

I

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Protocolo del Hospital San Juan de Dios (HSJD) para el abordaje y manejo
de las inmunodeficiencias humorales secundarias**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Medicina para optar al grado y título de Especialista en Medicina
Interna

CANDIDATOS: DRA MARÍA ALEXANDRA VEGA MONGE

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2024

DEDICATORIA

A mis pacientes, que, sin darse cuenta, en estos 5 años de residencia me han enseñado el amor y el aprecio infinito a estar vivos y me hacen recordar todos los días porque elegí mi profesión.

AGRADECIMIENTO

Agradezco en primer lugar a Dios porque con él nada es imposible.

A mi esposo y compañero de vida, Carlos, que desde el día número uno, donde decidí iniciar esta travesía, se ha convertido en mi mayor admirador, mi soporte y quién ha sacado la mejor versión de mí. Gracias por que este título es para ambos.

A mis padres y mis dos hermanos (Jorgito y María), a quienes les debo lo que soy hoy. Gracias por ser mi mayor ejemplo de lucha y perseverancia.

Al Dr. Julio Víquez por enseñarme como estudiante a encontrar mi amor por la Medicina Interna. Es una fortuna tenerlo como profesor de pre grado y posgrado.

Al Dr. Luis Montero por mostrarme su apoyo incondicional. Su amor y entrega por nuestro trabajo es un ejemplo a seguir. Hoy, más que mi profesor tenemos la fortuna de llamarlo amigo de la familia.

Al Dr. Alberto Alfaro, porque su pasión por la inmunología y sus ganas siempre de dar lo mejor de sí, me alientan a crecer como profesional todos los días.

A mis profesores de rotaciones, quienes de forma desinteresada me enseñaron.

Y a mis amigas y compañeras de residencia, Yaz y Adri. Las mujeres más fuertes y admirables que conozco. Fue una bendición atravesar este camino con ustedes; estoy orgullosa de lo que son y no dudo de la calidad de especialistas que serán.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna”

Dr. Carlos Araya Fonseca

Director Coordinador del Programa de Posgrados

Dr. Julián Peña Varela

Coordinador de la Especialidad de Medicina Interna

Dr. Albero Alfaro Murillo

Tutor de tesis

Dr. José Carlos Valle Sagastume

Lector de tesis

Dra. María Alexandra Vega Monge

Sustentante

San José, 26 de abril de 2024

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

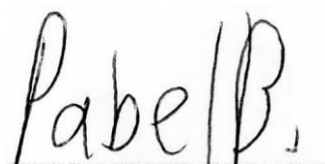
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado “Protocolo institucional de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) para el abordaje y manejo de inmunodeficiencias humorales secundarias”, elaborado por la estudiante María Alexandra Vega Monge, para optar por el título y grado de Especialista en Medicina Interna.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras
Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718
Carnet Colypro: 67873
Teléfono: 8707-9270
Email: pabelb@gmail.com

TABLA DE CONTENIDOS

Contenido	
Introducción _____	1
Objetivos del trabajo _____	3
Marco teórico _____	4
Capítulo 1. Fisiología inmune _____	4
Anticuerpos y antígenos _____	4
Funciones de los anticuerpos _____	15
Capítulo 2 Inmunodeficiencias humorales secundarias _____	26
Hipogammaglobulinemia asociada a medicamentos _____	29
Hipogammaglobulinemia post trasplante _____	45
Hipogammaglobulinemia asociada a pérdida de proteínas _____	46
Capítulo 3 Inmunoglobulina como terapia médica _____	49
Composición y farmacocinética _____	50
Mecanismos de acción y usos _____	52
Dosis _____	57
Efectos secundarios _____	57
Capítulo IV _____	65
Estado de la cuestión: Recomendaciones internacionales respecto al tamizaje de inmunoglobulinas y uso de gammaglobulina intravenosa _____	65
Tamizaje _____	65
Manejo _____	69
Conclusiones _____	77
Bibliografía _____	78

RESUMEN

Los anticuerpos son proteínas circulantes que se producen como resultado de la exposición a antígenos y se consideran los principales mediadores de la inmunidad humoral. La IgG es el isotipo predominante encontrado en la circulación sanguínea y este a su vez se subdivide en 4 subclases que difieren en su estructura y función antigénica. La inmunidad humoral tiene como principales funciones la neutralización de microorganismos y toxinas bacterianas, la opsonización y fagocitosis mediada por los anticuerpos, la citotoxicidad mediada por anticuerpos y el aclaramiento de helmintos. Los rangos que se consideran como fisiológicos de inmunoglobulinas séricas varían según la edad, el sexo, el grupo étnico y el método aplicado para su medición. La hipogammaglobulinemia secundaria se define por una IgG < 700mg/dl en población adulta, debido a causas adquiridas que fisiopatológicamente se pueden dividir en deficiencia en la producción versus aumento en las pérdidas. La inmunodeficiencia humoral de causa medicamentosa ha sido punto de interés de estudio en los últimos años ante el aumento del uso de fármacos inmunosupresores biológicos y no biológicos en diversas ramas de la medicina. La hipogammaglobulinemia secundaria no necesariamente traduce en infección; se necesita de una combinación de factores inmunológicos, farmacológicos, condición patológica del paciente de fondo y factores demográficos que favorezcan a este paso. La inmunoglobulina intravenosa data de más 100 años y su utilidad como inmunomodulador, reconstituyente inmune y como agente de sustitución ha permitido su amplio uso en las diferentes áreas de la medicina. A pesar de que se podría considerar que todos los pacientes con hipogammaglobulinemia son candidatos potenciales para la terapia de sustitución, no todos la requieren. Identificar factores de riesgo asociados, infecciones recurrentes y respuestas vacunales contra antígenos polisacáridos facilita definir qué pacientes son candidatos a la terapia de sustitución para evitar agregar comorbilidades en el historial clínico del paciente.

ABSTRACT

The antibodies are circulating proteins that are produced as a result of exposure to antigens and are considered the main mediators of humoral immunity. IgG is the predominant isotype found in the blood circulation. and this in turn is subdivided into 4 subclasses that differ in their structure and antigenic function. Humoral immunity has the following main functions: neutralization of microorganisms and bacterial toxins, antibody-mediated opsonization and phagocytosis, antibody-mediated cytotoxicity, and helminth clearance. The ranges that are considered to be physiological vary according to age, sex, ethnicity and the method applied for their measurement. The secondary hypogammaglobulinemia is defined by an IgG < 700mg/dl in the adult due to acquired causes that pathophysiologically can be divided into a deficiency in production versus increased losses. The humoral immunodeficiency due to drug-related causes has been a point of interest for study in recent years in view of the increased use of immunosuppressive biological and non-biological drugs in various branches of medicine. Secondary hypogammaglobulinemia does not necessarily result in infection; a combination of immunological, pharmacological factors, demographic factors and comorbidities are involved in this predisposition. Intravenous immunoglobulin dates back more than 100 years and its usefulness as an immunomodulator, immune reconstituent and as a replacement agent has allowed its wide use in different areas of medicine. Although all patients with hypogammaglobulinemia could be considered potential candidates for substitution therapy, not all require it. Identifying associated risk factors, recurrent infections and vaccinal responses against polysaccharide antigens makes it easier to define which patients are candidates for substitution therapy to avoid adding comorbidities in the patient's clinical history.

LISTA DE FIGURAS

<i>Ilustración 1. Estructura básica de los anticuerpos. Imagen adaptada de Abbas et al., 2020.</i>	6
<i>Ilustración 2. Representación Esquemática de la región hipervariable de la cadena ligera de la IgG (Wang, 2022).</i>	7
<i>Ilustración 3 Unión de la IgG al receptor Fc neonatal (Stöppler et al., 2018)</i>	14
<i>Ilustración 4. Estructura del FcγRII Adaptado de (Annania et al., 2019).</i>	19
<i>Ilustración 5 Mecanismos de inhibición de señalización del FcγRIIB Ejemplifica la copresentación del receptor Inhibidor CD32B con el BCR en la célula B (izquierda) y con otros receptores activadores en las células mieloides (derecha) y como la fosfatasa SHIP 1 genera desactivación de los ITAM de los receptores activadores (Annania et al., 2018).</i>	21
<i>Ilustración 6 Funciones del FcγIIB (Ganesan et al., 2012)</i>	24
<i>Ilustración 7 Esquema gráfico del funcionamiento de la nefelometría Tomado de: //es.goldsite.com.cn/Nephstar-Plus-pd45130043.html</i>	27
<i>Ilustración 8 Niveles de inmunoglobulinas acorde a la edad (Tomado de Rich R et al., 2019)</i>	28
<i>Ilustración 9 Causas comunes de hipogammaglobulinemia secundaria (Patel et al., 2019)</i>	29
<i>Ilustración 10 Mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales anti CD 20 (Christou et al., 2017)</i>	32
<i>Ilustración 11 Mecanismo de acción de la inmunoglobulina IV como inmunomodulador Tomado de Ballow, 2011.</i>	54

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1 Características generales de los tipos e isotipos de Inmunoglobulinas. Adaptada de Schroeder y Cavacini, 2010.</i>	12
<i>Tabla 2 Tipos de Receptores Fcγ (Abbas et al., 2020)</i>	16
<i>Tabla 3 Medicamentos inmunosupresores que causan hipogammaglobulinemia Adaptado de Kaplan, 2018.</i>	31
<i>Tabla 4 Análisis descriptivo de estudios de cohorte describiendo la prevalencia de hipogammaglobulinemia y la incidencia de infección en pacientes tratados con Rituximab por Linfoma (Adaptado de Sacco y Abraham, 2018)</i>	34
<i>Tabla 5 Análisis de cohorte descriptivas de la prevalencia de hipogammaglobulinemia e incidencia de infección en pacientes con enfermedades autoinmunes y uso de Rituximab como terapia (adaptado de Sacco y Abraham, 2018)</i>	35
<i>Tabla 6 Factores de riesgo asociados a infección post infusión de Rituximab (Adaptado de Christou et al, 2018).</i>	38
<i>Tabla 7 Características importantes de la inmunoglobulina según compañía farmacéutica (Adaptado de Caress et al., 2016).</i>	52
<i>Tabla 8 Indicaciones aprobadas por la FDA para el uso de inmunoglobulina (Adaptado de Looney et al., 2006)</i>	56
<i>Tabla 9 Indicaciones off label de la inmunoglobulina (Adaptado de Looney et al., 2006)</i>	56
<i>Tabla 10 Componentes del Octagam Tomado de: https://octagamusa.com/octagam5/</i>	63
<i>Tabla 11 Resumen de las guías respecto al tamizaje y monitoreo de los niveles de inmunoglobulinas (Tomado de Otani et al.), 2022.</i>	66
<i>Tabla 12 Resumen de guías respecto a la terapia sustitutiva con inmunoglobulina</i>	70

ABREVIATURAS

AINES: anti inflamatorios no esteroideos

ANCA: anticuerpos anti citoplasma de los neutrófilos

BCR: receptor de la célula B

CAR-T: Chimeric Antigen Receptor T-cell

CD: célula dendrítica

CDR: regiones determinantes complementarias

Hospital San Juan de Dios: HSJD

IG: inmunoglobulina

Fab: fragment antigen binding

Fc: fragment crystallizable

FcRn: receptores de fragmento cristalizable neonatales

FDA: Food and Drug Administration

IL 6: interleucina 6

IL 4: interleucina 4

ITAM: control de los motivos activadores de la tirosina

ITIM: control de los motivos inhibidores de la tirosina

IVIG: inmunoglobulina intravenosa

LCR: líquido cefalorraquídeo

LES: lupus eritematoso sistémico

mAB: anticuerpos monoclonales

MM: mofetilo de micofenolato

NET: trampas extracelulares de los neutrófilos

PIDOT: Primary Immunodeficiency Orientation Tube

RID: inmunodifusión radial

RTX: rituximab

TNF: factor de necrosis tumoral

Introducción

Las inmunoglobulinas son proteínas naturales secretadas por las células plasmáticas, encargadas de regular el sistema inmune por medio de la detección y neutralización de antígenos, particularmente agentes infecciosos como virus y bacterias. Su deficiencia resulta en una severa limitación del organismo para controlar estos procesos infecciosos y por lo tanto resultar inclusive fatal (Otani et al., 2022).

Las inmunodeficiencias humorales secundarias representan un grupo grande y en expansión de pacientes que desarrollan hipogammaglobulinemia como resultado de causas adquiridas que impliquen una disminución en la producción o un incremento en la pérdida de anticuerpos. El uso amplio de los fármacos inmunosupresores, especialmente el creciente uso de la terapia anti CD20 ha postulado a esta etiología como una de las principales contribuyentes al desarrollo de hipogammaglobulinemia (Jolles et al., 2016).

La aplicación clínica de la inmunoglobulina como agente terapéutico data de más de 100 años, a partir del estudio realizado por el alemán Emil Behring en 1890 (Eibil, 2008). Se ha establecido su rol como agente inmunomodulador, reconstitución inmune y como fármaco de sustitución. Esta se obtiene del plasma de miles de donadores purificado para preparar un producto derivado sanguíneo apto para infusión a otras personas (Guo et al., 2016).

La estandarización de recomendaciones de tratamiento es especialmente importante para hematólogos, oncólogos, neurólogos, reumatólogos y en general, médicos no inmunólogos que tratan pacientes con potencial riesgo de hipogammaglobulinemia secundaria y que no se encuentran familiarizados con el uso de inmunoglobulina (Jolles et al., 2021).

Con este trabajo se pretende crear un protocolo que facilite a los médicos a identificar aquellos pacientes con potencial riesgo de hipogammaglobulinemia secundaria y, por medio de un tamizaje, identificar aquellos con alto riesgo de procesos infecciosos. De esta manera, se busca que los pacientes que cumplan con este perfil de riesgo puedan recibir terapia sustitutiva con inmunoglobulina y

facilitar su competencia inmunológica para afrontar complicaciones infecciones que agreguen comorbilidad a sus patologías de fondo.

Si bien es cierto las causas de hipogammaglobulinemia secundaria son amplias, este protocolo hace especial énfasis a las causas de tipo medicamentoso. Se comenta de una forma menos extensa respecto a la población sometida a trasplante de órgano sólido o trasplante alogénico de células madre, dado que usualmente son pacientes que cuentan con un equipo interdisciplinario que es hospital dependiente. Se incluye la recomendación de esta población dado que es una medida ya estandarizada respaldada por la evidencia que se aplica en la actualidad por parte del servicio de inmunología en pacientes con estos antecedentes.

Objetivos del trabajo

Objetivo general

Diseñar un protocolo institucional de tamizaje y terapia sustitutiva con inmunoglobulina en pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria.

Objetivos secundarios

- Explicar el papel del sistema adaptativo humoral en la defensa inmunológica y su trascendencia en la homeostasis corporal.
- Establecer las causas de hipogammaglobulinemia secundaria según la literatura internacional y su rol como factor de vulnerabilidad contra infecciones.
- Caracterizar las funciones en la inmunoglobulina como terapia médica.
- Recomendar los escenarios en los que exista beneficio del uso inmunoglobulina por terapia sustitutiva.

Marco teórico

Capítulo 1. Fisiología inmune

Anticuerpos y antígenos

La historia del reconocimiento de los anticuerpos inició en el siglo XIII, cuando se descubrió que el fluido obtenido de una pústula pequeña de viruela, al inyectarse en un receptor, le proveía de inmunidad. El descubrimiento como tal es atribuido a Von Behring y Kitasato, cuando publicaron el hallazgo de que al inyectar suero de animales que estuviesen vacunados con difteria a animales enfermos con difteria, cambiaba el curso de la enfermedad, bajo pretexto de que existe un contenido sanguíneo que podía neutralizar la toxina de la difteria (Schroender y Cavacini 2010); a estas les llamó de forma inicial Antitoxinas. Más adelante, en el siglo XX, Paul Ehrlich y Emil Fisher contribuyendo en la definición de la estructura de los anticuerpos. En el 1972, Gerald Edelman y Rodney Porter ganaron el Premio Nobel por sus contribuciones en la estructura química de los anticuerpos (Iwasa y Marshall, 2020) (Kaunitz, 2018).

Los anticuerpos son proteínas circulantes que se producen en respuesta a la exposición a sustancias extrañas conocidas como antígenos y son los principales mediadores de la inmunidad humoral. Estos, junto con la respuesta dada a partir de las células T, son las 2 formas en las que el sistema adaptativo desarrolla una respuesta antigénica. Otro nombre de los anticuerpos es inmunoglobulina, haciendo referencia a la porción inmunogénica de las globulinas en suero. Ambos nombres se utilizan de forma intercambiable (Abbas et al., 2022).

Los anticuerpos son sintetizados únicamente por el linaje de las células B y existen de 2 maneras distintas de presentación: anticuerpos unidos a la superficie de las células B, que sirven como receptores antigénicos o como anticuerpos ya secretados que protegen contra microorganismos por lo que su función es tanto de reconocimiento como efectora en el área de defensa inmunológica. Cabe destacar que, para su funcionalidad, se requiere de la interacción de los

anticuerpos con otros componentes del sistema inmune como las proteínas del complemento y fagocitos. Un adulto sano de 70kg produce de 2 a 3g de anticuerpos al día (Abbas et al., 2022).

Estructura del anticuerpo

Para la separación y la caracterización de las proteínas plasmáticas se utiliza una técnica llamada electroforesis, basada en la diferencia de cargas eléctricas. Los anticuerpos se identifican a partir de la movilización eléctrica de uno de sus principales componentes, la gamma globulina. Todas las inmunoglobulinas comparten una estructura básica, pero se diferencia en la variabilidad de la región que reconoce los antígenos (Punt et al., 2018).

Los anticuerpos presentan una estructura central simétrica conformada por 2 cadenas ligeras y 2 cadenas pesadas. Las cadenas pesadas y ligeras están unidas por medio de enlaces covalentes de puentes de disulfuro. Cada cadena tiene una serie de unidades repetidas conformadas a partir de 110 aminoácidos que se engloban de forma solitaria conformando el dominio de la inmunoglobulina (Ig). Tanto las cadenas ligeras como las pesadas se componen de una región terminal variable (V) que participan en el reconocimiento del antígeno y una región constante (C) que media algunas funciones efectoras del anticuerpo. La región variable de la cadena pesada y ligera forman el sitio de unión al antígeno y al ser dos pares de cadenas, existen 2 sitios de unión con los antígenos. Ese sitio de unión antigénica se conoce como la región Fab (fragment antigen binding). El punto terminal de la porción constante se conoce como la región Fc (fragment crystallizable). Estos sitios se conocen con este nombre ya que, en estudios iniciales de IgG, se utilizaron enzimas que fragmentaban las moléculas que lo componían. La papaína digiere la IgG en 2 fragmentos Fab y un solo fragmento Fc. La pepsina divide la IgG en un fragmento Fc y una región única dimérica llamada $F(ab)_2$ que sirve como sitio de anclaje antigénico (Schroender y Cavacini 2010).

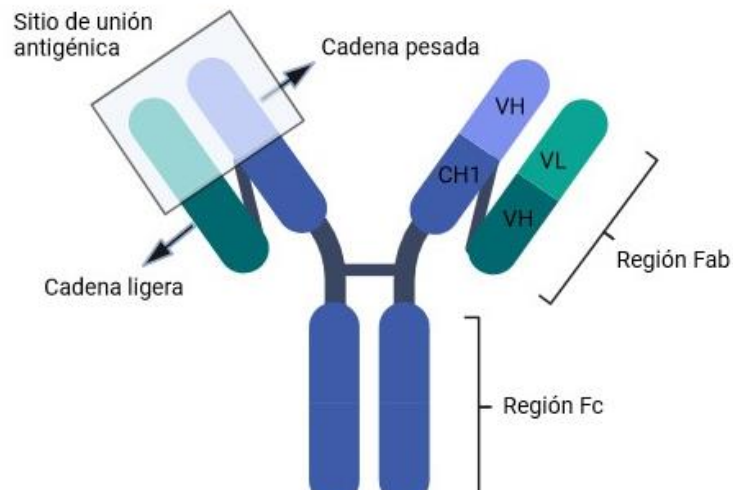


ILUSTRACIÓN 1. ESTRUCTURA BÁSICA DE LOS ANTICUERPOS. **IMAGEN ADAPTADA DE ABBAS ET AL, 2020.**

Existen diferentes tipos de anticuerpos conocidos como clases o isotipos que se diferencian al tener cadenas pesadas con estructuras y ubicación de los puentes de disulfuro distintas.

Características estructurales de la región variable de los anticuerpos

Las diferencias en las secuencias y la variabilidad de los anticuerpos se encuentran confinadas a 3 tramos cortos de la porción variable de las cadenas pesadas y 3 tramos cortos de la porción variable de las cadenas ligeras. Estos segmentos se conocen como la región hipervariable. Cada región hipervariable está formada por 10 aminoácidos y mantiene su estructura gracias al dominio IgG. Dado que estos segmentos se convierten en complemento a la estructura tridimensional de unión antigénica esta también se puede llamar Regiones Determinantes Complementarias (CDR) y existen 3 diferentes tipos: CDR1, CDR2 y CDR3. Las diferencias en las secuencias de estas regiones contribuyen a la presencia de distintas superficies de unión y por lo tanto en la especificidad de cada anticuerpo. De los 3, la forma más variable es CDR3 (Abbas et al., 2020).

En una molécula de anticuerpo las regiones hipervariables de la cadena pesada y de la cadena ligera se juntan para conformar la superficie de unión con el antígeno. Sin embargo, en el proceso de unión algunos CDR pueden estar fuera

del sitio de contacto con el antígeno, siendo la unión específica a solo algunos de los CDR de la cadena pesada o ligera (Abbas et al., 2020).

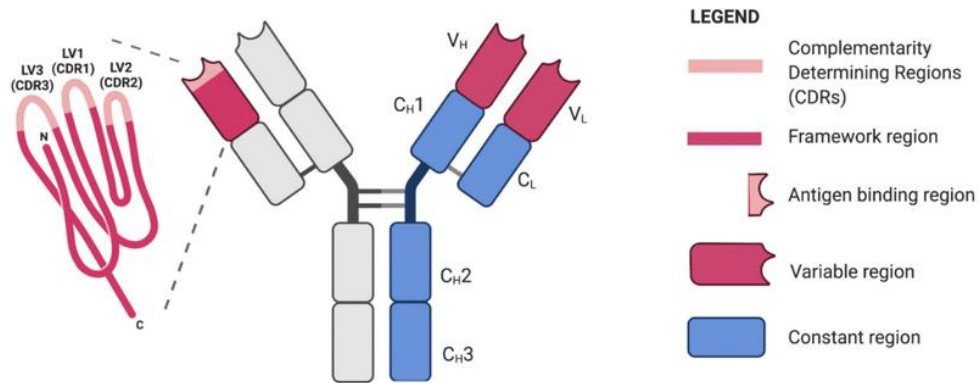


ILUSTRACIÓN 2. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA REGIÓN HIPERVARIABLE DE LA CADENA LIGERA DE LA *IGG* (WANG, 2022).

Características estructurales de la región constante del anticuerpo

Los anticuerpos se dividen en diferentes clases y subclases determinados a partir de la diferencia de las estructuras de la región constante de la cadena pesada. Los isotipos conocidos son: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. En los humanos la IgA e IgG se pueden dividir en subtipos IgA1 e IgA2 y IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. El nombre de la región constante de las cadenas pesadas se designa en griego dependiendo del isotipo de inmunoglobulina a la que pertenezcan. De tal forma que IgA1 contiene a cadenas pesadas α_1 ; IgA2, α_2 ; IgD, δ ; IgE, ϵ ; IgG1, γ_1 ; IgG2, γ_2 ; IgG3, γ_3 ; IgG4, γ_4 ; e IgM, μ (Abbas et al, 2020).

Según la totalidad de dominios; IgM e IgE tiene 4 y las clases IgA, IgG e IgD contienen únicamente 3. Las clases y subclases descritas de inmunoglobulinas tienen diferentes funciones efectoras mediadas por la unión de la región constante de la cadena pesada y los receptores Fc de las diferentes células (Abbas et al, 2020).

Existen 2 clases de cadenas ligeras constantes llamadas κ y λ . Cada anticuerpo tiene 2 cadenas ligeras idénticas κ o 2 cadenas ligeras idénticas λ . En los humanos, 60% de los anticuerpos tiene cadenas κ y 40% tienen cadenas λ . Los cambios patológicos en esta relación se pueden observar en pacientes con neoplasias de las células plasmáticas (Punt et al., 2018).

La estructura de la porción constante de la cadena pesada varía según la presentación del anticuerpo, ya sea en su forma soluble o transmembrana.

Clases y subclases de anticuerpos y su función inmunológica

IgG

Es el isotipo predominante encontrado en circulación sanguínea por lo que tiene un rol central en la inmunidad sistémica, siendo el primer anticuerpo efector que responde a un proceso inflamatorio. Existen 4 subclases que difieren en su estructura y funciones antigénicas; esto resulta en funciones efectoras amplias a partir de su unión a receptores gamma y C1q. Las diferencias en el dominio CH define la flexibilidad del anticuerpo y su afinidad funcional. De forma bastante general se puede decir que IgG1 e IgG3 tiene un rol predominante inflamatorio, mientras que IgG2 y IgG4 están asociadas principalmente con respuestas anti inflamatorias y de tolerancia. Las 4 se presentan de forma monomérica y todas se unen a los receptores Fc neonatales que se expresan en epitelios y facilitan el transporte a través de mucosas y placenta. Se nombran en sentido descendiente según su concentración sanguínea; siendo la IgG1 la subclase más prevalente 60-70% IgG, seguido de IgG2 20-30%, IgG3 5-8% y las menos frecuente IgG4 con un 5%. No queda aún claro si los valores de cohorte deben de variar entre las distintas poblaciones (Napodano et al., 2020) (James, 2022).

IgG1

Es un mediador fuerte tanto para las funciones del complemento como las mediadas por los receptores gamma. Su vida media es de 22 días debido al

reciclaje realizado a través del receptor neonatal. Gracias a dicho receptor tiene la capacidad de atravesar la placenta. Se asocia con patologías como gammapatía monoclonal de significancia incierta y mieloma múltiple (Napodano et al., 2020) (James, 2022).

IgG2

Es un mediador débil de los FcγR y del complemento y se encuentra envuelto en la respuesta a los antígenos de tipo polisacárido por medio a su unión a los FcγRIIa de los granulocitos, que promueve la fagocitosis de microorganismos encapsulados. Su vida media circulante también es de 22 días (Napodano et al., 2020) (James, 2022).

IgG3

Tiene un efecto pro inflamatorio potente y su vida media corta puede que limite la capacidad de generar una excesiva inflamación. En términos generales, el desarrollo de las infecciones virales se caracteriza por un incremento de IgG3 seguido de IgG1. Tiene la mayor afinidad por C1q y además posee la región hinge más extensa, lo que lo provee de alta afinidad. Un incremento sérico de esta subclase se asocia a actividad de esclerosis múltiple (Napodano et al., 2020) (James, 2022).

IgG4

Usualmente se considera benigna y no inflamatoria y se produce como resultado de una exposición crónica a un antígeno. Tiene baja afinidad para C1q y los receptores gamma (James, 2022).

IgM

Es la primera inmunoglobulina expresada durante la maduración de las células B. Se produce de forma temprana posterior al encuentro antigénico por parte de las células plasmáticas extrafoliculares de vida corta pero también se puede generar a partir de células plasmáticas de larga vida. La IgM natural se puede

producir de forma espontánea por diferentes subtipos de células B en ausencia de estimulación antigénica o ayuda de las células T. La IgM natural se encuentra codificada desde la línea germinal y tiene capacidad polireactiva y reconoce una amplia gama de antígenos, incluyendo moléculas propias. Las células B naive expresan una forma monomérica en su superficie asociado a cadenas polipépticas (CD79a y CD79b) que participan en su señalización. Ya en el proceso de maduración se presenta una forma multimérica en donde las subunidades que la conforman se unen a partir de puente de disulfuro en la región C_H4. Este pentámero también tiene una cadena J que se une a 2 monómeros por medio de puentes de disulfuro. Esa cadena J le provee su capacidad de secreción en las superficies mucosas. Generalmente la IgM monomérica tiene baja afinidad por su inmadurez, sin embargo, se puede lograr alta avidéz en su forma polimérica por medio de interacciones multiméricas entre el anticuerpo secretado y los antígenos. Esta alta avidéz para unirse a antígenos busca compensar su baja afinidad en comparación con otros isotipos. La unión con el antígeno confiere un cambio conformacional que permite la exposición del sitio C1q que promueve de forma bastante efectiva la activación de complemento. Su estructura, además, permite la aglutinación del microbiota intestinal, lo que promueve el aclaramiento y limita la penetración antigénica en el epitelio. Dicho esto, se puede definir que su papel protagónico en la respuesta inmune primaria hace que se utilice como marcador frecuente de exposición aguda a un inmunógeno (James, 2022) (Schroeder y Cavacini, 2010).

IgA

Existen 2 isotipos a partir de su variación en la región “hinge” que permite diferentes patrones de distribución. En el organismo IgA1 se encuentra en niveles séricos mayores, mientras que IgA2 se encuentra en radio mayor a nivel colónico. La IgA1 tiene una región hinge más larga que incrementa su sensibilidad a las proteasas bacterianas. La IgA constituye el 50% del contenido proteico del calostro. Es la inmunoglobulina que se produce en mayor cantidad de forma diaria, principalmente intestinal, mientras que el isotipo sérico es

mayoritariamente monomérico, su forma mucosa es dimérica y requiere transporte en el lumen al igual que la IgM por una cadena J. La IgA mantiene la homeostasis intestinal al unirse y cubrir el microbiota intestinal, restringiéndola a la luz intestinal. Además, esta IgA secretora actúa como un potenciador de la respuesta inmunológica al capturar el antígeno para las células dendríticas. Tanto su forma monomérica como dimérica se unen a FcαRI, el cual se expresa de forma constitutiva en las células mieloides y media fagocitosis y la citotoxicidad mediada por anticuerpos. La unión de los inmunocomplejos de tipo IgA2 con su receptor resulta en una señalización a los receptores gamma, estimulando una respuesta pro inflamatoria que deriva en la producción de citoquinas y la formación de trampas extracelulares (NET) por los neutrófilos. De forma contrastante, la unión de su forma monomérica genera una señalización inhibitoria en otros receptores y actúa como un control negativo de la inflamación (James, 2022) (Schroeder y Cavacini, 2010).

IgE

A pesar de que es la inmunoglobulina que se presenta en menor concentración y tiene la vida media más corta, tiene una importancia significativa. Se asocia a hipersensibilidad y es el principal actor en reacciones alérgicas, además de la respuesta desarrollada por infecciones parasitarias tipo helmintos. Se produce de forma primaria en el tejido mucoso donde es secuestrada por las células que tienen los receptores Fcε. Se une con gran afinidad a los receptores FcεRI, expresados en los mastocitos y los basófilos, lo que expande su vida media a varias semanas. Tiene mucha menor afinidad por los receptores FcεRII que se expresan igualmente en mastocitos y basófilos y además células B, NK y plaquetas (James, 2022) (Schroeder y Cavacini, 2010).

IgD

Es la segunda menos abundante después de la IgE y tiene una vida media relativamente corta. Su función es poco clara, sin embargo, se ha establecido su rol en la inmunidad de las mucosas. Las células plasmáticas productoras de esta

inmunoglobulina derivan del tejido linfoide asociado a nasofaringe y tiene una distribución restringida en el tracto aerodigestivo (nasofaringe). Se une a las células del sistema innato vía galectina 9 y CD44. Su unión con el receptor estimula la liberación de IL4, lo que promueve las células T foliculares, llevando a la producción de IgG e IgE (James, 2022) (Schroeder y Cavacini, 2010).

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS TIPOS E ISOTIPOS DE INMUNOGLOBULINAS. **ADAPTADA DE SCHROEDER Y CAVACINI, 2010.**

Ig	% sérico	Fijación de complemento	Opsonización	Cruza Placenta	Receptor Fc
IgG	75%	+	+++	+	FcR γ
IgG 1	67% (del total)	Sí	Sí	+	I,II,III
IgG 2	22% (del total)	Sí	Sí	+	II
IgG 3	7% (del total)	Sí	Sí	+	I,II,III
IgG 4	4% (del total)	No	No	+	I,II
IgM	10%	+++	+	-	
IgA	15%	-	-	-	FcR α
IgA 1		-	-	-	
IgA 2		-	-	-	
IgD	<0.5	-	-	-	FcR δ
IgE	<0.01	-	-	-	FcR ϵ

Producción, ensamblaje y liberación de inmunoglobulinas

Las cadenas pesadas y ligeras que conforman las inmunoglobulinas son sintetizadas por la porción rugosa del retículo endoplasmático. El correcto plegado de las cadenas pesadas y su ensamblaje con las cadenas ligeras se encuentra regulado por unas proteínas intracelulares llamadas chaperonas. Estas proteínas se unen a los polipéptidos de inmunoglobulinas y se aseguran de que sean retenidas o degradadas en caso de que las mismas sean defectuosas. Después de su ensamblaje se liberan de las chaperonas y se trasladan al aparato de Golgi donde los carbohidratos se modifican y posteriormente se envían a la membrana citoplasmática (James, 2022).

Las diferentes expresiones de inmunoglobulinas van de la mano con el ciclo de maduración de la célula B. La célula pre B, la forma más joven con expresión de anticuerpos, sintetiza la forma transmembrana de la cadena μ pesada. Esta cadena se asocia a cadenas ligeras para formar el receptor de la célula pre-B que genera señales que promueven la maduración. Las formas maduras de las células B producen cadenas ligeras κ y λ para formar las inmunoglobulinas unidas a membrana tipo IgM e IgD. Estos receptores de inmunoglobulinas sirven como receptores de superficie que reconocen antígenos e inician la activación de la célula B. Cuando los linfocitos B maduros se activan por antígenos, las células se diferencian en plasmoblastos y luego en células plasmáticas productoras de anticuerpos que posteriormente tendrán un cambio de clase (Abbas et al, 2020).

Los diferentes anticuerpos tienen vidas medias variables. La IgE en su forma soluble tiene la vida media más corta, siendo esta de 2 días. La IgA tiene una vida media de 3 días en circulación; sin embargo, la mayoría es secretada a las mucosas una vez producida. La IgM tiene una vida media de 4 días, mientras la IgG tiene una vida media larga de 21 a 28 días. Esta vida media se debe a su capacidad de unión a los receptores Fc neonatales (FcRn) que se encuentran en las células endoteliales, los macrófagos y otras células, con lo cual se posibilita la sobrevivencia en un ambiente endosomal acidificado y que permite su reciclaje al liberarse hacia la circulación cuando así se requiera. Esto impide su degradación

como otras proteínas por parte de los lisosomas. Las subclases de IgG tienen una vida media variable según su capacidad de unión al FcRn.

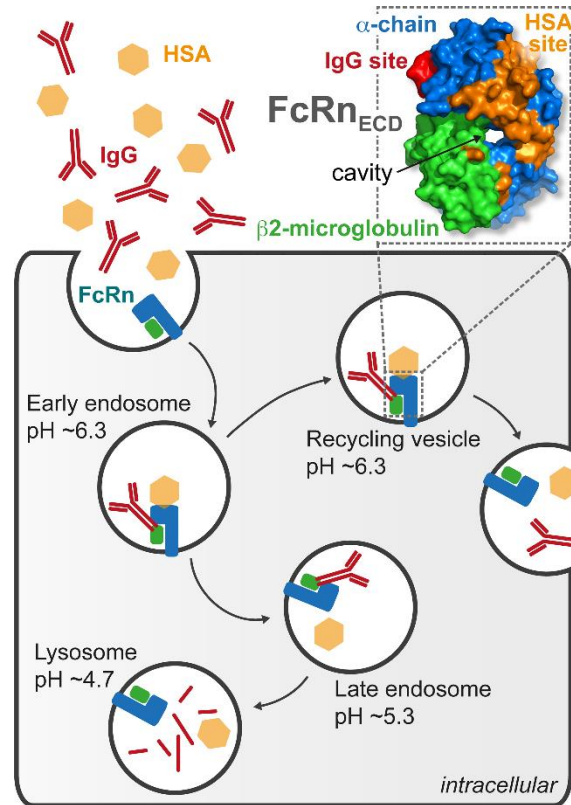


ILUSTRACIÓN 3 UNIÓN DE LA IGG AL RECEPTOR FC NEONATAL (STÖPPLER ET AL, 2018)

La inmunidad humoral tiene entre sus papeles fisiológicos ser unos de los principales actores contra la defensa de contra microorganismos y toxinas extracelulares. El tipo de microorganismos que puede combatir son las bacterias extracelulares, hongos e inclusive virus en su estado como viriones y previo a infectar otra célula. Es importante también recordar su rol patogénico en enfermedad autoinmunes, reacciones transfusionales y rechazo de trasplante (Abbas et al, 2020).

Funciones de los anticuerpos

Neutralización de microorganismos y toxinas bacterianas

Los microorganismos entran a las células hospederas al unir moléculas de su superficie con receptores proteicos y tipo lipídico que se encuentran en la célula huésped. Por ejemplo, el virus de influenza expresa hematoaglutinina que se une a proteínas modificadas con azúcar en las células epiteliales. Los anticuerpos neutralizan al interferir esta unión, adhiriéndose a las moléculas de superficie de los microorganismos. A estos se les conoce como anticuerpos neutralizantes. Algunas acciones patogénicas no están dadas directamente por el microorganismo sino por las toxinas que producen, por lo que de igual forma los anticuerpos tienen la capacidad de adherirse a estas sustancias para evitar su unión a los receptores de superficie celular. Esta neutralización se puede realizar por cualquier isotipo de anticuerpo, pero dicha función en mucosas está mediada principalmente por IgA y en circulación sanguínea por IgG. En esta respuesta inmunológica suena efectiva, los antígenos como mecanismo de supervivencia expresan proteínas modificadas que no se unen a estos anticuerpos circulantes, estableciendo una ventaja reproductiva (Abbas et al, 2020).

Opsonización y fagocitosis mediada por anticuerpos

Los fagocitos necesitan ingerir a los microorganismos para lograr la muerte intracelular y degradación. Este grupo de células expresan en su superficie receptores que se unen directamente a los antígenos sin necesidad de un mediador. La efectividad de este proceso depende de la afinidad con la que se dé la unión. Otra forma de facilitar la fagocitosis es a partir de receptores Fc que se expresan en la superficie de los fagocitos. Estos se unen a la porción Fc de la IgG y forman una recubierta que facilita el reconocimiento por células como los macrófagos y los neutrófilos. Este proceso de recubrimiento que promueve la fagocitosis es lo que se reconoce como opsonización. Las sustancias que promueven la opsonización se conocen como opsoninas (Abbas et al., 2020).

Tipos de receptores Fc

Los leucocitos expresan receptores Fc que se unen a la región constante de las cadenas pesadas de los anticuerpos. De estos receptores los más importantes para la opsonización y fagocitosis son los receptores específicos de las cadenas pesadas de la IgG, llamados Fc γ . La IgG, como descrito de previo tiene un rol importante en la defensa de patógenos, como se demuestra en la alta susceptibilidad a infecciones en pacientes como hipogammaglobulinemia (Abbas et al., 2020).

Los receptores Fc γ se expresan por las células inmunes y son importantes para promover y regular la respuesta inmune e inflamatoria generada a partir de los inmunocomplejos (Smith y Clatworthy, 2010). Se clasifican en 3 grupos a partir de su afinidad con las cadenas pesadas de las diferentes subclases de IgG. Estos receptores contienen una cadena α ligando, que es la que reconoce las cadenas pesadas. Las diferencias en la afinidad por los isotipos de IgG se basan en los cambios de estructura de esta cadena. El sistema inmunológico tiene seis tipos de Fc γ R canónicos, incluyendo los de alta afinidad como el Fc γ RI y los de baja afinidad Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, Fc γ RIIC, Fc γ RIIIB; de los cuales únicamente el Fc γ RIIB posee una función inhibitoria (Amigorena et al., 1989) (Nimmerjahn y Ravetch, 2011) (Pincetic et al., 2014).

TABLA 2 TIPOS DE RECEPTORES Fc γ (**ABBAS ET AL, 2020**)

Tipos de receptores Fc γ	Características generales
Fc γ RI	<ul style="list-style-type: none"> • También llamado CD64 • Se expresa en macrófagos y neutrófilos y se une la IgG1 e IgG3 con alta afinidad • La cadena α se encuentra unida a una cadena γ que tiene una cola citoplasmática que permite la activación de tirosin quinasas
Fc γ RII	<ul style="list-style-type: none"> • También llamado CD32

	<ul style="list-style-type: none"> • Se une a IgG1 e IgG3 con baja afinidad • Existen 3 formas de este receptor llamadas A, B y C • Estas isoformas tienen dominios extracelulares similares, pero difieren en su cola citoplasmática <ul style="list-style-type: none"> ▪ FcγRIIA: se expresa en neutrófilos y células dendríticas ▪ FcγRIIB: es un receptor inhibitorio expresado en las células mieloides y es el único receptor Fc de las células B. Es trascendental en el mecanismo el autocontrol negativo ▪ FcγRIIC: se expresa en neutrófilos y células NK
FcγRIII	<ul style="list-style-type: none"> • También conocido como CD16 • Tiene baja afinidad por el receptor IgG • Se encuentra en 2 isoformas; FcγRIIIA e FcγRIIIB. La segunda isoforma no se encuentra asociada a opsonización

Las partículas opsonizadas se internalizan en vesículas llamadas fagosomas; estos se fusionan con los lisosomas para que su contenido sea destruido.

Receptor FcγRIIB o CD32B

La familia de los receptores FcγRII consiste en una familia de receptores glicoproteicos primarios de la membrana celular, que a su vez se encuentran codificados por el ARN mensajero definido por variantes de genes relacionados, los cuales son FCGR2A, FCGR2B y FCGR2C. Interactúan de forma pobre con la

IgG monomérica pero cuando se encuentra en la superficie, se unen ávidamente a complejos multivalentes de IgG (Anania et al., 2019).

El FcγRIIB se descubrió en los ratones por medio de secuencia proteica y clases de clonación molecular. Es una glicoproteína de 40kDa constituida por dos dominios extracelulares de tipo Ig, una región transmembrana y una cola citoplasmática que contiene un motivo inhibidor basado en tirosina (ITIM). Sus dos isoformas principales son FcγRIIB1 y FcγRIIB2, surgen a partir del empalme del ARN mensajero que resulta en la inclusión y la exclusión de la secuencia del exón C1. La inclusión del exón C1 en FcγRIIB1 hace que tenga una cola citoplasmática más larga que impide su endocitosis posterior a su unión con el inmunocomplejo en las células B, mientras que la exclusión del exón C1 en FcγRIIB2 permite la rápida internalización en las células mieloides (Smith y Clatworthy, 2010). Los FcγRIIB se expresan en las células B principalmente y en otras células del sistema innato como células dendríticas, macrófagos, neutrófilos activados, mastocitos y basófilos. Además, de forma interesante se expresa en células no inmunes como células del músculo liso de la vía aérea y las células sinusoidales hepáticas, sus niveles de expresión se encuentran influenciados por exposición a citoquinas. Las citoquinas como IL-10 y IL-6 incrementan su expresión, mientras que el TNF α , C5a e IFN γ inhibe su expresión (Anania et al., 2019).

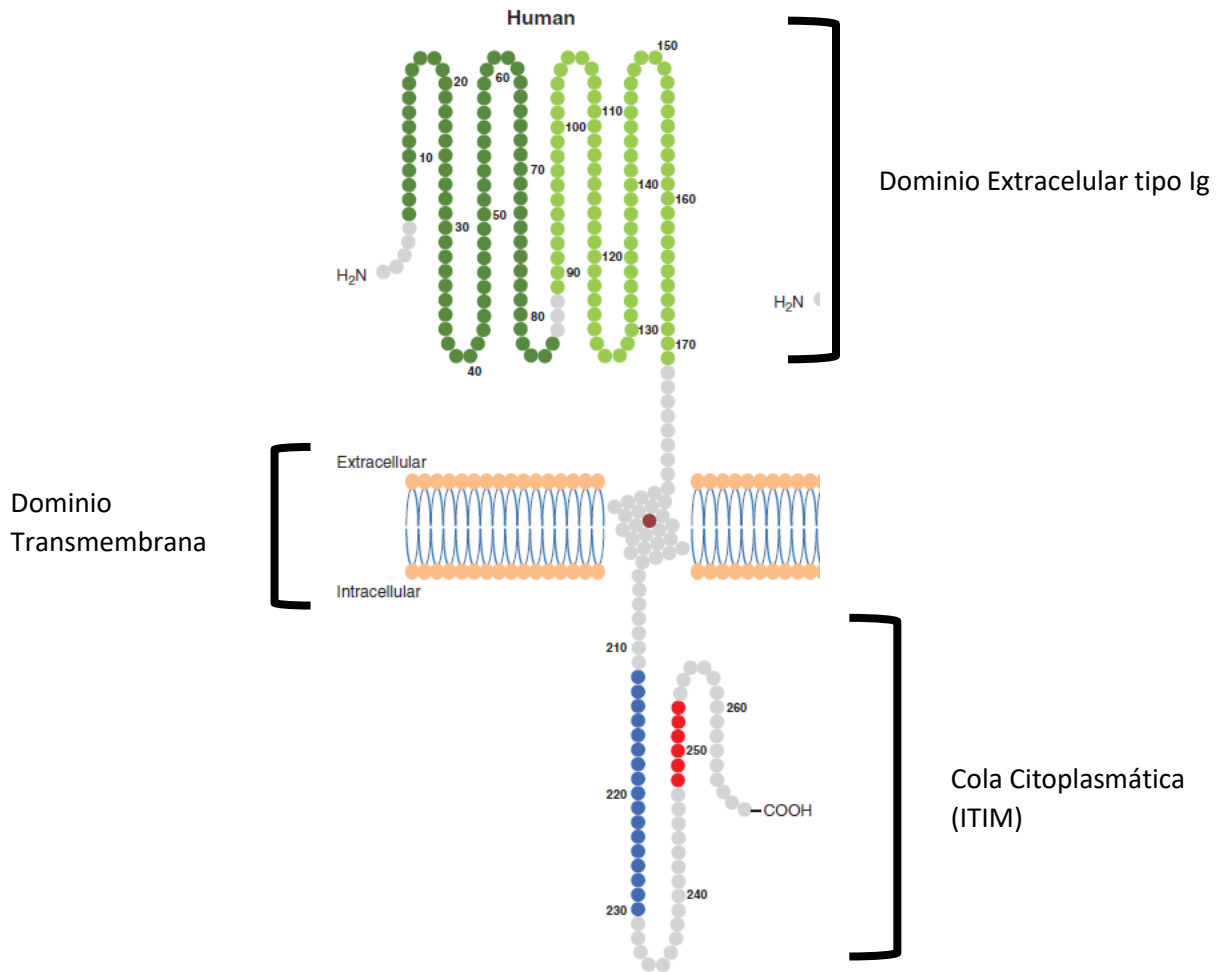


ILUSTRACIÓN 4. ESTRUCTURA DEL FcγRII
ADAPTADO DE (ANNANIA ET AL, 2019).

El CD32B representa el ejemplo prototípico de un receptor inhibitorio, ya que constituye el primer punto de “control inmunológico” y se reduce así la señal de receptores activadores, dado que ambos se coexpresan en la misma célula. Tiene un rol importante en la inmunidad humoral, al regular la activación de las células B, tanto las localizadas en los centros germinales como las células plasmáticas. En la célula B, la colocalización del BCR con el FcγRIIB1 y su unión con los inmunocomplejos simultánea, limita la expansión de dichas células y favorece el mantenimiento de la tolerancia de la célula B a partir de tres mecanismos pivotaes: apoptosis de las células B autorreactivas, exclusión folicular de células B autorreactivas de baja afinidad y al aumentar el límite de

activación del receptor BCR, de tal forma se media la supresión de la presentación antigénica de las células B. (Roghianian et al., 2018).

Por medio de dicha coexpresión y la unión simultánea de los inmunocomplejos circulantes con el FcγRIIB y los otros FcγRs activadores o con el BCR, se ejerce una acción crítica del ITIM sobre el control de los motivos activadores de la tirosina (ITAM) de los receptores activadores. Esto lleva a la fosforilación del dominio citoplasmático ITIM por la familia kinasa Src IYN. El ITIM fosforilado es responsable de la inhibición del influjo de Ca^{+2} que se produce por la estimulación del BCR por medio de la activación de fosfatasas. Las fosfatasas son SHIP 1 y SHIP 2. A través de la actividad 5'fosfatasa inositol, el SHIP 1 convierte el fosfatidil inositol-3,4,5-trifosfato (PIP_3) en fosfatidil inositol-3,4-bifosfato (PIP_2). Esto consecuentemente previene el reclutamiento de proteínas de señalización como la tirosin kinasa de Bruton en la membrana celular, limita el influjo de Ca^{+2} y secundariamente la actividad del BCR. Además, la unión de un inmunocomplejo con el CD32B sin unión al BCR puede inducir la apoptosis de células B maduras independientemente de la señalización de ITIM o SHIP. Esta acción depende de la fosforilación de un residuo de tirosina próxima a la membrana por medio de la kinasa ABL y la activación secundaria agonista del dominio de muerte celular de la familiar del BCL-2. También se expresa en las células pre B, sugiriendo su posible participación en la tolerancia central (Smith y Clatworthy, 2010).

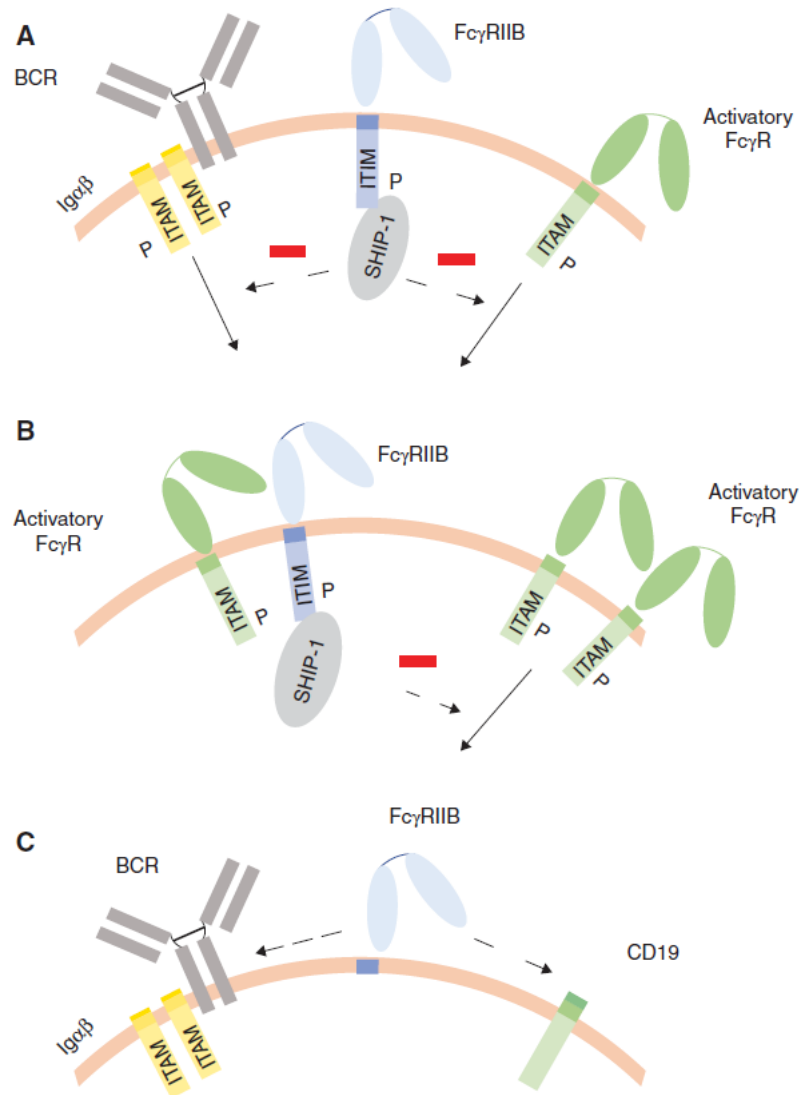


ILUSTRACIÓN 5 MECANISMOS DE INHIBICIÓN DE SEÑALIZACIÓN DEL FcγRIIB EJEMPLIFICA LA COPRESENTACIÓN DEL RECEPTOR INHIBIDOR CD32B CON EL BCR EN LA CÉLULA B (IZQUIERDA) Y CON OTROS RECEPTORES ACTIVADORES EN LAS CÉLULAS MIELOIDES (DERECHA) Y COMO LA FOSFATASA SHIP 1 GENERA DESACTIVACIÓN DE LOS ITAM DE LOS RECEPTORES ACTIVADORES (ANNANIA ET AL, 2018).

El FcγRIIB2 de forma similar puede inhibir la funcionalidad de receptores activadores en las células mieloides y generar otras funciones.

Las células dendríticas (CD) expresan de forma simultánea receptores inhibidores y estimuladores gamma, este balance ayuda a regular su estado de activación. El receptor CD32B con señalización guiada por ITIM contribuye a mantener la propiedad inmadura/tolerogénica de las CD, resultado en la supresión de células T autorreactivas y la generación de anticuerpos. In vitro, se ha observado que, en las células dendríticas carentes de este receptor, en condiciones tolerogénicas, existe un incremento de la liberación de citoquinas inducidas por la IgG como MCP-1, factor de necrosis tumoral α (TNF) e interleucina 6 (IL 6), además de la coexpresión de moléculas estimuladoras en la superficie, resultado en respuesta T alterada y por lo tanto en la hiperproducción de IL 2 e INF- γ (Roghianian et al., 2018).

En los macrófagos, la unión con el CD32B reduce la fagocitosis mediada por los FcγR y la liberación de citoquinas como el TNF, IL-6, IL-1 α y las sustancias químicamente atrayentes de neutrófilos. En los mastocitos y los basófilos inhiben aspectos como la degranulación, la producción de interleucina 4 (IL-4) y la liberación de histamina mediada por el receptor de IgE. (Smith y Clatworthy, 2010).

La expresión de FcγR en las células T ha sido cuestionada en la literatura; sin embargo, en diversos estudios se ha demostrado FCGR2B ARNm se encuentra sobre expresado en las células T de memoria CD8 generadas posterior a la infección con *Listeria Monocytogenes*. Se indica un posible efecto regulatorio del FcγRIIB en las respuestas citotóxicas contra inmunocomplejos, mediadas por los linfocitos CD8 (Roghianian et al, 2018)

Es una acción fundamental del sistema inmunológico que los complejos antígeno - anticuerpo sean eliminados de forma efectiva de la circulación sanguínea. Son muchas las características que confieren la degradación de los inmunocomplejos, entre ellas el tamaño. Los inmunocomplejos grandes son removidos por fagocitosis mediada por células mononucleares, mientras que los pequeños se eliminan a través del sistema reticuloendotelial. El hígado se ha considerado uno

de los principales órganos de aclaramiento inmunológico, gracias a la presencia de receptores gamma IIB. Su expresión en las células endoteliales se ha descrito de forma característica en los sinusoides hepáticos, donde se concentra el 90% y el restante en las células de Kupffer. Su presencia permite limitar la sobrecarga de los inmunocomplejos de tamaño pequeño, además del control de la autoinmunidad mediada por inmunocomplejos y la limitación fisiopatológica de los mismos en procesos infecciosos. Por dichas razones el CD32B se considera un carroñero, el cual se logró mantener en concentraciones bajas los inmunocomplejos circulantes y minimizando su depósito patológico. La alta expresión de los FcγIIB podría representar un problema cuando se utiliza como receptor objetivo en terapias médicas, ya que su alta interacción con anticuerpos monoclonales puede dar paso a toxicidad hepática (Ganesan et al., 2012).

El FcγIIB2 también se expresa en las vellosidades de la placenta, donde podría servir como un transportador adicional de IgG de la madre al feto, además de su función como receptor carroñero de inmunocomplejos en este sitio anatómico. Esto se demostró a partir de un estudio realizado por Ishiwaka y sus colaboradores, donde al realizar un análisis in vitro del tráfico de IgG en las células endoteliales de la vena umbilical, se observó que el FcγIIB2 participaba de forma concomitante con las proteínas Rab en la transcitosis de la IgG.

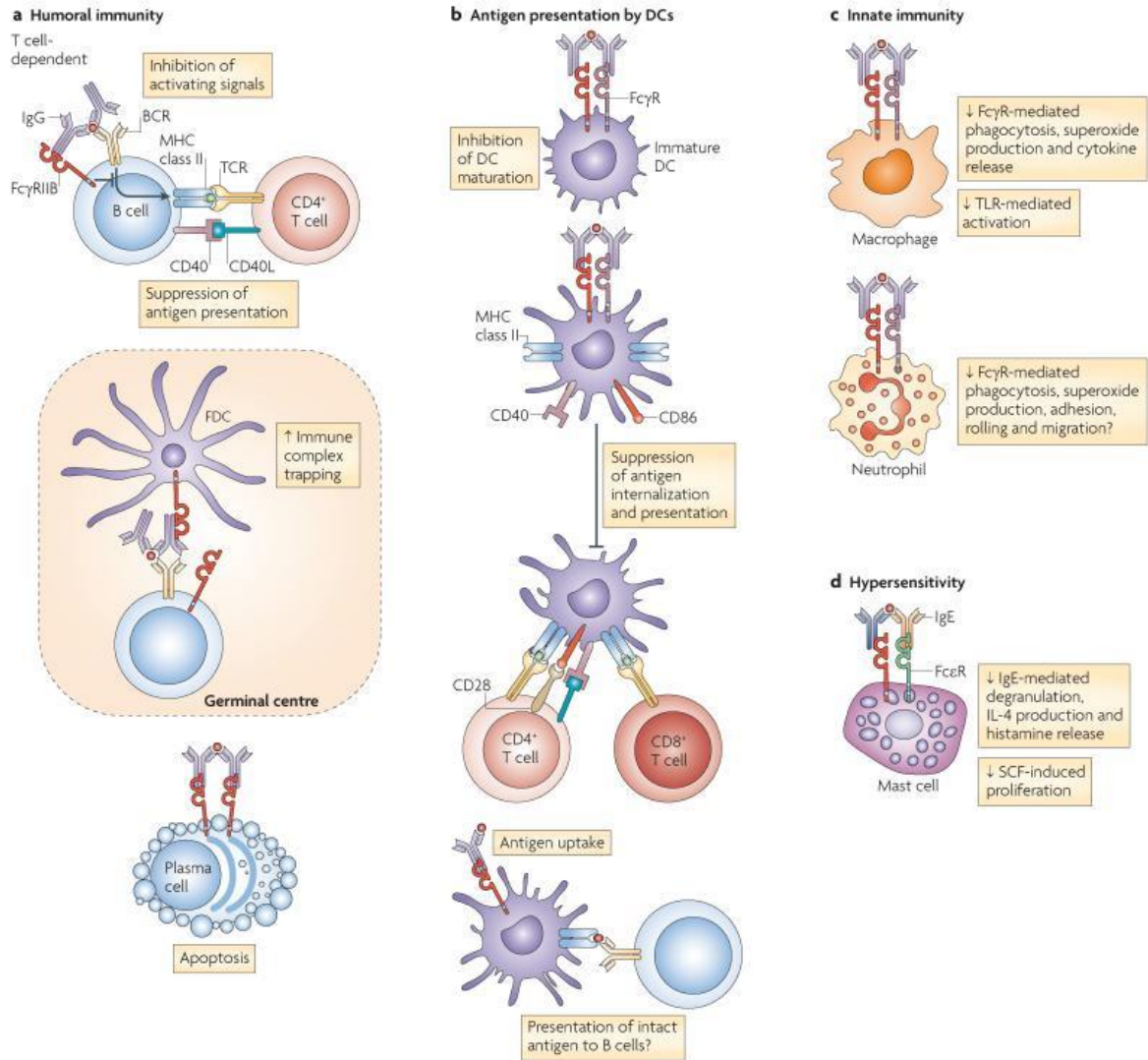


ILUSTRACIÓN 6 FUNCIONES DEL FcIIγB (**GANESAN ET AL, 2012**)

Por la explicación previa se muestra con mucho sentido la afinidad hasta 10 veces menor de este receptor específico con IgG1 e IgG3 en comparación con FcγRIIA, dado que, si esta fuese de afinidad igual o inclusive menor que otros receptores, prevendría de forma negativa la respuesta pro inflamatoria necesaria para resistir una infección.

Citotoxicidad mediada por anticuerpos

Esta fue descrita inicialmente como una función mediada por las células NK; estas células utilizan su receptor FcγIIIA para unirse a los microorganismos recubiertos por anticuerpos; al recibir la señal de activación, sintetizan, secretan

citoquinas y descargan contenido de sus gránulos que eventualmente median la función de muerte celular. Esta misma acción puede ser mediada por macrófagos (Abbas et al, 2020).

Aclaramiento de helmintos mediada por anticuerpos

Los helmintos tienen un tamaño comparativamente mayor a los fagocitos como para ser ingeridos y son bastante resistentes a los productos microbicidas de los neutrófilos y de los macrófagos sin embargo pueden ser eliminados por medio de una proteína catiónica mayor presente en los gránulos de los eosinófilos. La respuesta inmunológica es predominantemente por la activación de la vía Th2. Los anticuerpos que marcan a los helmintos, especialmente los IgG, se pueden unir a los receptores Fc de los eosinófilos y causar desgranulación de los mismo. Los anticuerpos IgE median principalmente la función de los mastocitos y basófilos de desgranulación al reconocer antígenos en la superficie de los helmintos por medio de los receptores Fc de alta afinidad (Abbas et al, 2020).

Capítulo 2 Inmunodeficiencias humorales secundarias

La hipogammaglobulinemia secundaria se caracteriza por una cantidad reducida de inmunoglobulinas debido a causas adquiridas que impliquen una disminución en la producción o un incremento en la pérdida, a diferencia de los errores innatos de la inmunidad, que comprenden más de 400 desórdenes heredados o generados a partir de alteraciones genéticas espontáneas, caracterizados por una limitación intrínseca en la producción o funcionalidad de los anticuerpos. Diferenciar ambos grupos suele ser retador, por lo que se deben tomar en consideración ambos al momento de estudiar la hipogammaglobulinemia (Otani et al., 2022).

La deficiencia secundaria de anticuerpos ocurre en un amplio espectro de enfermedades, de ahí la importancia de su reconocimiento tanto para médicos de atención primaria como en un tercer nivel de atención. Se considera que su presentación es hasta 30 veces superior a las causas primarias y en un porcentaje no despreciable reversibles, si la causa de fondo se trata. Sin embargo, la hipogammaglobulinemia secundaria (SHG) se describe poco en la literatura y su manejo clínico se encuentra extrapolado a partir de la experiencia con los errores innatos de la inmunidad que tienen compromiso de la inmunidad adaptativa humoral. De las causas secundarias, los reportes y experiencia clínica se concentran el déficit de IgG, siendo la inmunoglobulina predominante y no tanto así en las formas aislada de déficit de IgA, IgM o subclases de IgG (Patel et al, 2019).

La cuantificación de las inmunoglobulinas IgG, IgA, IgE y las cadenas ligeras kappa y lambda en los laboratorios clínicos se realizan de forma casi exclusiva con el sistema de nefelometría automatizada e inmunoturbidimetría. Estos métodos dejan atrás las mediciones manuales como la inmunodifusión radial (RID). La nefelometría es un análisis químico basado en el fenómeno de dispersión de la luz al pasar a través de un medio con partículas dispersas, que genera un índice refractario distinto para cada una de ellas. Estas partículas constan de inmunocomplejos suspendidos que se interrogan con una fuente de

luz intensa. Los fotones se reflejan en ángulos de 30 y 90 grados y son cuantificados por un tubo fotomultiplicador. El aumento de la intensidad de la luz en relación con el tiempo es determinado por las concentraciones de antígenos, anticuerpos y a partir de esto se genera una cuantificación. El ensayo de inmunoturbidimetría permite la determinación cuantitativa de proteínas (antígenos específicos) basado en el bloqueo de transmisión de luz a través de la suspensión de inmunocomplejos. Estos forman inmunoagregados insolubles que dispersan la luz y provocan cambios en la turbidez medida de forma proporcional a la concentración del antígeno (Detrick et al. 2006).

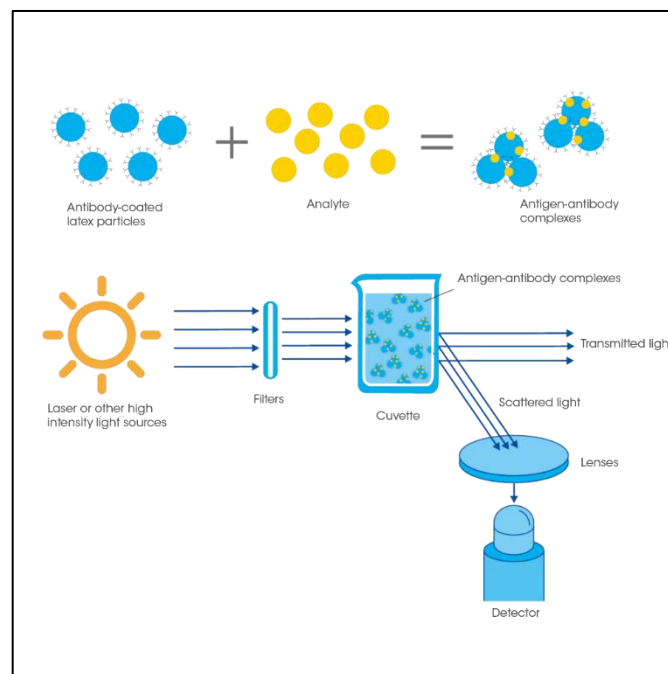


ILUSTRACIÓN 7 ESQUEMA GRÁFICO DEL FUNCIONAMIENTO DE LA NEFELOMETRÍA **TOMADO DE:**
//ES.GOLDSITE.COM.CN/NEPHSTAR-PLUS-
PD45130043.HTML

Los rangos considerados como fisiológicos de inmunoglobulinas séricas varían según la edad, el sexo, el grupo étnico y el método aplicado para su medición (Bayram et al., 2019). En los niños recién nacidos los valores de inmunoglobulinas son casi idénticos a los observados en los adultos como resultado del traspaso transplacentario de la madre. Las concentraciones muy

bajas se observan en niños sanos a los 6 meses de nacimiento. Los niveles de inmunoglobulinas aumentan de forma progresiva hasta las concentraciones de adultos sean alcanzadas durante la adolescencia (Detrick et al. 2006). Los valores fisiológicos de referencia acorde a la edad son los siguientes:

AGE OF HEALTHY DONORS	IGG G/L	IGG ₁ G/L	IGG ₂ G/L	IGG ₃ G/L	IGG ₄ G/L	IGA G/L	IGA ₁ G/L	IGA ₂ G/L	IGM G/L
0 to <5 months	1.0–1.34	0.56–2.15	≤0.82	0.076–8.23	≤0.198	0.07–0.37	0.10–0.34	0.004–0.055	0.26–1.22
5 to <9 months	1.64–5.88	1.02–3.69	≤0.89	0.119–0.740	≤0.208	0.16–0.50	0.14–0.41	0.015–0.062	0.32–1.32
9 to <15 months	2.46–9.04	1.60–5.62	0.24–0.98	0.173–0.637	≤0.220	0.27–0.66	0.20–0.50	0.028–0.070	0.40–1.43
15 to <24 months	3.13–11.70	2.09–7.24	0.35–1.05	0.219–0.550	≤0.230	0.36–0.79	0.24–0.58	0.039–0.077	0.46–1.52
2 to <4 years	2.95–11.56	1.58–7.21	0.39–1.76	0.170–0.847	0.004–0.491	0.27–2.46	0.16–1.62	0.013–0.311	0.37–1.84
4 to <7 years	3.86–14.70	2.09–9.02	0.44–3.16	0.108–0.949	0.008–0.819	0.29–2.56	0.17–1.87	0.011–0.391	0.37–2.24
7 to <10 years	4.62–16.82	2.53–10.19	0.54–4.35	0.085–10.26	0.010–1.087	0.34–2.74	0.21–2.21	0.014–0.480	0.38–2.51
10 to <13 years	5.03–15.80	2.80–10.30	0.66–5.02	0.115–10.53	0.010–1.219	0.42–2.95	0.27–2.50	0.026–0.534	0.41–2.55
13 to <16 years	5.09–15.80	2.89–9.34	0.82–5.16	0.200–10.32	0.007–1.217	0.52–3.19	0.36–2.75	0.047–0.551	0.45–2.44
16 to <18 years	4.87–13.27	2.83–7.72	0.98–4.86	0.313–0.976	0.003–1.110	0.60–3.37	0.44–2.89	0.066–0.543	0.49–2.01
≥18 years	7.67–15.90	3.41–8.94	1.71–6.32	0.184–10.60	0.024–1.210	0.61–3.56	0.50–3.14	0.097–1.560	0.37–2.86

ILUSTRACIÓN 8 NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS ACORDE A LA EDAD (**TOMADO DE RICH R ET AL, 2019**)

A pesar de que no existe un límite universal de IgG para definir hipogammaglobulinemia, el significado clínico se basa en la susceptibilidad a la infección. Los valores propuestos por la Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología para la población adulta son de IgG <700mg/dl, con una subclasificación de leve de 699 a 400mg/dl, moderada 399 a 200mg/dl y severa <199mg/dl. Una definición de hipogammaglobulinemia aceptada de forma global de lo que se considera como SHG clínicamente significativa es difícil de establecer por la falta de consenso con respecto a lo que se considera como infección grave e infección recurrente en la bibliografía. Las últimas guías de la Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología proponen establecer como infección severa como aquella que requiera de hospitalización o antibioticoterapia intravenosa y se guía en los criterios de Jeffrey Modell para definir infecciones recurrentes (4 infecciones de oído por año, 2 o más infecciones de senos paranasales graves, 2 o más neumonías, o 2 más infecciones profundas). Dado que dichas definiciones son variables y sujetas a interpretación propia a partir de todo un contexto clínico, la literatura toma como rangos de referencia los descritos para errores innatos de la inmunidad.

La hipogammaglobulinemia secundaria al momento del abordaje diagnóstico se puede dividir en 2 grandes grupos: deficiencia en la producción o aumento en las pérdidas.

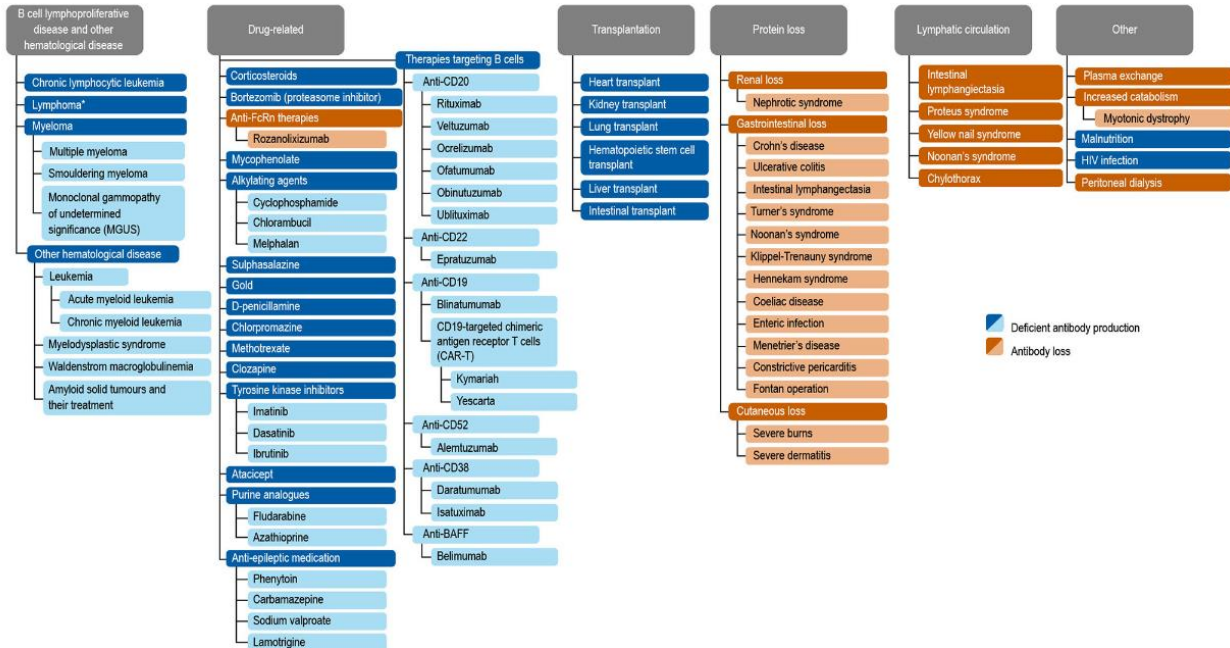


ILUSTRACIÓN 9 CAUSAS COMUNES DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA (*PATEL ET AL, 2019*)

Las guías publicadas y las recomendaciones para su terapéutica varían en su abordaje y manejo; esto es un reflejo de la heterogeneidad de la población y de las patologías responsables.

Hipogammaglobulinemia asociada a medicamentos

Muchos medicamentos que generan inmunosupresión se asocian con hipogammaglobulinemia secundaria, pero esto no precisamente correlaciona con infecciones recurrentes. Entre los grupos más estudiados están agentes biológicos, corticoesteroides, terapia target contra las células B y algunos tipos de quimioterapia. Respecto a medicamentos de uso cotidiano como los anticonvulsivantes y antipsicóticos; la fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, clopromazina y la lamotrigina se asocian con un descenso de los niveles de IgA. Además, existen reportes de caso en los que la lamotrigina y la carbamazepina

producen descenso de niveles de IgG, desarrollando los pacientes una patología similar a la inmunodeficiencia común variable (Kaplan, 2018). Los medicamentos que inducen inmunosupresión se utilizan para el mantenimiento de la remisión clínica, disminuir las reactivaciones y como agentes ahorradores de esteroides en patologías autoinmunes y patología asociada a malignidad. Su uso, al igual que el beneficio clínico, conlleva efectos adversos en el sistema innato y adaptativo, este es principalmente perjudicial en pacientes con patologías que conlleven inmunodeficiencias de base. Por lo dicho, tratar autoinmunidad y malignidad sin el reconocimiento de inmunodeficiencias primarias puede aumentar el riesgo de forma significativa de infecciones y las complicaciones asociadas, de ahí la importancia del tamizaje previo a la introducción de este tipo de medicamentos.

Medicamentos inmunosupresores no biológicos

En este grupo se encuentran los glucocorticoides, sulfasalazina, mofetilo de micofenolato, metrotexate, azatioprina y agentes alquilantes. Su combinación lleva a un riesgo mayor y aumento en la severidad de hipogammaglobulinemia (Patel et al, 2019).

TABLA 3 MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES QUE CAUSAN HIPOGAMMAGLOBULINEMIA *ADAPTADO DE KAPLAN, 2018.*

Medicamento	Mecanismo de acción	Efecto Adverso	Infecciones asociadas
Glucocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> Efecto en sistema innato y adaptativo por expresión de genes. Es dosis dependiente 	<ul style="list-style-type: none"> Efecto es mayor en las células T comparado con las células B En altas dosis y utilizado de forma crónica: disminuye el número de células B periféricas y disminuye la IgG y la IgA Se produce una hipogammaglobulinemia más significativa cuando se combina con otros agentes inmunosupresores 	<ul style="list-style-type: none"> Hongos, virales y bacterianas Más comunes cuando están asociadas a otros inmunosupresores
Sulfasalazina	Se desconoce	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la migración de los neutrófilos y reduce la respuesta de los linfocitos Produce deficiencia selectiva de IgA Hipogammaglobulinemia asintomática Anemia y leucopenia 	No hay un patógeno específico reportado
Metotrexato	Antimetabolito Interfiere con la síntesis de ADN, reparación y replicación celular al inhibir el dihidrofolato reductasa	<ul style="list-style-type: none"> Rara vez produce disminución de las inmunoglobulinas Citopenias En altas dosis produce supresión de la médula ósea 	<ul style="list-style-type: none"> Infecciones de predominio oportunista Infecciones bacterianas cuando se utiliza en combinación con esteroides
Azatioprina	Purina análoga de la guanina y la hipoxantina	Disminuye el número de células T y B, proliferación de células B, formación de anticuerpos y la actividad de las células NK Mielosupresión, leucopenia, hepatitis y desórdenes linfoproliferativos	No hay patógeno específico reportado
Mofetilo de micofenolato	Bloquea la producción de los nucleótidos de guanina requeridos en la síntesis de ADN	Inhibe la proliferación de células B y T, el reclutamiento de linfocitos en las áreas de inflamación y la producción de anticuerpos Linfopenia Incrementa el riesgo de desórdenes linfoproliferativos Hipo gammaglobulinemia especialmente en combinación con otros inmunosupresores	Principalmente infecciones oportunistas
Ciclofosfamida, clorambucilo y melfalán	Agentes alquilantes Inhibe la síntesis de proteínas de ADN y ARN Inhibe la acción de la colinesterasa	Linfopenia T y B Suprime la respuesta de los anticuerpos Citopenias Malignidades secundarias	Reactivación de infecciones latentes

Terapia Target contra las células B

La activación aberrante y la proliferación de las células B es una de las vías fisiopatológicas presentes en trastornos linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes. A partir de este descubrimiento, se ha logrado aprobar como terapias de primera línea medicamentos que depleten esta línea celular. La mayoría de estos medicamentos son anticuerpos monoclonales (mAb) que se unen al receptor CD20 y producen citotoxicidad mediada por anticuerpos, opsonización por complemento y apoptosis de las células B. El receptor CD20 se expresa en las células circulantes en sangre periférica y no se expresa en células de la médula ósea o células plasmáticas. Por lo tanto, se esperaría que los anticuerpos monoclonales anti CD20 no deberían eliminar el pool completo de células B y teóricamente no deberían comprometer la inmunidad humoral dado que los precursores que vienen de médula ósea no se encuentran directamente inhibidos. Sin embargo, la hipogammaglobulinemia se observa, reflejando la

limitación en la diferenciación de las células B. Las teorías establecidas para este hallazgo son la depleción de células B de memoria CD27⁺, alteración en el balance de las células T y/o las células presentadoras de antígeno y su interacción con las células B, y un bloqueo en la capacidad de maduración de las células B (Christou et al., 2017).

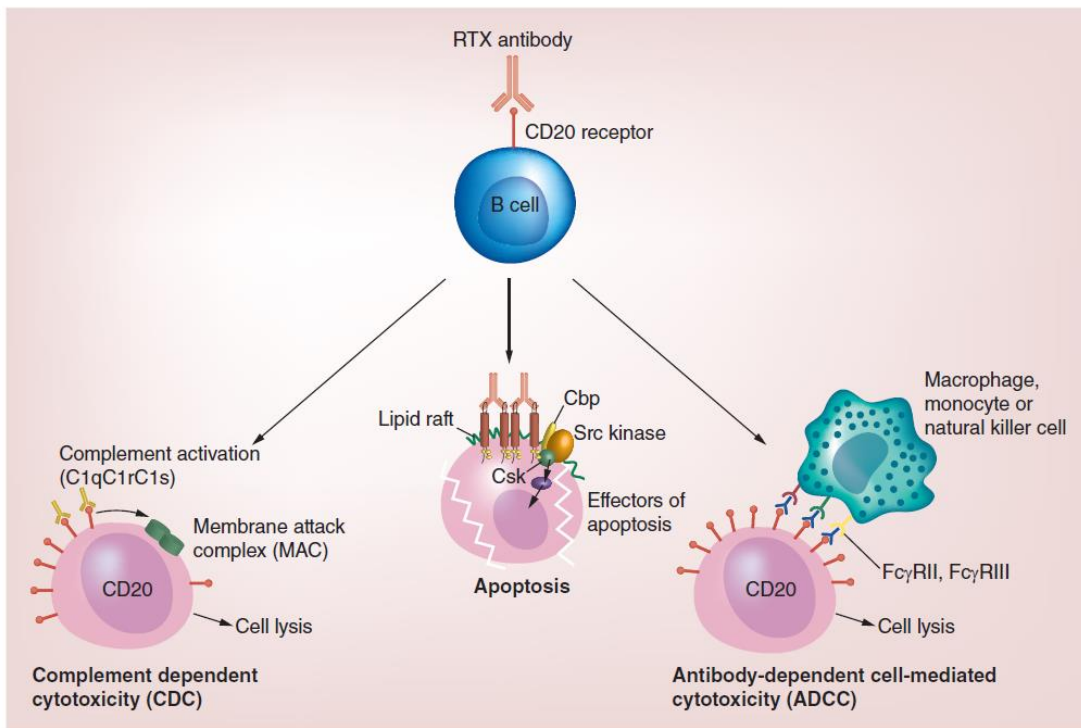


ILUSTRACIÓN 10 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI CD 20 (**CHRISTOU ET AL, 2017**)

La incidencia de hipogammaglobulinemia secundaria varía según la condición patológica de base del paciente y la terapia inmunosupresora o inmunoablativa concomitante que se brinde. La mayoría de información de este tema se encuentra en asociación con el uso de rituximab, el primer anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20. Este medicamento fue el primer mAb aprobado por la FDA en 1997 como tratamiento para el cáncer en pacientes con linfoma no Hodgkin CD20 positivos. Este ejerce sus acciones por señalización directa de apoptosis por medio de las vías dependientes e independientes de caspasas; la porción Fc del anticuerpo puede inducir citotoxicidad mediada por complemento y lisis de las células B por medio del complejo ataque de membrana; induce citotoxicidad

mediada por anticuerpos cuando su región Fc se une al FcγRIIIa de las células natural killers y se puede generar fagocitosis dependiente de anticuerpos cuando los macrófagos reconocen células marcadas por Rituximab (Tejas y Barmetter, 2023). El objetivo de utilizar este tratamiento consiste en erradicar las clonas B malignas y prevenir la producción de auto anticuerpos por medio de células plasmáticas de corta vida autorreactivas derivadas de las células B que expresan CD20 (Christou et al., 2017). No existe una verdadera frecuencia establecida de la presentación de hipogammaglobulinemia y limitación en la reconstitución de las células B dada la faltante de estudios prospectivos en diferentes tipos de cohorte. Además, la significancia clínica de este hallazgo es controversial ante la discrepancia entre pacientes con presentación de infecciones graves versus aquellos que se mantienen asintomáticos, lo cual hace pensar que existen otros factores correlacionados que facilitan el paso a la infección. Hay también una segunda generación de anti CD20 que suelen ser más efectivos y mejor tolerados ante su menor capacidad de inmunogenicidad. Entre ellos se encuentra el Ofatumumab, un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG1 -κ, que se une de forma específica a la porción corta y larga de los loops extracelulares del CD20. Su aprobación inicial se dio en el 2019 para su uso en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica en pacientes refractarios a Fludarabina y Alemtuzumab pero actualmente también se extiende su uso a artritis reumatoide, linfoma no Hodking folicular, linfoma difuso de células B y esclerosis múltiple (Sacco y Abraham, 2018).

Los estudios clínicos respaldan el uso de Rituximab en los últimos veinte años de forma persistente, unos de los anticuerpos monoclonales más ampliamente usados y presente en muchos esquemas de tratamiento de diversas especialidades inclusive con indicación off label (Barmettler et al., 2018). Los datos de prevalencia de hipogammaglobulinemia se basan principalmente en estudios retrospectivos de adultos en pacientes con linfoma y enfermedades autoinmunes, particularmente artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. La mayoría de estos estudios definen hipogammaglobulinemia como valores séricos de IgG < 6g/dl; otros utilizan 5.65, 5.8 o como corte más alto 7g/dl, sin

establecer diferencia en relación con la edad del paciente. Además, establecen una diferenciación entre hipogammaglobulinemia como hallazgo de laboratorio e hipogammaglobulinemia sintomática como descenso de IgG en valores descritos e infecciones no asociadas a neutropenia.

TABLA 4 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE ESTUDIOS DE COHORTE DESCRIBIENDO LA PREVALENCIA DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA Y LA INCIDENCIA DE INFECCIÓN EN PACIENTES TRATADOS CON RITUXIMAB POR LINFOMA (ADAPTADO DE SACCO Y ABRAHAM, 2018)

Estudio	Población	Muestra	Ocurrencia de hipogammaglobulinemia	Prevalencia de infección	Factores de riesgo asociados	Comentarios
Cabanillas et al, 2006	Pacientes con linfoma tratados con Rituximab + Quimioterapia	97	15 pacientes totales	20% (19)	Uso de Fludarabina concomitante	Estudio retrospectivo que buscaba determinar la frecuencia de infecciones no neutropénicas en pacientes con hipogammaglobulinemia
Casulo et al, 2013	Pacientes con linfoma	179	39% (69)	6.6% del total tuvieron infecciones sino pulmonares recurrentes	Uso de Rituximab como terapia de mantenimiento	Análisis de cohorte retrospectiva de la reducción de infecciones con el uso de Gammaglobulina
Witzens Haring et al, 2014	Terapia de mantenimiento con Rituximab en mantenimiento de linfoma folicular	545	0.9% (5) con hipogammaglobulinemia sola y 2.4% (13) asociado a neutropenia	3.9% (21) tuvieron infecciones severas	No se describe	Evaluación prospectiva del uso de Rituximab como terapia de mantenimiento en Linfoma Folicular
De Angelis et al, 2015	Pacientes con Linfoma No Hodking posterior a Rituximab + Fludarabina	45	Incidencia 2.2 × 1000 personas/año	46% (21)	Uso de Fludarabina y a algunos se realizó trasplante autólogo	Análisis Retrospectivo de la incidencia de hipogammaglobulinemia y factores de riesgo asociados
Filanosky et al, 2016	Pacientes con linfoma tratados con Rituximab + Quimioterapia	182	38%	No se definió prevalencia de la infección	Uso de Fludarabina	Análisis Retrospectivo de la incidencia y la significancia clínica de hipogammaglobulinemia secundaria
Nishio et al, 2016	Linfoma CD20(+) de alto riesgo que fueron a trasplante autólogo	14	Prevalencia de 42.6%	16.7% (solo uno desarrolló infección sino pulmonar recurrente)	Trasplante autólogo	Seguimiento en el tiempo (33 meses) en pacientes con lenta recuperación de CD27+

En las cohortes que trataron linfomas, la prevalencia general de hipogammaglobulinemia fue de 39-42%, sin embargo, la hipogammaglobulinemia sintomática fue significativamente menor, siendo esta de un 6%. Además, la incidencia de procesos infecciosos no fue estadísticamente mayor en los pacientes que tuvieron hipogammaglobulinemia de novo con el uso de rituximab versus aquello que tenían hipogammaglobulinemia instaurada pre tratamiento. Los factores concomitantes que se asociaron a mayor riesgo de infección fueron a los que se le asoció de forma concomitante un trasplante autólogo.

TABLA 5 ANÁLISIS DE COHORTE DESCRIPTIVAS DE LA PREVALENCIA DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA E INCIDENCIA DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y USO DE RITUXIMAB COMO TERAPIA **(ADAPTADO DE SACCO Y ABRAHAM, 2018)**

Estudio	Población	Muestra	Ocurrencia de hipogammaglobulinemia	Prevalencia de infección	Factores de riesgo asociados	Comentarios
De la Torre et al, 2012	Pacientes con Artritis Reumatoide	119	11.8% después de 1 ciclo, 22.2% después de 5 ciclos	No se describe	No se describe	Seguimiento de niveles de inmunoglobulinas posterior a infusión de Rituximab
Venhoff et al, 2012	Pacientes con Vasculitis ANCA	55	54% en pacientes con uso concomitante de ciclofosfamida + Rituximab y 21% en los que usaron únicamente Ciclofosfamida	No se describe	Uso de ciclofosfamida	Análisis retrospectivo de IgG y niveles de células B posterior a uso de ciclofosfamida y/o Rituximab
Delbe-Bertin et al, 2013	Síndrome nefrítico idiopático en población pediátrica	12	8 totales y 7 presentaron hipogammaglobulinemia persistente	No se reportó	Niveles bajos de IgG previo a tratamiento	Estudio comparativo con 16 pacientes que recibieron Mofetil de Micofenolato o Ciclosporina
Levi et al, 2014	Pacientes con Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI)	45	21 totales	3 totales (recibieron inmunoglobulinas IV por infecciones severas)	Uso de dexametasona, 1 paciente se diagnosticó con Inmunodeficiencia combinada	Análisis Retrospectivo de hipogammaglobulinemia posterior al uso de Rituximab en PTI
Marco et al, 2014	Pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas	177	21%	No se describió asociación con infección	Uso de esteroides y ciclofosfamida	Estudio unicéntrico retrospectivo que caracterizaba pacientes que recibieron Rituximab desde el 2002 al 2010
Roberts et al, 2015	Pacientes con LES y clínica de vasculitis	288	26% pre Rituximab y 56% en el seguimiento	22 pacientes recibieron inmunoglobulina por infecciones recurrentes	Uso de ciclofosfamida	Estudio que buscaba demostrar que el reemplazo de inmunoglobulina disminuía la severidad y la incidencia de infecciones con la recuperación de IgG
Van Vollenhoven et al, 2015	Pacientes con Artritis Reumatoide	3595	14.8%	No se determinó asociación con infecciones	No se describe	Observación de casos clínicos
Aguar et al, 2016	Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	115	14.9%	7% con infecciones severas	No se describe	Análisis Retrospectivo de pacientes con LES que reciben Rituximab
Ready et al, 2016	Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	57	26.3%. 21% tiene IgM baja	No se asoció riesgo de infecciones	Bajo niveles de inmunoglobulinas pre tratamiento y uso de Mofetil de Micofenolato	Estudio observacional en el que se median inmunoglobulinas séricas y anti ADN en un plazo de 48 meses.

Los estudios asociados con Artritis Reumatoide describen una prevalencia menor de hipogammaglobulinemia en relación con las neoplasias hematológicas. De los procesos infecciosos desarrollados, la forma de presentación más común grave fueron las infecciones sinopulmonares. Los pacientes con hipogammaglobulinemia prolongada e infecciones serias tenían una tasa de infecciones considerables inclusive antes de la hipogammaglobulinemia, lo que sugiere otros factores de riesgo correlacionados con el desarrollo de las mismas (Van Vollehoven et al., 2015). En pacientes con LES, la prevalencia de hipogammaglobulinemia varía entre 14% y 26%. La mayoría de estos estudios retrospectivos no logran describir el tiempo específico de desarrollo de la

hipogammaglobulinemia en relación con la infusión de Rituximab. La heterogeneidad de la población en los diferentes grupos de tratamiento refleja la variedad en la prevalencia de hipogammaglobulinemia, infecciones asociadas y la dinámica de reconstitución de la población de células B (Sacco y Abraham, 2018). Llama la atención que, en las poblaciones, tanto hematológicas como de enfermedades autoinmunitaria, donde se midieron los diversos isotipos de inmunoglobulinas, la IgM se documentó baja en un mayor porcentaje de la población, aunque se desconoce hasta el momento su factor pronóstico y, por tanto, su significado clínico. Solo Nishio et al. reportaron niveles menores de IgG e IgA en pacientes con hipogammaglobulinemia, siendo estos tratados con Rituximab y un trasplante autólogo.

En resumen, se puede definir que en un gran porcentaje de los casos la hipogammaglobulinemia es de causa multifactorial; en el de las enfermedades autoinmunitarias es secundaria a inflamación persistente, uso de glucocorticoides y terapia inmunomoduladora concomitante. La IgG baja se ha asociado principalmente con el uso previo de Mofetilo de Micofenolato. Evidencia con otros inmunosupresores como Ciclofosfamida son variados por la heterogeneidad de la población a la que se le aplica, su contribución a la hipogammaglobulinemia no se ve replicada en patologías como el lupus eritematoso sistémico (Tejas y Barmettler, 2023). En patología hematológica, la combinación de Rituximab con quimioterapia lleva a hipogammaglobulinemia persistente y un arresto en la diferenciación de las células B, siendo el medicamento más asociado, la Fludarabina.

Además, se ha visto este mismo hallazgo en pacientes que utilizan Rituximab y posteriormente se someten a un trasplante autólogo. Otro factor de riesgo a tomar en cuenta, del cual aún no se ha podido dilucidar su peso, es la diferencia en los protocolos de aplicación y la dosis de Rituximab a la que se exponen los pacientes. La dosis estándar para enfermedades del tejido conectivo es 1000mg separados por 1 mes, mientras que la dosis para linfomas, citopenias autoinmunes y vasculitis se ajusta según superficie corporal, con una dosis

promedio de 375mg/m². Es difícil que al paciente se le aplique como opción terapéutica una única dosis de Rituximab, pero sí se ha observado que el riesgo es mayor conforme más dosis se apliquen (Casulo et al., 2013). En pacientes con linfoma que reciben más de ocho dosis de Rituximab, se ha observado una incidencia mayor de hipogammaglobulinemia prolongada (más de seis meses) (Finlanovsky et al., 2016). Un factor de riesgo genético son los polimorfismos en el gen FCGR3A (gen que codifica para el receptor CD16, expresado en las células NK), ya que mutaciones homocigotas de 158 V/V hacen que exista mayor afinidad del Rituximab hacia su receptor y por lo tanto una mejora en la respuesta clínica del tratamiento, pero mayor riesgo de hipogammaglobulinemia (Sacco y Abraham, 2018).

TABLA 6 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN POST INFUSIÓN DE RITUXIMAB (**ADAPTADO DE CHRISTOU ET AL, 2018**).

Patología estudiada	Factor de Riesgo Asociado	Resultado	Tipo de estudio (número de pacientes)	Referencia
Linfoma no Hodking	Mantenimiento con Rituximab	Incremento significativo en tasa de infecciones (p=0.004) y neutropenia (p=0.001) en pacientes que recibieron Rituximab como mantenimiento en comparación con los que no lo hicieron	Metaanálisis (528)	Aksoy et al, 2009
Linfoma no Hodking	Niveles de IgG y niveles de IgG posterior a 6 meses	El desarrollo de hipogammaglobulinemia se asoció con 3 veces el incremento de riesgo de infecciones	Caso control (136)	Filanovsky et al, 2007
Linfoma no Hodking	1. Cambio de la IgM con el tratamiento con Rituximab 2. Duración del tratamiento 3. Uso de estimuladores de colonias	Descenso en los niveles IgM después de la administración de Rituximab (p=0.009), duración prolongada de la terapia con Rituximab (p=0.021) y la administración de estimulantes de colonias (p=0.012) se asociaban con un incremento significativo de infecciones	Estudio Retrospectivo (63)	Kanbayashi et al, 2009
Artritis Reumatoide	Edad de administración del Rituximab	La edad mayor fue el único factor de riesgo independiente de infección severa (HR = 1.43 por cada 10 años de la edad promedio). IC 1.24-1.63, P<0.001	Caso control (2578)	Van Vollenhobeng et al 2010.
Artritis Reumatoide	1. Enfermedad pulmonar o cardiaca crónica 2. Compromiso extraarticular 3. Niveles bajos de IgG (<6g/l)	Enfermedad Pulmonar o insuficiencia cardiaca (p=0.01), compromiso extraarticular (p=0.009) y niveles bajos de IgG antes del inicio del tratamiento (p=0.005) se asocian con el incremento de infecciones severas	Estudio prospectivo (1303)	Gottenberg et al, 2010
Enfermedad Autoinmune Multisistémica	Dosis acumulada de prednisona	Correlación positiva entre la dosis acumulativa de prednisona y la ocurrencia de infección	Estudio Retrospectivo (177)	H et al, 2014.
Granulomatosis con Poliangeitis	Para infecciones severas: 1. Dosis acumuladas altas de ciclofosfamida 2. Total de CD4 en la última visita 3. Descenso total de Ig después de 1 dosis Para infecciones crónicas 1. Nadir de IgG	Dosis altas acumuladas de ciclofosfamida (p=0.037), niveles bajos de CD4 en la última visita (p=0.045) y un Descenso total de Ig después de 1 dosis (p=0.040) son factores independientes asociados a infecciones severas. Niveles bajos de IgG nadir fue el único factor asociado a infecciones crónicas por análisis de multivariabiles (p=0.026)	Estudio Retrospectivo (35)	Besada et al, 2013.

Si se habla específicamente de riesgo de infección asociado a hipogammaglobulinemia, los factores más descritos se pueden clasificar en 4 categorías: inmunológicos, farmacológicos, comorbilidades clínicas y demográficos. Respecto a las condiciones inmunológicas, los niveles de IgG bajos previos y ciclos prolongados de rituximab son los principales factores de

riesgo asociados, apoyando el tamizaje inmunológico de los pacientes previo a la terapia. En el área farmacológica, el uso concomitante de esteroides y el uso de medicaciones de tipo mieloablativo se asocian a mayor riesgo de infección. Respecto a comorbilidades, la presencia de insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar, diabetes y compromiso extraarticular en la Artritis Reumatoide son los factores asociados y respecto a características demográficas, la que presenta mayor peso es la edad avanzada (Tejas y Barmettler, 2023) (Christou et al., 2018).

El tiempo que se reconoce como normal en la mayoría de los estudios para llegar a niveles de inmunoglobulinas basales posterior al tratamiento es de 6 meses cuando el rituximab se utiliza como monoterapia y de 6 -9 meses en pacientes que lo reciben en combinación con quimioterapia (Christou et al, 2017) (Barmettler et al., 2018). El estudio realizado por Barmettler et al. en el 2018 es el más grande publicado en relación a la aplicación de rituximab y la asociación con los niveles de inmunoglobulinas y riesgo de infección y mortalidad. Contaba con una población total 4479 pacientes, con diversidad de patologías (cáncer, enfermedades autoinmunes, desórdenes hematológicos e inmunodeficiencias primarias), a los que se les aplicó rituximab como parte de su tratamiento; con una edad superior a los 14 años y que al menos contaron con 3 citas de seguimiento post aplicación de rituximab. El estudio descubrió que un 85.4% de los pacientes no contaban con niveles de inmunoglobulinas previo al uso de la terapia CD20, a pesar de que valores bajos pre tratamiento se ha establecido como un factor de riesgo para desarrollar procesos infecciosos. De los que sí contaban con niveles basales, se observó que hubo un empeoramiento de las inmunoglobulinas con el uso de la terapia anti CD20. En relación con las infecciones, 28.2% de los pacientes presentaron infecciones que requirieron hospitalización, principalmente en los primeros 6 meses. No hubo diferencia estadística en lo que respecta a los diferentes grupos etiológicos de la enfermedad de base. Además, la cantidad de pacientes al que se le hizo un fenotipo de las células B era insuficiente, lo que limitaba una predicción de la recuperación celular.

En lo que respecta al proceso de reconstitución de la población B, esta varía en temporalidad en dependencia a la duración del tratamiento, contexto clínico de fondo y la edad, entre otros factores. La mayoría de marcadores con los que se cuenta, específicamente la citometría de flujo básica, mide de forma parcial este proceso, ya que solo cuantifica linfocitos B en sangre periférica; esta es una representación pequeña de la población celular total alojada principalmente en órganos linfáticos primarios. El proceso de reconstitución imita el orden ontogénico; si se realiza una citometría de flujo extendida (PIDOT), se puede observar durante el proceso de reconstitución una disminución de las células switched de memoria B (IgD⁻CD27⁺) y un incremento de las células B naive (IgD⁺CD27⁻). Repetir la dosis de rituximab aparenta aumentar el riesgo de depleción prolongada de las células B, mientras que su combinación con quimioterapia retrasa el proceso de reconstitución. Para estos pacientes en los que el tiempo reconstitución se prolonga más de lo esperado se ha utilizado el término Inmunodeficiencia Persistente después del tratamiento con medicamentos inmunomoduladores (PITID) (Christou et al., 2017) (Sacco y Abraham, 2018).

A partir de estos hallazgos, según la evolución clínica del paciente, se podría clasificar en 4 grandes grupos:

- Pacientes con hipogammaglobulinemia pero que tiene una recuperación numérica de las células B periféricas.
- Pacientes que no han recuperado la población B total para el tiempo esperado pero que no desarrollan hipogammaglobulinemia.
- Pacientes con hipogammaglobulinemia sin recuperación numérica de las células B periféricas.
- Pacientes con hipogammaglobulinemia con conteos normales de CD19/CD20, pero niveles bajos de células B switched en la citometría extendida.

Los estudios existentes hasta la actualidad no definen qué porcentaje de pacientes se categoriza en cada uno de los cuatro grupos y si esta

caracterización correlaciona con el tipo de tratamiento que recibe el paciente (Sacco y Abraham, 2018).

En patologías neurológicas como lo es la esclerosis múltiple, la terapia anti CD20 se vuelve uno de los pilares de tratamiento, siendo el Ofatumumab, Ocrelizumab y el Ublituximab los medicamentos aprobados por la FDA. A pesar de que el rituximab no tiene una indicación abalada para dicha patología, este medicamento se ha utilizado de forma extensa en esclerosis múltiple y neuromielitis óptica por más de una década. El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD 20 que ha demostrado eficacia en esclerosis múltiple remitente y recurrente y la forma primaria progresiva. Los protocolos que sustentan su uso, OPERA I/II y ORATORIO excluyeron pacientes que pre selección tuviesen niveles de IgG por debajo del 18% de lo que se considera normal o 8% del rango normal para IgM. De forma similar, los protocolos de ofatumumab, ASCLEPIOS I/II excluyeron pacientes en la pre selección que tenían IgG e IgM por debajo de rangos normales e indicaban interrupción del medicamento si las inmunoglobulinas descendían 20% y 10% respectivamente. Ante dichas excepciones y discontinuación del tratamiento, se limitó la capacidad de captar el riesgo de hipogammaglobulinemia asociado al medicamento. En un análisis de seguridad de los estudios ASCLEPIOS I/II, APLIOS, APOLITOS y ALITHIOS, para un total de 1969 pacientes, que incluían aquellos que utilizaban ofatumumab desde un inicio y aquellos que iniciaron con Teriflunomide y cambiaron a ofatumumb; solo 2 (0.1%) tuvieron interrupción del tratamiento de forma temporal y 4 (0.2%) tuvieron interrupciones permanentes debido a niveles bajos de IgG. En el estudio ULTIMATE de ublituximab, la proporción de los pacientes con niveles de IgG por debajo del valor normal se mantuvo estable en las 96 semanas de seguimiento y los niveles fueron similares con teriflunamide (una terapia que no es anti CD20). En un estudio retrospectivo conducido en la Universidad de Cleveland, se reclutaron a los pacientes con patología neuroinmunológica que recibieron tratamiento con ocrelizumab o rituximab entre los años 2017 y 2022, esto con el fin de valorar la incidencia y los factores de riesgo para hipogammaglobulinemia. La incidencia de hipogammaglobulinemia

fue de 12%, siendo una tasa inferior a estudios similares en los que los pacientes se exponían únicamente a rituximab. Además, el rituximab se asoció con mayores infecciones totales comparado con ocrelizumab. A pesar de que las infecciones serias fueron más en pacientes con hipogammaglobulinemia, no se estableció un valor estadísticamente significativo. De los 21 pacientes que desarrollaron infecciones serias, el tiempo prolongado de tratamiento y la linfopenia eran factores asociados compartidos en dicha población. Una de las principales limitantes de este estudio era que un gran porcentaje de los pacientes (>50%) no contaban con valores séricos de inmunoglobulinas previo a recibir la terapia, por lo que no se puede analizar este factor como contribuyente en la evolución clínica del paciente (Mears et al., 2023). El rituximab y el ocrelizumab comparten epítomos en el dominio extracelular CD20, mientras que ofatumumab y ublituximab comparten un epítomo externo a CD20. Este sitio de acción y las diferencias de estructura de los anticuerpos monoclonales pueden contribuir a los diferentes mecanismos de depleción de las células B y por lo que tanto limitar la expresión de inmunoglobulinas principalmente con rituximab y ocrelizumab, además de que estos medicamentos cuentan con estudios de mayor seguimiento en tiempo en comparación con ofatumumab y ublituximab. Respecto a la IgM, los niveles de esta inmunoglobulina disminuyen con el tiempo en relación con que se utiliza la terapia. Estos parecen disminuir previo a los niveles de IgG, por lo que se podría considerar como un eventual marcador predictivo de descenso de IgG. El estudio de la asociación de hipogammaglobulinemia con procesos infecciosos ha demostrado por medio de análisis de seguridad en fase 3 con el uso de ocrelizumab, descubrieron que el riesgo de infecciones serias era de 5.68 por cada 100 pacientes con inmunoglobulinas bajas (< 565mg/dl) comparada con 2.16 por cada 100 pacientes con inmunoglobulinas en rangos normales, en cambio con ofatumumab no hay asociación en estudios, entre el descenso de anticuerpos y el riesgo de infecciones. Como en las poblaciones descritas de previo, sí se han establecido factores de riesgo preexistentes que aumenten las posibilidades de infección en pacientes que utilizan rituximab. Factores propios de la enfermedad que también se han considerado de importancia son el sexo

masculino, edad superior a 55 años, la presencia de discapacidad física y el uso de medicamentos de previo como el natalizumab y el fingolimod (Alvarez et al., 2023).

Terapia con antígenos quiméricos contra el receptor de la célula T (CAR-T)

La terapia basada en células CART es una inmunoterapia novedosa. Los linfocitos T son genéticamente modificados y utilizan un vector viral que posee un receptor de antígeno quimérico. Este receptor codifica para un dominio extracelular que logra reconocer el tumor (como el CD19 que reconoce las células B) y este a su vez se mantiene unido a un dominio intracelular que produce una señalización para la activación de la célula T. Los mecanismos a partir de los cuales se disminuye la inmunidad son multifactoriales. Primeramente, las patologías tratadas con esta terapia de forma basal implican disfunción inmune, además, en la mayoría de los pacientes que se opta por esta medicación ya han recibido al menos 3 líneas de terapias previas, lo que implica un cúmulo de disfunción inmune ya presente en el paciente. El medicamento como tal, a partir del mecanismo descrito, puede desarrollar aplasia de células B e hipogammaglobulinemia; ambas condiciones capaces de predisponer a infecciones de forma inmediata post exposición o años después. Estas consecuencias son esperadas cuando el target de la célula CART es el CD19; una glicoproteína transmembrana que se puede encontrar en las células B malignas y en los linfomas de células B. La aplasia resulta de la falta de diferenciación por parte de la terapia entre células B normales versus aquellas que se consideran patológicas. La severidad y la duración de la aplasia de células B puede servir como una medida farmacodinámica de la persistencia y funcionalidad de las células CART infundidas. La depleción de células B ocurre después de 2 semanas a 1 mes de infusión. La hipogammaglobulinemia se ha descrito de incidencia variable en la bibliografía. Después de 90 días de infusión, la hipogammaglobulinemia (definida como IgG < 400mg/dl) se presenta el 35%, 27% y 46% de los pacientes adultos entre los días 15-30, 31-60 y 61-90

respectivamente (Hill et al., 2018). La hipogammaglobulinemia es más frecuente en los niños en comparación con la población adulto, su incidencia fue descrita en estudios realizados en infantes de hasta un 100%. Este hallazgo puede estar en relación a que la maduración de algunas subclases de inmunoglobulinas se concluye en etapas más avanzadas de la vida y la menor cantidad de población de células plasmáticas protectoras por una menor exposición antigénica (Wat y Barmettler,2021).

En los pacientes que reciben células CART, las infecciones se han documentado de un 23-42% en el primer mes, siendo el 80% de estas de presentación en los primeros 10 días; sin embargo, los estudios en adultos que establezcan una relación de causalidad entre infecciones e hipogammaglobulinemia son pocos. Un factor contribuyente a los procesos infecciosos es el uso de quimioterapia que depleta la línea linfóide previo a recibir la infusión células CART, para así disminuir de forma significativa las células T reguladoras y otras células inmunes, de esta manera mejoran la función de las células T y la eficacia de la actividad anti tumoral de las células CART infundidas. La combinación de fludarabina y ciclofosfamida ha sido utilizada en la mayoría de los estudios hasta el día de hoy. Existen 5 estudios (4 en adultos y 1 en niños) que han investigado la infección en asociación con la terapia CART. Cuatro estudios fueron de carácter retrospectivo; los rangos de infección temprana, definida como menor a treinta días fue de 17-42% y de infección tardía, definida como mayor a treinta días, fue de 14-31% (Bupha-Intr et al., 2020) (Wat y Barmettler,2021).

El estudio más grande, liderado por Hill et al., valoró una población total de 133 pacientes tratados en estudio abierto con una población mixta de neoplasias hematológicas. En los primeros 28 días seguidos del uso de células CART, 23% de los pacientes desarrollaron 43 infecciones, para una densidad de infecciones de 1.19 por cada 100 días. La densidad de infecciones descendió a 0.67 por cada 100 días entre el día 29 y 90 post infusión. En los primeros 28 días las infecciones bacterianas eran las más usuales y aproximadamente la mitad desarrollaron bacteriemia. La mayoría de las infecciones eran de leves a moderadas y solo

hubo 2 muertes relacionadas. Después de los 90 días seguidos de la infusión, la densidad de infecciones se mantuvo en 0.55 por cada 100 días. Ante lo descrito y la limitada cantidad de estudios, las recomendaciones para el manejo de estos pacientes y los efectos secundarios se basan en opiniones de expertos.

Hipogammaglobulinemia post trasplante

Las infecciones son complicaciones recurrentes, principalmente en los primeros años post trasplante y determinantes en la morbilidad mortalidad del paciente, por lo que identificar a aquellos con factores de riesgo es de suma importancia. De estos factores de riesgo, en los últimos años se ha tomado especial importancia la inmunidad humoral, específicamente a la asociación entre hipogammaglobulinemia y el riesgo de infecciones. La hipogammaglobulinemia definida como IgG <700mg/dl es una complicación común post trasplante de órgano sólido y trasplante hematopoyético, aunque su forma severa que consiste en niveles de IgG <400mg/dl es menos prevalente, pero parece generar un impacto adverso en la tasa de infecciones y mortalidad. Uno de los principales inconvenientes es el número limitado de pacientes en los estudios clínicos, por lo que demostrar el impacto del uso de inmunoglobulina y su peso en la evolución del paciente ha resultado difícil (Augusto et al, 2016) (Florescu et al. 2014). Por dicha causa, la suplementación con inmunoglobulina es conflictiva y no existe una práctica uniforme entre las diversas sociedades para su uso. La inmunosupresión requerida para evitar el rechazo tiene un papel fundamental en este fenómeno inmunológico, además de factores como el tipo de trasplante y la edad del receptor. La incidencia de hipogammaglobulinemia en adultos está descrita de forma bastante limitada pero los reportes sugieren prevalencias de un 6-50% en receptores de riñón y de un 77% en receptores de médula en la población pediátrica (Bourassae – Blanchett et al., 2017). En pacientes con trasplante de órgano sólido con hipogammaglobulinemia severa presentan un incremento en el riesgo de citomegalovirus, hongos, infecciones respiratorias y una mortalidad más alta el primer año sobre cualquier causa. A pesar de estos hallazgos, los escasos estudios presentes no han demostrado que el aumento en

los niveles de inmunoglobulinas mejore la evolución clínica de estos pacientes y de aquí la diferencia en el manejo a nivel mundial.

Canadá es uno de los países referentes en el tema trasplante. Por ello, en el 2016 se realizó una encuesta a nivel nacional que buscaba evaluar las prácticas en relación con la hipogammaglobulinemia y el uso de inmunoglobulina intravenosa en esta población. Se realizó un cuestionario de 7 preguntas que se distribuyó en 23 centros de trasplante hematopoyético y 24 centros encargados de trasplante de órgano sólido. La encuesta para trasplante hematopoyético fue dividida en 2 partes: una referente al trasplante alogénico y la otra en relación con el trasplante autólogo. Respecto al trasplante de órgano sólido, es importante recalcar que la mayoría de los centros participantes realizaban >50 trasplantes anuales. De los que se recibió respuesta (15 centros), el 80% no medían de forma rutinaria en el periodo pre trasplante y de forma similar, el 87% no medían niveles de inmunoglobulina en el periodo post trasplante. Ningún centro utilizó inmunoglobulina para reducción de infecciones. Respecto a los trasplantes hematopoyéticos, en los de tipo alogénico, el 67% de los que respondieron (12 centros respondieron) no miden de forma rutinaria los niveles de inmunoglobulinas. En contraste, estos sí se miden de forma rutinaria en el periodo post trasplante; además el 58% prescribieron inmunoglobulina para la prevención de infecciones. En el tipo autólogo, las cifras descritas son bastante similares a excepción de que el uso de gammaglobulina IV no era práctica usual (Bourassae – Blanchett et al., 2017).

Hipogammaglobulinemia asociada a pérdida de proteínas

Enteropatía perdedora de proteínas

La enteropatía perdedora de proteínas es una condición relativamente rara determinada a partir de la pérdida excesiva de proteínas por el lumen gastrointestinal. No existe una definición precisa o corte específico de proteinemia. La enteropatía es un marcador de peor pronóstico, pero se considera más como un factor predictor de evolución de su enfermedad de fondo.

La pérdida de albúmina fisiológica por vía gastrointestinal responde al catabolismo de un 2-5% de albúmina sérica, sin embargo, en pacientes con esta condición la pérdida puede ser hasta de un 60%. Para que la albúmina descienda en sangre debe de existir una pérdida de 17 veces el valor fisiológico. Casi todas las proteínas sanguíneas pueden estar comprometidas, siendo principalmente las de vida media más prolongada como albúmina, las inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgA), fibrinógeno, lipoproteínas, alfa 1 anti tripsina, transferrina y ceruplasmina las más involucradas. Más de 60 patologías se han asociado a esta condición y para estudio se pueden clasificar en 3 grandes grupos: enfermedades con incremento de la presión intersticial, enfermedades que implican lesiones erosivas de la mucosa y condiciones intestinales que generan una mucosa más permeable (Elli et al., 2020).

Existe muy poca evidencia de que esta condición perdedora de proteínas constituya un factor de riesgo para infecciones, sin embargo, existe un reporte de caso de hipogammaglobulinemia secundaria a enfermedad de Waldmann. Este es un desorden caracterizado por presentar una linfagiectasia intestinal primaria resultado en la pérdida de linfa en el intestino delgado que resulta en pérdida proteica y finalmente linfopenia, hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia. En este caso, el paciente de 26 años fue diagnosticado a los 3 años y fue tratado de forma inicial con triglicéridos de cadena media. Se mantuvo asintomático hasta los 23 años donde presentó infecciones de tracto respiratorio superior e inferior de forma repetitiva y ante hipogammaglobulinemia persistente se inicia inmunoglobulina subcutánea que logra mantener niveles de IgG estables y parámetros normales en sangre. No se habla respecto a evolución clínica y el impacto de la terapia (Patuzzo et al., 2016). Es importante descartar errores innatos de la inmunidad en estos pacientes dado que las manifestaciones gastrointestinales recurrentes pueden ser su síntoma inicial de presentación.

Nefropatía perdedora de proteínas

No existe evidencia bibliográfica que haya estudiado la incidencia de hipogammaglobulinemia y riesgo de infecciones en pacientes con

glomerulopatías y síndrome nefrótico secundario. Las guías KDIGO 2022 no establecen ninguna recomendación al respecto.

Capítulo 3 Inmunoglobulina como terapia médica

La aplicación clínica de la inmunoglobulina como agente terapéutico data de más de 100 años, a partir del estudio realizado por el alemán Emil Behring en 1890. Este ganó en 1901 el premio Nobel de medicina a partir de su observación en conjunto con su colega Shibasaburo Kitasato, del papel de la aplicación del suero inmune en la mejoraría de la enfermedad secundaria a difteria y tétanos. Ellos probaron que al sustraer suero sanguíneo de conejos que fueran inmunizados con toxina tetánica y que posteriormente fuera transferido a conejos sanos, los protegía del desarrollo de la enfermedad. De este modo, su primer uso fue como profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas (Eibil, 2008). En 1941, las técnicas desarrolladas por Cohn et al. en Estados Unidos generaron un proceso que permitía la producción a larga escala de inmunoglobulina, favoreciendo su uso inclusive en la Segunda Guerra Mundial (Guo et al., 2018). Esta técnica se basaba en fraccionar componentes a partir de bajas concentraciones de alcohol, reducción de pH y disminuyendo la fuerza iónica. Este procedimiento se realizaba a temperaturas bajas para reducir el riesgo de contaminación (Barahona et al., 2016). Los primeros productos de inmunoglobulina fueron dados para el control de infecciones como poliomiелitis, varicela, sarampión, rubeola, hepatitis A y tosferina. Después del descubrimiento de la agammaglobulinemia de Bruton en 1952, la sustitución de inmunoglobulinas se convirtió en una nueva indicación, pero no fue hasta 1979 que la terapia con inmunoglobulina intravenosa fue aprobada por la American Food and Drug Administration (FDA). Inicialmente la preparación se aplicaba de forma intramuscular con la limitación que solo se podían aplicar pequeñas dosis, dado que generaba irritación y la presencia de la degradación proteolítica local. Se limitaba su uso intravenoso debido a la presencia de agregados purificados de inmunoglobulinas que llevaba a reacciones adversas severas por la activación de complemento. El desarrollo de tecnologías de purificación permitió la eliminación de los agregados y por lo tanto evitaba la activación del sistema inmunológico. En 1981, durante el tratamiento de 2 niños con hipogammaglobulinemia y que de forma concomitante

presentaban púrpura trombocitopénica idiopática, se observó una mejora en el conteo plaquetario con la infusión de inmunoglobulina intravenosa (IVIG); estudios posteriores confirmaron este hallazgo y se estableció el rol inmunomodulador de esta medicación (Stangel, 2006).

Composición y farmacocinética

La inmunoglobulina intravenosa es una molécula autóloga que contiene como sustancia activa anticuerpos policlonales del isotipo IgG sintetizadas a partir de un estímulo, tomados de hemo componentes de donadores sanos. El plasma utilizado en la producción de IVIG viene de 2 orígenes, 20% de donadores de sangre y 80% de donadores propiamente de plasma. Las unidades de plasma son agrupadas y el tamaño de cada pool varía según la industria farmacéutica que lo prepare; este corresponde a un mínimo de 1000 donadores. Los miles de donadores que conforman este pool de plasma permiten el aislamiento de muchos anticuerpos con especificidad contra agentes infecciosos y auto antígenos, lo cual refleja la exposición acumulada de los donadores al ambiente. Después de la recolección y de la separación de los componentes sanguíneos, el plasma se reserva por varios meses a $< 20^{\circ}\text{C}$ y se realiza tamizaje por agentes infecciosos. Debe existir un título máximo aceptable de anticuerpos contra los antígenos sanguíneos ABO para reducir así las reacciones hemolíticas. El plasma pasa por un fraccionamiento basado en la técnica de Cohn que permite el aislamiento de las inmunoglobulinas, luego pasa por una cromatografía para la purificación de contenido y por último por inactivación de virus por medio del tratamiento solvente/detergente. Después de la inactivación estos agentes reactivos deben ser eliminados. Su producción y composición es regulada a partir de la Agencia Europea de Medicina, esto implica la determinación del número de donadores requeridos, garantía de seguridad de la preparación y el control de calidad. Comercialmente se deben cumplir estándares de solubilidad, pH, osmolaridad, composición y contenido proteico, peso molecular, actividad anti complemento, actividad precalicreínica, contenido de anti hemoaglutininas A y B, anticuerpos anti D, anticuerpos IgA y contenido de agua estéril. Algunas

formulaciones se encuentran como polvo liofilizado y otras se encuentran en formulación líquida (Guo et al., 2016).

La composición de IGIV está dada por la presencia de IgG humana principalmente y con distribución bastante similar al contenido en plasma respecto a las subclases. También contiene cantidades pequeñas pero variables de IgA, albúmina, IgE, IgM, sales, solventes, detergentes y buffers. Existen variaciones en la ruta de administración, incluyendo la intravenosa y la subcutánea. A pesar de estas variaciones en preparación, formulación y administración, la eficacia clínica es comparable para cada indicación clínica a pesar de que no se han hecho comparaciones entre los diferentes productos.

La inmunoglobulina humana está disponible de forma completa e inmediata una vez aplicada. Se distribuye de forma rápida en el plasma y el fluido extracelular y entre el día 3 y 5 se alcanza el equilibrio entre estos dos espacios. Tiene una vida media de 3 a 4 semanas después de infusión, pero puede variar dependiendo del estado inmunológico del paciente. Después de la aplicación de la IVIG, la concentración de IgG en el suero aumenta de forma significativa, luego cae entre los días 1 y 7 rápidamente y disminuye su caída lentamente en los siguientes días. El descenso abrupto inicial se ha asociado al paso de la inmunoglobulina al espacio extravascular y descenso posterior lento se debe al catabolismo de la molécula. Los pacientes con hipogammaglobulinemia tienen una vida media prolongada de IgG y al administrar altas dosis de IVIG se acelera el catabolismo de la IgG y disminuye su vida media (Barahona et al., 2016).

TABLA 7 CARACTERÍSTICAS IMPORTANTES DE LA INMUNOGLOBULINA SEGÚN COMPAÑÍA FARMACÉUTICA **ADAPTADO DE CARESS ET AL, 2016.**

Producto (Compañía)	Remoción de priones	Concentración de IgA	Concentración	pH	Contenido de azúcar
Carimune® NF (CSL Behring)	Sí	Trazas	197 – 1074 mOsm/kg	6.6	1.67g sucrosa
Flebogamma® 5% (Grifols)	No	<50	240-350 mOsm/kg	5.0-6.0	5% de sorbitol
Gammagard® SD (Baxter)	No	<22 en la solución del 5%	636 -1250 mOsm/kg	6.8	20mg glucosa/ml
Gammagard® Liquid (Baxter)	No	37	240 -300 mOsm/kg	4.6 -5.1	No contiene
Gammaplex® 5% (Bio Product Laboratory)	No	<10	240 -500 mOsm/kg	4.8-5.0	5% de sorbitol
Gamunex® 10% (Talecris)	Sí	46	258 mOsm/kg	4.0-4.5	No contiene
Octagam® (Octopharma)	No	<200	310-380 mOsm/kg	5.1-6.0	10% de maltosa
Privigen™10% líquido (CSL Behring)	Sí	<25	240 – 440 mOsm/kg	4.6-5.0	No contiene
Vivaglobin® (CSL Behring)	No	No definido	N/A	6.4 –7.2	No contiene

Mecanismos de acción y usos

Actividad inmunomoduladora

Esta función se basa en la modulación de procesos biológicos que están implicados en la inmunidad innata y adaptativa. Como se describió en el capítulo de fisiología inmune, los receptores Fc situados en los fagocitos constituyen el mecanismo de aclaramiento de partículas que son opsonizadas por la IgG, incluyendo los auto antígenos. Al saturar dichos receptores con la inmunoglobulina intravenosa, esto disminuye la destrucción celular, logrando controlar patologías como las citopenias autoinmunes. Además, la IVIG contiene anticuerpos capaces de interactuar con la región variable de los autoanticuerpos. Esta interacción tiene la capacidad de neutralizar los autoanticuerpos y limitar su producción al unirse a los linfocitos B autorreactivos. Esta actividad descrita se ha observado contra autoanticuerpos contra el factor intrínseco, tiroglobulina y los que tienen actividad anticitoplasmática de los neutrófilos (ANCA).

Los receptores neonatales descritos de previo, presentes en la superficie de una diversidad de células, permiten la internalización de la IgG para prolongar su sobrevivencia. La competencia de la IVIG por este receptor permite la saturación del mismo y por lo tanto se limita la vida media de los anticuerpos de isotipo IgG. Bajo un mecanismo similar, la inmunoglobulina intravenosa puede bloquear la actividad de los receptores gamma y activar a los FCγIIB que tienen un rol inhibitorio.

La inmunoglobulina intravenosa puede inhibir el complemento al unirse a los fragmentos C3b y C4b y de esta manera evitar su depósito en los tejidos, además de evitar la generación de convertasa C5 y limitando subsecuentemente la formación del complejo ataque de membrana. Se ejemplifica esta función en el manejo de patologías como la dermatomiositis, otra de estas consiste en modular la producción de citoquinas y los antagonistas de las citoquinas, propiedad anti inflamatoria basada en la inhibición de la respuesta linfoproliferativa. Además, la IVIG tiene la capacidad activar o inhibir la muerte celular al unirse al receptor de muerte Fas. Estudios recientes han planteado un efecto presente sobre las células dendríticas al inhibir su diferenciación y maduración al regular de forma negativa moléculas coestimuladoras y limitando así la producción de interleucina 12 (IL 12) y aumentando la interleucina 10 (IL 10). Datos recientes han demostrado el rol de la IVIG en ampliar la diversidad de repertorio de células T en situaciones donde la oligoclonalidad está presente como las enfermedades autoinmunes, por lo que, bajo esta terapia, los linfocitos T reguladores son capaces de contribuir de forma significativa en controlar y limitar la expansión de clones T, incluyendo las patogénicas (Barahona et al., 2016) (Chaigne et al., 2016).

Todos los mecanismos descritos se han observado tanto *in vitro* como *in vivo*. Su participación en el rol anti inflamatorio varía dependiendo de la enfermedad que está siendo tratada, por ejemplo, en la púrpura trombocitopénica idiopática los 2 mecanismos principales son la modulación de la expresión de los receptores Fcγ y la neutralización de auto anticuerpos circulantes (Chaigne B et al, 2016).

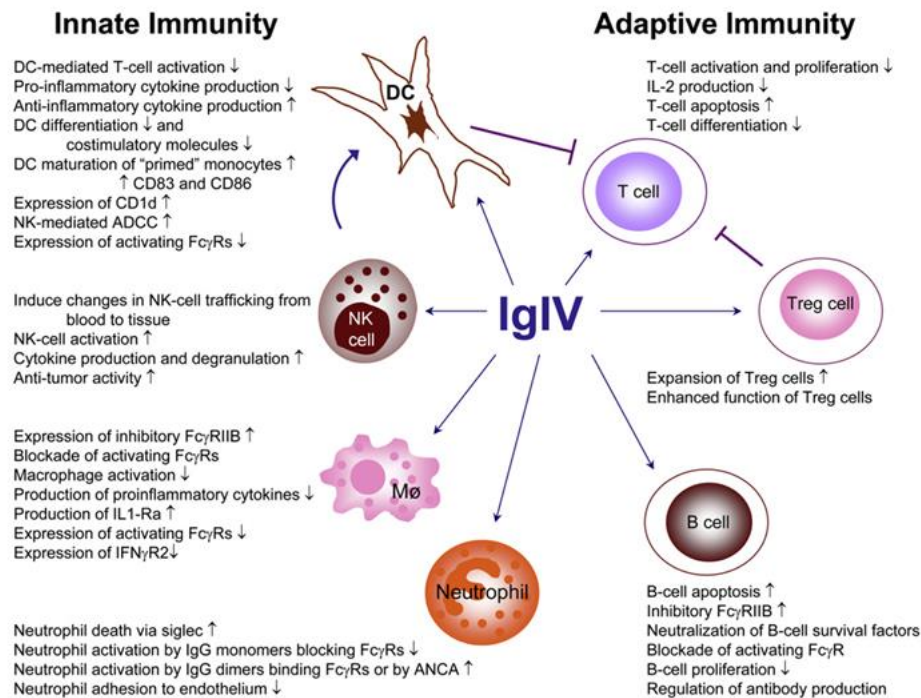


ILUSTRACIÓN 11 MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INMUNOGLOBULINA IV COMO INMUNOMODULADOR **TOMADO DE BALLOW, 2011.**

Sustitución

La deficiencia de anticuerpos se puede presentar de forma aislada o en combinación con la disfunción de las células T. A pesar de que se podría considerar que todos los pacientes con hipogammaglobulinemia son candidatos potenciales para la terapia de sustitución, no todos la requieren. Si los pacientes no presentan infecciones recurrentes, especialmente aquellos que títulos de anticuerpos muy cerca de los parámetros considerados normales se considera conveniente valorar funcionalidad a partir de respuestas vacunales previo a instaurar algún tipo de terapia. De forma comparativa también hay individuos con niveles de inmunoglobulinas normales pero que sí presenta infecciones secundarias a una inmunodeficiencia humoral. En este tipo de paciente es muy característico el perfil en el que tiene pobre respuesta a antígenos tipo carbohidrato, pero buena a antígenos proteicos. Como regla general, infecciones invasivas por bacterias pueden ser prevenidas si se logran niveles de IgG >200mg/ml y se recomienda que la dosis y la frecuencia se ajustan según respuesta de cada paciente. Existen estudios que han comparado dosis bajas

versus dosis altas de inmunoglobulina como el conducido por Eijkhout et al; en este se compararon dosis tanto en población adulta (300mg/kg vrs 600mg/kg) y pediátrica (400mg/kg vrs 800mg/kg) en pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. En el periodo de dosis altas un descenso significativo de número y duración de infecciones, pero no hubo una diferencia establecida en hospitalización, uso de antibióticos o ausencias en la escuela o el trabajo. Es importante reconocer que, para cada paciente individual, la dosis de inmunoglobulina se determinará de forma empírica y se modificará basado en la evolución clínica y en consideración de variables como infecciones presentes en el curso de la vida o alteraciones genéticas de base que afecten la eficacia de la terapia como polimorfismos en las proteínas del complemento, receptores gamma, receptores tipo Toll y proteínas unidas a la lectina (Looney et al., 2006).

En caso de las inmunodeficiencias secundarias, podría pensarse que la terapia al demostrar su efecto en la inmunodeficiencia primarias, este debería de trasladarse a este grupo de patologías. Algunos criterios que han apoyado este manejo son la presencia de bajos títulos de anticuerpos contra microorganismo encapsulados y la pobre respuesta a la inmunización, presencia de hipogammaglobulinemia severa definida a partir de un valor de IgG < 200mg/dl y un incremento en la tasa, severidad y duración de las infecciones (Looney et al., 2006).

Reconstitución inmune

A pesar de que su uso ha sido controversial en el contexto de infecciones asociadas a trasplante, este medicamento se ha convertido en parte de los protocolos de las unidades de trasplante. La inmunoglobulina policlonal se utiliza como un activador inmune que promueve la maduración de los linfocitos y mejora su función. Varios estudios han descrito como mejora la diversidad de los receptores de las células T en el timo y la periferia e inclusive se induce la proliferación de la población naive. Este rol que se considera inclusive inmunomodulador se cree que es dependiente del contenido de autoanticuerpos

presentes en las preparaciones. Estos auto anticuerpos colaboran en varios roles como defensa ante procesos infecciosos, aclaramiento de células senescentes, rol en la presentación antigénica, rol anti tumoral y anti inflamatorio y la homeostasis de la autorreactividad (Barahona et al., 2016).

TABLA 8 INDICACIONES APROBADAS POR LA FDA PARA EL USO DE INMUNOGLOBULINA *ADAPTADO DE LOONEY ET AL., 2006*

Indicaciones aprobadas por la FDA
<p>Inmunodeficiencias humorales primarias</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Defectos de las células B <ul style="list-style-type: none"> ▪ Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X ▪ Inmunodeficiencia común variable ▪ Deficiencia de IgA con deficiencia de IgG2 ▪ Deficiencia de subclases de IgG ✓ Defectos de células T <ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndrome de Di George completo ▪ Inmunodeficiencia combinada grave ▪ Wiscott – Aldrich ▪ Hiper IgM ▪ Ataxia Telangiectasia con deficiencia de IgG2 ▪ Síndromes linfoproliferativos ligados al cromosoma X <p>Síndrome de Hiper IgE</p> <p>Inmunodeficiencias secundarias</p> <p>Leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia</p> <p>Niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana</p> <p>Trasplante de médula ósea alogénico</p> <p>Púrpura trombocitopénica idiopática</p> <p>Enfermedad de Kawasaki</p>

TABLA 9 INDICACIONES OFF LABEL DE LA INMUNOGLOBULINA *ADAPTADO DE LOONEY ET AL, 2006*

Usos off label de la inmunoglobulina	
Inmunodeficiencias secundarias	<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma múltiple con hipogammaglobulinemia o deficiencia específica de anticuerpos con infecciones recurrentes • Inmunodeficiencias secundarias con trasplantes de órganos, malignidades hematológicas y quemaduras extensas
Hematología	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad hemolítica en el recién nacido que no responde a la fototerapia • Anemia hemolítica autoinmune refractaria • Trombocitopenia aloinmune fetal o neonatal • Púrpura post transfusión • Trombocitopenia asociada a HIV • Trasplante renal de donante vivo con incompatibilidad ABO o pruebas cruzadas positivas
Neurología	<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica • Neuropatía multifocal motora • Dermatomiositis en personas que son resistentes a primera y segunda línea de tratamiento • Lambert Eaton • Esclerosis múltiple con recaídas recurrentes
Dermatología	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades ampollosas mucocutáneas • Necrólisis epidérmica tóxica
Reumatología	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico con actividad severa • Vasculitis con actividad resistente
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> • Parvovirus B19 • Síndrome Tóxico

Dosis

La dosis varía en dependencia a la indicación y el número total de ciclos de tratamiento, con una dosis máxima de 1g/kg/día por 2 días. De forma usual se distribuye la misma dosis en 5 días, siendo esta de 0.4g/kg. En pacientes con inmunodeficiencias primarias estos reciben 0.5g/kg 1 vez al mes, pero como se describe de previo, tendrá variación según la evolución clínica del paciente (Otani et al., 2022).

Efectos secundarios

De forma general se considera una medicación de bajo riesgo para niños y adultos con una variedad de condiciones clínicas; sin embargo, como es sabido, como todo medicamento es capaz de generar una diversidad de efectos adversos

que varían en intensidad. La mayoría de los estudios se han enfocado en la tasa de efectos secundarios en pacientes que han recibido múltiples dosis de infusión y se describe poco en aquellos que reciben un único ciclo de inmunoglobulina. Para las formulaciones subcutáneas, la mayoría de evidencia sugiere menor índice de efectos adversos en comparación con su presentación homóloga intravenosa, no obstante, no se puede describir una ocurrencia específica objetiva por los múltiples factores que interfieren como la diferencia entre las preparaciones y el diseño de los estudios. Se ha determinado que factores propios de este medicamento como la concentración de IgA y anti Rh D aumentan el riesgo de la presentación de sintomatología adversa. Manlihot et al. encontraron que estos efectos eran más frecuentes cuando los títulos de IgA se encontraban por encima de 15 µg/ml. No se debe olvidar los excipientes presentes en las diferentes formulaciones y sus potenciales efectos. Además, existen factores de riesgo propios del paciente que incrementan el riesgo de efectos secundarios como la deficiencia de IgA y la necesidad de repetición de infusiones cada cierto tiempo. La transmisión de patógenos en la última década se ha controlado por la presencia de entidades reguladoras que instauraron estándares de calidad a la industria encargada del fraccionamiento del plasma (Spath et al., 2015).

Las complicaciones asociadas al medicamento se pueden dividir según la temporalidad de presentación en inmediatas o retardada y estas a su vez se categorizan en leves, moderas y severas. La mayoría de las reacciones adversas son de severidad leve y reversibles al disminuir la velocidad de infusión o suspender la misma y usualmente ocurren durante la infusión y en las primeras dosis que recibe el paciente. Los eventos más graves se presentan de forma más aislada y se asocian en la mayoría de los casos con los estabilizadores presentes en el producto (Dantal, 2013). Respecto al embarazo, la FDA lo ha categorizado como C, lo que implica que no ha sido estudiado lo suficientes ensayos de humanos, pero podría haber efectos adversos en estudios con animales; sin embargo, sí se ha utilizado de forma amplia en el embarazo.

Los efectos leves que se describen como similares a un “resfriado” usualmente son transitorios y estos incluyen fiebre, náuseas, mialgias, enrojecimiento facial, fatiga, escalofríos, palpitaciones y cefalea. Su tiempo de presentación es variable y puede darse durante el tiempo de infusión o inclusive 1 a 3 días post aplicación del mismo. Corresponden al 80% de los efectos adversos asociados a la IVIG. Su mecanismo de presentación no se encuentra del todo claro, pero podría estar asociado con la presencia de citoquinas por la interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), precalicreína y el activador del mismo (Guo et al., 2018). De los descritos, según la evidencia parece ser que la cefalea de tipo tensional es el más común de todos, con un rango de incidencia entre el 5 -56%. Parecen responder de forma bastante satisfactoria a los anti inflamatorios no esteroideos (AINES), por lo que se recomienda su uso profiláctico pre y durante la infusión para minimizar la incidencia de dicho síntoma. Además, se ha planteado que disminuir la dosis o enlentecer el tiempo de aplicación podría mejorar el control de la cefalea. De la presentación de esta sintomatología es que se establecen las recomendaciones de inicio de infusión a velocidades bajas en los primeros 30 minutos (Caress et al., 2010).

En 1988 la meningitis aséptica como complicación asociada se describió por primera vez. Esta usualmente se presenta con cefalea de instauración abrupta seguido de fiebre, náuseas, vómito, signos de meningismo, fotofobia y dolor a la movilización ocular. De manera usual se presenta 24-48 horas posterior a colocación de la primera dosis de inmunoglobulina y tiene un curso benigno con resolución aproximadamente a los 7 días. La hipótesis de la patogénesis se basa en una respuesta inmune desencadenada a partir de la preparación de macroagregados con una resultante activación inespecífica del complemento. El líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene glucorraquia normal con una pleocitosis de predominio neutrofílico, inclusive se puede encontrar elevación de proteínas y de IgG. Si se habla de la población con mayor riesgo, se describe que los pacientes con historia de migraña previa y niños con enfermedades autoinmunitarias constituyen el grupo principal. El tratamiento es principalmente sintomático y la

reducción del tiempo de infusión y la premedicación han demostrado ser efectivos a diferencia de los esteroides (Caress et al., 2010).

Las complicaciones serias ocurren raras veces en estudios prospectivos, pero en estudios retrospectivos que implican pacientes más enfermos o mayores estas suelen ser más comunes. No existen estudios prospectivos con el objetivo primario de determinar la incidencia de efectos adversos secundarios serios asociados con la infusión de este medicamento, pero de forma general los estudios pre existentes no hablan de una incidencia alta.

Complicaciones severas

Compromiso renal

En 1998, la FDA reportó 114 casos de disfunción renal o lesión renal aguda asociado a la infusión de inmunoglobulina. De los casos descritos, el 88% tenían como uno de sus componentes la sucrosa. De estos, el 55% fue tratado con altas dosis de IVIG por púrpura trombocitopénica idiopática y solo el 5% fue tratado con bajas dosis asociado a una inmunodeficiencia de fondo. Además, la Agencia Nacional Francesa de seguridad de Medicina y Salud describió 91 casos de lesión renal aguda asociada a la infusión del medicamento. Los estabilizadores se utilizan en las preparaciones de inmunoglobulina intravenosa para evitar la formación de dímeros y polímeros que son responsables de algunas reacciones secundarias. Algunos de los estabilizadores más utilizados son sucrosa, glucosa, maltosa, D-sorbitol, manitol, glicina y L-prolina. Con los estudios descritos y otros se ha logrado establecer una clara relación del compromiso renal con el uso de sucrosa. Debido a que los riñones no producen sucrasa, la sucrosa administrada de forma intravenosa no puede ser metabolizada y se acumula en el túbulo proximal y causa hiperosmolaridad que causa lesión renal. Además, la sucrosa, al entrar vía pinocitosis a las células endoteliales y este al entrar a los lisosomas produce edema celular y vacuolización citoplasmática, llevando a la degeneración tubular proximal. En general, los reportes de lesión renal aguda asociados a inmunoglobulina IV libre de sucrosa son difíciles de encontrar y existen reportes de pacientes que utilizaban otros estabilizadores sin

complicaciones asociadas pero que al utilizar IVIG con sucrosa desarrollaron compromiso renal. Respecto a glucosa como estabilizador, se ha observado que los individuos con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda por la vía de la diuresis osmótica. Por otro lado, los que utilizan como estabilizador la maltosa parecen tolerarlo bastante bien porque la enzima que lo degrada (maltasa) se encuentra en el borde en cepillo del túbulo proximal. Otros mecanismos fisiopatológicos planteados como hipótesis son la precipitación de inmunocomplejos en los glomérulos, nefritis osmótica e isquemia transitoria renal asociada a una reducción temporal de la perfusión renal. Este compromiso renal usualmente se desarrolla 10 días desde el inicio de aplicación del medicamento y alcanza su pico después de 5 días instaurado (Guo et al., 2018). Respecto al área de trasplante renal y el uso de inmunoglobulina IV ya sea como inmunomodulador o inclusive como parte de los protocolos de desensibilización, existen estudios como el de Luque et al., que describen por medio de estudios observacionales, la seguridad de inmunoglobulina libre de sucrosa en receptores renales. Ese estudio específicamente comparó a 75 pacientes que recibieron IVIG libre de sucrosa versus 75 pacientes que no recibieron esta medicación. Se documentó que aquellos que recibieron inmunoglobulina no presentaron lesión renal aguda a los 3 meses, pero tenían un aumento en la frecuencia de macrovacuolas tubulares, siendo esto un predictor de toxicidad tubular. Sin embargo, aquellos que utilizaron estabilizadores tipo aminoácido, desarrollaron menos macrovacuolas en comparación con los otros estabilizadores (12% vs 60%, $p < 0.001$). Con este estudio se demostró que el uso de inmunoglobulina intravenosa libre de sucrosa es segura en este perfil de pacientes y que las fórmulas que utilizan estabilizadores tipo aminoácidos están asociadas con menor toxicidad tubular (Luque et al., 2016). A partir de estos hallazgos, la FDA ha establecido como recomendaciones la adecuada hidratación pre infusión, tener cautela con aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de lesión renal aguda (enfermedad renal crónica preexistente, diagnóstico previo de diabetes mellitus, edad de más de 65 años, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos), no exceder la dosis recomendada y considerar velocidades de

infusión más prolongadas en estos pacientes definidos como de alto riesgo (Looney et al, 2006). Todas estas recomendaciones son basadas en opiniones de expertos dado que no se cuentan con estudios prospectivos que las validen (Dantal, 2013).

Eventos cardiovasculares

Desde el 2013, la IVIG se les ha asociado con *warning* de seguridad por el riesgo de eventos trombóticos, debido a que desde la década de los ochenta hay reportes de caso de infarto agudo de miocardio, evento isquémico y tromboembolismo venoso con una incidencia total que varía de 0.5% a 15%. Sin embargo, resulta difícil establecer una relación causal y saber si existe algún otro factor de riesgo incidiendo en estos resultados (Amman et al, 2015). En respuesta a estos eventos la FDA colaboró con investigadores académicos para definir el riesgo trombótico de esta medicación. Los eventos de tipo tromboembólico como trombosis venosa profunda, infarto agudo de miocardio por esta causa, embolia pulmonar, oclusión de la vena central de la retina, eventos cerebrovasculares y oclusión venosa hepática, se han descrito en relación el uso de inmunoglobulina. El mecanismo desencadenante no está del todo claro, pero podría estar asociado a la activación celular por mecanismos similares a los desarrollados en las reacciones transfusionales o el incremento de la viscosidad sanguínea debido al aumento abrupto de los niveles de inmunoglobulina. Los pacientes que se han descrito con mayor riesgo para desarrollar este efecto adverso son los de edad avanzada, obesos, aquellos con historia de fenómenos trombóticos previos, historia de trombofilia y aquellos que ya presentan una hiperviscosidad sanguínea por comorbilidades como policitemia, paraproteinemia, hipercolesterolemia, leucocitosis o deshidratación (Looney et al., 2006).

Otros eventos hematológicos

La neutropenia, definida como un conteo celular total inferior a 1500 células/mm se ha reportado en varios subgrupos poblacionales y ocurre de forma típica 24 horas después de la infusión. Además, puede haber un descenso leve de monocitos, glóbulos rojos y plaquetas. Las hipótesis que se han planteado para

estos hallazgos son la presencia de anticuerpos anti neutrófilos inductores de neutropenia, la inducción de apoptosis de los neutrófilos y el aumento de la adherencia de los neutrófilos a las paredes de los vasos sanguíneos debido a la actividad de inmunocomplejos. Esta neutropenia descrita es autolimitada y resuelve entre el día 2 y 14 posterior a la infusión y no se ha asociado con un aumento en la tasa de infecciones (Caress et al. 2010).

En este momento la inmunoglobulina intravenosa disponible en la Caja Costarricense del Seguro Social es la Octogam® al 5% (50mg/ml), para un total de 5g de proteína (inmunoglobulina) en 100ml. Este preparado contiene como excipiente maltosa, que deriva del maíz. Su presentación es para prescripción intravenosa y se aplica sin complicaciones por una vía periférica. Este producto tiene una estabilidad de 30 meses, se debe conservar en el frasco a una temperatura de 2-8°C y llevar a temperatura ambiente previo a su colocación. Se debe administrar separado de otras medicaciones.

TABLA 10 COMPONENTES DEL OCTOGAM **TOMADO DE: [HTTPS://OCTAGAMUSA.COM/OCTAGAM5/](https://octagamusa.com/octagam5/)**

Component	Quantity/mL
Protein, of which not less than 96% is human normal immunoglobulin G	50 mg
Maltose	100 mg
Triton X-100	not more than 5 mcg
TNBP	not more than 1 mcg
IgA	not more than 0.2 mg
IgM	not more than 0.1 mg
Water for Injection	ad.

El contenido de sodio de la solución final es no más de 30mmol/l y su pH se encuentra en 5.0 y 6.0. Tiene una osmolaridad de 310-380mosmol/kg. Las subclases de IgG se encuentran representadas en los siguientes porcentajes: IgG1 65%, IgG2 30%, IgG3 3% e IgG4 2%.

Su uso está aprobado para pacientes con errores innatos de la inmunidad, enfermedades hematológicas que provocan una falta de anticuerpos e

infecciones recurrentes, niños con SIDA congénito que padecen infecciones bacterianas recurrentes, púrpura trombocitopénica idiopática y patología desmielinizante. Según los productores se establecen contraindicaciones como historia de anafilaxia o reacciones sistémicas de previo con el uso de inmunoglobulina, pacientes con deficiencia de IgA contra anticuerpos contra IgA e historia de hipersensibilidad y pacientes con hipersensibilidad o alergia al maíz.

Se destaca que algunos métodos de detección de glucosa en sangre interpretan de forma errónea lecturas de glucosa sérica alta y se administra de forma inapropiada insulina. Esto resulta en la inducción de hipoglicemias, por lo que se debe tomar en consideración durante la infusión de la medicación.

Capítulo IV

Estado de la cuestión: Recomendaciones internacionales respecto al tamizaje de inmunoglobulinas y uso de gammaglobulina intravenosa

Las guías internacionales y las recomendaciones para el manejo de la hipogammaglobulinemia secundaria varían respecto al enfoque y manejo; esto solo refleja la heterogeneidad de las diferentes poblaciones de pacientes y la falta de un consenso unificado sobre que define hipogammaglobulinemia secundaria clínicamente significativa. Por esta razón es de importancia que el inmunólogo clínico se involucre en la diferentes clínicas interdisciplinarias y así cada paciente sea considerado de forma individualizada para su evaluación y manejo (Otani et al., 2022).

Tamizaje

Una vez que la hipogammaglobulinemia ha sido diagnosticada, el paso inicial consiste en definir si esta es de presentación primaria o secundaria. Al realizar estas mediciones séricas, se debe tomar en consideración ciertos factores como el uso terapéutico de intercambio plasmático; este puede hacer que la interpretación de los niveles de inmunoglobulina sea difícil ya que la terapia como tal puede descender hasta en un 63% los niveles de IgG según lo descrito por diversos estudios. El principal inconveniente respecto a lo considerado como tamizaje es que, en la práctica clínica, los valores de inmunoglobulinas en sangre no son tomados de previo a cualquier intervención, si no posterior a la introducción de medicaciones o aplicación de terapias como el recambio plasmático, lo que dificulta determina si su causalidad es primaria o secundaria. Las diferentes sociedades internacionales establecen ciertas recomendaciones de tamizaje y monitoreo para patologías como lupus eritematoso sistémico, vasculitis asociada a anticuerpos tipo ANCA, artritis reumatoide, leucemia linfocítica crónica y como parte de los protocolos para trasplante de órgano sólido (se describen en la tabla 11). De forma bastante general y a pesar de que no se realiza en la práctica clínica usual, las sugerencias se basan en obtener niveles

base de inmunoglobulinas al momento del diagnóstico de estas patologías y previo al inicio de terapia que requiera algún tipo de inmunosupresión, de forma especial se menciona la terapia anti CD 20. Además, se recomienda que en esta subpoblación se podría considerar la cuantificación concomitante de células B periféricas por citometría de flujo. No queda del todo establecido el rol de las respuestas vacunales y que pacientes se deberían de tamizar de esta manera para definir funcionalidad de los linfocitos B (Otani et al., 2022).

Por otra parte, otro ámbito que no se debe de olvidar es que la inmunosupresión disminuye la respuesta vacunal, por lo que se deberían completar esquemas vacunales previo al uso de fármacos inmunosupresores (Jolles et al., 2016).

TABLA 11 RESUMEN DE LAS GUÍAS RESPECTO AL TAMIZAJE Y MONITOREO DE LOS NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS *TOMADO DE OTANI ET AL., 2022.*

Grupo de Pacientes	Año	Sociedad	Recomendación
Leucemia linfocítica Crónica	2012	British Committee for Standards in Haematology (BCSH)	Medir inmunoglobulinas como parte del ejercicio diagnóstico al momento del mismo
Leucemia linfocítica Crónica	2015	Sociedad Europea Médica de Oncología (ESMO)	Medir inmunoglobulinas como parte del ejercicio diagnóstico al momento del mismo antes de iniciar cualquier tratamiento
Trasplante de órgano sólido	2017	Academia Americana de Alergia, Asma, e Inmunología (AAAAI)	Monitorizar inmunoglobulinas después del trasplante
Vasculitis ANCA	2014	Sociedad Británica de Reumatología (BSR) Profesionales de Salud Británicos en Reumatología (BHPR)	Medir inmunoglobulinas antes de cada curso de Rituximab
Vasculitis ANCA	2016	Guía Europea contra el Reumatismo (EULAR) Asociación Renal Europea (ERA) Sociedad Europea de Vasculitis (EUVAS)	Medir inmunoglobulinas antes de cada curso de Rituximab y en pacientes con infecciones recurrentes
Lupus Eritematoso Sistémico	2018	Sociedad Británica de Reumatología (BSR)	Medir inmunoglobulinas al momento del diagnóstico y antes de iniciar medicamentos con riesgo de generar hipogammaglobulinemia que incrementan el riesgo de infección (MMF – Ciclofosfamida – Rituximab). Repetir los niveles de inmunoglobulinas de 3 a 6 meses después y luego de forma anual
Artritis Reumatoide	2011	Consenso Experto en uso de Rituximab (RCEC)	Medir niveles de inmunoglobulinas basales antes de la primera dosis y antes de cada dosis subsecuente. Hay que tener un monitoreo cercano de las inmunoglobulinas y las infecciones recurrentes en pacientes con alto riesgo de hipogammaglobulinemia
Artritis Reumatoide	2011	Sociedad Británica de Reumatología (BSR) Profesionales de Salud Británicos en Reumatología (BHPR)	Medir niveles de inmunoglobulinas antes de iniciar Rituximab y 4 a 6 meses después de la infusión y previo a cualquier inicio de re tratamiento

Pacientes con patología reumatológica que desarrollan hipogammaglobulinemia

El abordaje terapéutico establecido por Samson et al., define que al afrontarse a hipogammaglobulinemia, luego de una corroboración con una segunda medición sérica, en este contexto de estos pacientes, se deben considerar 3 causas

principales: causa iatrogénica por medicaciones brindadas, neoplasias hematológicas de tipo linfoide (ya conocidas por su aumento de incidencia en estos pacientes) y la posibilidad de un error innato de la inmunidad no diagnosticado ante sus probables manifestaciones de disregulación inmune que podría confundirse con autoinmunidad sistémica. Respecto a medicaciones, se debe tomar en consideración en la historia clínica el uso de sulfazalazina y su potencial efecto en el descenso de IgA, pero sin consideraciones clínicas de relevancia; la terapia esteroidal, que a pesar de usualmente genera linfopenia T tipo CD4, puede producir hipogammaglobulinemia leve. Estos hallazgos se reportan tanto en ciclos cortos con dosis altas, como ciclos cortos con dosis bajas (<5mg/d). El uso de terapia biológica, como ya se describió de forma amplia en capítulos anteriores, también considera la hipogammaglobulinemia transitoria durante un episodio agudo de infección o la presencia de inflamación crónica por patología reumatológica con criterios de actividad. Además de lo descrito en la historia clínica, sí se recomienda realizar estudios de extensión para descartar otras causas secundarias, los cuales comprenden hemograma completo, citometría de flujo de sangre periférica y pruebas de función renal y hepática. Los estudios de imagen solo se solicitarán en caso de alto sospecha clínica de malignidad (Kado et al, 2017)

En el contexto del uso de rituximab, la hipogammaglobulinemia no traduce de una forma precisa en una respuesta antigénica inadecuada o infecciones naturales. Al comprobarse que el uso de ciclofosfamida previo a rituximab aumenta el riesgo de hipogammaglobulinemia, los estudios clínicos hacen especial referencia a la medición de inmunoglobulinas previo al uso de rituximab en estos pacientes. La respuesta vacunal se podría utilizar como un marcador subrogado de la presencia de células B de memoria tipo IgM, pero no queda claro que el fallo en responder a estos antígenos exógenos después del tratamiento con inmunosupresión implique el mismo riesgo que en pacientes con inmunodeficiencia común variable (Kado et al., 2017).

En resumen, se recomienda el tamizaje inicial y seguimiento en pacientes con: artritis reumatoide y vasculitis ANCA que vayan a iniciar terapia anti CD20 y lupus eritematoso sistémico antes del inicio de mofetilo de micofenolato, ciclofosfamidad y rituximab. Estos criterios se podrían transpolar a otras patologías reumatológicas que vayan a iniciar dichas medicaciones (Otani et al., 2022) (Lee et al., 2022).

Consideraciones especiales en pacientes con malignidades hematológicas

El Consenso Europeo de Expertos, por medio de un ejercicio de Delphi que valoró el grado de acuerdo de definiciones previamente establecidas, enfatiza en la medición de niveles de inmunoglobulinas antes y durante el uso de antineoplásicos, exceptuando los pacientes con mieloma múltiple, donde su utilidad es poco clara donde que la paraproteinemia interfiere con las determinaciones de inmunoglobulinas. Es llamativo que el grado de consenso entre inmunólogos y hemato oncólogos en este punto específico no es contundente ya que pareciera que los hemato oncólogos tienen una posición más reactiva ante la presentación de infecciones al medir IgG únicamente post infecciones, en lugar de prevención de las mismas.

Paciente con patología neuro inflamatoria

La hipogammaglobulinemia secundaria se ha reportado en paciente con esclerosis múltiple y neuromielitis óptica debido al uso creciente de la terapia anti CD20. Se describen al igual que en los otros grupos de pacientes, factores de riesgo concomitantes para infecciones como niveles séricos basales bajos de IgG, uso concomitante de otra terapia inmunosupresora y la duración de la terapia anti CD20 como tal. En los estudios en neurología, al igual que en los campos descritos de previo, se recomienda el tamizaje inicial y trans tratamiento con el uso de terapia anti CD20 (Otani et al., 2022) (Tallantyre et al., 2018).

Consideraciones especiales en pacientes con síndrome nefrótico y enteropatía perdedora de proteínas

La evaluación del paciente con síndrome nefrótico es complicada por el efecto inmunosupresión dado por la terapia anti CD 20 que se utiliza para su manejo. La mayoría de los estudios que intentan describen el impacto de este hallazgo en la evolución clínica del paciente se desarrollan en la población pediátrica. Es difícil dilucidar cuando la hipogammaglobulinemia se documenta si esta se debe al uso de Rituximab, al uso de esteroides orales o la evidente pérdida proteica por la vía urinaria. Al igual que en condiciones reumatológicas, el uso concomitante de fármacos con carácter inmunosupresor se ha implicado en el aumento de riesgo de infecciones. No hay evidencia que fundamente el uso de inmunoglobulina en esta población. En la enteropatía perdedora de proteínas tampoco existe evidencia que justifique el uso de inmunoglobulina (Otani et al., 2022).

Para los subgrupos poblacionales en los que no existe una sociedad que describe recomendaciones, la Asociación Americana de Alergia, Asma e Inmunología recomienda como seguimiento un monitoreo cada 6 a 12 meses o cuando exista historia de infecciones recurrentes para identificar aquellos pacientes que persistan con disfunción inmune y que se puedan beneficiar de terapia con inmunoglobulina.

Manejo

El tratamiento de la hipogammaglobulinemia se basa inicialmente en remover la causa iatrogénica o tratar la condición de fondo, por ejemplo, remover la medicación causante y manejar el síndrome nefrótico. Si no es posible remover esas causas iatrogénicas o la patología causal no se puede tratar, las opciones consisten en monitorizar las infecciones manifiestas, uso de antimicrobianos en algunos casos y/o el uso de inmunoglobulina. El inicio de terapia con inmunoglobulina es una decisión compleja de tomar basado en la evidencia

médica actual, ante la falta de unificación de criterio de las guías. En la tabla siguiente se describen las recomendaciones individuales basadas en distintas sociedades. Es importante recalcar ciertos vacíos existentes, entre ellos el nivel de IgG que se debería de tratar de forma profiláctica en la ausencia de otras alteraciones de laboratorio. Sí se ha establecido que valores de IgG <150mg/dl requieren inicio de inmunoglobulina y existe un corte de 400mg/dl específicamente para trasplante de órgano sólido y malignidades hematológicas (Otani et al., 2022).

TABLA 12 RESUMEN DE GUÍAS RESPECTO A LA TERAPIA SUSTITUTIVA CON INMUNOGLOBULINA. TOMADO DE OTANI ET AL 2022.

Grupo de pacientes	Sociedad	Año	Recomendación
Hipogammaglobulinemia secundaria	Agencia Europea de Medicina (EMA)	2018	Dar terapia de reemplazo si los niveles de IgG son <400mg/dl o que los títulos vacunales específicos desciendan 2 veces el valor basal (neumococo conjugada o vacunas contra antígenos polipeptídicos) + infecciones severas o recurrentes y necesidad de antimicrobianos
Trasplante de órgano sólido	Autoridad Australiana de Sangre (ANBA)	2020	IgG < 400mg/dl independientemente del historial de infecciones IgG > 400mg/dl con al menos 1 infección tratada que comprometa la vida en los últimos 12 meses o 2 infecciones serias en los últimos 6 meses que requieran más que antibiótico oral en casa
Trasplante de órgano sólido	Asociación Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI)	2017	Se recomienda el uso de inmunoglobulina intravenosa o subcutánea en caso de hipogammaglobulinemia
Vasculitis ANCA	Colegio Americano de Reumatismo (ACR)	2021	La suplementación con inmunoglobulina se recomienda de forma condicional en pacientes con granulomatosis con poliangeitis o poliangeitis microscópica que se encuentren recibiendo terapia de mantenimiento con Rituximab y que tengan IgG <300mg/dl e infecciones recurrentes severas o sin infecciones recurrentes, pero con mala respuesta vacunal en colaboración con un alergólogo o inmunólogo
Malignidades hematológicas o HSCT	Autoridad Australiana de Sangre (ANBA)	2020	IgG < 400mg/dl independientemente del historial de infecciones IgG > 400mg/dl con al menos 1 infección tratada que comprometa la vida en los últimos 12 meses o 2 infecciones serias en los últimos 6 meses que requieran más que antibiótico oral en casa
HSCT	Colaboración	2009	La inmunoglobulina IV no se debería administrar de forma rutinaria, pero se podría considerar cuando hay niveles de IgG < 400mg/dl
Mieloma Múltiple	Instituto Nacional para la salud y cuidado con excelencia (NICE)	2016	Considerar el uso de IVIG en pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones recurrentes (baja evidencia que respalde su uso)
Leucemia linfocítica crónica	Comité Británico para los estándares en hematología (BSCH)	2012	Utilizar inmunoglobulina IV o subcutánea cuando la IgG <500mg/dl en el contexto de infección severa o infecciones recurrentes con bacterias encapsuladas a pesar del uso de antimicrobianos profilácticos
Leucemia linfocítica crónica	Sociedad Europea de Oncología (ESMO)	2015	La terapia sustitutiva solo se recomienda para hipogammaglobulinemia severa e infecciones a repetición
Leucemia linfocítica crónica de tipo células B	Asociación Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI)	2017	Se debería considerar la terapia sustitutiva en el contexto de hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes y pobre respuesta vacunal a pneumococo, difteria y tétanos
Leucemia linfocítica crónica	Red de comprensión nacional de cáncer (NCCN)	2019	Se recomienda indicar inmunoglobulina IV o subcutánea como tratamiento de soporte de hipogammaglobulinemia con niveles de IgG < 500mg/dl con infecciones recurrentes sinopulmonares que requieran antibióticos intravenosos u hospitalización
Leucemia linfocítica crónica de tipo células B	FDA		Se aprueba su uso para la prevención de infecciones bacterianas en el contexto de hipogammaglobulinemia

Si se decide iniciar la terapia sustitutiva con inmunoglobulina, la dosificación y el ajuste de la misma se ha definido a partir de recomendaciones dadas para errores innatos de la inmunidad. Una dosis de 400-600mg/kg como indicación inicial cada 4 semanas se acepta en la práctica clínica. La meta de alcanzar niveles de IgG de 800mg/dl con ajustes de dosis subsecuentes y que logra mantener al paciente libre de infecciones es una recomendación basada en el manejo de errores innatos de la inmunidad, pero se considera como un buen punto de inicio al utilizar la IVIG de forma sustitutiva en la hipogammaglobulinemia secundaria con infecciones. Sin embargo, se podría considerar variaciones en las metas en pacientes con patologías concomitantes como bronquiectasias u otras patologías pulmonares crónica. Los ajustes en las dosificaciones se podrían guiar a partir del concepto de que incrementar la dosis intravenosa a 100mg/kg/mes para incrementar los niveles de IgG 121mg/dl por encima de los establecido de previo o incrementar la dosis subcutánea a 100mg/kg/mes para aumentar dosis de IgG sérica 84.4mg/dl por encima de lo establecido de previo (Samson et al., 2017) (Jolles et al., 2017).

Después del inicio de inmunoglobulina, la evaluación periódica para valorar respuesta a la terapia es necesaria. A pesar de que no existen recomendaciones formales para esta evaluación, 3 o 4 meses se considera un tiempo adecuado basado en que se necesitan de 4 a 5 vidas medias para que la inmunoglobulina exógena sea completamente aclarada y después se realizará de forma anual o previo a una re infusión de medicamento (Samson et al., 2017).

Consideraciones especiales en pacientes con patología reumatológica

Actualmente se requieren estudios que investiguen el uso de inmunoglobulina como terapia sustitutiva en enfermedades reumatológicas, por lo que las decisiones que se toman están basadas en la evidencia de errores innatos de la inmunidad. En los pacientes tratados con terapia target anti CD20, la mayoría de las guías recomiendan que la decisión de iniciar terapia con inmunoglobulina debería de considerarse si de forma concomitante hay historia de infecciones recurrentes o una respuesta vacunal inadecuada. De ahí se da la importancia de

evaluar de forma detallada la incidencia, recurrencia y severidad de los episodios infecciosos. En pacientes con niveles de IgG $<200\text{mg/dl}$ se deben interpretar como una indicación suficiente para iniciar terapia de sustitución independiente de otros factores asociados. Los niveles bajos de IgG previo a la infusión de rituximab se podría considerar como un criterio para buscar terapias alternativas para estos pacientes.

Se plantean varios escenarios:

- Niveles de IgG $< 200\text{mg/dl}$ independiente de evolución clínica: iniciar terapia de sustitución con inmunoglobulina
- Hipogammaglobulinemia con historia de hospitalización por infección: iniciar terapia de sustitución con inmunoglobulina
- Hipogammaglobulinemia con adecuada respuesta vacunal y sin historia significativa de infecciones: observar

La meta de la terapia sustitutiva es disminuir las infecciones y la dosificación varía de una persona a otra. Las recomendaciones utilizan las mismas dosis que para inmunodeficiencia común variable que se describen en párrafos anteriores (Samson et al 2011).

Consideraciones especiales en pacientes con malignidades hematológicas

Basado en las guías de la Agencia Europea de Medicina del 2019 la recomendación es dar terapia de sustitución para hipogammaglobulinemia secundaria en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano inefectivo y que se compruebe fallo en respuesta vacunal o que se documenten niveles de IgG $< 4\text{g/l}$. El fallo en la respuesta vacunal se define como incapacidad para aumentar en 2 veces los títulos de anticuerpos IgG posterior a la vacunación con pneumococo conjugado y vacunación con antígenos polipeptídicos. El principal inconveniente del uso del test vacunal, es la diversidad de test para valorar la respuesta a la vacunación y si estos miden por serotipo de forma individual o una respuesta conjunta. Además, es destaca que no es una prueba disponible en todos los centros.

Respecto a pacientes que se someten a un trasplante alogénico de células madre, se deben considerar candidatos para el uso de inmunoglobulina, especialmente aquellos con niveles de IgG $< 4\text{g/l}$ o los que tienen enfermedad injerto versus huésped bajo terapia de inmunosupresión (Jolles et al, 2020).

La dosificación no cambia con respecto a las recomendaciones descritas de previo y se establece una eficacia comparativa entre la inmunoglobulina intravenosa o subcutánea por lo que no se prefiere un modo de administración sobre otro, sin embargo, se hace especial énfasis en las facilidades otorgadas por la presentación subcutánea como menores efectos sistémicos y facilidad de aplicación en el hogar, pero se sabe que la experiencia con esta forma de presentación es menor (Jolles et al., 2020) (Otani, 2022).

La pregunta siguiente consiste en definir cuándo detenerse; lo cierto es que no existe evidencia que respalde esta decisión (Patel et al., 2020). Sin embargo, el consenso médico, por recomendación de expertos, sugiere discontinuar o disminuir la dosificación del tratamiento con inmunoglobulina cuando el paciente esté libre de infecciones o existan datos de recuperación inmunológica. Una vez suspendida se debe dar seguimiento cercano a los procesos infecciosos (Jolles et al., 2020).

Consideraciones en pacientes con patología neuroinflamatoria

La evidencia sobre el uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con condiciones neurológicas se limita a reportes de caso y las decisiones de inicio están basadas en guías de errores innatos de la inmunidad. Si se decide iniciar inmunoglobulina como terapia sustitutiva y no hay planes de reinfusión de la medicación anti CD20, podría ser razonable suspender la inmunoglobulina después de 9 a 12 meses dependiendo de la estabilidad clínica y la ausencia de infecciones activas (Tallantyre et al., 2018).

Basado en lo descrito y establecido a nivel internacional, se propone el siguiente protocolo para uso de carácter institucional:



PROTOCOLO DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS (HSJD) PARA EL ABORDAJE Y MANEJO DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA (SHG)

1

¿Cómo tamizamos?

Realizar cuantificación sérica de inmunoglobulinas en:

- Y Previo al inicio de la terapia anti CD 20
- Y Previo al inicio del uso de otro tipo de fármacos inmunosupresores (> riesgo si existen combinaciones)
- Y Al diagnóstico de malignidades hematológicas que comprometen las células B

2

¿Quiénes se tratan?

Pacientes que cumplan con definición de SHG⁺

Y **Realizar revisión exhaustiva de historial de infecciones recurrentes o severas**^{oo}

- Y IgG \leq 150mg/dl: dar inmunoglobulina intravenosa (IGIV)
- Y IgG \leq 400mg/dl + trasplante órgano sólido (SOT) o malignidad hematológica: dar inmunoglobulina intravenosa (IGIV)
- Y IgG 151mg/dl a 400mg/dl: realizar TEST VACUNAL \neq

Con infecciones	
Respuesta vacunal adecuada	Respuesta vacunal inadecuada
<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta duradera: dar ATB profiláctico y si infecciones persisten → buscar otras causas de infecciones persistentes (inmunológica y no inmunológica) • Respuesta no duradera: dar ATB profiláctico y si infecciones persisten, valorar IGIV 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones recurrente o severa: IGIV • Infección menor: iniciar ATB profiláctico y valorar evolución

Sin infecciones
Respuesta inadecuada y/o Hipogamma IgA y/o IgM <ul style="list-style-type: none"> • Si: iniciar IGIV • No: monitorizar en 6 meses

- Y IgG 401 -700mg/dl: monitorizar cada 6 meses con inmunoglobulinas séricas. Tomar en cuenta factores de riesgo asociados*

+: Hipogammaglobulinemia secundaria se define como una cantidad reducida de inmunoglobulina IgG (<700mg/dl) debido a causas adquiridas que impliquen una disminución en la producción o un incremento en la pérdida. Los estudios complementarios requeridos para definir su causa son: hemograma completo, citometría de flujo de sangre periférica y pruebas de función renal y hepática. Los estudios de imagen solo se solicitarán en caso de alta sospecha clínica de malignidad.

∞: Infección recurrente más de 3 infecciones en 12 meses a pesar del tratamiento antibiótico adecuado; infección severa es la que requiere tratamiento antibiótico IV u hospitalización.

*: Los factores de riesgo a considerar son hipogammaglobulinemia previa a inicio inminente de terapia inmunosupresora combinada (2 o más medicamentos con mecanismos de acción diferentes), test vacunal con respuesta inadecuada.

≠: El test vacunal sirve para medir funcionalidad de los anticuerpos. Consiste en utilizar la vacuna PPV23 y de 4 a 6 semanas después de la aplicación medir titulación de anticuerpos, los cuales debería tener un título superior 1.3µg/ml. En la CCSS se miden anticuerpos totales.



PROTOCOLO DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS (HSJD) PARA EL ABORDAJE Y MANEJO DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA (SHG)

3

¿Cómo indicar IGIV y seguimiento?

- Y Dosis inicial: 400-600mg/kg peso real/mes
- Y Medición control: 3 meses post aplicación de IGIV
- Y Meta: IgG >800mg/dl + mejoría clínica en el paciente.
En caso de no cumplirse aumentar dosis en 100mg/kg de peso real
- Y Monitorización: cada 6 meses con inmunoglobulinas séricas
- Y Velocidad de infusión:

Tasa de administración	mg/kg/min	ml/kg/min
Primeros 30min	0.5 (30)	0.01
Siguientes 30min	1.0 (60)	0.02
Siguientes 30 min	2.0 (120)	0.04
Máximo	<3.33 (<200)	<0.07

4

¿Cuándo nos detenemos?

- Y Mejoría clínica en el patrón clínico de las infecciones por 6 meses y con evidencia de recuperación inmunológica (IgG >700mg/dl)
- Y **SUSPENDER** en caso de 12 meses IGIV sin mejoría clínica (persistencia de infecciones recurrentes o severas)
- Y Reevaluar función inmune 3 a 4 meses posterior a suspender IGIV
- Y En caso de recaída de las infecciones recurrentes o severas considerar reiniciar tratamiento

Conclusiones

Los anticuerpos son proteínas circulantes que se producen en respuesta a la exposición antigénica y en ellos se sustenta la funcional del sistema humoral. Su presencia permite el desarrollo de funciones como neutralización de microorganismos y toxinas bacterianas, opsonización y fagocitosis mediada por anticuerpos, citotoxicidad mediada por anticuerpos y aclaramiento de helmintos.

Al existir disminución en la cuantificación sanguínea de inmunoglobulinas, ya sea por una disminución en la producción o un aumento en la pérdida, estas funciones trascendentales en la defensa del organismo se ven limitadas, aumentando la susceptibilidad principalmente por infecciones de tipo bacteriano.

La inmunoglobulina intravenosa, de la que existe más evidencia respecto a su uso, se vuelve un pilar de la terapia anti infecciosa en pacientes con baja cuantificación de inmunoglobulinas en sangre ($<400\text{mg/dl}$), aumento en la recurrencia de infecciones o severidad de las misma y que de forma concomitante se asocie con una respuesta negativa al test vacunal.

Establecer cuándo y cómo iniciar la inmunoglobulina requiere la combinación de factores de tanto de laboratorio, como de información clínica que permitan definir el riesgo de futuras infecciones y la morbimortalidad que le confiere al paciente que se esté tratando. Estas decisiones individuales requieren de experiencia y reconocimiento del tema con un balance entre los riesgos y beneficios obtenidos a partir de la terapia ofrecida. Se requiere de estudios prospectivos que permitan fundamentar la toma de decisiones en deficiencias humorales secundarias basados en esta misma población, no a partir del comportamiento y respuesta de pacientes con errores innatos de la inmunidad, donde la fisiopatología inicial difiere y al extrapolar datos es probable que los resultados no sean los mismos.

Bibliografía

- Abbas A, Lichtman A, Pillai S. (2022) *Celular and Molecular Immunology*. 10ed
- Alvarez E, Longbrake E, Rammohan K, Stankiewicz J, Hersh C. (2023). Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti CD-20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management. *Multiple Esclerosis and related disorders*.
- Ammann E, Jones M, Link B, Carnahan R, Winiecki S, Torner J, Mc Dowell B, Fireman B, Chrischilles E. (2015). *Blood*. 127(2): 200–207.
- Amigorena S, Bonnerot C, Choquet D, Fridman WH, Teillaud JL (1989) Fc-Gamma-Rii expression in resting and activated lymphocytes-B. *Eur J Immunol* 19:1379–1385
- Anania, JC et al. (2019). The Human FcγRII (CD32) Family of leucocyte FcR in Health and Disease. *Front. Immunol*. 10:464.
- Augusto J, Garnier A, Demiselle J, Langs V, Picquet J, Legall R, Sargentini C, Culty T, Poli C, Ammi M, Ducancelle A, Chevailler A, Duveau A, Subra J, Sayegh J. (2016). Hypogammaglobulinemia and risk of severe infection in kidney transplants recipients. *Transplant infectious Disease*. SSN 1398-2273
- Ballow M. (2011). The IgG molecule as a biological immune response modifier: Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. 127:315-23.
- Barahona A, Pires C. (2016). The Production process and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. *Biomolecules* 2016, 6, 15; doi:10.3390/biom6010015
- Barmettler S, Ong M, Farmer J, Choi H, Walter J. (2018). Association of Immunoglobulins Levels , Infectious Risk, and mortality with Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Network Open*. (7): e184169.
- Baryam R, Özdemir H, Emsen A, Türk Dagi H, Artac H. (2019). Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. *Turk J Med Sci*. 49(2): 497–505.
- Bupha-Intr O, Hausler G, Chee L, Thursky K, Slavin M, Teh B. (2020). CAR T cell therapy and infection: a review. *Expert Review of Anti infective Therapy*. DOI: 10.1080/14787210.2021.1855143
- Caress J, Kennedy B, Eickman K. (2010). *Expert Opin Saf*. 9(6): 971-979.

Christou E, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. (2017). Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post – Rituximab. *International Reviews of Immunology* 36(6) 352-359.

Dantal J. (2013). Intravenous immunoglobulins: In Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk. *American Journal of Nephrology*. 38:275–284

Detrick B, Hamilton R, Folds J. *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology*. 7th ed. Washington. ASM Press; 2006.

Eibil M. (2008). History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin Am* 28(2008) 737–764

Eijkhout HW, van Der Meer JW & Kallenberg CG. (2001). The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Annals of Internal Medicine*; 135:165–174.

Elli L, Topa M, Rimondi A. (2020). Protein-losing enteropathy. *Current Opinion Gastroenterology*. Vol 23. Num 3.

Filanovsky K, Miller EB, Sigler E, Berrebi A, Shvidel L. (2016) Incidence of profound hypogammaglobulinemia and infection rate in lymphoma patients following the combination of chemotherapy and rituximab. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 11(2):228–235.

Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Grant W, Morris MC, Schmidt CM, Florescu MC, Poole JA. (2014). Does increasing immunoglobulin levels impact survival in solid organ transplant recipients with hypogammaglobulinemia? *Clin Transplant* 2014; 28: 1249–1255

Ganesan L, Kim J, Wu Y, Mohanty S, Philips G, Birmingham D, Robinson J, Anderson C. (2012). FcγRIIB on liver sinusoidal endothelium clears small immune complexes. *J Immunology*. 189(10): 4981-4988.

Hill J.A, Li D, Hay K.A, Green M.L, Cherian S, Chen X. (2018) Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood*. 131: 121-130

Indications and important Safety Information for octagam. Tomado de: <https://octagamusa.com/octagam5/wp-content/uploads/sites/2/2022/09/octagam5-full-prescribing-information.pdf>

Iwasa J, Marshall W. (2020). "Premios Nobel concedidos por investigación en biología celular y molecular desde 1958." *Biología Celular y Molecular*. 8e Eds. McGraw-Hill Education, 2020,

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2817§ionid=239337383>

James L. (2022). B cells defined by immunoglobulin isotypes. *Clinical and Experimental Immunology*. 210: 230-239

Jolles S, Chapel H, Litzman J. (2016). When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. *Clinical and Experimental Immunology, The Journal of Translational Immunology*. 188: 333-341

Kado R, Sanders G, McCune W. (2017). Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 29:228–233

Kaunitz, J. (2018). The development of monoclonal antibodies. *Dig Dis Sci*. 62(4): 831–832.

Kaplan B, Bonagura V. (2018). Secondary Hypogammaglobulinemia, An increasing recognized complication of Treatment with Immunomodulators and after solid organ transplantation. *Immunol Allergy Clin N Am* 39 (2019) 31–47

Mears V, Jakubecz C, Seeco C, Woodson S, Serra A, Abboud H. (2023). *Journal of Neuroimmunology*. 377 (2023) 578066.

Lee J, Mohd S, Makmor-Bakry M, Islahudin F, Alias H, Ali A, Mohamed N. (2022). Prescribing Practices of Intravenous immunoglobulin in Tertiary Care Hospitals in Malaysia: A need for National Guideline for Immunoglobulin Use. *Frontiers in Pharmacology*. Vol 13, Art 879287.

Luque Y, Anglicheau D, Rabant M, El Karoui K, Jamme M, Aubert O, Clément R, Noel L, Bollée G, Brodin- Sartorius A, Martinie M, Kreis H, Timsit O, Legendre C. (2016). *Transplant International*. 29: 1205 -1215.

Napodano C, Marino M, Stefanile A, Pocino K, Scatena R, Gulli F, Rapaccini G, Delli S, Capozio G, Rigante D, Basile U. Immunological Role of IgG subclasses. (2020) *Inmunological Investigations – A journal of molecular and cellular Immunology*.

Nimmerjahn F, Ravetch JV (2008) Fc gamma receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 8:34–47

Otani I, Lehman H, Jongco A, Tsao L, Azar A, Tarrant T, Engel E, Walter J, Truong T, Khan D, Ballou M, Cunnigham C, Lu H, Kwan M, Barmettler S. (2022). Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunology*. 149 (5): 1525-1560

Patel S, Carbone J, Jolles S. (2019). The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis and Management. *Frontiers in Immunology*. Volumen 10, art 33

Patel V, Cowan J. (2020). Discontinuation of immunoglobulin replacement therapy in patients with secondary antibody deficiency. *Exp Rev Clin Immunol*. 6:711–716.

Patuzzo G, Tinazzi E, Micheletti M, Puccetti A, Lunardi C. (2016). Secondary hypogammaglobulinemia in Waldmann's disease treated with subcutaneous immunoglobulins. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. Vol 48, n 2, 55-57

Pincetic A, Bournazos S, Dilillo DJ, Maamary J, Wang TT, Dahan R, Fiebiger BM, Ravetch JV (2014b) Type I and type II Fc receptors regulate innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 15:707

Rich R, Fleisher T, Shearer W, Schroeder H, Frew A, Weyand C. (2019). *Clinical Immunology Principles and Practice*. 5th ed. Elsevier.

Roghianian A et al. (2018). New revelations from an older receptor: Immunoregulatory functions of Inhibitory Fc gamma receptor, FcγIIB (CD32B). *J Leukoc Biol*. 2018; 103:1077–1088.

Sacco K, Abraham R. (2018). Consequences of B cell depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired cell reconstitution. *Immunotherapy*.

Samsone M, Audia S, Lakomy D, Bonnotte B, Tavernier C, Ornetti P. (2010). Diagnostic Strategy for patients with hipogammaglobulinemia in rheumatology. *Joint Bone Spine* 78: 241-245.

Schroeder H, Cavacini L. (2010). Structure and function of immunoglobulins. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. 125: S41-52.

Smith K, Clatworthy, M. (2010). FcγRIIB in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications. *Nat Rev Immunology*. 10(5): 328-343.

Stangel M, Pul R. (2006). Basic principles of intravenous immunoglobulin treatment. *J Neurol* 253, 18-24.

Späth P, Granata G, La Marra F, Kuijpers T, Quinti I. (2015). On the dark side of the therapies with immunoglobulin concentrates: side effects. *Frontiers in immunology*. Vol 6- Art 11.

Stöppler D, Macpherson A, Smith-Penzel S, Basse N, Lecomte F, Deboves H, Taylor R, Norman T, Porter J, Waters L, Westwood M, Cossins B, Cain K, Lawston A. (2018). Insight in to small molecule binding to the neonatal Fc receptor X-ray crystallography and 100 kHz magic-angle- spinning NMR. *Plos Biology*

Tallantyre E, Whittam D, Jolles S, Paling D, Constantinescu C, Robertson N, Jacob A. (2018). *Journal of Neurology*. 265: 1115 – 1122.

Tejas S A, Barmettler S. (2023). Hypogammaglobulinemia, late onset neutropenia, and infections follow rituximab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 130: 699- 712.

Van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. (2015) Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid rthritis global clinical trial program over 11 years. *J. Rheumatol*. 42(10), 1761–1766

Wang, Y. (2022). Identifying CDRs by Antibody Sequencing. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jproteome.1c00169>

Wat J, Barmettler S. (2021). Hypogammaglobulinemia after Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell therapy: Characteristics, Management and Future Directions. *American Academy of Asma, Allergy and Immungology*. 10:460-6.