervalo entre infusiones, producto con elevada osmolaridad o concentración, fiebre o infección aguda, hipercoagulabilidad, deshidratación, obesidad, enfermedad cardiovascular o renal, y medicación nefrotóxica. Se recomienda controlar estos **factores predisponentes** y establecer **medidas preventivas** (sobre todo en pacientes con antecedentes de **EA** por **GGEV**): prehidratación y premedicación (paracetamol, antihistamínicos y/o corticoides), monitoreo de signos vitales, velocidad de infusión lenta con aumento gradual, y observación previa al alta. ⁷⁰ En caso de **infección activa** retrasar la administración de **GG** por **36-48 horas** hasta que esté controlada. ¹²

En la **guía de administración de GGEV** del **PROVINCIAL BLOOD COORDINATING PROGRAM** de una provincia canadiense se agregan otras **recomendaciones para el uso apropiado**: tener en cuenta las características químicas (osmolaridad, contenido de azúcar y sodio) de los distintos productos comerciales para la indicación a niños o a pacientes con comorbilidades específicas (cardiópatas, renales, diabéticos); evitar la mezcla o cambio de productos de diferentes marcas; respetar el ritmo de infusión máximo establecido por el fabricante y eventualmente ajustarlo según tolerancia individual; suspender inmediatamente la infusión en caso de **EA** y reiniciarla a menor velocidad luego de tratarlo. ¹³

UTILIZACIÓN Y COSTO DE LA GG

La **GG** se indica básicamente en **ID** como **terapia de reposición** o en **enfermedades inmunomediadas** como **inmunomodulador**. Para algunas **indicaciones** existe evidencia sólida de eficacia, mientras que en otras el **uso "off-label"** se sustenta sólo en reportes de casos o series pequeñas. Dada la **evidencia** escasa o contradictoria que respalda algunas indicaciones existe una **alta variabilidad** en su uso, tanto entre países como entre regiones o entre distintos servicios de salud. ¹⁴ La **sobreutilización de GG** es incentivada por reportes de uso en situaciones clínicas severas sin otra alternativa de tratamiento, a pesar de la falta de evidencia sólida de eficacia. Es de vital importancia asegurar su **uso racional y basado en la evidencia**, dado que es un producto biológico escaso, no exento de reacciones adversas y cuya **alta tasa de utilización** en instituciones sanitarias consume gran parte del **gasto en medicamentos**.



El **73%** del **consumo mundial** está centrado en **EUROPA** y **NORTEAMÉRICA (CANADÁ y ESTADOS UNIDOS)**. En **EUROPA** el uso de **Ig** aumentó **2.5 veces** entre **2000-2013**, motivando un **consenso de expertos** para su uso apropiado que involucró representantes de **25 estados**.¹⁵ A fin de regular la información que se difunde en los prospectos de los productos farmacéuticos de **GG**, la **EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)** elaboró en **2018** una **guía de indicaciones y dosis** que los productos comerciales pueden especificar en esos documentos.¹⁶ Según un reporte de la **Base de Datos de Ig del NATIONAL HEALTH SYSTEM (NHS)** británico el **42%** de las **indicaciones** son **neurológicas**, **33% IDP** y **18% hematológicas**. En el caso de **ID con déficit de Ac** la **terapia de reposición con GG** tiene probada eficacia, mientras que el uso como **inmunomodulador** para otras enfermedades (tanto de **1ª línea** como de **rescate**) es en su mayoría **"off-label"** y de eficacia incierta. En países como **SUDÁFRICA** se ha estimado que **40%** de las **indicaciones "off-label"** son **neurológicas** o **hematológicas**.¹⁷ En **EE.UU.** la **FDA** aprobó el uso de la **GG** para una serie acotada de condiciones clínicas, y varios proveedores de salud elaboraron **políticas de cobertura** específicas para su indicación, incluyendo requisitos para la renovación de la indicación en la administración crónica.¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹

En **CANADÁ** (país con uno de los **consumos de GG per cápita** más altos, **>120 g/1000 habitantes**) el uso de **GG** aumentó a razón de un **5-10% anual** desde **2001**, llegando a un **115%** entre **1998-2006** (la mayoría atribuida al **uso "off-label"**). Por este motivo varios organismos canadienses a nivel central y provincial han elaborado lineamientos para su uso racional.²²⁻²³⁻²⁴⁻²⁵⁻²⁶ La provisión de **GG** significó en **2008** una erogación de **242 millones de dólares canadienses (CAD)** que representa el **18.9%** del presupuesto total del **CANADIAN BLOOD SERVICES** que abastece de hemoderivados a todos los hospitales de ese país.²⁷ Una **EE** de **2009** de la **agencia de ETS CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH)** estimó un impacto presupuestario de **192 millones de CAD** sólo si se trataran con **GG** todas las **PTI**.²⁸ En **AUSTRALIA** el **gasto en GG 2005-2006** se estimó en **U\$105 millones**, casi un **20%** del **gasto total** en hemoderivados.²⁹

*Un estudio de utilización de 3 meses en 13 hospitales terciarios españoles documentó que un 40% de usos "off-label" o compasivos no autorizados o sin soporte en la evidencia (principalmente neurológicos y hematológicos) generaron un mayor costo por paciente y un gasto evitable de casi medio millón de euros.*³⁰

*Una revisión retrospectiva de uso de GG en 196 pacientes neurológicos de un hospital pediátrico australiano entre 2000-2014 halló un 45-57% de indicaciones no recomendadas en las guías internacionales, con consumo creciente y un gasto total en GG de U\$2.595.907 (mediana del costo por paciente: U\$3538, rango: 544-260.766).*³¹

En el **HOSPITAL GARRAHAN**, como centro pediátrico de alta complejidad, se realizan unas **2000 infusiones anuales de GG**, principalmente en **ID (67%)**, **TMO (15%)** y **enfermedades neurológicas (9%)**.³² Esta medicación lidera desde hace **10 años** el **ranking de gasto en medicamentos** de la **Farmacia hospitalaria**, con una erogación de **\$98 millones** en **2019** y **\$68 millones** en **2020**, representando un **10-15%** del **gasto total en medicamentos**, sin contar el **uso de recursos** asociados a su administración generalmente **EV** (camas de CIM y hospital de día, horas de médicos y enfermería, insumos para accesos venosos, etc.).

Por todos estos motivos, resulta imperativo sopesar para cada caso la **efectividad** esperable de la **GG** contra el **riesgo de EA** y el **alto costo**, teniendo en cuenta el **impacto presupuestario** del uso indiscriminado de **GG** sobre los sistemas de salud. Para sustentar un uso apropiado de este recurso escaso y costoso y evitar su desabastecimiento se han propuesto múltiples **guías de utilización de GG** y **protocolos de priorización**³³⁻³⁴, que consideran la evidencia disponible, la severidad de la condición a tratar y la disponibilidad de alternativas terapéuticas.

Esta guía sintetiza la **evidencia** y las **recomendaciones** actualizadas para el **uso apropiado de la GG** en la **población pediátrica**.



USOS TERAPÉUTICOS DE LA GAMMAGLOBULINA

A. INMUNOLOGÍA

1. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP)

Las **IDP** son un grupo heterogéneo de unas **475 enfermedades crónicas** que pueden afectar una única célula o varios componentes del sistema inmunológico. La **incidencia de IDP en América Latina** es de **0.08/10000**, aunque es probable que exista subdiagnóstico. Pueden tener **niveles plasmáticos de IgG disminuidos (hipogammaglobulinemia, HGG, <2 desvíos standard, DS, por debajo de la media para edad en el niño o <500 mg% = 0.5 g/l en el adolescente >16 años y el adulto)**, aunque un **60-80%** de las IDP presentan **niveles normales de IgG** pero deficiencias de **células B** con falla en la producción o en la función de los **Ac**. Si bien algunas **IDP** son congénitas, pueden manifestarse a cualquier edad; los **defectos de Ac** se evidencian típicamente después de los **6 meses** cuando disminuyen los niveles protectores de IgG materna. Las IDP se presentan característicamente como **infecciones recurrentes o persistentes** (principalmente tracto respiratorio), con mayor riesgo de **infecciones severas y sepsis** que pueden requerir **UCI** donde constituyen la 2ª prescripción más frecuente de **GGEV**. El **retraso diagnóstico** puede llevar a **complicaciones** severas con daño tisular irreversible (bronquiectasias, enfermedad pulmonar crónica) y alto impacto en la **calidad de vida y mortalidad**. Estos pacientes tienen predisposición a otras **enfermedades autoinmunes** (citopenias, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea) y **cánceres linforreticulares** (leucemias y linfomas).

Dada la extensa y sólida evidencia de eficacia y aumento significativo de la sobrevida, la **terapia de reposición con GG** es considerada **estándar de tratamiento** en las IDP, y las **políticas de cobertura** reflejan esta posición.³⁵ Su administración es **prioritaria** en casos de escasez o desabastecimiento de **GG** y no hacerla se considera no ético. El **objetivo** de la terapéutica es prevenir la ocurrencia de infecciones, sobre todo severas; la **tasa de infecciones graves aceptable** según la **FDA** es de **1 episodio/paciente/año**. En la **edad pediátrica** este beneficio es vital, ya que reduce las hospitalizaciones, mejora la función pulmonar y permite el crecimiento.³⁶ La consulta con el **inmunólogo** es fundamental para identificar la IDP específica.

Las principales guías de sociedades académicas coinciden en que las **IDP aisladas o combinadas con indicación de reposición con GG siempre** son:²⁴⁻³⁷

a. **Inmunodeficiencia común variable (IDCV):** Es la IDP sintomática más frecuente. Se caracteriza por infecciones recurrentes (respiratorias o gastrointestinales), disminución de los **niveles plasmáticos de IgG (HGG), IgA y/o IgM**, y respuesta deficiente de **Ac** ante Ag específicos (post-vacinales o post-infecciosos). El riesgo de infecciones severas y sus complicaciones se reduce drásticamente con la adecuada **reposición de IgG**, aumentando la sobrevida.

Una cohorte retrospectiva de 72 pacientes con IDCV en seguimiento por 20 años (1984-2005) en Irán mostró que la reposición periódica adecuada de GGEV se asoció con una mayor sobrevida que la de pacientes con controles y reposición irregulares (p=0.001).³⁸

b. **Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS):** En la IDCS la falla en las células T se combina con ausencia o disfunción de células B, y la **reposición de IgG** se inicia al momento del diagnóstico. Luego del **TMO** que es el **tratamiento definitivo**, la **GG** se continúa hasta la reconstitución de células B con producción de Ac.

c. **Agammaglobulinemias (AGG):** Tienen **ausencia de células B y déficit de todas la Ig**. La más frecuente es la **ligada al X (ALX)**. Para las **AGG** (independientemente del defecto molecular) existe clara evidencia de **efectividad de la reposición con GGEV** para disminuir el riesgo de infecciones agudas y crónicas.

d. **Síndromes de hiper-IgM:** Presentan niveles normales o altos de **IgM** y bajos de otras **Ig**, por lo que al momento del diagnóstico se indica terapia de **reposición con GG**.



En otras IDP la **reposición con GG** puede considerarse de manera **selectiva e individualizada**:

- a. **Deficiencias de subclases de IgG y Ac específicos ("Selective Antibody Deficiency with Normal Immunoglobulin", SADNI):** Son IDP con **IgG normal** y niveles bajos de alguna **subclase de IgG** o déficit selectivo de producción de **Ac específicos**, respuesta anormal a vacunas de polisacáridos, e infecciones sinusales o pulmonares, aunque pueden ser asintomáticas. El uso de **GG** es controvertido, ya que no hay **ECAs** que prueben eficacia sino sólo reportes de menos infecciones y hospitalizaciones. Los **antibióticos (ATB)** constituyen el tratamiento de **1ª línea**; la **administración transitoria de GG** podría considerarse en pacientes con infecciones severas o recurrentes no controlables o alto riesgo de complicaciones.
- b. **HGG transitorias de la infancia:** En niños con retraso de la maduración del sistema inmune la administración precoz de **ATB** suele ser suficiente para controlar infecciones menores, pero en caso de infecciones severas o de difícil control podría indicarse la **reposición transitoria con GG** hasta que se normalice la producción de Ac endógenos, aunque este uso es **excepcional**.
- c. **Síndromes específicos con ID combinadas:** Algunos de estos síndromes (**DiGeorge, Wiscott-Aldrich, ataxia-telangiectasia**) con infecciones recurrentes de causa inmune podrían beneficiarse de la reposición con **GG**. En el **síndrome de Good** (timoma con déficit de células B y T) la **timectomía** raramente normaliza los niveles de **IgG**, por lo que se indica la reposición con **GG**.

El **síndrome de hiper-IgE** suele tener niveles normales de **IgG** pero con respuesta de **Ac** deficitaria, por lo que algunos casos individuales con infecciones respiratorias recurrentes podrían beneficiarse de la terapia con **GG**. La **GG no está indicada** en la **deficiencia aislada de IgA** y existe riesgo de **reacción anafiláctica**.

Los **niveles séricos de IgG** varían con la edad. Un **2.5%** de **adultos** normales tiene **niveles de IgG bajos** sin significación clínica ni infección, pero ante el hallazgo de una **HGG severa (IgG <1.5-2 g/l = 150-200 mg/dl)** la reposición suele indicarse aún sin exámenes adicionales ni presencia de infecciones.³⁹ Sin embargo, la **indicación de terapia de reposición con IgG** varía según las fuentes y a lo largo de los años.

Los **objetivos terapéuticos en las IDP** son prevenir las complicaciones infecciosas, minimizar el daño tisular, asegurar un crecimiento óptimo, y aumentar la expectativa y calidad de vida. El tratamiento suele iniciarse con **dosis de 0.4-0.6 g/kg (400-600 mg/kg) mensual**, pero a largo plazo las **dosis de mantenimiento** efectivas oscilan entre **0.2-0.8 g/kg/mes**.¹⁶ Las dosis óptimas no se conocen, pero hay alguna evidencia de que dosis y niveles séricos mayores se asocian con menor frecuencia y duración de algunas infecciones.

*Un MA (2010) de 17 estudios (676 IDP, seguimiento de 2127 ptes.-año) mostró una incidencia de neumonía 5 veces mayor con un nivel sérico valle de IgG de 5 g/l vs. 10 g/l (0.113 vs. 0.023 casos/pte./año). Por cada aumento de 1 g/l en el nivel sérico valle de IgG se estimó una reducción del 27% de la incidencia (RR: 0.726, IC95%: 0.658-0.801).*⁴⁰

*En una cohorte prospectiva multicéntrica (IPINET, ITALIAN PRIMARY IMMUNODEFICIENCY NETWORK) de 201 pacientes con IDCV y 101 con ALX con terapia de reposición de GGEV y seguimiento por 5 años (1365 ptes.-año), 21% de las IDCV y 24% de las ALX se mantuvieron libres de infección durante el período de estudio. La incidencia de infecciones invasivas y neumonía se redujo rápidamente al inicio de la terapia y se mantuvo baja (0.03-0.11 episodios/pte./año). Niveles de IgG <4 g/l se asociaron con > riesgo de neumonía (hazard ratio, HR: 5) y bronquiectasias (HR: 3).*⁴¹

En **adultos** se apunta a **niveles séricos valle pre-infusión de IgG entre 5-7 g/l**; en **niños** con HGG se recomienda mantener **niveles lo más cercanos a los valores normales (VN)** para la edad, aunque **no** se requiere superar el **20%** del normal.⁴² Las últimas guías de la **AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY (AAAAI)**, el **AMERICAN COLLEGE OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY** y el **JOINT COUNCIL ON ALLERGY, ASTHMA AND ALLERGY (U.S.A., 2017)**⁴³⁻⁴⁴ resaltan que el nivel plasmático es un parámetro subrogante con valor límite incierto y que la **dosis de reposición** debe ser **individualizada** al nivel valle efectivo para alcanzar los **resultados clínicos** deseados en cada paciente.



La **AAAAI** elaboró en **2011** principios para el uso efectivo y seguro de **GGEV en ID**:⁴⁵ una vez establecido el diagnóstico en **IDP** con niveles de **IgG** totales bajos o deficiencia de producción de **Ac** específicos, indicar **terapia de reposición continua** y no interrumpirla; iniciar con **dosis de 400-600 mg/kg** cada **3-4 semanas**; tomar **niveles séricos valle** para orientar cuidados pero **no** como criterio para definir acceso al tratamiento con **GGEV**; elegir **vía de administración** y **ámbito (hospitalario, ambulatorio, consultorio o domicilio)** en base al paciente individual; no intercambiar **productos farmacéuticos**.

Una **guía del uso de GG en IDP para Latinoamérica (2014)**⁴⁶ coincide con estas recomendaciones, resalta la importancia de identificar el **"nivel de IgG biológico"** que es el nivel sérico mínimo individualizado que previene infecciones en un paciente particular, y alerta que algunos pacientes con **infecciones pulmonares recurrentes** o **ALX** podrían requerir mantener niveles séricos más altos.

El **consenso español 2020** de IDP (**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA SEIMC, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGÍA SEI, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS PEDIÁTRICAS SEIP, ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA AEP, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA, ALERGOLOGÍA Y ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ASMA PEDIÁTRICA SEICAP-AEP**)⁴⁷ recomienda en **niños monitoreo periódico (cada 3-6 meses)** de **niveles séricos valle de IgG**; mantenerlos **>5 g/l** para prevenir infecciones bacterianas, **>6-8 g/l** si hay **daño pulmonar crónico** y ajustar dosis ante intercurencia, diarrea crónica, variación de peso, cirugía o embarazo.

El **requerimiento crónico de GG** en los pacientes con **IDP** justifica la necesidad de valorar **sitio y vía de administración de GG**, ya que la **terapia de reposición con GGEV y SC** se consideran de **eficacia equivalente**. Si bien la infusión de **GGEV** puede excepcionalmente ser domiciliaria⁴⁸, la **GGSC** es una alternativa de tratamiento más cómoda ya que puede llevarse a cabo en el hogar, sin internaciones reiteradas, con menor ausentismo escolar y laboral y mejor **calidad de vida**, mejor tolerancia, tiempo de infusión más corto, niveles plasmáticos más estables que la infusión mensual de **GGEV**.⁴⁹ Las **indicaciones absolutas** para **GGSC** son: falta de **acceso venoso**, **EA** severos con **GGEV**, o **HGG** que no alcanza **niveles séricos** deseables. La elección en otros casos se basa en la evaluación de las características propias de cada paciente y familia, adherencia al plan terapéutico, historia de **EA**, disponibilidad de accesos venosos y de personal entrenado para manejar las posibles complicaciones, riesgos y costos del traslado al hospital.

Los pacientes que inician tratamiento con **GGSC convencional** podrían recibir una **dosis de carga previa** a las **dosis semanales (1 g/kg EV o 5 días de 0.1 g/kg SC)**, mientras que en los que ya recibían **GGEV** es suficiente dividir la misma **dosis mensual** dividida en **2-4 aplicaciones/mes SC**. Puede hacerse por **push** o con **bomba de infusión** a un **ritmo de infusión** sugerido de **15-20 ml/sitio/hora** en pacientes **<40 kg** y hasta **30 ml/sitio/hora** en el resto.⁵⁰ Se recomienda usar **sitios** simultáneos o secuenciales incluyendo abdomen, muslos, brazos o parte inferior de la espalda. Sus únicas **contraindicaciones** serían enfermedades dermatológicas extensas, trombocitopenia severa o anticoagulación, falta de tejido subcutáneo suficiente o edema generalizado, y falta de adherencia o incapacidad del paciente o cuidador para administrarla.⁵¹ Se ha estimado que la **GG** representa el **60-90%** de los **costos de atención de las ID**. Dado que la **GGSC** tiene igual **efectividad** con mayor **seguridad** y **satisfacción** de los pacientes, sumado a que es más **costo-efectiva** que la **GGEV**, es la alternativa deseable a menos que existan barreras para su administración.

*Un estudio observacional retro-prospectivo (2013) de 3 centros en Argentina en 13 niños con IDP que pasaron de GGEV mensual a GGSC semanal a igual dosis total reportó una tasa anualizada de infecciones de 1.4/pte. con GGEV y 0.4 con GGSC, sin infecciones sistémicas y con ascenso significativo de niveles séricos valle de IgG. Los EA con GGSC fueron leves y locales (0.14 eventos/infusión), y los pacientes eligieron seguir con GGSC.*⁵²

*Una RS (2016) de 24 EC y cohortes (945 adultos) de GGEV vs. GGSC mostró similar tasa de intercurencias infecciosas, pero asoció la GGSC con niveles de IgG séricos más altos (9.59 vs.8.54 g/l; diferencia promedio, DP: 0.336; IC95%: 0.2-0.47), menos EA sistémicos, menos días de hospitalización y menor ausentismo laboral.*⁵³



Otra **RS (2013)** de **25 estudios experimentales y observacionales** mostró **igual efectividad** con **menos EA sistémicos** y **mejor calidad de vida** en **pacientes adultos y pediátricos**.⁵⁴

Un **MA no Cochrane (2012)** de **47 ECAs y cohortes (1484 pacientes con ID)** de **eficacia y seguridad** de **GGEV versus GGSC** no halló **diferencias en niveles valle** ni en **eficacia** (tasa de infecciones serias, uso de ATB, hospitalizaciones). La **GGSC** se asoció con **menos EA sistémicos (OR: 0.09; IC95%: 0.07-0.11)**, **frecuentes reacciones en el sitio de infusión** y **mayor satisfacción** en los pacientes. El cambio de la administración **hospitalaria de GGEV a la GGSC domiciliaria** resultó en **ahorros significativos de costos** en estudios de **Canadá, EE.UU., Alemania⁵⁵, Francia⁵⁶** y otros países de **Europa (reducción de 25-50% de los costos anuales de tratamiento por paciente)**.⁵⁷

La **agencia de ETS canadiense CADTH** comparó en **2008 la administración EV versus SC de GG**. La evaluación no encontró **diferencias significativas de efectividad** (similar número, severidad y duración de infecciones) pero sí alguna evidencia de **hospitalizaciones más breves** y **> niveles valle** con **GGSC**. **Niños y adultos** mostraron **preferencia por la reposición SC en el hogar, > satisfacción** y **mejor calidad de vida (QALYs)**. La **GGSC domiciliaria** también tuvo **< costos**: se estimó un **ahorro anual por paciente de 700-1000 CAD**, y un **ahorro para el sistema de salud de 9 millones anuales** si **75% de los pacientes con IDP** cambiaran de **GGEV a GGSC**. La **GGEV hospitalaria** resultó no **costo-efectiva** (dominada por la **GGSC**).⁵⁸

Otra **ETS canadiense (2017)** evaluó los **beneficios, riesgos y costos de la administración de GGSC domiciliaria y GGEV hospitalaria** en **niños y adultos con ID**. La **revisión de 16 estudios comparativos** mostró **niveles séricos de IgG adecuados** y **tasa anual de infecciones serias** similar con ambos métodos de reposición, aunque con una **tendencia favorable a la GGSC en niveles valle de Ig, tasa anual global de infecciones por paciente, hospitalizaciones, uso de ATB, escolaridad perdida, calidad de vida y satisfacción**. La **incidencia de EA serias** fue **baja y similar** con ambas. En **6 EE** se registraron **menores costos** con la **GGSC domiciliaria**, y un **análisis de impacto presupuestario para el MS de Ontario** estimó un **ahorro de 0.4 millones de CAD el 1º año y 5 millones al 5º año**. El informe **concluye** que ambas estrategias son **seguras y efectivas**, pero que el **pase de GGEV hospitalaria a GGSC domiciliaria** **mejora la calidad de vida, reduce los costos para el sistema de salud y podría aumentar la eficiencia hospitalaria al liberar recursos**.⁵⁹

Como opción adicional, la **EMA** en **2013**⁶⁰ y la **FDA** en **2014**⁶¹ aprobaron la administración de **GGSC "facilitada" (fSCIG)**, una forma farmacéutica que combina **GG al 10% para inyección SC** con **hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)**; esta última administrada a los **10'** previos a la inyección **SC** de **GG** facilita la absorción de un **> volumen de medicación** al despolimerizar temporalmente el ácido hialurónico del tejido celular subcutáneo (se restituye en **24-48 hs.**) y disminuir así la resistencia a la dispersión y absorción, aumentando la permeabilidad y la biodisponibilidad.⁶² Esto permite administrar dosis mayores a intervalos menos frecuentes, reduciendo el número de inyecciones a una cada **3-4 semanas** con un volumen de **300-600 ml** por vez en un único sitio⁶³, y promueve una mejor adherencia. La **ANMAT** la aprobó en **2020** con el nombre de **Inmunoglobulina Humana Normal (Disposición 155/2020)**⁶⁴ para niños, adolescentes y adultos.

Se analizó la **eficacia, seguridad y tolerabilidad a largo plazo** de la **GG facilitada (fSCIG)** en el **subgrupo pediátrico** de los **ensayos pivotal⁶⁵ y de extensión⁶⁶**, una **cohorte prospectiva abierta** de **26 niños de 4-18 años con IDP** en **Canadá y EE.UU. (seguimiento máximo 3.3 años)**. La administración en **sitio único** cada **3-4 semanas (volumen máximo 313 ml en <12 años y 616 en >12, mediana del tiempo de infusión 1.65 horas)** mantuvo **bajas tasas de infección (3.02/paciente/año)** y de **infecciones bacterianas serias (0.08/paciente/año)** y **niveles valle de IgG sostenidos (mediana: 1009 mg/dl)**. Los **EA locales** fueron **leves a moderados (dolor, eritema, edema)** y **pocos EA serios (cefalea, pirexia y fatiga)**. Ningún paciente desarrolló **Ac neutralizantes anti-rHuPH20**. La mayoría de los pacientes o cuidadores expresaron su **preferencia por mantener esta forma de administración**.⁶⁷

En pacientes que reciben reposición con **GG** se suspende la administración de **vacunas** (excepto hepatitis B y antigripal anual), ya que la **GG** provee niveles protectores de **Ac** contra la mayoría de las enfermedades del calendario.⁶⁸

Se recomienda fuertemente que el manejo de pacientes con **IDP** sea coordinado por un **inmunólogo**.⁶⁹



2. INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS (IDS)

Las **inmunodeficiencias secundarias (IDS)** con déficit de Ac pueden aparecer ligadas a **enfermedades genéticas, hemato-oncológicas, infecciosas crónicas, inflamatorias sistémicas, síndrome nefrótico, trauma, esplenectomía y exposición a drogas**. Algunos **síndromes genéticos** tienen asociada una IDS que puede pasar desapercibida entre otras características. Un consenso del **GRUPO DE ASESORÍA EN INMUNODEFICIENCIAS** de la **ASOCIACIÓN BRASILEÑA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA (2017)**⁷⁰ (basado en una revisión narrativa de la literatura) menciona entre las IDS las HGG asociadas al uso de **rituximab** (hasta **50%** de pacientes pero transitoria)⁷¹ y otros **inmunosupresores y biológicos** como los utilizados en protocolos de condicionamiento de intensidad reducida (fludarabina, globulina anti-timocito e irradiación a dosis bajas). En **HGG adquiridas secundarias a enfermedades hematológicas malignas** (como **leucemias, linfomas o mieloma**) existe gran variabilidad tanto en el **monitoreo de los niveles de IgG** como en las conductas de **reposición**⁷² y la evidencia es controvertida dada la dificultad de atribuir la infección a la HGG y no a la quimioterapia. No se han observado beneficios ni descenso de **mortalidad** con la **administración profiláctica de GG** en estos pacientes.⁷³

Un MA (2009)⁷⁴ incluyó 5 ECAs de eficacia de GG profiláctica en HGG de enfermedades hematológicas. El uso de GG comparada con placebo o no profilaxis redujo las infecciones mayores (RR 0.45; IC95% 0.27-0.75; diferencia absoluta de riesgo RAR 19%; NNT 5, IC95% 3-13) y totales diagnosticadas clínicamente (RR 0.49; IC95% 0.39-0.61; RAR 51%; NNT 2, IC95% 2-3), pero no las documentadas microbiológicamente ni la mortalidad a 1 año (RR 1.36, IC95% 0.58-3.19); también aumentaron los EA (RR 2.37; IC95% 1.74-3.24; NNT 2, IC95% 1-3), la mayoría tempranos y leves.

La indicación de **reposición con GG** requiere estar basada en la clínica y el estudio inmunológico. La **AAAAI** recomienda indicación individualizada y uso restringido a pacientes de **alto riesgo** (IgG $\leq 50\%$ del límite inferior normal, niveles subprotectores post-inmunización y antecedentes de al menos una infección severa documentada).⁴⁵ Las **guías canadienses** exigen **2 determinaciones de IgG subnormal** con infecciones bacterianas recurrentes, o un episodio de **infección grave** en el último año, o **bronquiectasias** clínicamente activas.²⁴ La **dosis recomendada** por la **EMA** es de **0.2-0.4 g/kg/mensuales**.¹⁶

La infección por **VIH** puede acompañarse de alteración en la producción de **Ac** pero raramente de **HGG**, sino más bien **hipergammaglobulinemia** en la enfermedad sintomática no tratada. La evidencia de beneficio de la reposición con **GGEV** es de la era previa al tratamiento antirretroviral efectivo. Con esta terapéutica no se recomienda el uso de **GG**, ni como terapia adyuvante durante internaciones por infecciones severas.⁷⁵

3. ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La **GGEV** se ha utilizado en varias **enfermedades sistémicas autoinmunes** (hematológicas, reumatológicas y órgano-específicas), con evidencia dispar de eficacia. En líneas generales, el tratamiento con **GGEV** se considera **prioritario** en **enfermedad de Kawasaki (EK)**, **síndrome de Guillain-Barré (SGB)** y **polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)**; de **mediana prioridad** en **miopatías inflamatorias**, y de **baja prioridad** en **vasculitis sistémicas**.²³⁵ No hay evidencias suficientes para recomendar el uso de **GGEV** en enfermedades autoinmunes órgano-específicas, uveítis autoinmune, diabetes mellitus autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn⁷⁶, colitis ulcerosa), enfermedades atópicas como urticaria, dermatitis atópica o asma bronquial. Otras indicaciones frecuentes se discuten en las próximas secciones por especialidad.



RECOMENDACIONES EN INMUNOLOGÍA

1. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

1a. Indicar reposición con GG al confirmar el diagnóstico de IDP con HGG o déficit de Ac, previa consulta con un especialista en Inmunología. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1b. Considerar la GGEV y GGSC como de **efectividad equivalente**. La falta de **acceso venoso**, los **EA severos** con GGEV, o la imposibilidad de alcanzar **niveles séricos** deseables en una HGG son **indicaciones absolutas** de GGSC. En el resto de los casos consensuar la decisión según preferencia del paciente, disponibilidad de acceso venoso, reacciones adversas, niveles de IgG sérica residual o valle deseada, dosis requerida, duración del tratamiento y costos. No utilizar la **vía IM**. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1c. Dado que no se ha demostrado superioridad de ningún **producto del mercado**, elegir según **disponibilidad** o **costo**; tratar de evitar el cambio de producto. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

1d. Comenzar el tratamiento con una **dosis** de **400-600 mg/kg** cada **4 semanas** de GGEV y de **100-150 mg/kg** por semana de GGSC. La dosis puede redondearse para evitar el **desperdicio** de medicación. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

1e. Para minimizar el riesgo de EA con GGEV administrar **preinfusión de antihistamínicos y/o corticoides** y aumentar gradualmente el **ritmo de infusión**. Para la GGSC utilizar un **ritmo de infusión** de **15-20 ml/sitio/hora** en pacientes **<40 kg** y hasta **30 ml/sitio/hora** en el resto. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1f. Monitorear la infusión para detectar precozmente posibles **reacciones adversas**, especialmente en pacientes con antecedentes de EA o ante cambios en el producto comercial administrado. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1g. Iniciar el monitoreo de **niveles valle de Ig** a los **3-4 meses** de iniciada la reposición con GGEV, y repetir cada **3-6 meses** en niños en crecimiento y **6-12 meses** en adolescentes y adultos, o según criterio ante cualquier cambio clínico importante. Se considera deseable ajustar la dosis para mantener **niveles valle mínimos de IgG** cercanos a los normales para la edad. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

1h. Se recomienda que el **monitoreo de efectividad** y los ajustes de dosis se basen más en los **resultados clínicos** (frecuencia, severidad y duración de las infecciones) que en los **niveles de IgG** (especialmente en ptes. con ID sin HGG), con **supervisión** al menos **anual** por un **especialista en Inmunología**. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

1i. Suspender la **vacunación** en niños que reciben GG (excepto hepatitis B y antigripal anual). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

2. INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

2a. La **terapia de reposición con GG** puede indicarse en HGG secundarias con **niveles séricos -2 D.S.** respecto de la media por edad e **infecciones recurrentes** no controladas con ATB profilácticos, previa consulta con un **especialista en Inmunología**. La **dosis** recomendada es de **0.4-0.6 g/kg** cada **4 semanas**. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO A MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)



B. NEUROLOGÍA

1. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)

Es una **polirradiculopatía desmielinizante aguda** caracterizada por debilidad muscular progresiva de extremidades y musculatura bulbar y facial, asociada a arreflexia. Su **incidencia** es de **0.5-1.5/100.000** en la **edad pediátrica**. Un **20-30%** puede presentar falla respiratoria que requiera **asistencia respiratoria mecánica (ARM)** en UCI donde el SGB es la indicación más frecuente de GGEV. La enfermedad es **monofásica** y suele alcanzar un **pico** a las **2 semanas**; la **recuperación** tarda semanas a meses, y la **mortalidad** por complicaciones en el período agudo varía entre **3-12%**.

Varias RS aportan evidencia sólida en **SGB severo (grado ≥ 3 o progresión rápida)** de la **eficacia equivalente** de PF⁷⁷ y GGEV administrada precozmente (≤ 2 semanas de evolución) a **dosis total de 2 g/kg** (dividido en **2 días de 1 g/kg/día** o **5 días de 0.4 g/kg/día**) para acelerar la recuperación y disminuir la **morbimortalidad**. No es más eficaz el **tratamiento combinado** ni la adición de **corticoides orales** o EV.⁷⁸

Un MA Cochrane (actualizado en 2014) incluyó 12 ECAs comparando GGEV contra PF, terapias de soporte o inmunomoduladoras en SGB. Comparada con tratamiento de soporte en 4 ECAs pediátricos (total 96 niños) la GGEV aceleró la recuperación y redujo el score de discapacidad (GBS Disability Scale 1-7 puntos) al mes (DP: 1.42 puntos, IC95% 0.27-2.57). En 5 ECAs (536 pacientes) no hubo diferencias significativas entre GG y PF en el GBS score a 1 mes (DP: 0.02 puntos, IC95% -0.20 a +0.25) ni en otros outcomes como muerte, recaída o discapacidad a 1 año. El tratamiento combinado (PF + GG) en 1 estudio (249 pacientes) no tuvo beneficio adicional comparado contra PF sola (GBS DP: 0.2 puntos, IC95% -0.14 a +0.54). Se concluye que la GG indicada en los 1^{os} 15 días es tan eficaz como PF.⁷⁹

Como GG y PF se consideran de **igual eficacia** y los **costos de atención** no son directamente extrapolables, la elección depende de consideraciones operativas, accesibilidad y costos en cada contexto. Algunos **estudios farmacoeconómicos** estimaron los **costos** comparativos de PF y GG como tratamientos alternativos.

*Una EE por microcosteo en una cohorte retrospectiva de 24 pacientes con SGB en un hospital de Taiwan (2007) evidenció que si bien los **costos en medicamentos** fueron más altos con GG que con PF, el uso de GG redujo los **costos asociados con el tiempo de hospitalización, procedimientos, complicaciones y ventilación mecánica**.⁸⁰*

*Una revisión retrospectiva de 46 adultos con SGB en un hospital de Wisconsin (2010) mostró que la PF como rescate en **recaídas post-GGEV** aumentó el **tiempo de internación** y los **costos de tratamiento** sin aportar beneficios clínicos.⁸¹*

La **guía de manejo de SGB** de la **SOCIETY OF NEUROPEDIATRICS alemana (2020)** tiene como **recomendación fuerte** de GGEV en niños y adolescentes el SGB severo (**pérdida de la marcha**) o con **rápida progresión o deterioro**.⁸² La **guía de GGEV del GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO DE LA SOCIEDAD NEUROLÓGICA ARGENTINA (SNA, actualización 2017)** coincide en estas **recomendaciones**.⁸³ La **guía de la EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES (EFNS, 2008)** recomienda en SGB el uso de PF o GGEV como tratamientos equivalentes de **1ª línea**; en pacientes que no responden o recaen suele indicarse una **2ª dosis de GG** en base a series de casos, pero la mejor evidencia no respalda esta recomendación.⁸⁴

*En un ECA doble ciego contra placebo multicéntrico en Holanda (2021) se evaluó la **eficacia** de una **2ª dosis de GG** en la **2ª semana** en **93 pacientes ≥ 12 años con SGB de mal pronóstico (modified Erasmus GBS Outcome Scale, mEGOS prognostic score ≥ 6)**. Ajustando por riesgo basal, no hubo mejoría significativa en el **score GBS de discapacidad al mes** con GG (OR, 1.4; IC95% 0.6-3.3; $p=0.45$), aunque sí más EA (35% vs. 16%) incluidos **eventos tromboembólicos** y **4 adultos fallecidos**. Esta evidencia no sustenta el uso de una **2ª dosis de GG** en SGB de mal pronóstico.⁸⁵*

El inicio agudo de la **polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)** puede no ser diferenciable del SGB. Si los síntomas empeoran después de las **8 semanas** es preciso considerar la posibilidad de CIDP.⁸⁶



2. POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA (CIDP)

Es una **neuropatía desmielinizante crónica autoinmune** que se caracteriza por debilidad muscular simétrica y arreflexia. A diferencia del **SGB** cuyo máximo déficit se evidencia antes de **1 mes**, la **CIDP** progresa en meses con pico después del **2º mes**, por lo que el **SGB** se considera su variante **aguda o AIDP**. Existen criterios diagnósticos clínicos y electrofisiológicos para confirmarla. La **recuperación** espontánea es **<20%**, con frecuente evolución **progresiva** hacia la **cronicidad** o con **recaídas**. En **niños** es menos frecuente (**prevalencia** en **Pediatría** estimada en **0.5/100.000** contra **3-9/100.000** en **adultos**), presentándose con episodios de ataxia en la marcha, debilidad muscular simétrica y parestesias, que pueden ser **recurrentes (60%)** o **monofásicos y rápidamente progresivos (40%)**. Hasta un **20%** puede tener una presentación **subaguda o aguda** indiferenciable del **SGB**.

La **eficacia de la GG** ha sido evidenciada a corto y largo plazo. La **FDA** aprobó en **2008** la **GGEV** para uso en **CIDP (dosis 2 g/kg** dividida en **2-5 días)**. También está aprobado su uso por la **EMA**, resaltando la necesidad de una **reevaluación mensual** y su **suspensión a los 6 meses** si no hay respuesta.¹⁶ La **dosis de mantenimiento de GG** en caso de **remisión** no está definida con claridad, pero en **niños** suele ser de **0.5-2 g/kg** cada **4-8 semanas**²⁵ con aumento gradual del intervalo para definir la mínima dosis efectiva. Según una reciente **RS**, la **GGSC** sería al menos igualmente eficaz que la **GGEV** para la **administración crónica**, con mayor tolerancia y preferencia de los pacientes.⁸⁷ Las alternativas terapéuticas son los **corticoides** y la **PF**, cuya **eficacia comparativa** parece ser similar a la luz de la evidencia disponible, aunque con diferencias operativas y de seguridad: todas las alternativas tienen potenciales **EA** pero la **PF** tiene además dificultades técnicas para su realización. **No** hay evidencia suficiente para recomendar ninguna otra **droga inmunomoduladora o inmunosupresora** en **CIDP** según una reciente **RS Cochrane**.⁸⁸

*Una revisión de una cohorte del BOSTON CHILDREN'S HOSPITAL y 11 series pediátricas publicadas hasta 2012 que incluyó 143 niños con CIDP mostró una mejor respuesta con GG y con corticoides (80%) que con PF (45%). La evolución clínica a largo plazo fue en general favorable, con déficit leve a moderado sólo en algunas series.*⁸⁹

*Un MA Cochrane (actualizado en 2013) revisó 8 ECAs (332 pacientes, el mayor ECA fue el ICE Study⁹⁰) en CIDP confirmado o probable comparando GG contra placebo o corticoides o PF. La GG (2 g/kg en 2-5 días con dosis de mantenimiento mensual) fue más eficaz que el placebo en reducir la discapacidad al mes (RR 2.4, IC95% 1.72-3.36; RAR 32%; NNT 3, IC95% 2-4), con persistencia del efecto hasta los 6 meses en un estudio multicéntrico italiano.⁹¹ Ningún beneficio fue significativamente mejor que con corticoides (prednisolona o metilprednisolona) o PF. Como estos tratamientos difieren en su costo, EA, accesibilidad, comodidad y uso de recursos hospitalarios, los autores recomiendan considerar estos factores para la toma de decisión.*⁹²

*Como el período de extensión en la rama GG del ICE Study (PRIMA Study⁹³) sólo evaluó hasta los 6 meses (respuesta global del 60.7%, IC95% 42-76%), la eficacia a largo plazo se evaluó en un estudio posterior no controlado financiado por la industria en Japón (2017) en el que 49 pacientes con CIDP que recibieron GG a la misma dosis de ataque y luego mantenimiento a 1 g/kg cada 3 semanas. La tasa de respuesta a los 6 meses fue 77.6% (IC95% 63-88%), con mejoría sostenida en 69% y tasa de recaídas de 10.5% (IC95% 3-25%) al año. El 94% tuvo algún EA con 8 severos (2 tromboembólicos) por lo que recomiendan monitoreo. Como no hay grupo control los autores no descartan que luego de la remisión la enfermedad se mantenga inactiva sin tratamiento.*⁹⁴

*En 2017 el Cochrane Neuromuscular Group publicó una overview de 5 RS previas y 23 ECAs sobre tratamientos de la CIDP. Evidencia de alta calidad mostró que la GG es más eficaz que el placebo para producir mejoría a corto plazo, aunque sin diferencias con los corticoides o la PF. Se observan EA con todas las alternativas terapéuticas. Se concluyó que la evidencia no permite hacer recomendaciones terapéuticas sólidas a favor de alguna de las alternativas, y en la práctica la toma de decisión se basa en disponibilidad, costo local, riesgos y factibilidad operativa en cada contexto.*⁹⁵



En cuanto a la **costo-efectividad**, si bien la **GG** parece mejor tolerada a largo plazo que los **corticoides**, es necesario tener en cuenta que **30-50%** de los pacientes no responden o bien recaen al suspender la **GG**⁹⁶, el beneficio adicional no es grande y el **costo de tratamiento** es alto, por lo que no resulta **costo-efectiva**.

Luego de la aprobación en 2008 por HEALTH CANADA de la GG para CIDP, la McMaster University llevó a cabo una EE de su costo-utilidad contra corticoides desde la perspectiva del sistema de salud pública. El costo de tratamiento para 5 años se estimó en 2.196 CAD con corticoides y 124.065 CAD con GG, con una ganancia diferencial de 0.177 QALYs a favor de GG, y un Índice de costo-utilidad incremental (ICUR) de 687.287 CAD/QALY ganado. Los autores concluyen que la GGEV no es costo-efectiva comparada con corticoides para el tratamiento de la CIDP en adultos en Canadá.⁹⁷

La agencia de ETS canadiense CADTH realizó una RS de eficacia⁹⁸ y una EE⁹⁹ que confirman que la GG aporta un pequeño beneficio adicional en cuanto a discapacidad, pero no resulta un uso costo-efectivo de los recursos sanitarios dado su alto costo comparativo, con un ICUR de 549.449 CAD/QALY ganado y un impacto presupuestario entre 10 y 43 millones de CAD para cubrir su población de pacientes con CIDP.

A pesar de la escasa evidencia al momento, la **guía 2007** de la **NATIONAL ADVISORY COMMITTEE ON BLOOD AND BLOOD PRODUCTS (NAC) AND CANADIAN BLOOD SERVICES** ya reconocía a la **CIDP** como una de las indicaciones de **GGEV**.¹⁰⁰ El uso de **GGEV** en **CIDP** es una **recomendación fuerte** con alto nivel de evidencia en las guías del **THERAPEUTICS AND TECHNOLOGY ASSESSMENT SUBCOMMITTEE** de la **AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY (AAN, 2012)**¹⁰¹ y de la **SNA 2017**.⁸³ La **actualización 2010** de la **guía de manejo de CIDP** de la **EFNS/PERIPHERAL NERVE SOCIETY** recomienda **GGEV** de inicio especialmente en la **forma puramente motora** (en la que los corticoides pueden ser deletéreos); probar la respuesta a **corticoides** antes que **GG** en **formas mixtas (sensitivo-motoras)**; en **no respondedores** puede intentarse **PF**, y ante respuesta inadecuada o dosis requeridas de mantenimiento altas indicar **terapia combinada** o agregar **inmunosupresores** o **inmunomoduladores**.¹⁰²

3. NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL (NMM)

Esta rara **enfermedad inflamatoria crónica** afecta selectivamente los nervios motores (especialmente radial, ulnar, mediano y perineal común) produciendo debilidad muscular distal y asimétrica de los miembros, lentamente progresiva, con períodos de discapacidad. En un **80%** se presenta entre los **20-50 años de edad**, pero hay casos descriptos de inicio en la **edad pediátrica**. La **PF** y los **corticoides** no son efectivos y pueden exacerbarla. La **GGEV** está aprobada por la **FDA** y la **EMA** para su uso en **NMM**. Aproximadamente **1/3** de los pacientes sostienen la **remisión** por **>1 año**, aunque **50%** requiere repetir la **GGEV** y algunos agregar **inmunosupresores** por pérdida gradual de la efectividad.

Una RS (2005) de 4 ECAs (34 pacientes) mostró la eficacia contra placebo de la GGEV (dosis de 0.4-0.5 g/kg/día por 5 días), en términos de aumento de la fuerza muscular del 78% vs. 4% (RR: 11, IC95% 2.86-42.25, p=0.0005; NNT: 1.4, IC95% 1.1-1.8) aunque no en la mejoría de la discapacidad (39% vs. 11%; RR: 3, IC95%: 0.89-10.12, NS).¹⁰³

En un ensayo abierto (2018) se enrolaron 13 pacientes con NMM en 11 hospitales japoneses para evaluar la dosis de mantenimiento de GGEV (1 g/kg cada 3 semanas). A las 52 semanas 11 pacientes mostraron mejoría en el MRC (Medical Research Council) score total (promedio 90.6 vs. 85.6 basal) y fuerza muscular (promedio 45.2 vs. 39.2 basal).¹⁰⁴

La **guía de la AAN (2012)** considera que no hay suficiente evidencia para recomendar su uso.¹⁰¹ La **guía de la EFNS (2010)** sobre manejo de la **NMM** recomienda asociar al tratamiento de soporte la **GGEV** como **1ª línea (2 g/kg en 2 a 5 días)**, y sugiere si hay respuesta una **dosis de mantenimiento** de **1-2 g/kg** cada **2-8 semanas**.¹⁰⁵ Otros proponen dosis más bajas de **0.5-1 g/kg** cada **4-8 semanas**²⁵ o de **0.4-2 g/kg** cada **2-6 semanas**.¹⁰⁶ El **MEDICAL SERVICE ADVICE COMMITTEE (MSAC)** australiano advierte sobre su **baja costo-utilidad** y recomienda la indicación de **GG** con diagnóstico confirmado y seguimiento por un **neurólogo** para reevaluación periódica de la respuesta al tratamiento.¹⁰⁷



4. ENCEFALITIS INMUNOMEDIADAS (EIM)

Incluye un **espectro de enfermedades raras (20/1.000.000)** de **evolución subaguda** causadas por auto-Ac contra proteínas de la superficie neural, y **síntomas neurológicos, cognitivos y psiquiátricos** combinados (más neurológicos en niños y más psiquiátricos en adultos). Las más comunes en **edad pediátrica** son las **encefalitis autoinmunes (EAI)** y la **encefalomielitis aguda diseminada (ADEM)**. El **manejo terapéutico** se derivó de la evidencia en **encefalitis por anti-NMDAR (Ac anti-receptor de metil-D aspartato, el primero descubierto en 2007)** y por analogía se trasladó al resto. Consiste en **inmunoterapia de 1ª línea (corticoides, GGEV y PF) y 2ª línea (inmunosupresores como la ciclofosfamida y Ac monoclonales como el rituximab)**.¹⁰⁸ En la **encefalitis por anti-NMDAR** el tratamiento precoz y la pronta escalada a **inmunosupresores** ante la no respuesta se ha asociado a buen pronóstico.¹⁰⁹ No hay **ECAs de eficacia de GGEV** en las EIM, pero se suele recomendar su uso entre las opciones de **1ª línea** en base a **estudios observacionales (casuística o cohorte)**.

*La mayor cohorte observacional multicéntrica (32 países) fue publicada en 2013 e incluyó 577 pacientes (212 niños) con encefalitis anti-NMDAR y mediana de seguimiento de 24 meses (rango: 4-186). La coexistencia de tumores fue < en niños (6%) que en adultos (38%). Se indicó tratamiento de 1ª línea (corticoides y/o GGEV y/o PF, o remoción del tumor) en 92% con 53% de mejoría de síntomas a 1 mes y 97% recuperación a 24 meses. Se usó 2ª línea en 27% (57% de no respondedores) rituximab y/o ciclofosfamida con 78% de recuperación a 2 años. Los factores independientes de buen pronóstico (FP) por análisis multivariado (AMV) en niños y adultos fueron: tratamiento precoz (OR: 0.62; IC95%: 0.50-0.76; p<0.0001), no requerimiento de UCI (OR: 0.12; IC95%: 0.06-0.22; p<0.0001) y terapia de 2ª línea en no respondedores (OR: 2.69; IC95%: 1.24-5.80; p=0.012). A 24 meses hubo 12% de recaídas y 9.5% de mortalidad.*¹¹⁰

*Un análisis retrospectivo de una serie pediátrica de 36 niños y adolescentes (2007-2012) con EIM anti-NMDAR del FRENCH PARANEOPlastic NEUROLOGICAL SYNDROME REFERENCE CENTER reportó 100% de tratamiento de 1ª línea (corticoides, GGEV o PF), y 81% de 2ª línea (rituximab o ciclofosfamida) con una mediana de intervalo de 26 días entre ambas. Durante los primeros 2 años un 83% tuvo evolución favorable, con recuperación completa en 56%.*¹¹¹

*Una serie de 2 centros neuropediátricos chinos (2019) de 103 niños con EIM (86% anti-NMDAR, seguimiento 1-3 años) reporta 84% de buena evolución con GGEV y/o metilprednisolona de 1ª línea y ciclofosfamida o rituximab de 2ª línea.*¹¹²

*Otra serie de casos de Korea (2019) revisó 24 EIM anti-NMDAR (70% niños) con similar terapia de 1ª línea (100%) y 2ª línea (58%). El 83% tuvo evolución favorable con 62% de recuperación total y 18% de recaídas.*¹¹³

*En otra serie de 7 hospitales koreanos (2011-2018) de 32 niños con EIM por anti-NMDAR, con mediana de seguimiento de 31 meses, todos recibieron GGEV y/o corticoides de 1ª línea, y 69% inmunoterapia de 2ª línea con una mediana de intervalo de 29 días. Los <12 años tuvieron recuperación más lenta, pero la recuperación favorable global fue 82.6%.*¹¹⁴

*Una reciente serie pediátrica (2021) del CHILDREN'S MEDICAL CENTER DE DALLAS (U.S.A) analizó 75 casos de EIM (52 EAI y 23 ADEM) recolectados en 10 años. Casi todos iniciaron terapia de 1ª línea con corticoides 2-5 días post-ingreso, con buena respuesta en 26% de ADEM y 17% de EAI, por lo que la adición de GGEV, PF o inmunomoduladores de 2ª línea fue rara. La mitad requirió UCI y 1/3 ARM; más de la mitad requirió rehabilitación por discapacidad al alta.*¹¹⁵

*Una RS de 2015 sobre eficacia de la terapia inmune en EAI no encontró ECAs y analizó estudios observacionales (905 pacientes, 47% pediátricos). El 92.4% de los anti-NMDAR+ recibió inmunoterapia: 83% corticoides, 66% GGEV y 31% PF de 1ª línea; 23% rituximab y 15% ciclofosfamida de 2ª línea. La inmunoterapia y su inicio temprano se asociaron con mejor pronóstico neurológico y menos recaídas. La tasa global de recaídas fue 11% y la mortalidad 5%. Se propone un algoritmo de tratamiento: con diagnóstico confirmado o alta sospecha uso precoz de inmunoterapia de 1ª línea (solos o combinados): pulsos de metilprednisolona EV 30 mg/kg/día por 3-5 días y/o GGEV 2 g/kg/día en 2-5 días y/o PF 5-7 series en días alternos; ante la no respuesta ampliar o repetir 1ª línea o pasar a 2ª línea (rituximab o ciclofosfamida).*¹¹⁶

*Otra revisión de 2015 compiló 34 estudios con 80 casos pediátricos de EAI por anti-NMDAR. Recibió corticoides EV el 57%, asociados a GG un 29% y sólo GG el 11%. Luego de una mediana de seguimiento de 12 meses (rango: 1.3-54) un 41% tuvo recuperación total y 59% recuperación parcial; la única diferencia significativa fue la mediana de tiempo entre el inicio de síntomas y el inicio del tratamiento que fue < en los recuperados totalmente (15 días vs. 21 días; p=0.014).*¹¹⁷



El *ITALIAN WORKING GROUP ON AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS (2019)* publica una serie de recomendaciones de manejo de **EAI por Ac**.¹¹⁸ Por el alto costo y baja disponibilidad de **GG** es razonable iniciar precozmente **inmunoterapia de 1ª línea con corticoides** antes de agregar **GG** o **PF** (especialmente con auto-Ac), y si no hay respuesta escalar en **1-3 semanas** a **2ª línea con inmunosupresores (rituximab o ciclofosfamida)**.¹¹⁹ La **eficacia de GG en encefalitis pediátricas** se está evaluando en un **ECA multicéntrico (IgNiTE)** en curso.¹²⁰

5. ENCEFALITIS DE RASMUSSEN (SR)

También llamada **Síndrome de Rasmussen**, es una **enfermedad inflamatoria crónica y progresiva del SNC** que suele comenzar en la **infancia (incidencia 1.7-2.4/10⁷ en edad pediátrica)**. Se caracteriza por inflamación y atrofia cortical unilateral, epilepsia focal refractaria, hemiplejía progresiva y deterioro cognitivo.¹²¹ Dada su posible etiología autoinmune se han adicionado a las terapias **anticonvulsivantes** varios tratamientos **inmunomoduladores o inmunosupresores (pulsos de corticoides, GG, PF, tacrolimus, azatioprina, Ac monoclonales)**. La evidencia de su efectividad es de baja calidad (series de casos no controladas) y sólo enlentecen la evolución; la única terapéutica definitiva es la **cirugía (hemisferectomía)** aunque se asocia con **déficits permanentes** por lo que se plantea el problema de la oportunidad del tratamiento quirúrgico.¹²²

*En una serie de 11 años que analizó 19 niños con SR de un centro de referencia de India (2009) la inmunoterapia fue indicada sólo en 11 pacientes con mínimo déficit neurológico o que rechazaron la cirugía, la mayoría con corticoides (metilprednisolona seguida de prednisona) y GGEV sólo en 4 casos (sólo 2 tuvieron alguna mejoría).*¹²³

*Otra serie de 53 casos de SR de Japón (2013) reporta respuesta favorable (<50% crisis convulsivas) en 81% con pulsos de metilprednisolona (n=21), 42% con tacrolimus (n=12) y sólo 23% con GGEV (n=13). Ningún paciente estuvo libre de crisis con GG vs. 8% con tacrolimus y 5% con pulsos. La respuesta anticonvulsiva fue mejor con corticoides que con GG (p=0.0003), sólo superada por la hemisferectomía funcional. La GG también mostró peor deterioro cognitivo, y fue discontinuada en el 100% por empeoramiento de las convulsiones o de la función motora o por altos costos médicos. Los autores proponen iniciar con pulsos de corticoides como 1ª línea y rotar a tacrolimus al año de tratamiento.*¹²⁴

*Una serie retrospectiva argentina (1990-2012) de 32 niños con SR del Htal. Garrahan (mediana de seguimiento 11 años) reporta 25 pacientes con terapia combinada precoz (prednisona altas dosis + GGEV) por 6-24 meses, con cese del deterioro y <25-75% convulsiones en 56%. La cirugía al momento de hemiparesia fija mostró buen resultado en 92%.*¹²⁵

*Un ECA alemán (2013) de tacrolimus vs. GGEV en 16 pacientes con SR mostró retraso del deterioro neurológico con inmunoterapia pero no tuvo potencia suficiente para demostrar diferencias significativas entre ambas drogas ni con controles históricos. Los autores recomiendan inmunoterapia en casos con buena función y sin epilepsia refractaria.*¹²⁶

6. MIASTENIA GRAVIS (MG)

Es una **enfermedad neuromuscular autoinmune** con auto-Ac que afectan los receptores nicotínicos de acetilcolina en la unión neuromuscular provocando debilidad y fatiga muscular. Su **incidencia** se estima en **0.5/millón de habitantes/año**; **15%** se asocia a **timoma** y **60%** a **hipertrofia del timo** (especialmente mujeres). Un **15-20%** experimenta **exacerbaciones ("crisis miasténicas")** con dificultad deglutoria severa o falla respiratoria con requerimiento de **ARM** y **UCI** y **3-8%** de **mortalidad**. Con los avances terapéuticos y de cuidados críticos la expectativa de vida puede ser normal. Hay suficiente evidencia de **estudios observacionales** de mejoría y hasta remisión con terapia adecuada (**corticoides, inmunosupresores, PF, timentomía**). Aunque no hay estudios controlados, los **inhibidores de la acetilcolinesterasa (piridostigmina)** como **1ª línea** suelen ser efectivos en pacientes de **reciente diagnóstico** o con **enfermedad leve**. La **GGEV (1 g/kg única dosis)** se propone para **exacerbaciones miasténicas** que requieren **internación, preparación prequirúrgica**, o casos **refractarios a inmunosupresores como adyuvante (no para reducir dosis de corticoides)**.



Una **RS Cochrane** de 7 **ECAs** (actualizada en 2012) en niños y adultos con **exacerbaciones de MG** (5 **ECAs**) y **MG crónica estable** (2 **ECAs**) evaluó la **eficacia de GGEV** (1 g/kg única dosis) como superior a placebo y al menos igual que **PF** o **corticoides** para mejorar la fuerza muscular en **reagudizaciones miasténicas**, **no** en **MG crónica estable**.¹²⁷

Una **EE** (modelo de costo-minimización asumiendo igual eficacia) publicada en 2011 comparó los **costos hospitalarios** del uso de **GGEV** versus **PF** para tratar las **crisis miasténicas**. El **costo total de tratamiento** se estimó en **U\$S101.140 para PF** y **U\$S78.814 para GG**, significando un **ahorro en costos de U\$S22.326**. Los **costos totales** fueron sensibles al número de sesiones de **PF**, dosis de **GG** y tiempo de internación en **UCI**.¹²⁸

El **consenso internacional** (**no** basado en **RS** de evidencia) de la **MIASTENIA GRAVIS FOUNDATION OF AMERICA** (2016) recomienda **GG** o **PF** con **efectividad equivalente** para **reagudizaciones miasténicas graves** con compromiso bulbar o respiratorio, **preparación prequirúrgica**, casos **refractarios** o **contraindicaciones** para **inmunosupresores**, y en **MG juvenil**, no así en **MG leve u ocular**.¹²⁹ La **AAN** (2012) avala con **moderado nivel de evidencia** el uso de **GGEV** en **MG moderada a severa** pero **no** en **leve**.¹⁰¹ Las **guías de la EFNS**⁸⁴⁻¹³¹ y de la **SNA 2017**⁸³ y otra **guía europea**¹³⁰ recomiendan la **GGEV** o **PF** para **exacerbaciones miasténicas** y **tratamiento de corto plazo de MG severas**, pero **no** como **mantenimiento** en **MG crónica**.¹³¹ La **guía australiana de uso de GG** coincide con las **indicaciones en agudo** (1-2 g/kg divididos en 2-5 dosis) y habilita su uso de **mantenimiento** en **MG crónica moderada a severa refractaria** (0.4-1 g/kg cada 4-6 semanas) con **reevaluación periódica** de respuesta al tratamiento por un **neurólogo** dada la **incertidumbre** sobre su **costo-efectividad**.¹⁰⁶⁻¹³² Una **GPC** basada en la evidencia de **MG en el adulto** elaborada por la **agencia mexicana de ETS** (**CENETEC, 2010**) recomienda **GG** (1 g/kg única dosis) para **manejo agudo de exacerbaciones** y **preparación pre-tiactomía**, **no** para **manejo crónico** ni casos **leves**; en **crisis agudas** la considera de **eficacia equivalente a PF** pero **no** más que **corticoides** en **exacerbaciones moderadas** ni como **ahorrador de dosis** de **esteroides**.¹³³

7. OPSOCLONUS-MIOCLONUS (OM)

Se caracteriza por **movimientos rápidos irregulares** y **descontrolados** de **ojos** (**opsoclonus**) y **músculos** (**mioclonus**) con **ataxia** ("**dancing eyes - dancing feet syndrome**"). Suele acompañarse de **trastornos de conducta** y **sueño**. Frecuentemente se asocia como **paraneoplásico** a **neuroblastoma** o **ganglioneuroma** (**2-4%** de los **neuroblastomas** desarrollan **OM** y en **≥50%** de los **OM** se encuentra un **neuroblastoma**) pero también a **infección viral** o por *Mycoplasma pneumoniae*. Comienza típicamente a los **2 años de edad** y su **incidencia** se estima en **0.2/millón de habitantes**. Algunos pacientes se recuperan espontáneamente (en especial casos por **infección** o **neuroblastoma extirpado**), pero hasta un **80%** tiene algún **déficit del desarrollo neurocognitivo** a largo plazo, por lo que el **tratamiento precoz** es importante.¹³⁴ Como se presume etiología **autoinmune**, se indican de **1ª línea corticoides** (**prednisona** o **dexametasona**) y de **2ª línea inmunosupresores** (**ciclofosfamida**); se han reportado **beneficios** con **GG** y **rituximab**.

En un **ECA abierto** (2018) **multicéntrico** del **COG** (**Children's Oncology Group, U.S.A**) se **enrolaron** en **92 centros** **53 pacientes** con **OM +neuroblastoma** o **ganglioneuroblastoma** de **2-4 años de edad** que fueron **randomizados** a **suplementar o no la terapia con prednisona y ciclofosfamida** (estratificados por riesgo) con **GGEV** (1 g/kg con cada ciclo). Se observó una **tasa de respuesta para OM** mayor con **GG** (**80% vs. 40%; OR 6.1, IC95% 1.5-25.9; p=0.0029**).¹³⁵

Está en curso un **trial europeo** iniciado en **2013** que evaluará un **tratamiento escalado** según respuesta clínica: **1º paso corticoides**, **2º paso ciclofosfamida** y **3º paso rituxumab** (registrado en *ClinicalTrials.gov* como **NCT01868269**).



RECOMENDACIONES EN NEUROLOGÍA

1. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)
1a. En niños con SGB severo y discapacidad significativa indicar GGEV a 2 g/kg (dividido en 2 a 5 días) antes de las 2 semanas de evolución. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
1b. La PF es una alternativa de eficacia equivalente a la GG. La elección depende de consideraciones operativas, accesibilidad y costos en cada contexto. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
1c. <u>No</u> hay evidencia para recomendar una 2ª dosis de GGEV en pacientes que no responden o recaen, ni tratamiento combinado ya que no da beneficio adicional. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)
2. POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA (CIDP)
2a. En CIDP confirmada puede utilizarse GGEV a dosis de ataque de 2 g/kg en 2-5 días, seguida de dosis de mantenimiento de 1 g/kg cada 3-4 semanas. La administración crónica por vía SC se considera igualmente efectiva. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
2b. Los corticoides y la PF son de eficacia equivalente a la GGEV, por lo que se recomienda considerar costos y disponibilidad para decidir la terapia de 1ª línea. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
3. ENCEFALITIS AUTOINMUNES
3a. Ante la confirmación diagnóstica o alta sospecha de EIM iniciar precozmente inmunoterapia de 1ª línea con corticoides (pulsos de metilprednisolona EV 30 mg/kg/día por 3-5 días) que puede o <u>no</u> asociarse a GG (2 g/kg en 2-5 días) o PF (5-7 series en días alternos). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)
3b. Si no hay respuesta (en 2-4 semanas) escalar rápidamente a 2ª línea con inmunosupresores (rituximab o ciclofosfamida) . (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)
4. NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL (NMM)
4a. La GGEV a 2 g/kg (dividido en 2 a 5 días) es el único tratamiento aprobado disponible en la NMM para su uso como 1ª línea. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
4b. En pacientes que responden dentro de los 4-6 meses pueden considerarse dosis de mantenimiento de GGEV (0.4-2 g/kg/día cada 2-8 semanas) ajustando a la menor dosis efectiva y con evaluación neurológica periódica de respuesta clínica. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)
5. MIASTENIA GRAVIS (MG)
5a. En exacerbaciones miasténicas agudas hospitalizadas la GGEV (1 g/kg única dosis) es de eficacia similar a PF para aumentar la fuerza muscular. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
5b. El uso de GGEV podría ser considerado para la preparación prequirúrgica de pacientes con MG y en la MG neonatal (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)
5c. <u>No</u> usar de rutina GG de mantenimiento en MG crónica. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
6. OTRAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS
6a. La evidencia existente <u>no</u> justifica el uso de GG como 1ª línea en: Sme. miasténico de Lambert-Eaton ¹³⁶ , epilepsia refractaria ¹³⁷ , status epiléptico ¹³⁸ , adrenoleucodistrofia ¹³⁹ , esclerosis múltiple ¹⁴⁰ y lateral amiotrófica, encefalitis virales ¹⁴¹ , síndrome post-polio ¹⁴²⁻¹⁴³ , encefalomielitis diseminada aguda ¹⁴⁴ (ADEM), encefalitis de Rasmussen, neuromielitis óptica ¹⁴⁵ , opsoclonus-mioclonus, PANDAS (trastorno pediátrico neuropsiquiátrico autoinmune por estreptococo) ¹⁴⁶⁻¹⁴⁷⁻¹⁴⁸ , neuropatía diabética autoinmune, vasculitis del SNC, neuromiotonía, autismo, POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes). (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO A ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)



C. HEMATOLOGÍA, ONCOLOGÍA Y TRASPLANTES ¹⁴⁹

1. PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA (PTI)

Es una **enfermedad autoinmune** con **riesgo de sangrado** por alteración en la producción y vida media de las plaquetas. En **edad pediátrica** tiene una **incidencia de 0.25-1/10.000** y suele tener **recuperación espontánea (70-90% a 6 meses)**, aunque **1-5%** puede tener **riesgo de vida o sangrado intracraneal** y admitirse en UCI; los **adolescentes** tienen mayor riesgo de desarrollar **PTI persistente o crónica** con **trombocitopenia >6 meses**.

El **objetivo** de la terapéutica **no** es un recuento de **plaquetas** normal sino un nivel seguro que mantenga adecuada hemostasia (**20-30x10⁹/l**). En **pacientes pediátricos** con **PTI** de reciente diagnóstico e **indicación de tratamiento** (sangrado activo y trombocitopenia **<30.000/mm³**), las guías de la **AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY 2011** ¹⁵⁰, **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA** ¹⁵¹, **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA PEDIÁTRICAS** ¹⁵² y **ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA** ¹⁵³ recomiendan de **1ª línea** una serie breve de corticoides o **GGEV 0.8-1 g/kg/día dosis única** (ó **0.4-0.5 g/kg/día por 4-5 días** para mejor tolerancia). ¹⁶⁻¹⁵⁴ Pero la **NATIONAL BLOOD AUTHORITY** australiana ¹⁰⁶ y el **NATIONAL HEALTH SYSTEM (NHS)** británico ³⁷ recomiendan **GGEV** de **2ª línea** sólo en **casos moderados o severos, refractarios a corticoides, nivel crítico de plaquetas (<30x10⁹/l), sangrado activo mucoso o interno** (SNC, gastrointestinal o génito-urinario) o antes de **cirugía** programada o procedimiento que pueda sangrar. La **respuesta** es favorable en **90-95%** y dura **15-30 días** post-infusión. Según un **consenso internacional de PTI (2010)** ¹⁵⁵ de expertos europeos y norteamericanos basado en evidencias, la **GGEV** tiene una **duración de efecto** similar a **corticoides** pero más **rápido comienzo de acción (1-2 vs. 2-7 días)**. Podría indicarse **2ª dosis de GGEV** si hay **persistencia de sangrado y plaquetopenia severa (<20x10⁹/l) a 72 horas, recaída o cirugía**.

Un ECA en Holanda (2018) comparó la eficacia de GGEV (0.8 g/kg única dosis) versus conducta expectante en 206 niños (3 meses- 16 años) con PTI reciente, plaquetopenia severa ($\leq 20 \times 10^9/\text{mm}^3$) y sangrado leve a moderado. No hubo diferencias significativas en PTI crónica a 6 meses (18.6% en tratados vs. 28.9% en observados, RR 0.64; IC95% 0.38-1.08). Con GGEV hubo más rápida recuperación de plaquetas en 1ºs 3 meses y menos internaciones por sangrado Grado 4-5 (1% vs.9%). Se requiere tratar 100 pacientes para prevenir 8 sangrados severos (NNT: 13; IC95%: 7-37). ¹⁵⁶

Un MA en red (2020) de 12 EC pediátricos (791 niños) analizó la eficacia comparativa de alternativas terapéuticas en PTI aguda. No hubo diferencias excepto mayor tasa de respuesta (plaquetas $>20 \times 10^9/\text{l}$ sin sangrado) con GGEV vs. corticoides a corto plazo (1-7 días), pero a mediano plazo (1 mes) plaquetas más altas con metilprednisolona. ¹⁵⁷

La agencia CADTH de ETS de Canadá evaluó en 2008 la eficacia comparativa de alternativas terapéuticas en PTI. La GGEV mostró más rápida recuperación de plaquetas a corto plazo versus prednisona pero no versus metilprednisolona, aunque sin menor sangrado y con más EA. No hubo suficiente evidencia para identificar qué pacientes no responderán a los corticoides ni para justificar dosis más altas de GGEV ($>1 \text{ g/kg}$ o $>1 \text{ día}$). ¹⁵⁸

Varias EE evaluaron la costo-efectividad de la GGEV para tratamiento de PTI pediátrica. Una EE canadiense de 2012 estimó un costo incremental por QALY ganado $>100.000 \text{ CAD}$ al utilizar GGEV en vez de corticoides como 1ª línea en niños con PTI. ¹⁵⁹ Otra de Tailandia estimó un costo incremental menor (US\$3.861/QALY). ¹⁶⁰

En países de bajos recursos es necesario tener en cuenta el **alto impacto presupuestario** de indicar **GGEV** como tratamiento de inicio en vez de **corticoides**. Sólo en **pacientes Rh positivos** y **prueba de Coombs directa negativa** la **Ig anti-D a 50-75 µg/kg dosis única EV** es más **costo-efectiva** que la **GGEV** ¹⁶¹ con una **tasa de respuesta del 80% al 4º-5º día**, duración similar a **GGEV**, menor tiempo de administración pero más **EA** (descenso de la Hb, hemólisis, precaución en **enfermedad renal**). ¹⁶² En casos **refractarios o PTI persistente o crónica** se usan **corticoides a altas dosis** (metilprednisolona o dexametasona), **rituximab** o **agonistas de receptores de trombopoyetina (TPO-RA: eltrombopag y romiplostim)** ¹⁶³⁻¹⁶⁴, y eventualmente se considera la **esplenectomía**.



2. ANEMIA HEMOLÍTICA NEONATAL

La severidad de la ictericia neonatal por enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) es variable y el objetivo de la terapéutica es evitar los efectos devastadores de la encefalopatía por bilirrubina o kernicterus con 10% de mortalidad y 70% de morbilidad a largo plazo. La GGEV (0.5 g/kg infundida en 4 horas) se ha usado en la EHRN como adyuvante de la fototerapia o en hiperbilirrubinemias refractarias para reducir los requerimientos de exanguinotransfusión (EXT) que tiene alta morbimortalidad.¹⁶⁵ En 2004 la AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS recomendaba indicar 1 dosis de 0.5-1g/kg de GGEV en la ictericia neonatal por EHRN cuando a pesar de la fototerapia la hiperbilirrubinemia avanza o alcanza niveles de 2-3 mg/dl por debajo del límite para EXT, pudiendo repetir la dosis a las 12 horas si fuera necesario.²⁴⁻²⁶⁻¹⁶⁶

Un MA Cochrane (2002) de 3 ECAs (189 RNT y PT con incompatibilidad ABO y Rh) mostró que la Ig adyuvante a fototerapia redujo significativamente la necesidad de EXT (RR: 0.28, IC95%: 0.17-0.47; RD: -0.37, IC95%: -0.26 a -0.49; NNT: 2.7), con < número de procedimientos por niño (DP: -0.52, IC95%: -0.35 a -0.70, menos horas de procedimiento (DP: -22.4 hs., IC95%: -9.9 a -34.8) y < duración de la internación (DP: -23.5 hs., IC95%: -9.3 a -37.7). Sin embargo, los estudios tenían deficiencias metodológicas y no evaluaron resultados a largo plazo.¹⁶⁷ Un MA no Cochrane (2003) similar de 4 estudios experimentales o cuasi-experimentales (226 RN) corroboró los mismos resultados.¹⁶⁸

En 2018 otra RS Cochrane incluyó 9 ECAs (658 RN) y encontró la misma tendencia pero alertó que los 2 estudios con bajo riesgo de sesgo¹⁶⁹⁻¹⁷⁰ (172 RN) no mostraron diferencias de requerimiento de EXT, transfusiones o descenso del nivel de bilirrubina. Los autores resaltan que la mejor evidencia disponible no sustenta recomendar GGEV para la EHRN, excepto cuando la EXT no es factible o conlleva riesgo mayor al habitual.¹⁷¹ Otra RS no Cochrane (2014) lo reafirma.¹⁷²

Con esta nueva evidencia no se recomienda indicar tratamiento adyuvante con GGEV para reducir la necesidad de exanguinotransfusión en RN con EHRN con hiperbilirrubinemias refractarias a la fototerapia.

3. OTRAS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS Y ONCOLÓGICAS

Existe alguna evidencia para sugerir que la GGEV podría indicarse en niños con:³⁷⁻¹⁷³

- trombocitopenia autoinmune refractaria con sangrado en HIV o RN de madre con PTI¹⁷⁴
- Sme. de Von Willebrand con sangrado que amenace la vida o vitalidad de un miembro³⁷⁻¹⁷⁵
- púrpura post-transfusión con sangrado severo asociada a corticoides, rituximab o PF²²⁻²⁴⁻³⁷
- eritroblastopenia severa por parvovirus B19 en inmunocomprometidos resistente a corticoides²⁴⁻¹⁴⁹⁻¹⁷⁶
- anemia hemolítica autoinmune con test antiglobulinas positivo resistente a corticoides (terapias alternativas: inmunosupresores, rituximab, esplenectomía)

No hay evidencia sólida de eficacia que justifique indicar GGEV en niños con:³⁷⁻⁴⁵⁻⁷⁰⁻¹⁷⁷

- anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune, anemia drepanocítica
- neutropenia o trombocitopenia autoinmunes, trombocitopenia severa aloinmune fetal-neonatal¹⁷⁸, púrpura trombocitopénica trombótica⁴⁵
- aplasia medular con pancitopenia, citopenias autoinmunes (anemia y trombocitopenia) asociadas a enfermedad maligna, Síndrome de Evans (bicitopenia autoinmune)
- hemofilia refractaria o adquirida, Von Willebrand adquirido, reacción hemolítica post-transfusión
- síndrome urémico-hemolítico, síndrome hemofagocítico, hemocromatosis neonatal²⁴⁻¹⁷⁹



4. TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO)

Si bien la **FDA** aprobó la **GGEV** para el manejo del **TMO alogénico** e inmunomodulación en **enfermedad injerto versus huésped (EIVH)**, el tratamiento estándar actual del **EIVH en TMO** consiste en **corticoides** e **inhibidores de calcineurina (tacrolimus)**. No existe evidencia para sustentar el uso **profiláctico** o **terapéutico** de **GG** en **TMO**.¹⁰⁰ En **neumonitis por citomegalovirus (CMV)** la combinación del **antiviral (ganciclovir)** con **GG común** o **hiperinmune** (policlonal con alta concentración anti-CMV) se ha asociado con **<mortalidad**.

Una RS Cochrane (2009)¹⁸⁰⁻¹⁸¹ de 30 ECAs (4223 pacientes) en TMO no encontró beneficios con GG polivalente profiláctica vs. placebo o no profilaxis en mortalidad (RR 0.99; IC95% 0.88-1.12), infecciones documentadas (RR 1; IC95% 0.90-1.10) o por CMV (RR 0.84; IC95% 0.49-1.02), aunque sí <neumonitis intersticial (RR 0.64; IC95% 0.45-0.89, estudios de los '80) pero >enfermedad venoclusiva hepática (RR 2.73; IC95% 1.11-6.71) y otros EA (RR 8.12; IC95% 3.15-20.97) y no redujo la incidencia de EIVH (RR 0.93; IC95% 0.83-1.04). La GG hiperinmune CMV-específica tampoco redujo la mortalidad (RR 0.86; IC95% 0.63-1.16) ni la infección por CMV (RR 1.02; IC95% 0.82-1.26).

La **GGEV** podría beneficiar a pacientes con **IDS** o funcionalmente **HGG** o **AGG** por pobre prendimiento de células B (pre y postrasplante hasta la reconstitución inmunológica humoral a **0.4-0.5 g/kg mensual**¹⁸²); **EIVH crónico** e **infecciones recurrentes por déficit de Ac** y asociada al antiviral en **neumonitis por CMV**.

5. TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS (TOS)

Un **30%** de candidatos a **TOS (hígado, riñón, pulmón, corazón)** están **sensibilizados** con **Ac anti-HLA** por embarazos, transfusiones, soporte circulatorio puente o trasplantes previos, reduciendo la disponibilidad de órgano compatible y aumentando el riesgo de **pérdida o rechazo**. Entre las múltiples estrategias preventivas están los protocolos de inmunosupresores profilácticos como **GG**.¹⁸³ En pacientes con **insuficiencia renal crónica** altamente sensibilizados por exposición a transfusiones la **GG** se usa para su **desensibilización** desde los '90. Los protocolos actuales de **desensibilización combinada** con **GGEV (2 g/kg días 1 y 30)** y **rituximab (1 g, día 15 o días 7 y 22)** han sido efectivos para mejorar las **tasas de trasplante renal (TR)**, **sobrevida global** y del **TR** y son más **costo-efectivos** que **diálisis a largo plazo**.¹⁸⁴⁻¹⁸⁵⁻¹⁸⁶

Una **guía** basada en evidencias del **CANADIAN BLOOD SERVICES AND THE NATIONAL ADVISORY COMMITTEE ON BLOOD AND BLOOD PRODUCTS OF CANADA (2008)**¹⁸⁷ recomienda inmunomodulación preoperatoria con **GGEV (2 g/kg/mes por 4 meses)** con o sin **PF** asociada como equivalentes en **TR** en **HLA sensibilizados**; en **trasplante hepático, cardíaco** y **pulmonar** no da recomendaciones por la escasa evidencia disponible.³⁷ En cambio, para tratar el **rechazo agudo de TR mediado por Ac**, se ha **propuesto** la **GGEV post-PF (100 mg/kg post-sesión o 2 g/kg total al final de la serie)** aunque la evidencia es escasa y contradictoria. La **guía KDIGO (KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES)** recomienda una o más de las siguientes opciones: **corticoides**, **PF**, **GGEV**, **Ac monoclonal anti-CD20 (rituximab)** o **Ac antilinfocitos**.¹⁸⁸

Una RS (2012)¹⁸⁹ de 12 ensayos controlados (2185 pacientes) de terapéuticas (GG, PF, rituximab, bortezomib, corticoides, inmunoadsorción) para rechazo agudo de TR concluyó que la evidencia de eficacia es baja.

Un ECA multicéntrico español (Triton Study, 2018)¹⁹⁰ sólo reclutó 25 pacientes y no pudo demostrar diferencias en filtrado glomerular ni proteinuria con GGEV + rituximab vs. placebo para rechazo crónico de TR.

La **infección por citomegalovirus (CMV)** es la causa más frecuente (**30-50%**) de **morbimortalidad** en **TOS** en los primeros **6 meses** con riesgo de **rechazo** y otras **infecciones oportunistas**. Entre las estrategias preventivas figuran la **GG (policlonal o hiperinmune)** y los **antivirales (aciclovir, ganciclovir)**. En **TOS** se han reportado resultados positivos en **neumonitis por CMV** asociando **ganciclovir + GGEV** o **anti-CMV**.³⁷



Un MA Cochrane (2010) ¹⁹¹ de 37 EC randomizados o cuasi-randomizados (2185 pacientes) evaluó la eficacia de la GG profiláctica (policlonal o hiperinmune) y otras terapias en TOS. La GG polivalente comparada con placebo o no tratamiento no redujo el riesgo de enfermedad por CMV (RR 0.80, IC95% 0.61-1.05), infección por CMV (RR 0.94; IC95% 0.80-1.10) ni mortalidad (RR 0.58; IC95% 0.32-1.05), aunque sí de muerte por CMV (RR 0.33; IC95% 0.14-0.80); tampoco bajó la incidencia de rechazo o infecciones oportunistas. La **medicación antiviral** fue más eficaz que la GG en prevenir enfermedad por CMV (RR 0.68, IC95% 0.48-0.98) y la adición de GG no redujo más la infección o muerte.

El uso de **inmunosupresores** potentes para depleción de células B o T en pacientes **trasplantados** puede generar una **IDS** con **HGG** e **infecciones recurrentes** que requieren monitoreo y reposición mensual con **GGEV** o **GGSC** en caso de **infecciones virales severas** o **resistentes al tratamiento** (CMV, parvovirus).

RECOMENDACIONES EN HEMATOLOGÍA, ONCOLOGÍA Y TRASPLANTES

1. PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA

1a. No indicar **GGEV** en niños con formas leves de PTI sin sangrado o con sangrado limitado a piel (petequias y hematomas); el manejo en estos casos consiste en la **observación clínica** independientemente del recuento de plaquetas. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1b. En niños con PTI moderada o severa, refractarios a corticoides, con sangrado activo mucoso o interno (SNC o abdominal) o previo a procedimientos quirúrgicos o invasivos con potencial sangrado, indicar **única dosis de GGEV a 0.8-1g/kg de peso**, que podría repetirse a las **48 hs.** si las plaquetas no aumentan a **>20.000/mm³** o persiste sangrado significativo. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1c. En pacientes Rh positivos y prueba de Coombs directa negativa la Ig anti-D a 50-75 µg/kg en dosis única EV es más costo-efectiva que la **GGEV**. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

2. ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

2a. En RN con EHRN e hiperbilirrubinemia refractaria a la fototerapia no está indicada la **GGEV** adyuvante para reducir la necesidad de **exanguinotransfusión** (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

3. OTRAS ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS:

3a. Podría indicarse GGEV en: HIV con trombocitopenia refractaria y sangrado; hemofilicos refractarios o Von Willebrand con sangrado que amenace la vida o vitalidad de un miembro; púrpura post-transfusión con sangrado; anemia aplásica por parvovirus B19; anemia hemolítica autoinmune con test antiglobulina directa positivo resistente a corticoides; profilaxis post-exposición viral en reemplazo de GG hiperinmune no disponible o vía IM contraindicada. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO A MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

3b. No indicar **GGEV de 1ª línea** en: anemia aplásica o aplasia medular con pancitopenia; anemia hemolítica autoinmune; neutropenia o trombocitopenia autoinmune; Von Willebrand adquirido; síndrome urémico-hemolítico; síndrome hemofagocítico; hemocromatosis neonatal, citopenias autoinmunes asociadas a enfermedades malignas o Síndrome de Evans. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

4. TRASPLANTES DE ÓRGANO SÓLIDO Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

En **trasplante renal** puede indicarse **GGEV** en: pacientes **HLA sensibilizados (2 g/kg/mes preoperatoria por 4 meses)** con o sin PF; y **rechazo agudo córticorresistente (100 mg/kg GGEV post-sesión de PF o 2 g/kg total al final de la serie)**. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

En **TMO no** existe evidencia suficiente para el **uso profiláctico o terapéutico** de **GGEV**, excepto en **IDS, HGG o AGG** por pobre prendimiento de células B, **EIVH crónico** e **infecciones recurrentes por déficit de Ac**, o **neumonitis por CMV** (asociada a antiviral). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)



D. REUMATOLOGÍA - DERMATOLOGÍA

1. ENFERMEDAD DE KAWASAKI (EK)

Es una **enfermedad febril aguda** de causa desconocida que ocurre en niños generalmente **<5 años**. Consiste en una **vasculitis sistémica** de vasos medianos con frecuente afectación de **arterias coronarias** a partir de la **2ª semana** de evolución (incidencia **20-30%** sin tratamiento).¹⁹² La **GGEV** es **estándar de tratamiento** (asociada a **aspirina**) y es una de las **indicaciones aprobadas** por la **FDA** ya que la evidencia sustenta su **eficacia** para la **prevención de aneurismas coronarios** (**reducción de incidencia al 4%**). Se recomienda administrarla ni bien confirmado el diagnóstico para evitar la inflamación sistémica que lleva a cambios patológicos de vasculitis. Es más eficaz el **tratamiento precoz** (**5-10 primeros días**) en **única dosis alta de 2 g/kg** que la **infusión fraccionada a dosis bajas** (**1 g/kg por 2 días ó 0.4 g/kg por 4-5 días**)¹⁹³⁻¹⁹⁴, aunque evidencia de un **ECA** reciente sugiere que podría ser igualmente eficaz una **dosis única de 1 g/kg**.¹⁹⁵

*Un MA Cochrane (2003) de 16 ECAs en niños con EK verificó que GG + aspirina fue más eficaz que salicilatos aislados en prevenir anomalías coronarias a 30 días (RR: 0.74, IC95%: 0.61-0.90), pero esta tendencia no fue significativa a largo plazo ni en el subgrupo de niños con coronariopatía al diagnóstico. La dosis alta única de GGEV (2 g/kg/día) fue más eficaz que la fraccionada (0.4 g/kg/día por 5 días) en prevenir aneurismas coronarios (RR: 4.47, IC95%: 1.55-12.86), reducir duración de la fiebre (DP: 2 días, IC95%: 0.77-2.33) y de internación (DP: 2.8 días, IC95%: 0.64-4.96).*¹⁹⁶

*En otro MA no Cochrane (2004) de 17 estudios (4020 niños con EK) la GG a 2 g/kg redujo la incidencia de lesiones coronarias a 30 días de 29.4% a 10.2% (OR: 0.66, IC95%: 0.52-0.82) y a 60 días de 17.3% a 4.9% (OR: 0.24, IC95%: 0.17-0.35). También hubo efecto dosis-respuesta (única dosis alta vs. fraccionada) con < incidencia de aneurismas coronarios a 30 (2.4% vs. 12.9%, OR: 0.16, IC95%: 0.06-0.39) y 60 días (2.8% vs. 6.1%, OR: 0.45, IC95%: 0.21-0.96).*¹⁹⁷

La guía de la **AMERICAN HEART ASSOCIATION (2017)** recomienda tratamiento inicial con una **única dosis de GGEV (2 g/kg) + aspirina (30-100 mg/kg/día 28 días)** antes de **10 días** del inicio de síntomas; un diagnóstico más tardío no invalida la indicación si hay signos de inflamación sistémica persistente.¹⁹⁸ La guía de la **JAPANESE SOCIETY OF PEDIATRIC CARDIOLOGY AND CARDIAC SURGERY (2012)** recomienda **única dosis de 2 g/kg** antes del **7º día**.¹⁹⁹ Se espera reducción de la respuesta inflamatoria (fiebre, neutrófilos, reactantes de fase aguda) en **24 hs.**; **10-20%** no responde y persiste con fiebre o recurre después de **36 hs**. En un MA (2018) de **28 estudios (>4000 casos)** fueron FP de **refractoriedad a GG**: inicio terapéutico tardío (≥ 4 días), Hb baja, plaquetopenia, ESD alta, cambios en mucosa oral, linfadenopatía cervical, edema de extremidades y rash polimorfo.²⁰⁰ Otro mostró asociación significativa entre **resistencia a la GGEV** y **> incidencia de aneurismas coronarios**.²⁰¹

*En un ECA multicéntrico (RAISE Study, 2012) en Japón (248 niños con EK y alto riesgo de fracaso con GG) la adición de corticoides (prednisolona 2 mg/kg/día EV 5 días) al esquema tradicional de GGEV + aspirina redujo significativamente la tasa de anomalías coronarias del 23% al 4% (reducción absoluta de riesgo, RAR: 0.20, IC95%: 0.12-0.28, NNT: 5) con más rápida resolución del cuadro febril y de los marcadores de inflamación.*²⁰²

*Una actualización 2016 de un MA de 16 estudios (2746 niños con EK) comparó GG con vs. sin corticoides como terapia inicial o de rescate. Los corticoides adyuvantes mostraron < duración de la fiebre (DP 1.8 días, IC95% -0.9 a -2.7) y < alteraciones coronarias (OR 0.42, IC95% 0.27-0.67); > beneficio con indicación más precoz ($p < 0.001$) y corticoides de inicio en casos de alto riesgo de resistencia a GG (RAR 0.76, OR 0.24, IC95% 0.12-0.47, NNT 2); no como rescate.*²⁰³

*Un MA Cochrane 2017 de 7 ECAs (922 niños con EK) corroboró que los corticoides reducen la incidencia de lesiones coronarias (OR: 0.29, IC95%: 0.18-0.46), el tiempo de fiebre (DP: -1.65 días, IC95%: 0 a -3.31), de marcadores bioquímicos de inflamación (DP: -2.8 días, IC95%: -1.22 a -4.38) y de internación (DP: -1.41 días, IC95%: -0.46 a -2.36).*²⁰⁴

Pueden adicionarse **corticoides (prednisona a 2 mg/kg)** al régimen terapéutico inicial especialmente en pacientes de **alto riesgo de no respuesta a GG**, dado que el **rescate** ya no es tan efectivo. En pacientes que **no responden o recaen a 48-72 hs** puede considerarse una **2ª dosis de GGEV o infliximab**.²⁰⁵



2. NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (NET) Y SÍNDROMES DE STEVENS-JOHNSON (SSJ)

Constituyen un espectro continuo de **síndromes mucocutáneos severos** y potencialmente fatales. La **necrosis epidérmica** (inmunomediada y similar al rechazo de injerto cutáneo) y el **desprendimiento cutáneo y mucoso** alteran la termorregulación y el balance hidroelectrolítico y predisponen a la infección. Son frecuentemente causados por **drogas (ATB, anticonvulsivantes, AINEs)** requiriendo suspensión inmediata de la medicación responsable; en **niños** también se ha reportado asociado a **infección por *Mycoplasma pneumoniae*** y **CMV**, y **post-vacunación de sarampión-parotiditis-rubeola**. Tradicionalmente se acepta que el **SSJ** involucra **<10% de la superficie corporal** y la **NET >30%**; a **> superficie afectada > riesgo de muerte (1-3% en SSJ hasta 30-50% en TEN)**. El **score SCORTEN ("SEVERITY OF ILLNESS SCORE FOR TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS")** es una herramienta validada de **7 ítems** (edad, superficie corporal afectada, FC, enfermedad maligna, glucemia, uremia y bicarbonato) que permite evaluar **severidad** a la admisión y discriminar una **mortalidad de 3% a >90%** entre el puntaje mínimo y máximo.²⁰⁶ El **pronóstico** suele ser mejor en **niños**.²⁰⁷

El pilar del tratamiento es el **manejo de soporte** (homeostasis hidroelectrolítica, control de temperatura y dolor, cuidado de heridas, prevención de infección, sostén nutricional). Es conveniente la rápida derivación a **UCIs o unidades de quemados (UQ)** dada la gravedad de **complicaciones** como **sepsis** y **fallo multiorgánico** con **alta mortalidad**.²⁰⁸ Se han utilizado múltiples **terapias adyuvantes (corticoides, inmunosupresores, PF, GGEV)** pero ninguna es considerada estándar de cuidados. La indicación frecuente de **GGEV (sola o combinada con corticoides)** no está avalada por estudios sólidos y sus resultados son contradictorios.²⁰⁹ La mayor evidencia disponible proviene de **pequeñas series de casos y reportes retrospectivos (sin grupo control)**²¹⁰⁻²¹¹ ya que la **baja incidencia (1.5-2/millón de habitantes/año)** dificulta los **ECAs**; la comparación con **controles históricos** genera además un **sesgo temporal** que sobrestima el beneficio porque no controla el efecto de la mejora secular del soporte clínico. Múltiples **revisiones** compilan la evidencia disponible.²¹²

Hasta 2002 una RS Cochrane²¹³ de intervenciones terapéuticas para NET localizó solo 1 ECA (22 pacientes) que debió suspenderse por mostrar que la talidomida aumentaba la mortalidad comparada contra placebo (83% vs. 30%).

La mayor serie publicada es el EuroSCAR Study (2008)²¹⁴ que analizó una cohorte poblacional retrospectiva de 281 pacientes internados por NET/SSJ en 1800 hospitales de Europa (80% Francia y Alemania) para evaluar FR e impacto de intervenciones terapéuticas sobre la mortalidad. Ajustando por confundidores (como edad y severidad) por regresión logística y comparado contra sólo tratamiento de sostén no se encontró beneficio con el uso adyuvante de GGEV (en Francia OR 1.4, IC95% 0.6-4.3; en Alemania OR 1.5, IC95% 0.5-4.4) o corticoides (Francia OR 0.4, IC95% 0.1-1.7; Alemania OR 0.3, IC95% 0.1-1.1). En el análisis de subgrupos en Francia, al excluir pacientes con terapia combinada (GGEV + corticoides) se vio una reducción significativa límite de mortalidad (OR 0.2, IC95% 0.1-0.9) con corticoides.

En 2011 se publicó una RS no Cochrane²¹⁵ de 13 series (mínimo de 10 casos, total 439 pacientes) con SSJ y NET internados en UCIs o UQ para evaluar la eficacia comparativa de GGEV, corticoides y terapia de soporte en base a la tasa de mortalidad estandarizada (TME o "Standardized Mortality Rate", SMR = observada/esperada por SCORTEN). No hubo reducción significativa con GG (TME 0.82; IC95% 0.58-1.12; p=0.23; N=162) ni con corticoides (0.92; IC95% 0.53-1.48; p=0.84, N=78) respecto del tratamiento de soporte (0.89; IC95% 0.67-1.16; p=0.43; N=199).

Otra RS (2012)²¹⁶ comparó GGEV contra terapia de soporte en TEN en 17 estudios observacionales (mínimo 8 ptes., total 221). No hubo diferencias en mortalidad (RR 1; IC95% 0.58-1.75; p=0.99) ni con altas dosis ($\geq 2g/kg$) de GG (RR 0.63; IC95% 0.27-1.44; p=0.27). En el AMV ajustando por edad, superficie corporal afectada y tiempo al tratamiento, la GG no redujo la mortalidad (OR 0.49; IC95% 0.11-2.30; p=0.37). Los mismos autores en otra RS (2016) de 11 estudios en adultos tampoco probó que la GGEV a altas dosis reduzca la TME (SMR 0.99; IC95%: 0.60-1.63; p=0.78).²¹⁷

En una nueva RS de 2015 de 13 estudios observacionales (8 controlados, mínimo 5 pacientes, total 221) y ajustando por severidad, la GGEV con o sin corticoides no redujo la TME global (SMR 0.814; IC95% 0.617-1.076; p=0.148) ni en los estudios controlados contra corticoides (SMR: -0.322; IC95%: -0.766-0.122; p=0.155).²¹⁸



Una nueva RS de 2016 sintetizó 26 estudios observacionales en NET y SSJ. La adición de GGEV contra solo corticoides redujo el tiempo de recuperación en 1.63 días (IC95%: 0.83-2.43, $p < 0.001$) y el tiempo de hospitalización en 3.19 días (IC95%: 0.08-6.30, $p = 0.045$), más en asiáticos y NET pero no en niños. No hubo diferencias significativas de TME con GGEV (SMR 0.84; IC95%: 0.66-1.08; $p = 0.178$) o GG a altas dosis (SMR 0.74; IC95%: 0.50-1.08; $p = 0.116$).²¹⁹

En 2017 se publica en JAMA Dermatology una RS de 96 estudios no randomizados (3248 ptes.) comparando terapias inmunomoduladoras (corticoides 25%, GG 20%, PF, ciclosporina, otras) vs. sólo soporte (34%) en SSJ y TEN. No hubo beneficios con GGEV; sólo los corticoides mostraron reducción límite de mortalidad (OR 0.7; IC95% 0.5-0.97).²²⁰ Una reciente RS de 88 EC (2647 ptes.) publicada en 2021 arribó a las mismas conclusiones.²²¹

La guía de manejo de NET y SSJ de 2 centros dermatológicos del UNIVERSITY OF FLORIDA COLLEGE OF MEDICINE (2007)²²² enfatiza la recomendación de soporte integral, y sólo menciona el uso de GG dada la escasa evidencia. La guía de la BRITISH ASSOCIATION OF DERMATOLOGISTS (2016)²²³ de TEN/SSJ en adultos (excluye edad pediátrica) establece que no existe suficiente evidencia para recomendar ninguna medicación adyuvante al manejo de soporte. Otra guía basada en revisión de evidencia y consenso de expertos de centros dermatológicos de INDIA (2016)²²⁴ recomienda fuertemente las medidas de sostén y el uso de corticoides adyuvantes de 1ª línea administrados precozmente y por el menor tiempo posible para evitar la progresión, o eventualmente ciclosporina si hay contraindicaciones para esteroides; por evidencia contradictoria y alto costo no recomiendan la GG de rutina en países en desarrollo.

3. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS: POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS

Este grupo de miositis o miopatías inflamatorias idiopáticas autoinmunes incluye la polimiositis (PM) y la dermatomiositis (DM), con inflamación muscular crónica y debilidad muscular que puede progresar a falla respiratoria. Su terapéutica habitual incluye antiinflamatorios, corticoides, inmunosupresores y PF. Existe alguna evidencia de que la GGEV como terapia adyuvante podría ser beneficiosa en casos de DM o PM refractaria corticorresistente, con contraindicación de inmunosupresores (infección activa) o muy agresivos con afectación esofágica o pulmonar que requieren hospitalización.³⁷⁻¹⁰⁶⁻²²⁵

Un MA Cochrane (2012)²²⁶ de terapéutica inmunológica en miositis autoinmunes localizó 1 ECA cruzado ciego contra placebo (1993)²²⁷ que evaluó la eficacia de GGEV adyuvante (2 g/kg en 2 días cada 3 meses) en 15 adultos con DM refractaria; en 9/12 mejoraron los scores de fuerza muscular, síntomas neuromusculares y actividades de la vida diaria.

Una RS no Cochrane (2017) localizó un ECA cruzado ciego en 26 pacientes con DM o PM refractarias a corticoides; una única dosis de GGEV redujo la hospitalización con mejoría clínica pero sin diferencias significativas con el placebo.²²⁸

Otras 2 RS (2011 y 2015) que incluyen estudios no controlados coinciden en concluir que la GG puede tener algún beneficio como 2ª línea en pacientes adultos con DM o PM severa o córtico-resistente.²²⁹⁻²³⁰

Para DM juvenil una cohorte retrospectiva con un seguimiento de 1 mes a 4 años mostró menor actividad en 30 pacientes córtico-resistentes o severos que recibieron GGEV (2 g/kg mensual) que 48 pacientes apareados sin GG.²³¹

Otras series de casos con GG como adyuvante de 1ª línea tienen resultados menos consistentes. Se ha recomendado la GG como 2ª línea en pacientes corticorresistentes o en combinación con inmunosupresores para reducir las dosis de corticoides, y en casos severos de DM juvenil (miopatía inflamatoria idiopática juvenil).²³² Son FP de mala respuesta: niveles altos de CPK, artritis, autoanticuerpos y enfermedad maligna. La dosis y duración del tratamiento son controvertidas; en general se acepta la administración de ciclos mensuales de 2 g/kg (en 2-5 días) por 6 meses, período luego del cual si no hay respuesta clínica se suspende.²³⁶ En respondedores que recaen al suspender la medicación podría considerarse la GGSC para tratamiento prolongado con resultados positivos documentados en pequeñas series de casos. No hay evidencias suficientes para recomendar GG para otras miositis inflamatorias.



4. OTRAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS Y DERMATOLÓGICAS

No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de **GG** en **lupus eritematoso sistémico (LES)**.³⁷ Estudios **retrospectivos y series de casos** han sugerido algún beneficio del tratamiento con **GGEV**²³³ (remisión o mejoría transitoria de **trombocitopenia** o complicaciones sistémicas de órgano blanco como **nefritis**²³⁴). En **casos de LES severos con riesgo de vida o complicaciones** podría considerarse la administración cautelosa de **GGEV adyuvante a altas dosis** dado que puede empeorar la azoemia o tener efectos tromboembólicos.²³⁵

La **artritis idiopática juvenil (AIJ)** suele tratarse de **1ª línea** con **anti-inflamatorios no esteroides (AINEs)** y **drogas antirreumáticas** modificadoras de enfermedad; pueden agregarse otras drogas para controlar la inflamación (**agentes biológicos e inmunomoduladores**), pero la administración de **GGEV** no ha mostrado beneficio ni impacto en la evolución.²³⁵

El **EUROPEAN DERMATOLOGY FORUM** elaboró un **consenso de expertos sobre uso de GGEV** en **2009**²³⁶ que fue actualizado en **2016**.²³⁷ Este consenso lista como **indicaciones de la GGEV** las **formas severas** de: **vasculitis sistémicas** (sólo **EK**) de **1ª línea**; **DM/PM** incluida **DM juvenil** y **LES refractarios** al tratamiento con **LES severo** o **nefritis lúpica** como **2ª línea**; **enfermedades ampollares autoinmunes** (pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide de membranas mucosas, epidermolisis bullosa adquirida, penfigoide bulloso, pénfigo de IgA o paraneoplásico), **vasculitis 1arias**. (poliangitis crónica, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, vasculitis asociada a IgA, enfermedad de Churg–Strauss, poliangitis microscópica) y **vasculitis 2arias autoinmunes** sólo como **3ª línea** en pacientes refractarios a corticoides e inmunosupresores; **NET** como adyuvante en casos severos; y como **indicaciones posibles** dermatitis atópica, urticaria autoinmune y pioderma gangrenoso sólo en **casos severos**. Muchas de estas recomendaciones se basan en series de casos pequeñas y estudios del mismo centro y **no se sustentan en evidencia de buena calidad**.²³⁸⁻²³⁹

En **Australia** el **uso off-label** creciente de **GG** motivó el establecimiento de **criterios nacionales para el uso de GGEV**, y las únicas **indicaciones dermatológicas aprobadas** publicadas en **2010** incluyen: **EK**; **DM** con debilidad muscular significativa resistente a corticoides e inmunosupresores; **penfigoide bulloso** y **pénfigo foliáceo** severos resistentes a corticoides e inmunosupresores; **pénfigo vulgar** moderado a severo como adyuvante a tratamiento prolongado con corticoides; **NET** sólo con superficie afectada **>10%** (**no** en SSJ) + progresión rápida (**2 g/kg única dosis en 1as. 24 hs. del diagnóstico**). En todos los casos de **uso crónico** se exige documentación de la **respuesta clínica** para avalar la continuidad del tratamiento.²⁴⁰

No hay evidencia suficiente para justificar el uso de **GG** en otras enfermedades reumatológicas como esclerodermia, púrpura de Schonlein-Henoch, vasculitis sistémicas (poliarteritis nodosa, enfermedad de Takayasu), corea de Sydenham²⁴¹, granulomatosis de Wegener²⁴², síndromes de activación macrofágica, de Sjögren, de Felty, enfermedad de Still, miocarditis²⁴³⁻²⁴⁴ o pericarditis.²⁴⁵⁻²⁴⁶



RECOMENDACIONES EN REUMATOLOGÍA - DERMATOLOGÍA

1. ENFERMEDAD DE KAWASAKI

1a. El tratamiento de elección en la EK es la GGEV (dosis única de 2 g/kg) asociada a aspirina en la 1ª semana de evolución. Especialmente en niños con alto riesgo de no respuesta a la GG se pueden asociar de inicio corticoides (prednisona 2 mg/kg/día por 5 días y luego descenso gradual). (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIONES FUERTES)

1b. En caso de diagnóstico tardío indicar igualmente GGEV si hay signos de inflamación sistémica persistente. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

1c. Una 2ª dosis de GG o bien rescate con corticoides (pulsos de metilprednisolona) sólo están indicados en casos de no respuesta o recaída a las 48 hs. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

2. DERMATOMIOSITIS JUVENIL

2a. En la DM juvenil la GGEV (2 g/kg en 2 días, mantenimiento a dosis mínima efectiva) podría indicarse como terapia adyuvante de 2ª línea en casos córtico-resistentes o severos con afectación esofágica o pulmonar que requieren hospitalización. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

2b. En la PM la GGEV podría indicarse como terapia adyuvante de 2ª línea en casos resistentes a inmunosupresores. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

3. NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (NET) Y SÍNDROMES DE STEVENS-JOHNSON (SSJ) Y LYELL

3a. En niños con TEN el tratamiento consiste en suspensión de la droga causal y medidas de soporte y cuidado de heridas, y la GGEV no está indicada. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

4. OTRAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS O DERMATOLÓGICAS

4a. No se justifica el uso de GG de 1ª línea en otras enfermedades reumatológicas: LES, AIJ, esclerodermia, púrpura de Schonlein-Henoch, granulomatosis de Wegener, miositis inflamatorias de cuerpos de inclusión, miocarditis o pericarditis. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

4b. No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de GG en otras enfermedades dermatológicas: pioderma gangrenosum, dermatitis atópica, eczema, urticaria crónica o autoinmune. Puede considerarse la GG como adyuvante en casos severos refractarios de enfermedades ampollares autoinmunes y vasculitis sistémicas. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)



E. INFECTOLOGÍA

1. SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

Las **infecciones severas** son causa de muerte frecuente en UCI, con una **mortalidad** que va del **20%** en **sepsis** hasta **50%** en **shock séptico**. Se ha postulado que los preparados de Ig policlonal y monoclonal específica dirigida hacia Ag de bacterias podrían inactivar sus endotoxinas, aumentar la capacidad bactericida de los leucocitos e interferir con la cascada de citoquinas. Por esto se ha estudiado extensamente la **eficacia** de la **GGEV** en **sepsis y shock séptico** en condiciones tan variadas como sepsis neonatal, postoperatoria, asociada a trauma, y shock tóxico estreptocócico. Los **estudios históricos** han tenido resultados conflictivos dada su heterogeneidad y problemas de diseño²⁴⁷⁻²⁴⁸⁻²⁴⁹, además de perder relevancia ante la evolución del manejo de soporte. La evidencia de buena calidad metodológica disponible actualmente no justifica su uso como terapéutica adyuvante en **sepsis** ni en infecciones localizadas en pacientes inmunocompetentes.²⁵⁰⁻²⁵¹⁻²⁵²

En 2007 un MA noCochrane incluyó 14 ECAs de adultos para evaluar la eficacia de la GGEV en sepsis severa o shock séptico. Se observó una reducción de mortalidad (OR: 0.66, IC95%: 0.53-0.83; p<0.0005; NNT: 13), pero con moderada heterogeneidad y mayor efecto en estudios de baja calidad metodológica, con altas dosis de GG y sin albúmina en el grupo control. Al analizar sólo estudios de alta calidad no se verificó beneficio (OR: 0.96, IC95%: 0.71-1.3; p=0.78).²⁵³

Otro MA canadiense publicado en 2007 evaluó la eficacia de la GGEV en 20 ECAs (2621 adultos críticos con sepsis). En el MA global la GGEV se asoció con menor mortalidad (RR: 0.74, IC95%: 0.62-0.89; p<0.001; NNT=9); los resultados fueron similares en el análisis de sensibilidad para pacientes más críticos, con GG a dosis más altas o más días de tratamiento, pero no en el subgrupo de estudios de alta calidad. No hubo diferencias en días de UCI o ARM.²⁵⁴

Un 3ª MA noCochrane de 2007 recopiló 27 ECAs (2202 adultos, niños y RN) sobre eficacia de la GGEV en sepsis o shock séptico. En 15 ECAs con 1492 adultos y niños la GG redujo la mortalidad (RR: 0.79, IC95%: 0.69-0.90; p<0.0003), aunque las preparaciones de IgG no enriquecida tuvieron una medida sumaria límite (RR: 0.85, IC95%: 0.73-0.99; p=0.04). Lo mismo ocurrió en 12 ECAs con 710 RN, y en el subgrupo de estudios de alta calidad.²⁵⁵

En un MA Cochrane (actualizado en 2013) que evaluó 43 ECAs de 23 países comparando GGEV contra placebo en sepsis o shock séptico se encontró una tendencia a menor mortalidad a corto plazo en adultos tratados que desapareció al analizar sólo estudios sin alto riesgo de sesgo (RR: 0.97, IC95%: 0.81-1.15; N=945). No hubo reducción de mortalidad ni duración de la internación, ni beneficio en el subgrupo de RN (RR: 0.98, IC95%: 0.91-1.07; N=3831).²⁵⁶

Otro MA Cochrane (actualizado 2020) de 9 ECAs o cuasi-experimentales (N = 3973) con GG adyuvante en RN con infecciones documentadas o sospechadas tampoco encontró beneficios en mortalidad hospitalaria (RR: 0.95, IC95%: 0.80-1.13) ni tardía ni discapacidad a los 2 años (RR: 0.98, IC95%: 0.88-1.09; RAR: -0.01, IC95%: -0.05 a +0.03).²⁵⁷

Ambas actualizaciones de las RS Cochrane incluyeron un ECA multicéntrico publicado en NEJM en 2011 que enroló 3493 RN (480 de Argentina) con PN <1500 g en 113 hospitales de 9 países (INIS COLLABORATIVE GROUP) y que probó la falta de beneficios a corto y largo plazo de adicionar GGEV a los ATB en sepsis neonatal.²⁵⁸

Otra RS realizada en Brasil en 2012 con posterioridad a este estudio tampoco mostró diferencias en mortalidad.²⁵⁹

Numerosos ECAs tampoco han podido probar la eficacia del **uso profiláctico de GGEV** para prevenir infecciones y sepsis en RN prematuros (RNPT) o de **bajo peso para edad gestacional (BPEG)** deficientes en IgG, por lo que no se recomienda su indicación profiláctica. Para la prevención de **infección respiratoria por virus sincicial respiratorio (VSR)**, el **palivizumab** ha desplazado a la administración de **GGEV hiperinmune**.

Una RS Cochrane (actualizada en 2020) de 19 estudios (N=5000) de GG profiláctica en RNPT (<37 semanas de EG) o BPEG (<2500 g) documentó una mínima y límite reducción del 3% en la incidencia de sepsis e infecciones severas (RR: 0.85, IC95%: 0.74-0.98; RAR: -0.03, IC95%: 0 a -0.05, NNT: 33 con IC95% 20 a infinito) sin diferencias de estancia hospitalaria o mortalidad, y con moderada heterogeneidad. Los autores alertan que no se justifican más ECAs para evaluar su eficacia.²⁶⁰



El **shock tóxico (ST)** y la **fascitis necrotizante (FN)** son las manifestaciones invasivas más severas de la infección por ***Streptococcus* del Grupo A**, en las que sus **exotoxinas** actúan como superantígenos que sobreactivan el sistema inmunológico liberando una cascada de citoquinas que llevan al fallo multiorgánico y a **alta mortalidad (>70%)**. En niños con **quemaduras** el **shock tóxico** se observa con **incidencia hasta 14%** y puede asociarse a otros **bacilos Gram negativos** como ***Pseudomona*** o ***Klebsiella***, con una **mortalidad** de hasta **50%**.²⁶¹ En el **shock tóxico estreptocócico** se ha sugerido que la **GGEV** reducía **mortalidad en adultos** en **estudios observacionales retrospectivos**²⁶²⁻²⁶³ aunque esta evidencia es contradictoria con un **ECA**.

*Un ECA multicéntrico (2003) de GGEV contra placebo en shock tóxico estreptocócico fue suspendido prematuramente por escaso reclutamiento sin corroborar eficacia.*²⁶⁴

*En una cohorte multicéntrica posterior (2003-2007) que incluyó 192 niños con shock tóxico estreptocócico el uso de GG (44%) no se asoció con menor mortalidad y fue responsable del mayor costo de tratamiento.*²⁶⁵

*Un MA (2018) de 1 ECA y 4 estudios no randomizados reporta menor mortalidad (15.7% vs. 33.7%, RR 0.46, IC95% 0.26-0.83, p=0.01) con GG y clindamicina en shock tóxico estreptocócico, aunque con un alto riesgo de sesgo.*²⁶⁶

La **FN** es una **severa infección de partes blandas** que puede comprometer cualquier tejido blando y conlleva **alta mortalidad (25-35%)** proporcional a la profundidad de la lesión y al retraso en la intervención apropiada. Esta complicación poco frecuente suele requerir **UCI** para soporte vital y manejo terapéutico; el estándar de tratamiento es la **resección quirúrgica precoz**. La administración de **GGEV** no tiene más sustento que algunos casos retrospectivos en los que se sugiere su eficacia para disminuir la **mortalidad**.

No obstante, dada la gravedad de estas 2 últimas condiciones, algunas guías sugieren que podría indicarse una **única dosis de 2 g/kg de GGEV** en **casos excepcionales de shock tóxico estreptocócico o estafilocócico** o **FN con inflamación sistémica y disfunción orgánica refractarias** a medidas de soporte convencionales.²⁴⁻²⁵⁻³⁷

2. SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO Asociado a COVID-19 EN NIÑOS

En niños con **infección por SARS-CoV-2** la **GGEV** se ha utilizado en el **síndrome inflamatorio multisistémico (SIM-C, o Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome, PIMS, o en su terminología europea MIS-C, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children)** que puede presentarse como formas completas o incompletas de **E. Kawasaki**.

La indicación de **GGEV** en **PIMS** por **COVID-19** se justifica por su probada eficacia en **EK**, y aún en **PIMS** sin cuadro de **EK** como inmunomodulador. Numerosas series pediátricas de **PIMS** reportan uso variable de **GGEV (50-100%)** con o sin criterios completos o incompletos de **EK**.

*El Journal of Pediatrics publicó una cohorte retrospectiva multicéntrica (3 hospitales pediátricos de New York) de 33 niños con PIMS asociado a COVID-19 con marcadores de inflamación sistémica y de compromiso cardíaco elevados. Recibió GGEV el 54% (80% en la subserie del Mount Sinai Hospital²⁶⁷), corticoides 51%, tocilizumab (TCZ) 36% y con menor frecuencia anakinra (ANK), remdesivir y plasma de convalescente. La **sobrevivida** fue del **97%** con **estancia total mediana de 7.8 días (rango intercuartilo, RIC 6-10)** y en **UCI de 4.7 días (RIC 4-8)**.*²⁶⁸

*Otro hospital pediátrico de la misma ciudad reporta < ingresos a UCI y tiempo de internación post-implementación de un protocolo estandarizado (corticoides, GGEV y ANK según severidad) en una serie de 54 niños con PIMS, sin ARM ni fallecidos.*²⁶⁹

*Una serie multicéntrica de 186 niños internados con PIMS en 38 hospitales de EE.UU. reporta 1/3 con criterios de EK completo o incompleto; 77% recibió GGEV (mediana 6 días del ingreso, RIC 5-8) y 21% una 2ª dosis.*²⁷⁰



Una cohorte multicéntrica británica de alcance nacional publicada en *Lancet* describe 78 niños con PIMS reportados a la PAEDIATRIC INTENSIVE CARE AUDIT NETWORK (PICA NET) por 21 UCIs pediátricas. Las drogas más utilizadas fueron GGEV (76%), corticoides (73%), y en < medida inmunomoduladores biológicos o antivirales.²⁷¹

En otra serie retrospectiva británica de 58 niños con PIMS publicada en *JAMA* todos los EK típicos recibieron GGEV, y el 71% del resto (con o sin shock, aneurismas coronarios, EK atípico, o SARS-CoV-2 confirmado).²⁷²

Otro hospital pediátrico británico reporta en 15 niños con PIMS y compromiso cardiovascular la indicación de GGEV (2 g/kg) y aspirina como terapia de 1ª línea, y 2ª dosis de GGEV con corticoides en pacientes refractarios a las 36 horas; la mediana de internación fue 12 días (RIC 9-13 días) y no hubo fallecidos.²⁷³

Un hospital universitario de referencia para casos pediátricos de COVID-19 en París publicó una serie retrospectiva de 21 niños con PIMS con criterios de EK completos (57%) o incompletos (43%), todos con marcadores de inflamación sistémica elevados pero sólo 38% con PCR positiva. Todos recibieron GGEV (2 g/kg por mediana de 5 días) asociada a aspirina; 86% recibió ATB de amplio espectro y sólo 7 corticoides; 5 pacientes (24%) con resistencia a la GGEV recibieron una 2ª infusión de GGEV y corticoides. Todos sobrevivieron y fueron externados a 5-17 días del ingreso.²⁷⁴

En otra serie de 16 niños internados en 7 hospitales de París con PIMS y un síndrome similar a EK ("Kawa-COVID-19", 62% con criterios de EK y 100% con biomarcadores inflamatorios elevados), se administró GGEV en 94% y una 2ª infusión en 33%. Las drogas asociadas incluyeron aspirina, corticoides (25%) y ocasionalmente anti-IL-1 (ANK) o anti-IL-6 (TCZ) o hidroxicloroquina. No hubo fallecidos, con remisión clínica (mediana de 2 días, RIC 1-9 días de instaurado el tratamiento).²⁷⁵ Otra serie parisina de 20 niños reportó buena respuesta con GGEV a 2 g/kg dentro de las 48 hs.²⁷⁶

En un estudio descriptivo en 12 hospitales de Francia y Suiza de 35 niños con SARS-CoV-2 +PIMS y signos sugestivos de EK en algunos, se indicó GGEV en 71%, heparina (66%), corticoides EV (34%) y ANK (en 3). La evolución clínica fue favorable (80%) con una estancia en UCI mediana de 7 días (RIC 3.7-10) y hospitalaria de 10 días (RIC: 8-14 días).²⁷⁷

Una RS compiló 16 estudios (655 niños con PIMS); la mayoría se presentó como "Kawasaki-like". Un 68% requirió UCI, 40% inotrópicos y 15% ARM. El 63% recibió GGEV (7% con 2ª dosis) y 49% corticoides; con menor frecuencia plasma de convaléscente y remdesivir. De los Kawasaki-like 23% tuvo anomalías coronarias. La mortalidad fue 1.7%.²⁷⁸

En otra RS (2020) de 27 estudios observacionales (917 pacientes, USA y Europa) de PIMS asociado a COVID y en 44% EK típico o atípico, 30.7% tenía comorbilidades y 79% requirió UCI. La GGEV se indicó en 81%, seguida en frecuencia por aspirina (67%), corticoides (64%) y < frecuentemente biológicos y antivirales. La mortalidad fue 1.9%.²⁷⁹

Otra RS (2021) compiló 11 series (468 casos pacientes de 196 centros) de PIMS asociado a SARS-CoV-2, sólo 38% con PCR, 26% con criterios de EK y 29% con miocarditis. Se indicó GGEV en el 79%, corticoides en 47% y otras drogas con menos frecuencia. Un 82% requirió UCI por 6 días promedio con una internación total de 9 días (RIC: 8-14 días).²⁸⁰

En una cohorte retrospectiva nacional en Francia (2021) de 111 niños con PIMS la asociación GGEV + metilprednisolona comparado con GG sola se asoció con < tasa de fracaso terapéutico (9% vs. 38%, RAR -0.28%, IC95% -0.08 a -0.48; OR 0.25, IC95% 0.09-0.70; p=0.008), < requerimiento de drogas de 2ª línea (RAR -0.22%, IC95% -0.04 a -0.40; OR 0.19, IC95% 0.06-0.61; p=0.004) y soporte hemodinámico (RAR -0.17%, IC95% -0.004 a -0.34; OR 0.21, IC95% 0.06-0.76), < disfunción ventricular izquierda (RAR 0.18%, IC95% 0.01-0.35; OR 0.20, IC95% 0.06-0.66) y < duración de la estancia en UCI (mediana 4 vs. 6 días; diferencia -2.4 días, IC95% -0.7 a -4, p=0.005).²⁸¹

En otra cohorte de un registro del CDC (USA) con 518 niños con PIMS, la terapia combinada (GGEV + corticoides) comparada con GG sola mostró < disfunción cardiovascular (17% vs. 31%; RR 0.56, IC95% 0.34-0.94) y necesidad de inmunomoduladores adyuvantes (34% vs. 70%; RR 0.49, IC95% 0.36-0.65), sin < duración de fiebre o internación.²⁸²

Otra cohorte multicéntrica europea (81 hospitales de 34 países, BATS Study 2021) con 490 casos de PIMS no corroboró el beneficio de la terapia combinada (GGEV + corticoides) para reducir el requerimiento de inotrópicos o ARM contra monoterapia de GG (RR 0.77, IC95% 0.33-1.82) o corticoides (RR 0.54, IC95% 0.22-1.33), pero sí para disminuir la necesidad de escalar a otras terapias inmunomoduladoras contra GG sola (RR 0.18, IC95% 0.10-0.33).²⁸³



A pesar de la falta de estudios experimentales, varios organismos científicos elaboraron recomendaciones terapéuticas para **PIMS asociado a SARS-CoV-2** con diagnóstico confirmado y en **UCI**, entre las que figura la **GGEV** como de **1ª línea** a altas dosis (**2 g/kg**, más eficaz **dosis única** que fraccionada) asociada a **corticoides**, y eventualmente progresando a **2ª dosis de GGEV**, pulsos de metilprednisolona o anticuerpos monoclonales anti-IL1 (ANK) o anti-IL6 (TCZ) ante **tormenta de citoquinas**.²⁸⁴⁻²⁸⁵⁻²⁸⁶⁻²⁸⁷⁻²⁸⁸⁻²⁸⁹⁻²⁹⁰ Cuando el **PIMS** se presenta como **EK** se refuerza la **indicación temprana de GGEV**.²⁹¹ En casos de **disfunción miocárdica** es necesario considerar la sobrecarga hídrica de una dosis alta de **GGEV**.²⁹² La guía de **PIMS (MIS-C)** del **AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY 2021**²⁹³ recomienda la **GGEV** como de **1ª línea (2 g/kg**, dividida en **2 días** si hay disfunción cardíaca) asociada a corticoides²⁹⁴ pero no indicar una **2ª dosis de GG** si no hay respuesta. En cambio, la **guía nacional británica de manejo de PIMS** recomienda: de **1ª línea** la **GGEV (2ª dosis** a considerar con respuesta parcial o nula); como **2ª línea metilprednisolona** (de inicio sólo en pacientes con **fenotipo Kawasaki de alto riesgo** por ser **<1 año** o tener **cambios coronarios**), y como **3ª línea** en casos refractarios los **biológicos (infiximab, ANK o TCZ)**.²⁹⁵ El **protocolo de atención para manejo de pacientes pediátricos con COVID-19 del Hospital Garrahan**²⁹⁶ y el reciente **consenso de la SAP**²⁹⁷ coinciden en recomendar la **GGEV de 1ª línea** (asociada a **AAS en EK-like**) y en la **indicación precoz de corticoides**.

RECOMENDACIONES EN INFECTOLOGÍA

1. SEPSIS O SHOCK SÉPTICO

1a. No indicar GGEV terapéutica en niños o neonatos con sepsis o shock séptico ya que existe suficiente evidencia de buena calidad de su falta de eficacia para reducir la mortalidad, el tiempo de internación o las secuelas a largo plazo. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

1b. No se recomienda el uso de GG profiláctica para prevención de infección en prematuros ni en VIH. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

2. SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCCICO O ESTAFILOCÓCCICO Y FASCITIS NECROTIZANTE

2a. En niños con shock tóxico estreptocóccico o estafilocóccico refractario a la terapéutica convencional podría utilizarse GGEV (2 g/kg única dosis). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

3. SÍNDROME MULTI-INFLAMATORIO SISTÉMICO PEDIÁTRICO (PIMS, MIS-C) ASOCIADO A SARS-CoV-2

3a. En niños con síndrome inflamatorio multisistémico (PIMS) asociado a COVID-19 y especialmente en casos con criterios diagnósticos para enfermedad de Kawasaki típica o atípica en UCI indicar tempranamente GGEV a 2 g/kg/dosis asociada a corticoides. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

3b. En casos refractarios considerar pulsos de corticoides y eventualmente una 2ª dosis de GGEV, o escalar a Ac monoclonales anti IL-1 (anakinra) o IL-6 (tocilizumab) o anti-TNF- α (infiximab) si existen indicadores bioquímicos compatibles con tormenta de citoquinas. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)



RECOMENDACIONES FINALES ¹³⁻¹⁷⁻²⁴⁻³⁷⁻⁷⁰⁻¹⁰⁶

Dado su **alto costo y baja disponibilidad** (medicamento biológico) se recomienda extremar las medidas para el **uso eficiente de GG**:

- Considerar antes otros **tratamientos alternativos** efectivos y seguros que estén disponibles.
- Antes de la indicación de **GG** asegurar el diagnóstico y el manejo especializado.
- Indicar **GG** a la menor **dosis y duración de tratamiento** considerados efectivos para el resultado deseado.
- Redondear la **dosis** a la cantidad de gramos del vial de tamaño más apropiado para minimizar el desperdicio de droga.
- En pacientes **obesos (IMC ≥ 30)** es conveniente calcular la dosis por peso corporal ajustado.
- Establecer **medidas preventivas de EA** (especialmente en pacientes con antecedentes de **EA** por **GGEV**): prehidratación, premedicación (AINEs, antihistamínicos, y/o corticoides), monitoreo continuo de signos vitales, velocidad de infusión lenta con aumento gradual, respetar el ritmo de infusión máximo establecido por el fabricante y eventualmente ajustarlo según tolerancia individual, y asegurar un período de observación del paciente previo al alta.
- Tener en cuenta las **características químicas** (osmolaridad, contenido de azúcar y sodio) de los distintos productos comerciales para la indicación a niños o pacientes con comorbilidades específicas (cardiópatas, renales, diabéticos).
- En caso de **EA**: suspender inmediatamente la infusión y luego de resolver el **EA** reiniciarla a menor velocidad.
- En lo posible evitar la mezcla o cambio de **productos** de diferentes marcas de **GG**.
- En uso crónico titular la **dosis de mantenimiento** ajustada a la menor dosis efectiva y con control de respuesta clínica.
- Suspender el tratamiento oportunamente si no hay **respuesta clínica** objetivable.
- En administración crónica elegir **vía de administración** (GGEV o GGSC) y **ámbito** (hospitalario, ambulatorio, consultorio o domicilio) según paciente individual, disponibilidad y costo-beneficio.



BIBLIOGRAFÍA

- 1 Gvirtzman C, Demirdjian G, Calle G. Gammaglobulina: su uso pediátrico basado en la evidencia científica. Boletín CIME. Farmacia. Hospital Garrahan. Disponible en: <http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/octubre06.pdf>
- 2 Barahona Afonso AF, Pires João CM. The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. *Biomolecules* 2016; 6 (1): 15-35.
- 3 Maarschalk-Ellerbroek LJ, Hoepelman IM, Ellerbroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2011; 37 (5): 396-404.
- 4 Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-728.
- 5 Wang J., McQuilten ZK, Wood EM, Aubron C. Intravenous immunoglobulin in critically ill adults: When and what is the evidence? *Journal of Critical Care* 2015; 30: 652.e9-652.e16.
- 6 Krasovec S, Ornani A, Oleastro M, Rosenzweig S, et al. Efficacy and tolerability of an Argentine intravenous immunoglobulin in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27: 227-232.
- 7 Bonilla FA. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2008; 28 (4): 803-819.
- 8 Ammann EM, Haskins CB, Fillman KM, Ritter RL, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Am. J. Hematol.* 2016; 91 (6): 594-605.
- 9 Immune Deficiency Foundation Guide for Nurses. Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases – Fourth Edition. 2013. Disponible en: <https://primaryimmune.org/sites/default/files/publications/IDF-Guide-for-Nurses-4th-Edition.pdf>
- 10 Immune Deficiency Foundation, 2002 patient survey. Disponible en: <http://www.primaryimmune.org/pid/survey.htm>
- 11 Kearns S, Kristofek L, Bolgar W, Seidu L, Kile S. Clinical Profile, Dosing, and Quality-of-Life Outcomes in Primary Immune Deficiency Patients Treated at Home with Immunoglobulin G: Data from the IDEaL Patient Registry. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2017; 23 (4): 400-406.
- 12 Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI). Immunology Expert Group (APIIEG). Consensus Recommendations for the Use of Immunoglobulin Replacement Therapy in Immune Deficiency. 2nd. Edition July 2009.
- 13 Administration of Intravenous Immune Globulin (IVIg). Government of Newfoundland and Labrador. Department of Health and Community Services. Provincial Blood Coordinating Program. 2019. Disponible en: <https://www.gov.nl.ca/hcs/files/bloodservices-pdf-guidelines-admin-ivig.pdf>
- 14 Feasby TE, Quan H, Tubman M, Pi D, Timmouth A, So L, Ghali WA. Appropriateness of the use of intravenous immune globulin before and after the introduction of a utilization control program. *Open Medicine* 2012; 6 (1): e28-e34.
- 15 Carrock Sewell WA, Kerr J, Behr-Gross ME, Peter HH, Kreuth Ig Working Group. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. *Eur. J. Immunol.* 2014; 44 (8): 2207-2214.
- 16 Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. 28 June 2018. Rev. 5. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf
- 17 Peter JG, Heckmann JM, Novitzky N. Recommendations for the use of immunoglobulin therapy for immunomodulation and antibody replacement. *South African Medical Journal* 2014; 104 (1): 796-805.
- 18 AETNA. Parenteral Immunoglobulins. Medical Clinical Policy Bulletins. Number: 0206. Disponible en: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0206.html
- 19 Immune Globulin (IVIg and SCIG). United Healthcare Commercial Medical Benefit Drug Policy. Effective 04/01/2021. Disponible en: <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/immune-globulin-ivig-sciq.pdf>
- 20 CIGNA Medical Coverage Policy. Immune Globulin Intravenous. Coverage Position Number: 5026.
- 21 Intravenous Immune Globulins. EviCore healthcare. V2.0.2019 - Effective 12/01/2019. Disponible en: <https://www.evicore.com/-/media/files/evicore/clinical-guidelines/solution/specialty-drugs/intravenous-immune-globulin-eff12012019.pdf>
- 22 Atlantic IVIG Utilization Working Group (2018) Atlantic Clinical Indications and Criteria for Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin (IVIg/SCIG) Version 1.0 Halifax, Nova Scotia. Disponible en: <https://www.gov.nl.ca/hcs/files/bloodservices-resources-pdf-atlantic-clinical-indications-and-criteria-for-intravenous-and-subcutaneous-immunoglobulin-ivig-sciq-may-1-2018.pdf>
- 23 Rutledge Harding S, Lazarus A. Clinical guide to transfusion. Chapter 4: Immune Globulin Products. Published: Friday, August 10, 2018. Disponible en: <https://professionaleducation.blood.ca/en/immune-globulin-products>
- 24 Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project. Criteria for the Clinical Use of Immune Globulin. Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health, 2018. Disponible en: <https://www.ihe.ca/advanced-search/criteria-for-the-clinical-use-of-immune-globulin-1st-edition>



- 25 Interior Health IVIG Utilization Management Program Recommendations. Canada. Sept.16, 2020. Disponible en: <https://www.interiorhealth.ca/sites/Partners/LabServices/DeptSpecific/TransfusionMedicine/Documents/828651%20IH%20IVIG%20Utilization%20Management%20Program%20Recommendations%20.pdf>
- 26 Manitoba Intravenous Immune Globulin (IVIG) Utilization Management Program Guidelines. Version 1.0. Implementation Date: January 2017. Disponible en: https://bestbloodmanitoba.ca/wp-content/uploads/2017/05/2017_Mb-IVIG_Utilization-Mgt-Prg-Guidelines-FINAL-2017.pdf
- 27 Nahiriak S, Hume HA. Guidelines for the Use of Immunoglobulin Therapy for Primary Immune Deficiency and Solid Organ Transplantation. Editorial. *Transfusion Medicine Reviews* 2010; 24 (1), Suppl 1: S1-S6.
- 28 Overview of Intravenous immunoglobulin for idiopathic thrombocytopenia purpura and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [Technology Overview number 50]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- 29 Jurisdictional Blood Committee for and on Behalf of the Health Minister's Conference. Criteria for the Clinical Use of IVIg in Australia. Canberra: Commonwealth of Australia, 2007. Disponible en: <http://www.nba.gov.au/ivig/index.html>
- 30 Ruiz-Antorán B, Agustí Escasany A, Vallano Ferraz A, Danés Carreras I et al. Use of non-specific intravenous human immunoglobulins in Spanish hospitals; need for a hospital protocol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 66: 633-641.
- 31 Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC, IVIG in Neurology Study Group. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. *Dev. Med. Child Neurol.* 2016; 58 (11): 1180-1192.
- 32 Yori S, Belleri F, Testard J, Fierro Vidal A, Rousseau M. Utilización y farmacovigilancia de inmunoglobulina G endovenosa en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Arch. Argent. Pediatr.* 2021; 119 (3): 192-197.
- 33 Orange JS, Ochs HD, Cunningham-Rundles C. Prioritization of Evidence-Based Indications for Intravenous Immunoglobulin. *J. Clin. Immunol.* 2013; 33: 1033-1036.
- 34 Proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 21 décembre 2010. Disponible en: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Proposition-de-hierarchisation-des-indications-des-immunoglobulines-humaines-intraveineuses-IgIV-en-situation-de-tension-forte-sur-les-approvisionnement-pour-le-marche-francais-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- 35 Alcaraz A, Augustovski F, Colantonio L, Ferrante D, Pichon-Rivière A. Inmunoglobulinas para la inmunodeficiencia común variable. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe Técnico Breve Nº 24. Buenos Aires, Argentina. Enero 2006.
- 36 Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G, as Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus.* 2009; 7: 216-234.
- 37 Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. Second Edition Update. Department of Health. NHS, UK. July 2011. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf
- 38 Aghamohammadi A, Pouladi N, Parvaneh N et al. Mortality and morbidity in common variable immunodeficiency. *J. Trop. Pediatr.* 2007; 53:32-38.
- 39 Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* 2008; 28: 413-437.
- 40 Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin. Immunol.* 2010; 137: 21-30.
- 41 Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C et al. Effectiveness of Immunoglobulin Replacement Therapy on Clinical Outcome in Patients with Primary Antibody Deficiencies: Results from a Multicenter Prospective Cohort Study. *J. Clin. Immunol.* 2011; 31: 315-322.
- 42 Albin S, Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy* 2014; 6 (10): 1113-1126.
- 43 Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, et al. Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: S1-46.
- 44 Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (5): 1186-1205.
- 45 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Eight Guiding Principles for Effective Use of IVIG for Patients with Primary Immunodeficiency. 2011. Disponible en: <https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20Resources/IVIG-guiding-principles.pdf>



- 46 Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, King A, Bezrodnik L, Oleastro M, Leiva L, Porras O, Espinosa-Rosales FJ, Franco JL, Sorensen RU. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 2014; 42 (3): 245-260.
- 47 Cordero E, Goycochea-Valdivia W, Mendez-Echevarria A, Allende LM et al. Consensus Document. Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8: 3342-3347.
- 48 Guidelines for the site of care for administration of IGIV therapy. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2011. Disponible en: <https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20Resources/Guidelines-for-the-site-of-care-for-administration-of-IGIV-therapy.pdf>
- 49 Position Statement Subcutaneous Immunoglobulin. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. 2015. Disponible en: https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCI_A_HP_SCIg_Position_Statement_2014.pdf
- 50 Paris K, Haddad E, Borte M, Brodzski N, Dérfalvi B, Maródi L, Hussain I, Darter A, Engl W, Leibl H, McCoy B, Yel L. Tolerability of subcutaneous immunoglobulin 20%, Ig2OGly, in pediatric patients with primary immunodeficiencies. *Immunotherapy* 2019; 11 (5): 397-406.
- 51 Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics* 2012; 6: 277-287. Disponible en: <https://www.dovepress.com/subcutaneous-immunoglobulin-therapy-a-new-option-for-patients-with-pri-peer-reviewed-article-BTT>
- 52 Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, Regairaz L, Díaz Ballve D, Seminario G, Moreira I, Riganti C, Cantisano C, Díaz H, Di Giovanni D. Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: a multicenter study in Argentina. *J. Clin. Immunol.* 2013; 33 (7): 1216-1222.
- 53 Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A. Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12 (5): 595-602.
- 54 Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs* 2013; 73(12): 1307-1319.
- 55 Högy B, Keinecke HO, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur. J. Health Econom* 2005; 50: 24-29.
- 56 Beauté J, Levy P, Millet V, Debré M, et al. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin. Exp. Immunol.* 2010; 160 (2): 240-245.
- 57 Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J. Clin. Immunol.* 2012; 32 (6): 1180-1192.
- 58 Ho C, Membe S, Cimon K, et al: Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: systematic review and economic evaluation [technology report number 36]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2008. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/466_Subcutaneous-Versus-Intravenous-Immunoglobulin_tr_e.pdf
- 59 Health Quality Ontario. Home-based subcutaneous infusion of immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: a health technology assessment. *Ont. Health Technol. Assess. Ser.* [Internet]. 2017 Nov; 17 (16): 1-86. Disponible en: <http://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/journal-ontario-health-technology-assessment-series>
- 60 European Medicines Agency. 2013. HyQvia EPAR summary of product characteristics. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002491/WC500143851.pdf
- 61 U.S. Food and Drug Administration. (2014). HYQVIA prescribing information. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM414440.pdf>
- 62 Locke KW, Maneval DC, LaBarre MJ. ENHANZE® drug delivery technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20. *Drug Delivery* 2019; 26: 1: 98-106.
- 63 HYQVIA [prescribing information]. Westlake Village, CA: Baxalta US Inc. Disponible en: https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/HYQVIA_USA_ENG.pdf
- 64 ANMAT. Disposición 0155/2020. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Enero_2020/Dispo_0155-20.pdf
- 65 Wasserman RL, Melamed I, Stein MR et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (4): 951-957.e11.
- 66 Wasserman RL, Melamed I, Stein MR et al. Long-term tolerability, safety and efficacy of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulin for primary immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 2016; 36 (6): 571-582.



- 67 Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Puck J, Gupta S, et al. Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: long-term efficacy, safety and tolerability. *Immunotherapy* 2016; 8 (10): 1175-1185.
- 68 Comité Nacional de Infectología, Grupo de Trabajo de Inmunología. Consenso sobre actualización de inmunizaciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Arch. Argent. Pediatr.* 2018; 116 (Supl.2): S20-S33.
- 69 Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, Schellenberg R, Warrington R, Easton D, Anderson D, and Hume H. The Use of Immunoglobulin Therapy for Patients With Primary Immune Deficiency: An Evidence-Based Practice Guideline. *Transfusion Medicine Reviews* 2010; 24 (1) Suppl 1: S28-S50.
- 70 Simões Goudouris E, do Rego Silva AM, Loureiro Ouricuri A, Sevciovic Grumach A et al. II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. *Einstein* 2017; 15 (1): 1-16.
- 71 McAtee CL, Lubega J, Underbrink K, Curry K, et al Association of Rituximab Use With Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults. *JAMA Network Open* 2021; 4 (2): e2036321.
- 72 Van Winkle P, Burchette R, Kim R, Raghunathan R, Qureshi N. Prevalence and Safety of Intravenous Immunoglobulin Administration During Maintenance Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission: A Health Maintenance Organization Perspective. *Perm. J.* 2018; 22: 17-141
- 73 Holmes EA, Friedman DL, Connelly JA, Dulek DE, Zhao Z, Esbenshade AJ. Impact of IgG monitoring and IVIG supplementation on the frequency of febrile illnesses in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients undergoing maintenance chemotherapy. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2019; 41 (6): 423-428.
- 74 Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2009; 50 (5): 764-772.
- 75 Sánchez-Ramón S. Avances en el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa de las inmunodeficiencias secundarias. *Immunotherapy* 2013.
- 76 Rogosnitzky M, Danks R, Holt D. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Crohn's disease. *Autoimmunity Reviews* 2012; 12: 275-280.
- 77 Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD001798.
- 78 Hughes RAC, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. *Brain* 2007; 130: 2245-2257.
- 79 Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD002063.
- 80 Tsai CP, Wang KC, Liu CY, Sheng WY, Lee TC. Pharmacoeconomics of therapy for Guillain-Barré syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin. *J. Clin. Neurosci.* 2007; 14 (7): 625-629.
- 81 Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, Malter JS, Waclawik AJ. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2010; 12 (2): 55-61.
- 82 Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, Bernert G et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence and consensus-based guideline. *European Journal of Paediatric Neurology* 2020; 25: 5-16.
- 83 Grupo de Trabajo de Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico de la Sociedad Neurológica Argentina. Inmunoglobulina endovenosa en enfermedades neuromusculares. Actualización de la guía para su utilización. *Neurología Argentina* 2017; 9 (3): 140-155.
- 84 Elovaara I, Apostolskib S, van Doorn P, Gilhusd NE, Hietahar A et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European Journal of Neurology* 2008; 15: 893-908.
- 85 Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, Steyerberg EW, et al, on behalf of the Dutch GBS Study Group. Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20: 275-283.
- 86 Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews* 2019; 15 : 671-683.
- 87 Pindi Sala T, Crave JC, Duracinsky M, Lepira Bompeka F, Tadmouri A, Chassany O, Cherin P. Efficacy and patient satisfaction in the use of subcutaneous immunoglobulin immunotherapy for the treatment of auto-immune neuromuscular diseases. *Autoimmun. Rev.* 2018; 17 (9): 873-881.
- 88 Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA, Hughes RAC. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD003280.
- 89 McMillan HJ, Kan PB, Royden Jones H, Darras BT. Childhood Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Combined Analysis of a Large Cohort and Eleven Published Series. *Neurom. Disord.* 2013; 23 (2): 103-111.



- 90 Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies ISJ, van Doorn PA, on behalf of the ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylate chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 136-144.
- 91 Nobile-Orazio N, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. IMC Trial Group. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2012; 11 (6): 493-502.
- 92 Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001797.
- 93 Léger J-M, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, et al, PRIMA study investigators. Efficacy and Safety of Privigen(®) in Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Results of a Prospective, Single-Arm, Open-Label Phase III Study (The PRIMA Study). *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2013;18 (2): 130-140.
- 94 Kuwabara S, Mori M, Misawa S, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2017; 88: 832-838.
- 95 Oaklander AL, Lunn MPT, Hughes RAC, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD010369.
- 96 Latov N, Deng C, Dalakas MC, Bril V, Donofrio P, Hanna K, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Archives of Neurology* 2010; 67 (7): 802-807.
- 97 Blackhouse G, Gaebel K, Xie F, Campbell K, Assasi N, Tarride J-E, O'Reilly D, Chalk C, Levine M, Goeree R. Cost-utility of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) compared with corticosteroids for the treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) in Canada. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2010; 8: 14-22.
- 98 Gaebel K, Blackhouse G, Campbell K, Robertson D, Xie F, Assasi N, Chalk C, Levine M, Goeree R. Intravenous immunoglobulin for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Open Medicine* 2010; 4 (3): e154-166.
- 99 Gaebel K, Blackhouse G, Campbell K, Robertson D, Xie F, Assasi N, Chalk C, Levine M, Giacomini M, Goeree R. Intravenous Immunoglobulin for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Clinical- and Cost-Effectiveness Analyses [Technology report number 117 and Technology overview number 50]. March 2009.
- 100 Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, Hahn A, Hume H, Freedman J, Pi D, Wadsworth L. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus. Med. Rev.* 2007; 21 (2 Suppl. 1): S57-107.
- 101 Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology *Neurology* 2012; 78 (13): 1009-1015.
- 102 Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger J-M, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN, European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - First Revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (3): 356-363.
- 103 van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD004429.
- 104 Kuwabara S, Misawa S, Mori Masahiro, Iwai Y, Ochi K. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: A multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2018; 23: 115-119.
- 105 Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the peripheral nerve society-first revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15: 295-301.
- 106 Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. National Blood Authority. Second Edition. 2012. Disponible en: <https://www.blood.gov.au/ig-criteria>
- 107 Medical Service Advisory Committee (MSAC). Australian Government. Public Summary Document. Application No. 1590. Review of immunoglobulin use for Multifocal Motor Neuropathy (MMN). Disponible en: <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1590-public>
- 108 Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Kun S Lee, Chu Kon. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2018; 11 : 1-19.
- 109 Bien CG, Bien CI. Autoimmune encephalitis in children and adolescents. *Neurological Research and Practice* 2020; 2: 4.
- 110 Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 157-165.



- 111 Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, Ducray F, Gitiaux C, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Journal of Neurology* 2015; 262: 1859-1866.
- 112 Zhang J, Ji T, Chen Q, Jiang Y et al.. Pediatric Autoimmune Encephalitis: Case Series From Two Chinese Tertiary Pediatric Neurology Centers. *Frontiers in Neurology* 2019; 10: article 906.
- 113 Kong SS, Chen YJ, Su IC, Lin JJ et al. Immunotherapy for anti-NMDA receptor encephalitis: Experience from a single center in Taiwan. *Pediatrics and Neonatology* 2019; 60: 417-422.
- 114 Shim YK, Kim SY, Kim H, Hwang H et al. Clinical outcomes of pediatric Anti-NMDA receptor encephalitis. *European Journal of Paediatric Neurology* 2020; 29: 87-91.
- 115 McGetrick ME, Varughese NA, Miles DK, Wang CX, McCreary M, Monson NKL, Greenberg BM. Clinical Features, Treatment Strategies, and Outcomes in Hospitalized Children With Immune-Mediated Encephalopathies. *Pediatric Neurology* 2021; 116: 20-26.
- 116 Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot Fand, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev. Neurother.* 2015; 15 (12): 1391-1419.
- 117 Byrne S, Walsh C, Hacoen Y, et al. Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015; 2: e130.
- 118 Zuliani L, Nosadini M, Gastaldi M, Spatola M et al. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations. *Neurological Sciences* 2019; 40: 2017-2030.
- 119 Stingl C, Cardinale K, Van Mater H. An Update on the Treatment of Pediatric Autoimmune Encephalitis. *Curr. Treatm. Opt. Rheumatol.* 2018; 4 (1): 14-28.
- 120 Iro MA, Sadarangani M, Absoud M, Chong WK, Clark CA, Easton A, et al. Immunoglobulin in the Treatment of Encephalitis (IgNiTE): protocol for a multicentre randomized controlled trial. *BMJ Open. British Medical Journal Publishing Group.* 2016; 6:e012356.
- 121 Varadkar S, Cross JH. Rasmussen Syndrome and Other Inflammatory Epilepsies. *Semin Neurol* 2015; 35: 259-268.
- 122 Varadkar SI, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (2): 195-205.
- 123 Ramesha KN, Rajesh B, Ashalatha R, Kesavadas C, Abraham M, Radhakrishnan VV, Sarma PS, Radhakrishnan K. Rasmussen's encephalitis: Experience from a developing country based on a group of medically and surgically treated patients. *Seizure* 2009; 18: 567-572.
- 124 Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K et al. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain & Development* 2013; 35: 778-785.
- 125 Caraballo RH, Fortini S, Cersósimo R, Monges S, Pasteris MC, Gomez M, Buompadre MC, Monese E, Vilte C, Bartuluchi M. Rasmussen syndrome: An Argentinean experience in 32 patients. *Seizure* 2013; 22: 360-367.
- 126 Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 2013; 54 (3): 543-550.
- 127 Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD002277.
- 128 Heatwole C, Johnson N, Holloway R, Noyes K. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis crisis: an acute hospital cost comparison study. *J. Clinical Neuromuscular Disease* 2011; 13 (2): 8594-8607.
- 129 Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Executive summary. Neurology* 2016; 87: 419-425.
- 130 Bascic-Kes V, Kes P, Zavoreo I, Lisak M, Zadro L, Corić L, Demarin V. Ad Hoc Committee of the Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic diseases. *Acta Clin. Croat.* 2012; 51: 673-683.
- 131 Skeie GO, Apostolskib S, Evolic A, Gilhus NE, Illae I, Harmsf L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horgej HW. EFNS guidelines. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (7): 893-902.
- 132 Medical Services Advisory Committee (MSAC). Australian Government. Public Summary Document. Application No. 1566. Review of immunoglobulin use for Myasthenia Gravis. Disponible en: <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1566-public>
- 133 Guía de práctica clínica Tratamiento de la miastenia gravis en el adulto. Secretaría de Salud México 2010. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/391_IMSS_10_Miastenia_Gravis/EyR_IMSS_391_10.pdf
- 134 Hero B, Schleiermacher G. Update on pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *Neuroped.* 2013; 44 (6): 324-329.
- 135 de Alarcon PA, Matthay KK, London WB, Naranjo A, Tenney SC et al. Intravenous immunoglobulin with prednisone and risk-adapted chemotherapy for children with opsoclonus myoclonus ataxia syndrome associated with neuroblastoma (ANBLOOP3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc. Health* 2018; 2 (1): 25-34.



- 136 Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD003279.
- 137 Geng J, Dong J, Li Y, Ni H, Jiang K, Shi LL, Wang G. Intravenous immunoglobulins for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD008557.
- 138 Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Kazina CJ, Gillman LM. Intravenous immunoglobulins for refractory status epilepticus, part I: A scoping systematic review of the adult literature. *Seizure* 2017; 45: 172-180.
- 139 Intravenous Immune Globulin (IVIg) Utilization Management Program Recommendations. BC Provincial Blood Coordinating Office (PBCO). British Columbia, Canada. 2019. Disponible en: https://pbco.ca/images/Programs/IVIg_Provincial_Program/UMIVIG0007_IVIG_Utilization_Management_Program_Guidelines_V42.pdf
- 140 Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD002936.
- 141 Iro MA, Martin NG, Absoud M, Pollard AJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of childhood encephalitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.: CD011367.
- 142 Samuelsson O, Danielsson A, Nordin J, Sunnerhagen KS, Svanberg T. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome. [Intravenöst immunoglobulin vid post-polio syndrom]. Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2014. Regional activity-based HTA 2014:74.
- 143 Huang YH, Chen HC, Huang KW, Chen PC, Hu CJ, Tsai CP, Tam KW, Kuan YC. Intravenous immunoglobulin for postpolio syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology* 2015; 15: 39-47.
- 144 Vitaliti G, Tabatabaie O, Matin N, Ledda C, Pavone P, Lubrano R, Serra A, Di Mauro P, Cocuzza S, Falsaperla R. The usefulness of immunotherapy in pediatric neurodegenerative disorders: A systematic review of literature data. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 11 (12): 2749-2763.
- 145 Gadian J, Kirk E, Holliday K, Lim M, Absoud M. Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2017; 59 (2): 136-144.
- 146 Williams KA, Swedo SE, Farmer CA, Grantz H, et al. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2016; 55 (10): 860-867.
- 147 Melamed I, Kobayashi RH, O'Connor M, Kobayashi AI. Evaluation of Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2021; 31 (2): 118-128.
- 148 Johnson M, Ehlers S, Fernell E, Hajjari P, Wartenberg C, Wallerstedt SM. Antiinflammatory, antibacterial and immunomodulatory treatment in children with symptoms corresponding to the research condition PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome): A systematic review. *PLoS ONE* 2021; 16 (7): e0253844.
- 149 Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, Huebsch L, Hume H, McLeod A, Meyer R, Moltzan C, Nahiriak S, Nantel S, Pineo G, Rock G. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus. Med. Rev.* 2007; 21 (2 Suppl 1): S9-56.
- 150 Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-4207. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/117/16/4190.full.pdf>
- 151 Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de Consenso Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. 2011. Disponible en: <https://www.sehh.es/documents/consensus/1743-directrices-de-diagnostico-tratamiento-y-seguimiento-de-la-pti->
- 152 Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, et al. Conferencia de consenso: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med. Clin. (Barc)* 2012; 138 (6): 261.e1-261.e17.
- 153 Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llort A, Molina J, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *An. Pediatr.* 2011; 74 (414): e1-e8. Disponible en: https://continuum.aeped.es/files/consensos/Jun_2011_Trombocitopenia%20inmune%20primaria.pdf
- 154 Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica. CENETEC. México. Secretaría de Salud. 2009. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/143_GPC_PURPURA_TROMBOCITOP/Imss_ER.pdf
- 155 Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115 (2): 168-186.
- 156 Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, Tamminga RYJ et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Blood.* 2018; 132 (9): 883-891.
- 157 Acero-Garcés DO, García-Perdomo HA. First Line Treatments for Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia in Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Curr. Ped. Reviews* 2020; 16: 61-70.
- 158 Chen S, Pi D, Ansari, M, Puil L, Desjardins B, Banks R. Polyclonal Intravenous Immunoglobulin in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: Clinical Systematic Review [Technology report number 108]. Ottawa: Canadian Agency for



- Drugs and Technologies in Health; 2008. Disponible en: https://www.cadth.ca/media/pdf/298A_Polyclonal-Intravenous-Immunoglobulin_tr_e.pdf
- 159 Blackhouse G, Xie F, Levine MAH, Campbell K et al. Canadian cost-utility analysis of intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* 2012; 19 (2): e166-e178.
- 160 Sruamsiri R, Dilokthornsakul P, Pratoomsot C, Chaiyakunapruk N. A Cost-effectiveness Study of Intravenous Immunoglobulin in Childhood Idiopathic Thrombocytopenia Purpura Patients with Life-Threatening Bleeding. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 801-813.
- 161 Celik M, Bulbul A, Aydogan G, Tugcu D, Can E, Uslu S, Dursun M. Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Thrombolysis* 2013; 35: 228-233.
- 162 Guía Diagnóstica Terapéutica. Sociedad Argentina de Hematología. Púrpura Trombocitopénica Autoinmune. 2010. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/GuiaPTlvf-1.pdf>
- 163 Zeng Yan, Duan Xin, Xu Jiajun, Ni Xun. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *Cochrane Library, Issue 12, Art. No. C D008235*.
- 164 Arnold DM, Heddle NM, Cook RJ, Hsia C, et al. Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a non-inferiority, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol.* 2020; 7: e640-648.
- 165 Cortey A, Elzaabi M, Waegemans T, Roch B, Aujard Y. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins in the management of neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: a metaanalysis. *Arch. Pediatr.* 2014; 21 (9): 976-983.
- 166 Subcommittee on Hyperbilirubinemia. American Academy of Pediatrics. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004; 114 (1): 297-316.
- 167 Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD003313.
- 168 Gottstein R, Cooke R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88 (1): F6-F10.
- 169 Santos MC, Sá C, Gomes SC Jr, Camacho LA, Moreira ME. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion* 2013; 53 (4): 777-782.
- 170 Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011; 127 (4): 680-686.
- 171 Zwiers C, Scheffer-Rath MEA, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD003313.
- 172 Louis D, More K, Oberoi S, Shah OS. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99: F325-F331.
- 173 Delforge M, Farber CM, Späth P, Kaveri S, Witte T, Misbah SA, Hübner R, Haerynck F, Latinne D, Muylle L, Toungouz M, Deneys V. Recommended indications for the administration of polyclonal immunoglobulin preparations. *Acta Clinica Belgica* 2011; 66 (5): 346-360.
- 174 Alsaleem M. Intravenous Immune Globulin Uses in the Fetus and Neonate: A Review. *Antibodies* 2020; 9: 60.
- 175 Ontario IG Utilization Management Guidelines. Ontario Blood Coordinating Network. Version 4.0 January 31, 2018. Disponible en: <https://transfusionontario.org/wp-content/uploads/2020/06/ontario-ig-utilization-management-guidelines-v4.0.pdf>
- 176 Ontario IG Utilization Management Guidelines. Ontario Blood Coordinating Network. Version 4.0 January 31, 2018. Disponible en: <https://transfusionontario.org/wp-content/uploads/2020/06/ontario-ig-utilization-management-guidelines-v4.0.pdf>
- 177 Zago Novaretti MC, Dinardo CL. Clinical applications of immunoglobulin: update. *Ver. Bras. Hematol. Hemoter.* 2011; 33 (3): 221-230.
- 178 Baker JM, Shehata N, Bussel J, Murphy MF et al. Postnatal intervention for the treatment of FNAIT: a systematic review. *Journal of Perinatology* 2019; 39: 1329-1339.
- 179 Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL et al. Treatment of Neonatal Hemochromatosis with Exchange Transfusion and Intravenous Immunoglobulin. *J. Pediatr* 2009; 155: 566-571.
- 180 Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stemcell transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art.No.: CD006501.
- 181 Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (5): 770-781.



- 182 Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G as Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI). Working Party. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus.* 2009; 7: 216-234.
- 183 Hartung HP, Mouthon L, Ahmed R, Jordan S, Laupland KB, Jolles S. Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg) - beyond immunodeficiencies and neurology. *Clinical and Experimental Immunology* 2009; 158 (Suppl. 1): 23-33.
- 184 Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, Peng A, Villicana R, Jordan SC. Rituximab and Intravenous Immune Globulin for Desensitization during Renal Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 242-51.
- 185 Vo A, Petrozzino J, Yeung K, Sinha A, Kahwaji J, Peng A, Villicana R, Mackowiak J, Jordan SC. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. *Transplantation* 2013; 95 (6): 852-858.
- 186 Vo AA, Jordan SC. Benefits, efficacy, cost-effectiveness and infectious complications in transplant patients desensitized with intravenous immunoglobulin and anti-CD20 therapy. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 178 (Suppl 1): 48-51.
- 187 Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, Martin S, Nickerson P, Peltekian K, Ross H, Waddell TK, West L, Anderson D, Freedman J, Hume H. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence-based practice guideline. *Transfus. Med. Rev.* 2010; 24 (Suppl 1): S7-S27.
- 188 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (Suppl 3): S1.
- 189 Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients-A Systematic Review. *Transplantation* 2012; 94: 775-783.
- 190 Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, Torr A et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am. J. Transplant.* 2018; 18: 927-935.
- 191 Hodson EM, Jones CA, Strippoli GFM, Webster AC, Craig JC. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art.No.:CD005129.
- 192 Saguil A, Fargo M. Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Am. Fam. Physician* 2015; 91 (6): 365-371.
- 193 Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1633-1639.
- 194 Chen J, Ma B, Lin LX, Xue YM. Treatment of Kawasaki disease by different doses of immunoglobulin: a meta analysis of efficacy and safety. *Transl Pediatr.* 2012; 1 (2): 99-107.
- 195 He L, Liu F, Yan W, Huang M, ET AL. Randomized trial of different initial intravenous immunoglobulin regimens in Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2021; 63: 757-763.
- 196 Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004000.
- 197 Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kimura K, Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod. Rheumatol.* 2004; 14: 361-366.
- 198 McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E, American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135 (17): e927-e999.
- 199 Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology; Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. *Pediatr Int.* 2014; 56 (2): 135-158.
- 200 Li X, Chen Y, Tang Y, Ding Y et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases. *European Journal of Pediatrics* 2018; 177: 1279-1292.
- 201 Zheng X, Li J, Yue P, Liu L, Li J, Zhou K, et al. Is there an association between intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesion in Kawasaki disease? Current evidence based on a meta-analysis. *PLoS ONE* 2021; 16 (3): e0248812. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248812>
- 202 Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012; 379: 1613-1620.
- 203 Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, et al. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2016; 170 (12): 1156-1163.



- 204 Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RMR. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD011188.
- 205 Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, He F, Printz BF, Ashouri N, Jain SS, Michalik DE, Sharma K, Truong DT, Wood JB, Kim KK, Jain S; KIDCARE Multicenter Study Group. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5 (12): 852-861.
- 206 Harris V, Jackson C, Cooper A. Review of Toxic Epidermal Necrolysis. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17 (12): 2135-2144.
- 207 Koh MJ, Tay YK. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Current Opinion in Pediatrics* 2009; 21: 505-510.
- 208 Tramonti N, Juliá A. Necrólisis epidérmica tóxica y sus complicaciones. *Med. Infantil* 2007; 14 (1): 62-63.
- 209 Navajas L, Rada G. ¿Es efectivo el uso de inmunoglobulina intravenosa en el manejo de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson? *Medwave* 2014; 14 (9): e6024. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/6024>
- 210 Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *Int. J. Dermatol*. 2009; 48 (10): 1122-1128.
- 211 Chen J, Wang B, Zeng Y, Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. *Eur. J. Dermatol*. 2010; 20 (6): 743-747.
- 212 Worswick S, Cotliar J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatologic Therapy* 2011; 24: 207-218.
- 213 Majumdar S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Townshend AP. Interventions for toxic epidermal necrolysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD001435.
- 214 Schneck J, Stat D, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2008; 58: 33-40.
- 215 Roujeau JC, Bastuji-Garin S. Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. *Ther. Adv. Drug Saf*. 2011; 2 (3): 87-94.
- 216 Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *British J. Dermatol*. 2012; 167: 424-432.
- 217 Huang YC, Chien YN, Chen YT, Li YC, Chen TJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and metaanalysis. *G. Ital. Dermatol. Venereol*. 2016; 151 (5): 515-524.
- 218 Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *International Journal of Dermatology* 2015; 54: 108-115.
- 219 Ye L, Zhang C, Zhu Q. The Effect of Intravenous Immunoglobulin Combined with Corticosteroid on the Progression of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Meta-Analysis. *PLoS-One* 2016; 11 (11): e0167120.
- 220 Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, Mockenhaupt M. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017; 153 (6): 514-522.
- 221 Houshyar KS, Tapking C, Borrelli MR, Puladi B, Ooms M, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *J. Wound Care* 2021; 30 (12): 1012-1019.
- 222 Fromowitz JS, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *International Journal of Dermatology* 2007; 46: 1092-1094.
- 223 Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *British Journal of Dermatology* 2016; 174: 1194-1227.
- 224 Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, et al. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2016; 82: 603-625.
- 225 de Souza FHC1, de Araújo DB2, Vilela VS3, Bezerra MC4, Simões RS1, Bernardo WM1, Miossi R1, da Cunha BM5, Shinjo SK6. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. *Adv. Rheumatol*. 2019; 59 (1): 6-18.
- 226 Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EHS. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD003643.
- 227 Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, et al. A Controlled Trial of High-Dose Intravenous Immune Globulin Infusions as Treatment for Dermatomyositis. *N. Engl. J. Med*. 1993; 329 (27): 1993-2000.



- 228 Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y; GB-0998 Study Group. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22 (3): 382-393.
- 229 Vermaak E, Tansley SL, McHugh NJ. The evidence for immunotherapy in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2015; 34 (12): 2089-2095.
- 230 Wang DX, Shu XM, Tian XL, Chen F, Zu N, Ma L, Wang GC. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin. Rheumatol.* 2012; 31 (5): 801-806.
- 231 Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM, Feldman BM. Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (12): 2089-2094.
- 232 Rodríguez MM, Wagner-Weiner L. Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Rheumatology: When to Use It and What Is the Evidence. *Pediatr. Ann.* 2017; 46 (1): e19-e24.
- 233 Sakthiswary R, D'Cruz D. Intravenous Immunoglobulin in the Therapeutic Armamentarium of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93 (16): e86.
- 234 Wenderfer SE, Thacke T. Intravenous Immunoglobulin in the Management of Lupus Nephritis. *Autoimmune Dis.* 2012; 2012: 589359.
- 235 Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54 (3): 383-391.
- 236 Enk A, European Dermatology Forum Guideline Subcommittee. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Eur. J. Dermatol.* 2009; 19 (1): 90-98.
- 237 Enk AH, Hadaschik EN, Eming R, Fierlbeck G, French LE et al. European Guidelines (SI) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30 (10): 1657-1669.
- 238 Fernández AP, Kerdel F. The use of i.v. IG therapy in dermatology. *Dermatologic Therapy* 2007; 20: 288-305.
- 239 Smith DI, Swamy PM, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: Interferon and intravenous immunoglobulin (Part 1 of 2). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56: e1-54.
- 240 Smith SD, Dennington PM, Cooper A. The use of intravenous immunoglobulin for treatment of dermatological conditions in Australia: A review. *Australasian Journal of Dermatology* 2010; 51: 227-237.
- 241 Shekeeb S Mohammad, Margherita Nosadini, Padraic Grattan-Smith, Russell C Dale. Intravenous immunoglobulin in acute Sydenham's chorea: A systematic review. *J. Paediatr. Child Health* 2015; 51 (12): 1235-1238.
- 242 Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini VM. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007057.
- 243 Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 8. Art. No.: CD004370.
- 244 El-Saiedi SA. Randomized Controlled Trial on the Use of Intravenous Immune Globulin in Acute Pediatric Myocarditis. *J. Clin. Res. Bioeth.* 2013; 5: 1-5.
- 245 Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and Treatment of Pericarditis: A Systematic Review. *JAMA* 2015; 314 (14): 1498-1506.
- 246 Imazio M, Lazaros G, Picardi E, Vasileiou P, Carraro M, Tousoulis D, Belli R, Gaita F. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis: a systematic review of all published cases. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 2016; 17 (4): 263-269.
- 247 Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, McIntyre L, Timmouth AA et al. Meta-analysis: Intravenous Immunoglobulin in Critically Ill Adult Patients with Sepsis. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 193-203.
- 248 Cavazzuti I, Serafini G, Busani S, Rinaldi L, Biagioni E, Buoncristiano M, Girardis M. Early therapy with IgM-enriched polyclonal immunoglobulin in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 1888-1896.
- 249 Hartung HP, Mouthon L, Ahmed R, Jordan S, Laupland KB, Jolles S. Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg) - beyond immunodeficiencies and neurology. *Clinical and Experimental Immunology* 2009; 158 (Suppl. 1): 23-33.
- 250 Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, Peura P, Shankar-Hari M, Harvey SE et al. Intravenous immunoglobulin for severe sepsis and septic shock: clinical effectiveness, cost-effectiveness and value of a further randomised controlled trial. *Critical Care* 2014; 18: 649-662.
- 251 Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, Peura P, Shankar-Hari M, Harvey SE et al. An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicenter randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and septic shock): incorporating a systematic review, meta-analysis and value of information analysis. *Health Technol. Assess.* 2012; 16: 1-186.
- 252 Donovan S, Bearman GM L. Use of Intravenous Immunoglobulin in Critically Ill Patients. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2014; 16: 447-455.
- 253 Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 2686-2692.



- 254 Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 193-203.
- 255 Kreyman KG, de Heer G, Nierhaus A et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 2677-2685.
- 256 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. Art.No.: CD001090.
- 257 Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; (1): CD001239.
- 258 INIS Collaborative Group; Peter Brocklehurst, Barbara Farrell, Andrew King, Edmund Juszcak, Brian Darlow, Khalid Haque, Alison Salt, Ben Stenson, William Tarnow-Mordi. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (13): 1201-1211.
- 259 Franco ACB F, Torrico AC, Moreira FT, Sá FP, D'Elia HV, Bernardo WM. O uso adjuvante da imunoglobulina endovenosa no tratamento da sepse neonatal: uma revisão sistemática com metanálise. *J. Pediatr. (Rio J).* 2012; 88(5): 377-383.
- 260 Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or lowbirth-weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; (1): CD000361.
- 261 Young AE, Thornton KL. Toxic shock syndrome in burns: diagnosis and management. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* 2007; 92:ep97-ep100.
- 262 Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome-a comparative observational study. *The Canadian Streptococcal Study Group. Clin. Infect. Dis.* 1999; 28: 800-807.
- 263 Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, Henriques-Normark B, Norrby- Teglund A. Clinical Efficacy of Polyspecific Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Comparative Observational Study. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 59 (6): 851-857.
- 264 Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 333-340.
- 265 Shah SS, Hall M, Srivastava R, et al. Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49: 1369-1376.
- 266 Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 67 (1): 1434-1436.
- 267 Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Related to COVID-19: A New York City Experience. *J. Med. Virol.* 2020 Jun 25: 10.1002/jmv.26224. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361761/pdf/JMV-9999-na.pdf>
- 268 Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City. *J. Pediatr.* 2020 Jun 14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293760/pdf/main.pdf>
- 269 Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatric Critical Care Medicine* 2021; 22 (3): e178-e191.
- 270 Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jun 29: NEJMoa2021680. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021680>
- 271 Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc. Health* 2020. Published Online July 9, 2020. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30215-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7)
- 272 Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* Published online June 08, 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767209>
- 273 Ramcharan T, Nolan O, Yi Lai C, Prabhu N, Krishnamurthy R. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr. Cardiol.* 2020 Jun 12: 1-11. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289638/pdf/246_2020_Article_2391.pdf
- 274 Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatrics* 2020. Published online. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2766037>



- 275 Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020 Jun 3;369:m2094. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/79/8/999.long>
- 276 Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann. Intensive Care*. 2020; 10: 69.
- 277 Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic [published online ahead of print, 2020 May 17]. *Circulation* 2020; 10.1161. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
- 278 Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Shikha Verma. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39: e340–e346.
- 279 Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID -19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta - analysis. *Pediatric Pulmonology* 2020; 1-12.
- 280 Bustos BR, Jaramillo-Bustamante JC, Vasquez-Hoyos P, et al Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2. A Case Series Quantitative Systematic Review. *Pediatr. Emerg. Care* 2021; 37: 44-47.
- 281 Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA* 2021; 325: 855-864.
- 282 Son MBF, Murray N, Friedman K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children - initial therapy and outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385: 23-34.
- 283 McArdle AJ, Vito O, Patel H, et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385: 11-22.
- 284 Pediatric Intensive Care Society. PIMS-TS Rapid Guidance, v4, 14 May 2020.
- 285 Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. May 2020.
- 286 Evelina London. Guy's and St. Thomas NHS Foundation Trust Paediatric Critical Care: PIMS-TS Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome temporally associated with SARS-CoV2.
- 287 Michigan Medicine. University of Michigan. Inpatient Guidance For Treatment Of Covid-19 In Adults And Children. Jun 2, 2020. Disponible en: http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf
- 288 European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK-tenth update. Jun 11, 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-COVID19-update10-2020-06-11.pdf>
- 289 Fernández-Sarmiento J, De Souza D, Jabornisky R, Gonzalez GA, Arias López MP, Palacio G. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ Paed. Open* 2021; 5: e000894.
- 290 Nijman RG, De Guchtenaere A, Koletzko B, Russell RR, Copley S, Titomanlio L, del Torso S, Hadjipanayis A. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 490.
- 291 Children's Hospital of the King's Daughters. CHKD Treatment Guideline for COVID-19 in Children. Jun 17, 2020. Disponible en: <https://www.chk.org/uploadedFiles/Documents/COVID-19/CHKD%20COVID%2019%20treatment%20guideline.pdf>
- 292 Fraile Navarro D, Tendal B, Tingay D, Vasilunas N, Anderson L et al. Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Med. J. Aust.* 2021; Oct 24. doi: 10.5694/mja2.51305. Online ahead of print.
- 293 Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis & Rheumatology* 2021; 73 (4): e13-e29. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.41616>
- 294 Belhadjer Z, Auriou J, Méot M, Oualha M, et al. Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated With Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* 2020; 142: 2282–2284.
- 295 Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 133-141.
- 296 Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan". Servicio de Epidemiología e Infectología. Manejo de pacientes pediátricos con COVID 19. Abril 2021. Disponible en Intranet: https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/protocolo/Guias_COVID_abril_2021.pdf
- 297 Ensínck G, Gregorio G, Flores RM, Crowe CI, et al. Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. *Arch. Argent. Pediatr.* 2021; 119 (4): S198-S211. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2021/v119n4a39s.pdf>