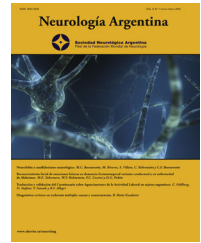




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo especial

Inmunoglobulina endovenosa en enfermedades neuromusculares. Actualización de la guía para su utilización ☆,☆☆



Grupo de Trabajo de Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico de la Sociedad Neurológica Argentina ♦

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de enero de 2017

Aceptado el 16 de mayo de 2017

On-line el 29 de junio de 2017

Palabras clave:

Inmunoglobulina
Intravenosa/endovenosa
Sistema nervioso periférico
Síndrome de persona rígida
Neuropatías agudas
Neuropatías crónicas
Miopatías
Miastenia grave
Neuropatías por paraproteinemias
Ganglionopatías
Neuropatías de fibras finas
Síndrome post-polio
Dosis
Administración
Eventos adversos

R E S U M E N

En el año 2006, el Grupo de Trabajo de Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico de la Sociedad Neurológica Argentina publicó una Guía para la utilización de la inmunoglobulina endovenosa (IGEV) en enfermedades neuromusculares. Luego de 10 años, el grupo presenta esta actualización, en la cual se revisa sistemáticamente la literatura publicada desde 1980 hasta 2015, con un análisis uniforme, y se recomienda su utilización para cada indicación acorde con criterios internacionales. Estas recomendaciones han sido consensuadas por los miembros del grupo, a lo cual se agrega la experiencia de los autores en algunas circunstancias clínicas determinadas que se detallan explícitamente. Este trabajo no pretende ser excluyente de otras indicaciones, pero sí una guía de práctica clínica basada en la evidencia, que ayude para el neurólogo en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico. Se han considerado 10 temas distintos vinculados al uso de la IGEV: 1) Mecanismos de acción; 2) Neuropatías agudas; 3) Neuropatías crónicas; 4) Neuropatías por paraproteinemias; 5) Enfermedades de la unión neuromuscular; 6) Enfermedades del músculo; 7) Ganglionopatías y neuropatías de fibras finas; 8) Síndrome de la persona rígida y síndrome de post-polio; 9) Dosis y regímenes de administración y, por último, 10) Eventos adversos.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

☆ Guía de práctica clínica basada en la evidencia del Grupo de Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico de la Sociedad Neurológica Argentina.

☆☆ Evidence-based clinical practice guideline from the Peripheral Nervous System Diseases' Group of the Sociedad Neurológica Argentina.
Correo electrónico: robertorey@iadin.com.ar

♦ En el anexo se relacionan los nombres de los autores del grupo de trabajo.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.05.003>

1853-0028/© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Intravenous immunoglobulin in neuromuscular diseases, guideline update for its use

A B S T R A C T

Keywords:

Immunoglobulin
Intravenous
Peripheral nervous system
Stiff-person syndrome
Acute neuropathy
Chronic neuropathy
Miopathy
Myasthenia gravis
Paraproteinemic neuropathy
Ganglionopathy
Small fiber neuropathy
Post-polio syndrome
Dosage
Administration
Adverse events

In 2006 the Peripheral Nervous System Diseases' Work Group of the Argentine Neurological Society published a «Guide for the use of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) in Neuromuscular Diseases». After 10 years, the Group presents this update, which systematically reviews the literature published from 1980 to 2015, with a uniform analysis, and recommends its use for each indication according to international criteria. These recommendations have been agreed upon by the members of the Group, adding the experience of the authors in certain specific clinical circumstances that are explicitly detailed. This paper is not intended to exclude other indications, but an Evidence-Based Clinical Practice Guide, which could help the neurologist in the treatment of diseases of the peripheral nervous system. Ten different topics related to the use of IVIG have been considered: 1) Mechanisms of action; 2) Acute Neuropathies; 3) Chronic Neuropathies; 4) Paraproteinemic neuropathies; 5) Diseases of the Neuromuscular Junction; 6) Muscle Diseases; 7) Ganglionopathies and Small Fiber Neuropathies; 8) Stiff Person Syndrome and Post-Polio Syndrome; 9) Posology and Dosage Regimen and, finally, 10) Adverse Events.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Desde hace más de 35 años que se utiliza la inmunoglobulina endovenosa (IGEV) para el tratamiento de distintas enfermedades. Inicialmente, fue utilizada en hematología en 1981 para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática¹. Luego, en la década del 90, se inició su utilización en enfermedades neurológicas autoinmunitarias, mayormente del sistema nervioso periférico (SNP).

Su uso ha sido empírico en un gran número de síndromes y enfermedades, y en pocas patologías se ha probado su indicación fehacientemente. Gran parte de la información que los neurólogos tomamos como cierta se basa sobre experiencias realizadas en el tratamiento de enfermedades hematológicas.

En el 2006, el Grupo de Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico de la Sociedad Neurológica Argentina (GP-SNA) publicó las Guías para la utilización de la IGEV en enfermedades del SNP². Diez años más tarde, actualizamos las recomendaciones para el uso de IGEV en el tratamiento de distintos síndromes y enfermedades autoinmunes del SNP.

Con el objetivo de colaborar con el neurólogo en el tratamiento de enfermedades del SNP, el GP-SNA ha generado esta guía de práctica clínica basada en la evidencia realizando una revisión sistemática del material publicado entre 1980 y 2015 sobre la utilización de la IGEV en el tratamiento de las enfermedades del SNP. Los resultados de dicha búsqueda se han discutido grupalmente en reuniones mensuales periódicas de los autores, desde noviembre del 2015 hasta diciembre del 2016, categorizando la evidencia y consensuando las recomendaciones. Se han adicionado en forma explícita las experiencias clínicas de los participantes, especialmente en enfermedades o situaciones poco frecuentes sobre las que no se dispone de información de jerarquía.

Material y métodos

Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos Pubmed y Lilacs, con un límite temporal entre los años 1980 a 2015. Los términos (palabras clave) utilizados fueron: inmunoglobulina, intravenosa/endovenosa, SNP, síndrome de persona rígida (SPR), neuropatías agudas, neuropatías crónicas, miopatías, miastenia grave (MG), neuropatías por paraproteinemias, ganglionopatías, neuropatías de fibras finas (NFF), síndrome post-polio, dosis, administración y eventos adversos. Se seleccionó el material publicado con mayor nivel de evidencia y se obviaron las revisiones narrativas, las cartas, los editoriales y los estudios en modelos animales. Los resultados fueron presentados en reuniones mensuales desde noviembre del 2015 hasta diciembre del 2016 y discutidos grupalmente. Se arribó a un consenso sobre los niveles de evidencia del material publicado y sus grados de recomendación, acorde con la discusión grupal. En enfermedades o situaciones clínicas poco frecuentes, sobre las que no se ha encontrado material con validez suficiente, se ha incluido la experiencia de los autores, explicitándose en cada caso. Como guía para el ordenamiento de esta tarea se consideró la propuesta para la unificación de criterios metodológicos en la elaboración de guías de práctica clínica de la SNA de Barboza y Romano³.

Clasificación de la evidencia

Para clasificar en niveles de evidencia las investigaciones publicadas, se adoptó fundamentalmente el modelo europeo, utilizado por el grupo de SNP de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas⁴, y se consideró también el de la

American Academy of Neurology⁵, que se detallan a continuación:

Clase I: estudio clínico controlado, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con una medición del *outcome* (resultado) enmascarado, en una población representativa. Revisión sistemática de estudios controlados, prospectivos, aleatorizados, con *outcome* enmascarado en poblaciones representativas.

Requerimientos:

Aleatorización

Objetivo(s) primario(s) claramente definido(s).

Criterios de inclusión y exclusión claramente definidos.

Contabilidad adecuada de los abandonos para evitar potencial sesgo.

Para estudios de equivalencia de 2 fármacos (o no inferioridad) se requiere:

1. Que los autores declaren que se excluya (o no) una diferencia clínicamente significativa al definir el límite/umbral de equivalencia o de no inferioridad.

2. El tratamiento estándar en ese estudio es similar al tratamiento estándar usado en estudios previos donde se establece la eficacia para ese tratamiento.

3. Los criterios de inclusión/exclusión y los *outcomes* en los pacientes en tratamiento estándar son comparables con estudios previos, donde se establece la eficacia para ese tratamiento estándar.

4. La interpretación de los resultados del estudio está basado en un análisis propio de ese protocolo y que tiene en cuenta a sus propios abandonos o entrecruzamientos¹ⁱ.

Clase II: estudio clínico controlado prospectivo, de cohortes comparativas (no aleatorizado), doble ciego, con medición enmascarada del objetivo, en una población representativa.

Requerimientos:

- a. Aleatorización.
- b. Objetivo(s) primario(s) claramente definido(s).
- c. Criterios de inclusión y exclusión claramente definidos.
- d. Contabilidad adecuada de los abandonos para evitar potencial sesgo.
- e. Para estudios de equivalencia de 2 fármacos (o no inferioridad) se requiere: (véase antes).

Pero que carece uno de los requerimientos del a. al e., o estudio prospectivo:

- Cohortes comparativas (no aleatorizado).
- Población representativa.
- Medición del *outcome* (enmascarada y objetiva).
- Doble ciego.

Clase III: todos los otros estudios controlados en poblaciones representativas, donde la medición del *outcome* es independiente o es una medida objetiva.

Demás estudios:

- Controlados (incluidos controles históricos o pacientes que sirven como sus propios controles).
- Poblaciones representativas.
- Donde la medición del *outcome* es independientemente evaluada o deriva de una medición objetiva¹ⁱⁱⁱ.

Clase IV: estudios no controlados, serie de casos, reporte de casos, opinión de expertos.

En cuanto a los grados de recomendación, se consideraron:

- Grado A: efectividad, ineffectividad o daño *comprobados* en 2 estudios de bases sólidas (consistentes) de clase I (en casos excepcionales un solo estudio clase I alcanza para grado A si la magnitud del efecto es muy grande).
- Grado B: efectividad, ineffectividad o daño *probables* en un estudio clase I o 2 estudios consistentes de clase II.
- Grado C: efectividad, ineffectividad o daño *posibles* en un estudio de clase II o 2 estudios consistentes de clase III.
- Grado U: Datos inadecuados o conflictivos. Dado el conocimiento actual dicho tratamiento *no está probado*.

Buena práctica: solo si hay un estudio clase IV pero el consenso lo *aprueba*⁴.

Resultados

Mecanismos de acción

La inmunoglobulina G (IgG) es la inmunoglobulina más abundante en el plasma, es monomérica y es producida en grandes cantidades por los linfocitos B durante respuestas secundarias a antígenos (Ag). Tiene una vida media de entre 2 y 3 semanas. Está compuesta por 2 cadenas polipeptídicas globulares pesadas y 2 cadenas livianas unidas entre sí por puentes disulfuro. Ambas cadenas presentan una zona constante (c) y una zona variable (v). En esta última se encuentra una zona hipervariable formada por 10 a 15 aminoácidos que conforman el receptor idiotípico (r) responsable de la unión con el epítipo presente en el Ag. A su vez, tiene 2 fragmentos funcionales críticos para su actividad: uno se une al Ag (Fab) y determina la especificidad de la molécula, y otro constante o cristalizable (Fc), que es fundamental para la iniciación de respuestas efectoras, tales como la activación de la vía del complemento. La IGEV utilizada para el tratamiento es un preparado de gammaglobulinas altamente purificadas extraídas de un depósito de plasma humano obtenido de entre 3.000 a 10.000 donantes sanos que además contiene escasa cantidad de IgA, IgM, CD4, CD8, moléculas de HLA y citocinas. Se calcula que la IGEV posee anticuerpos (Ac) con aproximadamente 10 millones de especificidades diferentes⁶.

Dada la heterogeneidad de enfermedades neurológicas que responden al tratamiento con IGEV, es probable que su eficacia esté determinada por vías inmunomediadas específicas para cada enfermedad. Los diferentes mecanismos propuestos (figs. 1 y 2) no son mutuamente excluyentes y probablemente

¹ⁱ Nótese que del punto 1 al 3 son requerimientos para estudios clase II de estudios de equivalencia. Si alguno de esos 3 está faltando, la clase desciende automáticamente a clase III.

¹ⁱⁱⁱ Medición del *outcome* objetiva: una medida de *outcome* que es improbable que sea afectada por las «expectativas o sesgo» del observador.

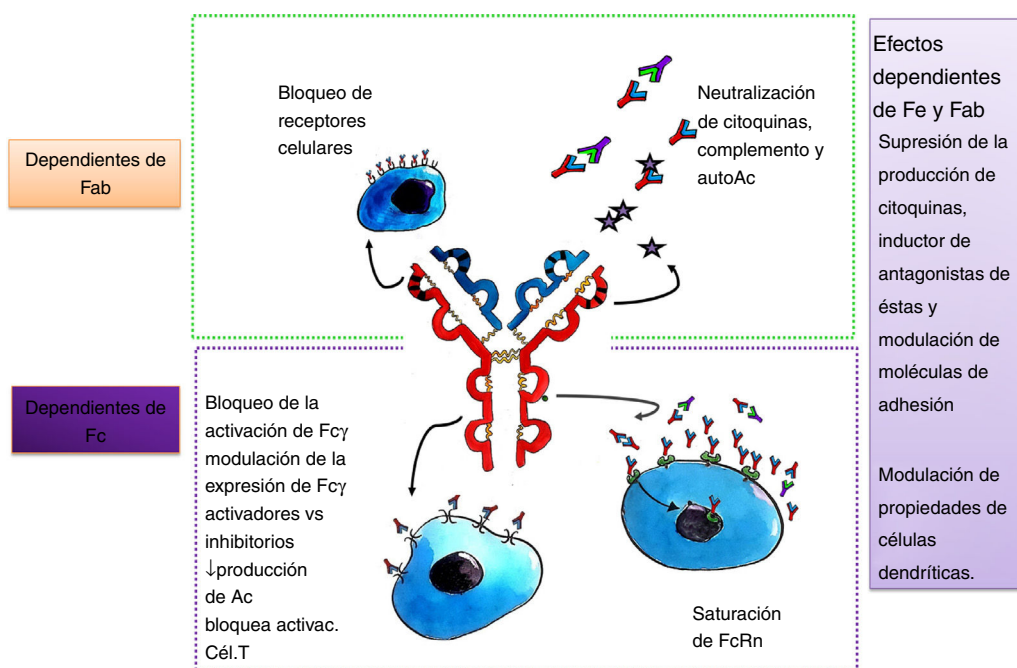


Figura 1 – Esquema sobre los mecanismos de acción de las inmunoglobulinas.

muchos de ellos contribuyan al efecto terapéutico final⁷. Para identificar las acciones de la IGEV que son más importantes en una enfermedad en particular, se debe entender la patogénesis de la misma, teniendo en cuenta que las enfermedades neurológicas inmunomediadas tienen diferencias fisiopatológicas importantes, por ejemplo, para enfermedades mediadas por Ac contra un determinado Ag, tales como la MG, el fragmento Fab interactúa con el receptor de acetilcolina (AChR) en la placa neuromuscular^{7,8}. En el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y sus variantes, se combinan mecanismos

de inmunidad humoral y celular^{7,9}. Otros mecanismos podrían derivar de los varios Ac antiidiotípicos, derivados de múltiples donantes, que están presentes en las preparaciones de IGEV. Diversos Ac autorreactivos han sido encontrados en la preparación de IGEV, tales como citocina-específicos, específicos para tipo celular y específicos antimoléculas de adhesión. Además de brindar especificidad a la IgG, la región Fab también parece intervenir en la neutralización de proteínas activadas por el complemento, incluyendo anafilatoxinas C3a y C5a^{5,7,8}. El fragmento Fab que se une al Ag (también llamado idiotipo)

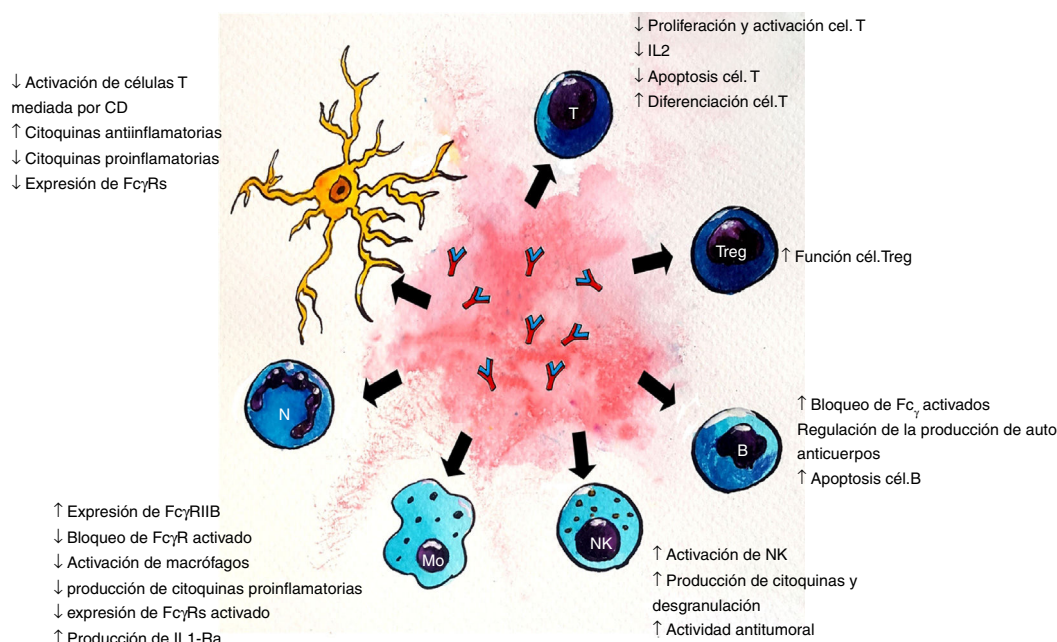


Figura 2 – Esquema sobre los mecanismos de acción de las inmunoglobulinas.

puede ser reconocido por el sistema inmunitario y generar una respuesta con producción de Ac específicos dirigidos al mismo, llamados Ac antiidiotipo. Estos Ac son importantes para la regulación de linfocitos B y T, ya que pueden unirse a las IgG de superficie del linfocito B y estimular o inhibir la formación posterior de Ac. De esta misma forma, los Ac antiidiotipo se pueden ligar a los receptores de la célula T que es específica para el Ag y regular su actividad. Un Ac antiidiotipo propio puede suscitar una respuesta inmune y producir otro Ac con especificidad semejante al idiotype que lo estimuló, y así se forman generaciones sucesivas de idiotipos y antiidiotipos. Esta red idiotípica sería crucial para la regulación de la inmunidad y también reflejaría una función inmunomoduladora de los preparados de IGEV. La IGEV puede ser un medio para proveer regulación y restauración de la red antiidiotípica a los individuos con autoanticuerpos⁵.

Neuropatías agudas

Las neuropatías agudas inmunomediadas conforman como grupo las entidades más frecuentes dentro de las enfermedades del SNP en las cuales se ha investigado la utilidad del tratamiento con IGEV. Dentro de este grupo, el SGB es el más frecuente. Si bien los detalles clínico patológicos del SGB y sus variantes exceden el presente trabajo, debemos mencionar las distintas formas de presentación del síndrome: el SGB clásico o polirradiculoneuropatía aguda desmielinizante, el síndrome de Miller Fisher, las formas axonales como la neuropatía axonal aguda motora (AMAN) y la neuropatía axonal aguda sensitivo motora y otras variantes poco frecuentes, como la pandisautonomía aguda, el síndrome faringocervicobraquial y el SGB sensitivo puro^{2,10}, que serán considerados como grupo con respecto a la terapéutica con IGEV.

La incidencia aproximada es de 1-2 por 100.000 habitantes por año es más frecuente en hombres y aumenta con la edad¹¹. Generalmente, es precedida por una infección u otro estímulo inmunogénico (2 tercios de los pacientes adultos presentan síntomas de infección respiratoria o gastrointestinal dentro de las 4 semanas previas al inicio de la debilidad¹²).

En el SGB clásico, la respuesta autoinmune va dirigida contra la célula de Schwann, generando una desmielinización segmentaria, pero se desconoce hasta el momento el Ag implicado. En las variantes axonales la respuesta autoinmune va dirigida contra los gangliosidos de la membrana nodal^{2,12}. La enteritis por *Campylobacter jejuni* esta comúnmente asociada con la variante axonal AMAN¹⁰. En estos pacientes se ha descrito la presencia de Ac anti-GM1 y suelen tener peor pronóstico².

Se ha discutido la relación entre la vacuna contra el virus H1N1 influenza A en 2009 y SGB^{11,12} y actualmente la relación entre el SGB y la infección aguda por arbovirus (p. ej., zika y chikungunya) es tema de alto interés epidemiológico. Hasta el momento, no hay información de su incidencia, se aguardan resultados de los estudios de casos y controles que se están llevando a cabo¹².

El SGB es potencialmente letal, por lo que los cuidados médicos y el tratamiento inmunológico son esenciales. Múltiples estudios aleatorizados y controlados contra placebo (del inglés *randomized controlled trial* [RCT]) que evaluaron el efecto de la inmunoterapia en SGB se han realizado en las últimas

décadas. La plasmaféresis (PF) y la IGEV mostraron ser efectivas. Resumiremos el material publicado más significativo y los niveles de evidencia asignados en la [tabla 1](#).

Recomendación

El tratamiento con IGEV (como con PF) ha comprobado ser efectivo para el SGB (grado de recomendación: A) en dosis de 0,4 g/kg/día por 5 días en pacientes que no puedan caminar más de 10 m dentro de las 2 primeras semanas de inicio de los síntomas. No se dispone de información válida que avale el uso de IGEV o PF en forma secuencial, si hubiera fracaso de una de ellas, ni sobre la asociación con esteroides (grado de recomendación: U).

Neuropatías crónicas

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (del inglés *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* [CIDP]) es una entidad inmunomediada adquirida que afecta al SNP. Los mecanismos fisiopatológicos no son bien conocidos, pero intervienen tanto procesos humorales como celulares^{21,22}. Evoluciona en forma crónica y progresiva o en recaídas; en el líquido cefalorraquídeo puede observarse disociación inmunocitológica²³, en la exploración electrofisiológica se demuestra un patrón desmielinizante y en la histología de los nervios signos de desmielinización segmentaria, remielinización e infiltrados inflamatorios.

Desde 1985 ha habido numerosos reportes y series de casos, estudios abiertos no comparados, considerados de clase III y IV que mostraron una mejoría de la CIDP con IGEV, que fueron detallados en la guía de la SNA de 2006² y han sido mencionados en guías y recomendaciones de otros países^{24,25}.

Recientemente, se han publicado trabajos que consideramos clases I, II y III, comparando los efectos de IGEV con placebo, PF, metilprednisona y metilprednisolona, que resumimos en la [tabla 2](#).

Recomendación

La IGEV ha comprobado ser efectiva en el tratamiento de la CIDP (grado de recomendación: A). Las dosis, la frecuencia y la duración de los tratamientos pueden tener variación de acuerdo con la evolución clínica.

Neuropatías por paraproteinemias

Las neuropatías asociadas a gammapatías monoclonales o paraproteínas forman un grupo heterogéneo que incluye predominantemente neuropatías desmielinizantes, y en menor proporción, neuropatías con un patrón mixto (axonales y desmielinizantes)³⁴. Las inmunoglobulinas involucradas pueden ser IgM, IgG o IgA. Las IgM han sido mejor caracterizadas basadas sobre el hallazgo de que la proteína monoclonal IgM reacciona contra glucoproteínas o glucolípidos. Se cree que la base patogénica es desmielinizante en estas últimas, vinculada a la presencia en suero de Ac anti-MAG, antisulfátidos, anti-GM1 y anti-GD1^{34,35}.

Desde 1991 hasta 2001, varios autores³⁵⁻⁴¹ han publicado sus experiencias con IGEV³⁷ (estudios clase III/IV) con resultados variables. Dalakas et al.³⁸ comparan IGEV contra placebo en 11 pacientes con polineuropatía desmielinizante

Tabla 1 – Resumen de publicaciones sobre tratamiento con IGEV en el síndrome de Guillain-Barré y los niveles de evidencia asignados

Autores	Materiales y Métodos	Resultados	Clase
Van der Meché et al. ¹³	Comparación IGEV/PF	Sin diferencias significativas	I
Bril et al. ¹⁴	Comparación IGEV/PF	Sin diferencias significativas	III
Van Koningsveld et al. ¹⁵	IGEV con y sin agregado de metilprednisolona	Sin diferencias significativas	I
Nomura et al. ¹⁶	Comparación IGEV/PF	Sin diferencias significativas	III
Diener et al. ¹⁷	Comparación IGEV/PF	Sin diferencias significativas	III
Mori et al. ¹⁸	Comparación IGEV/PF en Miller Fisher	Sin diferencias significativas	IV
Charra et al. ¹⁹	Comparación IGEV/PF en ARM	IGEV mejor en ARM	III-IV
French GBS Group ²⁰	IGEV (contraindicación PF)	IGEV mejor en ARM	IV

PF: plasmaféresis.

Tabla 2 – Resumen de las publicaciones sobre tratamiento con IGEV en CIDP y los niveles de evidencia asignados

Autores	Material y métodos	Resultados	Clase
Van Doorn et al. ²⁶	Comparación con placebo	Mejoría significativa	II
Hahn et al. ²⁷		Mejoría significativa	II
Thompson et al. ²⁸		Mejoría significativa	II
Mendell et al. ²⁹		Mejoría significativa	I
Hughes et al. ³⁰		Mejoría significativa	I
Dyck et al. ³¹	Comparación con PF	Sin diferencias	III
Hughes et al. ³²	Comparación con esteroides	Sin diferencias en efectividad, pero si en seguridad	II
Nobile-Orazio et al. ³³			II

IgM anti-MAG (+), con enfermedad crónica y refractaria a otros tratamientos, encontrando cierta mejora. Gorson et al.³⁹ encuentran beneficio en pocos pacientes con gammopatía IgM y en 2002 publican su experiencia en pacientes con gammopatía IgG con mejoría transitoria en menos del 50% de los pacientes⁴⁰.

El primer estudio multicéntrico, aleatorizado, cruzado, controlado con placebo (clase I) fue llevado a cabo por Comi et al.⁴¹ en el 2002, en 22 pacientes con neuropatía IgM anti-MAG(+)⁴⁰. Este estudio demostró a las 4 semanas una mejoría significativa de la discapacidad de los miembros, así como en la marcha, la fuerza manual y las pruebas sensitivas en los pacientes tratados con IGEV.

Recomendación

El tratamiento con IGEV de las neuropatías por paraproteinemias es probablemente efectivo (grado de recomendación: B). El estudio clase I favorable (paraproteinemias IgM) indica la necesidad de ensayos a largo plazo y también justifica su uso en la práctica clínica según el criterio clínico del médico tratante.

Enfermedades de la unión neuromuscular

A. Miastenia grave

En la MG se deben considerar el tratamiento sintomático con inhibidores de la acetilcolinesterasa⁴²⁻⁴⁴ (p. ej., bromuro de piridostigmina) y el tratamiento inmunomodulador con prednisona^{45,46}, timectomía⁴⁷, azatioprina^{48,49}, ciclosporina⁵⁰, metotrexato⁵¹, micofenolato mofetilo⁵², rituximab⁵³⁻⁵⁵, tacrolimus^{56,57} y ciclofosfamida^{58,59}. La IGEV⁶⁰ y la PF⁶¹⁻⁶⁴ son indicadas como tratamiento inmunomodulador durante la exacerbación de la enfermedad^{43,65}.

En las exacerbaciones de MG, 4 estudios RCT valoran la utilidad de IGEV. Un estudio contra placebo (clase I) comparó IGEV 2 g/kg contra dextrosa 5% administrados durante 2 días, en 51 pacientes, obteniendo una mejoría significativa en la escala cuantitativa de MG (*Quantitative Myasthenia Gravis Score*) en el grupo con IGEV a los 14 días postinfusión, con un efecto sostenido por 28 días⁶⁶.

Un estudio (clase I) comparó distintas dosis de IGEV (1 g/kg y 2 g/kg) en 168 pacientes, sin encontrar diferencias⁶⁷.

Dos RCT compararon IGEV con PF, sin demostrar diferencias significativas. En uno (clase I) se comparó IGEV 2 g/kg contra PF⁶⁸. En el segundo (clase III), se comparó PF con distintas dosis de IGEV (1,2 g/kg y 2 g/kg), sin evidenciar diferencias entre los 3 grupos⁶⁹.

En cuanto al tratamiento de mantenimiento o a largo plazo en MG moderada a severa, se identificaron 2 estudios RCT y 3 series de casos. El estudio de Ronager 2001 (clase III) comparó la eficacia de 2 g/kg de IGEV con PF sin encontrar diferencias significativas⁷⁰. En el estudio de Wolfe 2002 (clase III) se comparó IGEV contra placebo; no evidenció diferencias⁷¹. Tres estudios prospectivos no controlados y 2 retrospectivos (clase IV) incluyeron a pacientes con MG moderada a severa o con respuesta insuficiente a inmunosupresores, tratados con IGEV 2 g/kg y luego mantenimiento con 0,4 g/kg, con frecuencia mensual durante 1-2 años. Todos ellos mostraron mejoría clínica determinada por las escalas correspondientes y disminución de los requerimientos de inmunosupresores⁷²⁻⁷⁶.

Para la prevención de exacerbaciones en el período perioperatorio (p. ej., pretimectomía), se identificaron estudios (clases III y IV) que no evidenciaron diferencias en la comparación de IGEV con PF^{77,78}. Los autores recomiendan como buena práctica infusión de IGEV durante el período pre o posquirúrgico solo en pacientes seleccionados, según el contexto clínico.

Se encuentra en curso un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, que compara IGEV contra placebo en pacientes con MG que van a ser sometidos a cirugía con anestesia general⁷⁹.

Si bien no hay estudios que justifiquen la utilización de IGEV o PF durante el embarazo y la IGEV atraviesa la placenta luego de la semana 30-32 de gestación, algunas publicaciones y los autores de esta publicación consideran que la IGEV puede ser efectiva y segura (categoría C de la Food and Drug Administration) cuando existe debilidad severa, que pone en riesgo a la madre y al feto⁸⁰⁻⁸³.

La experiencia con IGEV en MG AChRA negativo/anti-MuSK positivo consiste en reportes y series de casos (clase IV) que muestran ocasional beneficio en estos pacientes^{69,84,85}.

Recomendación.

1. El tratamiento con IGEV en las exacerbaciones de la MG ha comprobado ser efectivo, sin encontrarse diferencias entre IGEV y PF (grado de recomendación: A).
2. El tratamiento con IGEV en el mantenimiento de la MG es posible que sea efectivo (grado de recomendación: C).
3. Para la prevención de la exacerbación en el período perioperatorio: no hay evidencia suficiente (grado de recomendación: U).
4. En el embarazo: si bien no hay evidencia suficiente, la opinión del GP-SNA, acorde con la experiencia de sus miembros, considera efectiva su utilización (grado de recomendación: buena práctica).
5. Para el tratamiento de la MG AChRA negativo/anti-MuSK positivo: no hay evidencia suficiente (grado de recomendación: U).

B. Síndrome de Lambert-Eaton (SLE)

La eficacia de la IGEV en SLE fue evaluada en un RCT⁸⁶ (clase I) y en estudios clase IV. En el RCT se incluyó a 10 pacientes con SLE no paraneoplásico, en un diseño cruzado y controlado contra placebo. Se observó una significativa mejoría en la fuerza muscular medida por miometría en pacientes que recibieron IGEV. Otras series de casos y casos reportados⁸⁷⁻⁸⁹ también describieron respuesta clínica favorable con IGEV.

Recomendación

En SLE, la efectividad de la IGEV es probable (grado de recomendación: B).

C. Neuromiotonía

No se identificaron estudios controlados que evalúen los efectos de la IGEV en el tratamiento de la neuromiotonía. En la experiencia de los autores de estas recomendaciones, la IGEV ha sido favorable en el tratamiento de esta entidad.

Recomendación. No hay evidencia suficiente que soporte o refute el uso de la IGEV para el tratamiento de la neuromiotonía. La opinión del GP-SNA, acorde con la experiencia de sus miembros, considera efectiva su utilización (grado de recomendación: buena práctica).

Enfermedades del músculo

Las miopatías inflamatorias son un grupo grande y heterogéneo de miopatías potencialmente tratables que se clasifican desde un aspecto clínico patológico en dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miopatías por cuerpos de inclusión (MCI) y miositis necrosante autoinmune. Un quinto subgrupo llamado «overlap miositis» también ha sido descrito⁹⁰.

Sobre los efectos terapéuticos de la IGEV en esta patología, se han publicado un ensayo controlado clase II (sobre DM)⁹¹, 3 ensayos controlados sobre MCI (2 clase I y uno clase II⁹²⁻⁹⁴), además de otros trabajos no controlados en miopatías inflamatorias⁹⁵⁻⁹⁹.

Los autores concluyen que contamos con evidencia de eficacia en la utilización de IGEV en DM muy severa o refractaria a corticoides. Con respecto a PM, no hay actualmente suficiente evidencia de la efectividad de IGEV. En MCI disponemos de evidencia que no avala el uso de IGEV y los reportes describen una mejoría transitoria de la disfagia en algunos pacientes.

Recomendación

El uso de IGEV en miopatías inflamatorias, particularmente dirigida a DM, está basado sobre evidencia escasa y antigua. Los autores del presente trabajo, sin embargo, acorde con su experiencia, consideran efectiva su utilización (grado de recomendación: buena práctica), y encuentran que es un recurso válido con posible efectividad en casos severos, en los que el tratamiento esteroideo presenta limitaciones tóxicas o inefectividad (grado de recomendación: C). En PM no disponemos de evidencia de valor significativo (grado de recomendación: U), con lo cual será necesaria mayor investigación sobre el tema para convalidar esta percepción clínica de los autores. En miopatía por cuerpos de inclusión, en cambio, el análisis de la evidencia ha demostrado claramente falta de efectividad (grado de recomendación: A de no efectividad).

Ganglionopatías y neuropatías de fibras finas

A. Ganglionopatías sensitivas (GGP)

Se trata de patologías que afectan a las estructuras situadas en el ganglio [anexo](#) a la raíz dorsal de la médula espinal. Se las conoce también como neuronopatías sensitivas, ganglionitis o gangliorradiculitis. Las GGP pueden ser hereditarias o adquiridas y asociarse a neoplasias, síndromes autoinmunes y múltiples alteraciones sistémicas. En el 50% de los pacientes son idiopáticas¹⁰⁰.

No se encontraron estudios prospectivos controlados. Se encontraron 4 estudios no controlados, clase IV y reportes de casos.

En 1996, Uchuya et al.¹⁰¹ evaluaron de forma retrospectiva el efecto de la IGEV, encontrando escasa respuesta.

En el año 2003, Takahashi et al.¹⁰² estudiaron en forma prospectiva a pacientes con síndrome de Sjögren (SS), ataxia sensitiva severa crónica y GGP tratados alternativamente con IGEV y placebo, encontrando mejoría solo con IGEV, sugiriendo efectividad.

En 2011, Rist et al.¹⁰³ evaluaron en forma retrospectiva la respuesta de 19 pacientes con neuropatía secundaria a SS, con

resultados variables, y en 2016 Pereira et al.¹⁰⁴ estudiaron en forma retrospectiva a 6 pacientes sin encontrar respuesta al tratamiento.

Recomendación. No se encontró evidencia de efectividad del tratamiento de las GGP con IGEV (grado de recomendación: U).

B. Neuropatías de fibras finas (NFF)

Las NFF comprometen selectivamente a las fibras mielínicas de pequeño diámetro A δ y las amielínicas tipo C. Clínicamente, se caracterizan por presentar dolor neuropático y disfunción autonómica. Se asocian a diversas entidades, incluyendo diabetes, amiloidosis, enfermedad de Fabry, virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedad celíaca y sarcoidosis. El porcentaje de pacientes con NFF idiopática varía entre un 24 y un 93% en diversos estudios¹⁰⁵.

No se encontraron estudios prospectivos controlados sobre su tratamiento con IGEV. Se encontraron 3 estudios no controlados, además de algunos reportes de casos (clase IV). En un estudio prospectivo¹⁰⁶ los autores trataron con IGEV a 3 pacientes con enfermedad celíaca, ataxia cerebelosa y cuadro compatible con NFF, en 2 casos confirmada por biopsia de piel, por un período variable de mantenimiento. Hubo mejoría, en un caso «dramática» y recaída al discontinuar la IGEV.

En otro trabajo del año 2011, Parambil et al.¹⁰⁷ evaluaron en forma prospectiva a 3 pacientes con NFF y sarcoidosis (confirmados por biopsia), con cuadros de severo dolor neuropático y síntomas autonómicos, que fueron tratados con IGEV en dosis usuales, seguidas por un período variable de mantenimiento a una dosis mensual de 1 g/kg. Todos los pacientes mejoraron tanto en su cuadro doloroso como en las pruebas autonómicas.

En un estudio del año 2013, Oaklander y Klein¹⁰⁸ evaluaron en forma retrospectiva los registros de 41 pacientes jóvenes (edad de comienzo $12,3 \pm 5,7$ años) con dolor generalizado inexplicable; el 98% de ellos presentaban además signos de disautonomía. Ocho de los pacientes recibieron 3 o más ciclos de IGEV. Hubo mejoría en 5 pacientes (62%), tanto en el cuadro doloroso como en los test autonómicos. Tres pacientes no mejoraron.

Existen reportes aislados de respuesta a la IGEV en otras entidades, como la NFF asociada a enfermedad de Sjögren¹⁰⁹ o a eritromelalgia secundaria a poliartritis¹¹⁰.

Recomendación. No se encontró evidencia de la efectividad del tratamiento de las NFF con IGEV. Existen, en algunos cuadros específicos, reportes de mejoría de los síntomas con este tratamiento (grado de recomendación: U).

Síndrome de persona rígida y síndrome de post-polio

A. Síndrome de persona rígida (SPR)

Es una enfermedad autoinmune infrecuente, caracterizada por rigidez muscular y espasmos episódicos que afectan a la musculatura axial y de las extremidades¹¹¹. La utilidad de la IGEV ha sido investigada en 4 trabajos y citada en 9 revisiones bibliográficas y de paneles de expertos. Los estudios con IGEV (no controlados)¹¹² encuentran mejoría en la rigidez y en la calidad de vida. La investigación de mayor jerarquía metodológica es un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego¹¹³ en 16 pacientes que presentaban: 1)

rigidez muscular de miembros, tronco, músculos espinales, abdominales y toracolumbares, 2) cocontracción de músculos agonistas y antagonistas (estudio electromiográfico); 3) espasmos estímulo dependientes, y 4) Ac anti-GAD elevados (inmunohistoquímica, ELISA y Western Blot). Los pacientes recibieron IGEV 2 g/kg dividido en 2 dosis diarias por 5 días una vez por mes, durante 3 meses consecutivos, y fueron evaluados mensualmente con escalas de rigidez y de sensibilidad a los estímulos. Los autores observaron mejoría en ambas escalas en el grupo tratado con IGEV durante los primeros 3 meses, que se mantuvo hasta el 8.º mes. El grupo placebo no mostró mejoría en las escalas empleadas durante los primeros 3 meses, por lo que a continuación fue tratado con IGEV observándose mejoría.

Recomendación. De acuerdo con el material publicado, se considera que IGEV es probablemente eficaz en el SPR (grado de recomendación: B), especialmente a considerar en aquellos pacientes con respuesta incompleta al tratamiento con agonistas GABA (diazepam, baclofeno), que se beneficiarían con dosis estándar mensuales durante 3 meses.

B. Síndrome de pospolio (SPP)

El término SPP se aplica para describir debilidad, atrofia y fatiga muscular de aparición reciente, no explicables por otra causa médica, por lo menos 15 años luego de una poliomyelitis aguda¹¹⁴. Sobre los efectos de la IGEV en el SPP encontramos 3 estudios controlados, prospectivos y aleatorizados.

Bertolasi et al.¹¹⁵ incluyeron a 50 pacientes, 24 con IGEV (0,4 g/kg/día durante 5 días) y 26 con placebo, y evaluaron la respuesta con escalas de fuerza, fatiga, calidad de vida y dolor a los 2 y 4 meses luego de la infusión. El grupo tratado con IGEV no mostró mejoría salvo en dolor y fatiga.

Farbu et al.¹¹⁶ estudiaron a 20 pacientes, 10 con IGEV (2 g/kg/día durante 5 días), 10 con placebo, y cuantificaron las respuestas con escalas de fuerza muscular, fatiga y dolor como objetivos primarios, con parámetros de LCR y nivel de citocinas como marcadores secundarios durante los meses 1, 3 y 6 postinfusión. Observaron mejoría en el dolor durante los primeros 3 meses, pero no encontraron cambios en las escalas de fatiga y fuerza muscular.

Gonzalez et al.¹¹⁷ estudiaron una cohorte de 142 pacientes, 63 con IGEV (90 g en total durante 3 días y una segunda infusión a los 3 meses) y 69 con placebo. Evaluaron escalas de fuerza muscular, marcha, calidad de vida y dolor, a los 3 y 6 meses, y observaron mejoría del dolor y la fatiga, y de la calidad de vida y niveles de citoquinas sostenidos al año¹¹⁸ pero no de la fuerza muscular.

Se cuenta además con revisiones y opiniones de expertos¹¹⁹ con las cuales coincide nuestro análisis.

Recomendación. La IGEV no demostró ser eficaz en el tratamiento de la fuerza muscular del síndrome pospolio (grado de recomendación: A de no efectividad).

Dosis y regímenes de administración

La IGEV fue utilizada por primera vez para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática y luego se ha extrapolado para el tratamiento de las enfermedades neurológicas^{1,4}.

Las primeras publicaciones fueron reportes de casos de pocos pacientes con MG y CIDP, en las dosis utilizadas para enfermedades hematológicas¹²⁰⁻¹²².

Las comparaciones realizadas entre distintas dosis y regímenes de administración de IGEV en enfermedades del SNP¹²³ tienen bajo nivel de evidencia, de manera que nos referiremos a dosis y regímenes de administración que si bien no tienen altos niveles de evidencia, se han ido aplicando en regímenes empíricos a los largo de varias décadas, y son considerados como buena práctica.

La dosis inicial, el intervalo entre infusiones, la dosis de mantenimiento y la duración del tratamiento con IGEV varían de acuerdo con la patología y la respuesta individual de cada paciente⁴. La dosis inmunomoduladora estándar de inicio es de 2 g/kg y suele fraccionarse en una infusión diaria durante 5 días consecutivos de 0,4 g/kg, aunque puede administrarse en 2 dosis consecutivas de 1 g/kg^{4,124,125}. En los pacientes que reciben IGEV por primera vez, la infusión suele realizarse en 5 días, aunque el suministro fraccionado en 2 días no ha sido probado que se asocie a más reacciones adversas¹²⁴.

Para los regímenes de tratamiento de mantenimiento a largo plazo, algunos autores sugirieron una guía empírica: si el tiempo de respuesta es inferior a 6 semanas, podría ser necesaria una infusión de 1 g/kg cada 3 semanas; si es de 6-8 semanas, de 0,5 g/kg cada 3 semanas, y si es más prolongada, de 0,25 g/kg cada 3 semanas. En los pacientes que reciben dosis inmunomoduladoras a largo plazo, se sugiere intentar reducir la dosis incrementando el intervalo¹²⁶.

Si bien el nivel de evidencia es muy débil y limitado a escasos reportes, recientemente se ha propuesto una dosificación ajustada al peso corporal ideal en pacientes con un índice de masa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$, usando una fórmula que tenga en cuenta el exceso de tejido adiposo pobremente perfundido. Esto podría contribuir a reducir al mínimo los efectos secundarios dependientes de la dosis y a ahorrar cantidades importantes de inmunoglobulina mejorando la relación costo-beneficio¹²³.

En cuanto a la velocidad de infusión, siempre debe iniciarse lentamente. Si es bien tolerada, luego de los primeros 30 min, la velocidad puede aumentarse, tal como se especifica en la ficha técnica de cada una de las inmunoglobulinas aprobadas^{1,127-129}. La IGEV debe administrarse siguiendo la posología sugerida por cada laboratorio. En la [tabla 3](#) se resumen los planes de administración de las IGEV aprobadas para su uso en Argentina. Algunos eventos adversos de la IGEV están directamente relacionados con la rapidez de infusión, por lo que, en ocasiones, puede ser necesario su reducción o interrupción hasta la desaparición de los síntomas y luego reiniciar al nivel tolerado por el paciente¹²³.

Normalmente, los preparados se administran sin dilución previa pero, de ser necesario, algunas preparaciones pueden diluirse en una solución de glucosa al 5% o salina isotónica hasta obtener una concentración final de inmunoglobulina al 5%.

Aunque el principio activo en las IGEV (inmunoglobulinas purificadas) es el mismo en las distintas marcas comerciales, existen diferencias en los procesos de fabricación empleados. Si el fármaco es bien tolerado, se recomienda mantener la misma marca comercial de IGEV durante el tratamiento a largo plazo¹²⁹ y en caso de efectos adversos que no puedan

minimizarse con el descenso de la velocidad de infusión podría ser útil cambiar de marca de IGEV^{123,130}.

Todos los pacientes deben recibir hidratación adecuada antes de la infusión, monitorización de la diuresis y de niveles de creatinina sérica, y debe evitarse el uso concomitante de diuréticos del asa. Se debe controlar todo el período de infusión y tras su finalización, sobre todo en las primeras infusiones, vigilando signos vitales y la eventual aparición de eventos adversos.

Recomendación

Las dosis y los regímenes de administración de IGEV considerados estándar en enfermedades del SNP no han sido comparados con otras dosis y regímenes (grado de recomendación: buena práctica).

Eventos adversos

Las reacciones adversas pueden ser:

1. Locales (en el sitio de la infusión): son raras, incluyen dolor, sangrado o hematomas en el sitio de punción¹³¹. El dolor puede ser prolongado si hubo extravasación de la IGEV.
2. Sistémicas: en un 20 al 40% de los pacientes en algún momento del tratamiento^{6,132}. A su vez, pueden ser: a) inmediatas (60%), como escalofríos, fiebre, dolor de cabeza y dolores musculares^{2,132} durante las primeras 6 h de la infusión, y que suelen desaparecer en 6 h; son más frecuentes durante la primera infusión y dependen de factores como la velocidad de infusión, cantidad infundida, intervalo entre infusiones y pueden variar acorde a las diferentes marcas de IGEV; b) mediatas (39%), que ocurren desde las 6 h hasta la primera semana luego de la infusión, y c) tardías (< 1%), cuando ocurren luego de una semana de administrada ([tabla 4](#))¹³³.

Si bien varios autores encuentran reacciones adversas sistémicas entre el 13 y el 44% de los pacientes¹³⁰, solo se han encontrado pocos casos de eventos adversos serios (0,6%)^{134,135}.

Cefalea

La cefalea es un efecto adverso frecuente inmediato o mediato, de una intensidad variable, registrado entre el 54 y el 56% de los casos (hasta con cefaleas severas y meningitis aséptica)¹³⁶, más común con uso de altas dosis^{137,138}, que suele responder a los analgésicos¹³⁹. Ocasionalmente, se puede acompañar de náuseas, vómitos y dolores musculares.

Reacciones adversas poco frecuentes

Reacciones anafilácticas o anafilactoides. Las reacciones adversas como picazón, enrojecimiento, opresión torácica, disnea, sibilancias, ansiedad aguda y trastornos hemodinámicos son muy poco frecuentes. Son usualmente inmediatas a la infusión y obligan a suspenderla y usar medicación preventiva en caso de reiniciarla. Las reacciones adversas serias que potencialmente pueden poner en riesgo la vida del paciente remarcan la importancia de mantener una cercana monitorización durante la infusión con personal entrenado y con

Tabla 3 – Diferentes IGEV en Argentina y su velocidad de infusión

Marca registrada	Laboratorio	Velocidad inicial	Velocidad máxima
Flebogamma® 5%	Grifols	0,01-0,02 ml/kg/min	0,04 ml/kg/min
Kiovig® 10%	Baxter	0,5 ml/kg/h	6 ml/kg/h
Octagam® 10%	Octapharma	0,01 ml/kg/min	0,12 ml/kg/min
Privigen® 10%	Behring	0,3 ml/kg (los primeros 30 min')	4,8 ml/kg/h
IgG EV UNC® 5%	Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba	–	2 ml/min
Vigam® Liquid 5%	Bio Products Laboratory	0,01-0,02 ml/kg/min	3 ml/min

Tabla 4 – Eventos adversos

Efectos adversos leves	Efectos adversos moderados	Efectos adversos severos
• Cefalea^a • Mialgias, dolor lumbar, artralgia^a • Fiebre, enrojecimiento^a • Ansiedad, fatiga^a • Náuseas, vómitos^a • Hipotensión, hipertensión, taquicardia^a • Hiponatremia^b • Neutropenia^b	• Cefalea persistente^b • Meningitis aséptica^b • Anemia hemolítica^b • Artritis^b • Complicaciones dérmicas^b • Interferencia con la efectividad de vacunas^c	• Reacción anafiláctica^a • Complicaciones renales^b • Complicaciones respiratorias^b • Tromboembolismo^b • Colitis^b • Infecciones de médula ósea^c
^a Reacción inmediata: dentro de las 6 h del comienzo de la infusión. ^b Reacción retrasada: desde las 6 h hasta una semana luego de la infusión. ^c Reacción tardía: semanas a meses luego de la infusión.		

acceso a un departamento de urgencias en caso de ser necesario¹⁴⁰⁻¹⁴².

Anafilaxia vinculada a deficiencia de IgA. La determinación de la concentración de IgA previa al tratamiento con IGEV es un tema de importancia y debate en la actualidad, ya que se han encontrado casos de anafilaxia luego de infusión de IGEV en pacientes con déficit congénito de IgA (algunos prospectos de IGEV alertan sobre este riesgo). Rachid y Bonilla¹⁴³ encontraron que algunos pacientes con déficit congénito de IgA poseen Ac anti-IgA que pueden reaccionar contra la IgA contenida en la IGEV. Estos Ac anti-IgA que se encuentran en más del 30% de los pacientes con déficit de IgA; también pueden estar presentes en individuos sanos (2 al 7%). Es importante señalar que también han descrito casos con déficit IgA y Ac anti-IgA que no tuvieron reacciones reacciones anafilácticas¹⁴⁴. Con esta información controversial, la recomendación (grado U) es que podría no ser imprescindible determinar los niveles de IgA antes de la infusión de IGEV, pero hasta nueva información se recomienda como buena práctica realizarla en pacientes con déficit congénito de IgA o en aquellos que hayan presentado previamente una reacción adversa anafiláctica a IGEV y requieran repetir el tratamiento.

Meningitis aséptica/complicaciones en el sistema nervioso central (SNC)

Con poca frecuencia, algunos dolores de cabeza son persistentes y severos, se acompañan de rigidez de nuca, fotofobia, fiebre y mialgias severas. El LCR puede mostrar pleocitosis, proteínas altas, sin gérmenes, indicando un cuadro de meningitis aséptica¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. Aunque su causa es desconocida, se cree que una respuesta inflamatoria del SNC ocurre cuando

pequeñas cantidades de IgG ingresan al SNC causando inflamación meníngea. Los síntomas suelen ser autolimitados y la mayoría de los pacientes se recuperan dentro de los 5 días. No se han reportado muertes por esta complicación. El tratamiento recomendado como buena práctica consiste en analgésicos, antieméticos y antipiréticos. Los corticoides podrían ser usados en los casos severos. Si es necesario que el paciente continúe recibiendo IGEV, se debe administrar en pequeñas cantidades en forma lenta y se debe aumentar muy paulatinamente. Un recurso válido puede ser cambiar de marca de IGEV¹⁴⁹. Otras complicaciones neurológicas severas y poco frecuentes son encefalopatía, vasoespasma y vasculitis^{13,150}.

Complicaciones renales

La insuficiencia renal luego de la infusión de IGEV es poco frecuente. Se observa principalmente a dosis altas¹⁵¹ y en casos con patología renal preexistente. Otros factores de riesgo son edad avanzada, diabetes, enfermedad vascular, paraproteinemias como mieloma múltiple o crioglobulinemias. Algunos autores encontraron cuadros de glomerulonefritis y varios grados de severidad de insuficiencia renal atribuible a los estabilizadores del azúcar en la IGEV, como sacarosa y maltosa, ya que la sacarosa no es metabolizada por el riñón, localizándose en el túbulo proximal causando edema, nefrosis osmótica e injuria del túbulo renal proximal, hasta el requerimiento de diálisis¹⁵²⁻¹⁵⁴. La falla renal suele ocurrir entre el quinto y séptimo día luego de la infusión y el cuadro puede complicarse con hemólisis, trombosis, hiponatremia e hipercalcemia¹⁵⁵. Se recomienda como buena práctica para la prevención y el tratamiento, monitorizar la función renal antes de la infusión con IGEV, hidratación, evitar la depleción de volumen debida al uso de diuréticos, realizar una infusión lenta, limitar la dosis a no

más de 3 mg/kg/min y, eventualmente, elegir un producto de IGEV libre de sacarosa.

Otros efectos adversos infrecuentes

Se ha registrado infrecuentemente: leucopenia¹⁵⁶, insuficiencia cardíaca congestiva¹⁵⁷, hemólisis¹⁵⁸, uveítis¹⁵⁹, aumento de las enzimas hepáticas¹⁶⁰ e hiperviscosidad sanguínea.

El aumento de la viscosidad sanguínea puede provocar accidente cerebrovascular¹⁶¹⁻¹⁶³, infarto de miocardio¹⁶⁴, trombosis venosa profunda¹⁶⁵, embolia pulmonar¹⁶⁵ o trombosis de la vena central de la retina¹⁶⁶. Los pacientes que presentan factores de riesgo vascular, inmovilidad prolongada o antecedentes de hipercoagulabilidad, como policitemia vera, son más susceptibles a presentar esta complicación. El 80% de las trombosis cerebrales son arteriales y presentan una incidencia del 0,6%¹⁶⁷. La mayoría ocurre dentro de las 24 h de completar la infusión y se han reportado casos de muerte^{168,169}.

Prevención y tratamiento de los eventos adversos

El tratamiento en la mayoría de las reacciones inmediatas incluye enlentecer o detener la infusión. Algunos efectos adversos (como urticaria, picazón y enrojecimiento) se pueden minimizar con antihistamínicos orales (difenhidramina) o antiinflamatorios no esteroideos¹³⁵. Antes de una infusión, también se puede premedicar con estos fármacos y corticoides orales o endovenosos, si en infusiones previas el paciente tuvo una reacción adversa. En caso de náuseas o vómitos, se puede utilizar prometazina, para espasmos musculares diazepam y para el dolor severo opioides.

Recomendación

Si bien los eventos adversos vinculados al tratamiento con IGEV han sido ampliamente descriptos en numerosas publicaciones con altos niveles de evidencia, no sucede lo mismo con las medidas de prevención y tratamiento de estos eventos, de manera que las recomendaciones para su prevención y manejo son consideradas como de buena práctica.

Conclusiones

La IGEV es una herramienta de suma utilidad en el tratamiento de las patologías autoinmunitarias del SNP. Muchas medidas se han aplicado en forma empírica a partir de conocimientos adquiridos a través de la investigación en patologías hematológicas y, a pesar de su uso extendido, vemos que pocas patologías neurológicas han sido exhaustivamente estudiadas. Esperamos que esta revisión sea una guía de utilidad para el neurólogo general en el momento de tener que decidir por la utilización de este tratamiento, cómo realizarlo y con qué recaudos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

El Dr. Ricardo Reisin ha dado conferencias para CLS Behring y recibido una beca del Laboratorio Baxter. La Dra. María Alejandra Figueredo y la Dra. Paz Zuberbuhler han recibido becas del laboratorio CLS Behring. El resto de los autores declara no tener conflictos de interés para la publicación de estas Guías.

Anexo.

Autores del grupo de trabajo de enfermedades del sistema nervioso periférico de la Sociedad Neurológica Argentina

Roberto Rey, director de Instituto Argentino de Investigación Neurológica (IADIN), jefe de Neurología Sanatorio Finochietto, Trinidad Palermo y Sagrado Corazón.

Gisella Gargiulo-Monachelli, Hospital J.A. Fernández, CONICET-UBA.

María Piñeiro, Instituto Argentino de Investigación Neurológica (IADIN), Sanatorio Finochietto.

Gustavo Albanese, Neurología, Hospital Argerich.

Mariana Bendersky, UBA CyT, Universidad de Buenos Aires, Instituto Argentino de Investigación Neurológica (IADIN), Hospital Italiano de Buenos Aires.

Luis M. Fiorotto, Hospital Dr. Cosme Argerich.

Paula Landriscina, Hospital Dr. Cosme Argerich, INEBA.

Valeria Álvarez, Neurología, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA.

Eugenia Conti, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA.

Ricardo Reisin, jefe de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires.

Belén Tillard, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea, FLENI.

Fabio Barroso, jefe de Sección Enfermedades Neuromusculares, Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea, FLENI.

Marianna di Egidio, Servicio Neurología, Hospital Tornú, CABA.

Pablo M. González, Hospital Austral, Hospital Municipal Larcade, San Miguel.

Luciana León Cejas, Hospital Británico de Buenos Aires.

Marcelo Chaves, Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos.

Gabriela Lita Vargas, Hospital Británico de Buenos Aires.

Florencia Aguirre, Neurología, Hospital J.M. Ramos Mejía.

Luciano Recchia, Consultor Hospital Central Mendoza, DAMSU, Universidad de Cuyo, Mendoza.

Valeria L. Salutto, Servicio de Neurología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires, Centro de Asistencia, Docencia e Investigación en Miastenia (CADIMI), CABA.

María Alejandra Figueredo, Hospital San Roque, Gonnet, Hospital Español, La Plata.

María del Carmen Martínez Perea, Neurología, Neurología Infantil, Hospital B. Rivadavia.

Rugiero Marcelo, jefe de Sección Enfermedades Neuromusculares, Neurología Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ernesto Fulgenzi, Hospital Pirovano, Unidad César Milstein. Alejandro Rodríguez, INEBA.

Paz Zuberbuhler, Hospital Álvarez, Sanatorio de los Arcos.

Fabio Barroso, jefe de Sección Enfermedades Neuromusculares, Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea, FLENI.

Paola Pivetta, Neurofisiología, Complejo Churruca-Visca y CEMIC.

Andrés Berardo, Instituto Conci Carpinella, Córdoba.

Agustín Jáuregui, Unidad Enfermedades Neuromusculares, Fundación Favaloro.

Laura Pirra, Prof. Fundación Favaloro, coordinadora Unidad Enfermedades Neuromusculares, Hospital D.F. Santojanni.

Cintia Marchesoni, Hospital Británico de Buenos Aires.

Gabriel E. Rodríguez, jefe de Sector Enf. Neurona Motora, Hospital J.M. Ramos Mejía.

bibliografía

1. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1981;1:1228-31.
2. Figueredo A, Altamirano L, Amores M, Bertotti A, Cueto A, Diaz Livadiotis G, diEgidio M, et al. Guías de tratamiento inmunoglobulina endovenosa en enfermedades neuromusculares guía para su utilización del grupo de trabajo de enfermedades del sistema nervioso periférico de la Sociedad Neurológica Argentina. *Neurol Arg*. 2006;1:32-46.
3. Barboza A, Romano M. Propuesta para la unificación de criterios metodológicos en la elaboración de guías de práctica clínica de la Sociedad Neurológica Argentina. *Neurol Arg*. 2010;2:35-41.
4. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:356-63.
5. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;78:1009-15.
6. Ramos-Medina R, Corbi AL, Sanchez-Ramon S. [Intravenous immunoglobulin: Immunomodulatory key of the immune system]. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:112-7.
7. Berger M. Adverse effects of IgG therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:558-66.
8. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas M. Intravenous immunoglobulin in neurology —mode of action and clinical efficacy. *Nature Reviews Neurology*. 2015;11:80-9.
9. Gold R, Hartung HP, Toyka KV. Animal models for autoimmune demyelinating disorders of the nervous system. *Mol Med Today*. 2000;6:88-91.
10. Ansar V, Valadi N. Guillain-Barre syndrome. *Prim Care*. 2015;42:189-93.
11. Arias AP, Santoni A, Goenaga B, Martinez MJ, Gonzalez N. [Bickerstaff syndrome: Case report]. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113:e226-9.
12. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717-27.
13. Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *NEJM*. 1992;326:1123-9.
14. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1996;46:100-3.
15. Van Koningsveld R, Schmitz PIM, van der Meché FGA, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: A randomized trial. *Lancet*. 2004;363:192-6.
16. Nomura K, Hamaguchi K, Hosokawa T, Hattori T, Satou T, Mannen T, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurol Ther*. 2001;18:69-81.
17. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S, et al., Study Group. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol*. 2001;46:107-9.
18. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology*. 2007;68:1144-6.
19. Charra B, Hachimi A, Benslama A, Motaouakkil S. Intravenous immunoglobulin vs plasma exchange in treatment of mechanically ventilated adults with Guillain-Barré syndrome. *Pan Afr Med J*. 2014;18:35.
20. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC, French Guillain-Barré Syndrome Cooperative Group. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:235-8.
21. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:507-17.
22. Koller H, Schroeter M, Kieseier BC, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy —update on pathogenesis, diagnostic criteria and therapy. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:273-8.
23. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-First revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15:1-9.
24. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008;15:893-908.
25. Mahdi-Rogers M, van Doorn PA, Hughes RA. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. Jun 2013;14(6).

26. Van Doorn PA, Rossi F, Brand A, van Lint M, Vermeulen M, Kazatchkine MD. On the mechanism of high-dose intravenous immunoglobulin treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol.* 1990;29(1,3):57-64.
27. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain.* 1996;119:1067-77.
28. Thompson N, Choudhary P, Hughes RA, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol.* 1996;243:280-5.
29. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology.* 2001;56:445-9.
30. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:136-44.
31. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol.* 1994;36:838-45.
32. Hughes R, Bensa S, Willison H, van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol.* 2001;50:195-201.
33. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:493-502.
34. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD0028277.
35. Stork AC, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Notermans NC. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD005376.
36. Cook D, Dalakas M, Galdi A, Biondi D, Porter H. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of demyelinating neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology.* 1990;40:212-4.
37. Ellie E, Vital A, Steck A, Boiron JM, Vital C, Julien J. Neuropathy associated with benign anti-myelin-associated glycoprotein IgM gammopathy: Clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment in 33 cases. *J Neurol.* 1996;243:34-43.
38. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, Dambrosia J, Soueidan S, Stein DP, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol.* 1996;40:792-5.
39. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R. Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve.* 2001;24:778-86.
40. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R. Efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with IgG monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2002;59:766-72.
41. Comi G, Roveri L, Swan A, Willison H, Bojar M, Illa I, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol.* 2002;249:1370-7.
42. Barohn RJ. Treatment and clinical research in myasthenia gravis: How far have we come. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1132:225-32.
43. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016;87:419-25.
44. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD006986.
45. Howard FM Jr, Duane DD, Lambert EH, Daube JR. Alternate-day prednisone: Preliminary report of a double-blind controlled study. *Ann N Y Acad Sci.* 1976;274:596-607.
46. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD002828.
47. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 2016;375:511-22.
48. Mertens HG, Hertel G, Reuther P, Ricker K. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann N Y Acad Sci.* 1981;377:691-9.
49. Matell G. Immunosuppressive drugs: Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;505:589-94.
50. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology.* 2000;55:448-50.
51. Pasnoor M, He J, Herbelin L, Burns TM, Nations S, Bril V, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 2016;87:57-64.
52. Sanders DB, Siddiqi ZA. Lessons from two trials of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1132:249-53.
53. Iorio R, Damato V, Alboini P, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2015;262:1115-9.
54. Maddison P, McConville J, Farrugia ME, Davies N, Rose M, Norwood F, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:671-3.
55. Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A, Blesa R, et al. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol.* 2008;201-202:90-4.
56. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, Kondoh R, Terayama Y. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis —a randomized pilot study. *Eur Neurol.* 2005;53:146-50.
57. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:970-7.
58. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2002;26:31-6.
59. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: Rebooting with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol.* 2003;53:29-34.
60. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD002277.
61. Pinching AJ, Peters DK. Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet.* 1976;2:1373-6.

62. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Denys EH, Shev EE, Spitler LE. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1977;297:1134-40.
63. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;76:294-300.
64. Behan PO, Shakir RA, Simpson JA, Burnett AK, Allan TL, Haase G. Plasma-exchange combined with immunosuppressive therapy in myasthenia gravis. *Lancet.* 1979;2:438-40.
65. Dhawan PS, Goodman BP, Harper CM, Bosch PE, Hoffman-Snyder CR, Wellik KE, et al. IVIG versus PLEX in the treatment of worsening myasthenia gravis: What is the evidence? A critically appraised topic. *Neurologist.* 2015;19:145-8.
66. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2007;68:837-41.
67. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: A randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol.* 2005;62:1689-93.
68. Barth D, Nabavi NM, Ng E, New P, Bril V. Comparison of IVIG and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2011;76:2017-23.
69. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 1997;41:789-96.
70. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs.* 2001;25:967-73.
71. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2002;26:549-52.
72. Eienbroker C, Seitz F, Spengler A, Kurz H, Seipelt M, Sommer N, et al. Intravenous immunoglobulin maintenance treatment in myasthenia gravis: A randomized, controlled trial sample size simulation. *Muscle Nerve.* 2014;50:999-1004.
73. Wegner B, Ahmed I. Intravenous immunoglobulin monotherapy in long-term treatment of myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;105:3-8.
74. Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24:173-6.
75. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinas I. Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2000;23:551-5; Jensen P, Bril V. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2008;9:352-5.
76. Hellmann MA, Mosberg-Galili R, Lotan I, Steiner I. Maintenance IVIg therapy in myasthenia gravis does not affect disease activity. *J Neurol Sci.* 2014;338:39-42.
77. Perez NJ, Dominguez AM, Llorens-Figueroa JA, Ferra-Betancourt A, Pardo A, Quiala M, et al. [A comparative study of intravenous immunoglobulin and plasmapheresis preoperatively in myasthenia]. *Rev Neurol.* 2001;33:413-6.
78. Jensen P, Bril V. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2008;9:352-5.
79. Gamez J. Intravenous immunoglobulin for preparing myasthenia gravis patients for thymectomy and other surgical procedures preventing myasthenic crisis. *Clin Exp Immunol.* 2014;178: 134-135. European Union Clinical Trials Register. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001544-21/ES#A>.
80. Varner M. Myasthenia gravis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56:372-81.
81. Ferrero S, Esposito F, Biamonti M, Bentivoglio G, Ragni N. Myasthenia gravis during pregnancy. *Expert Rev Neurother.* 2008;8:979-88.
82. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, James N, Jungbluth H, Kyle P, et al. Myasthenia in pregnancy: Best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:538-43.
83. Ciafaloni E, Massey JM. The management of myasthenia gravis in pregnancy. *Semin Neurol.* 2004;24:95-100.
84. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, Trivedi J, Barohn RJ, Herbelin L, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: A UK experience. *Muscle Nerve.* 2010;41:370-4.
85. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: Clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve.* 2011;44:36-40.
86. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 1996;47:678-83.
87. Ogawa S, Fukushima M, Chung H, Fujita M, Suginoshta Y, Okada A, et al. [A case of jejunal ectopic pancreatic cancer: The diagnostic usefulness of MRI]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2015;112:70-7.
88. Muchnik S, Losavio AS, Vidal A, Cura L, Mazia C. Long-term follow-up of Lambert-Eaton syndrome treated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve.* 1997;20:674-8.
89. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;841:823-6.
90. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 2015;373:393-4.
91. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329:1993-2000.
92. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, Schlotter B, Reilich P, Schroder M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: A double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol.* 2000;247:22-8.
93. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology.* 2001;56:323-7.
94. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1997;48:712-6.
95. Recher M, Sahrbacher U, Bremer J, Arndt B, Steiner U, Fontana A. Treatment of inclusion body myositis: Is low-dose intravenous immunoglobulin the solution? *Rheumatol Int.* 2012;32:469-72.
96. Mastaglia FL, Phillips BA, Zilko PJ. Immunoglobulin therapy in inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:107-10.

97. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, et al. Results and long-term follow up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: An open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467-74.
98. Cherin P, Piette JC, Wechsler B, Bletty O, Ziza JM, Laraki R, et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol.* 1994;21:1092-7.
99. Cherin P, Herson S, Wechsler B, Piette JC, Bletty O, Coutellier A, et al. Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: An open study with 20 adult patients. *Am J Med.* 1991;91:162-8.
100. Sghirlanzoni A, Pareyson D, Lauria G. Sensory neuron diseases. *Lancet Neurol.* 2005;4:349-61.
101. Uchuya M, Graus F, Vega F, Rene R, Delattre JY. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60:388-92.
102. Takahashi Y, Takata T, Hoshino M, Sakurai M, Kanazawa I. Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjogren's syndrome IV immunoglobulin. *Neurology.* 2003;60:503-5.
103. Rist S, Sellam J, Hachulla E, Sordet C, Puechal X, Hatron PY, et al. Experience of intravenous immunoglobulin therapy in neuropathy associated with primary Sjogren's syndrome: A national multicentric retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:1339-44.
104. Pereira PR, Viala K, Maisonnobe T, Haroche J, Mathian A, Hie M, et al. Sjogren sensory neuropathy (Sjogren ganglionopathy): Long-term outcome and treatment response in a series of 13 cases. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(19):e3632.
105. Chan AC, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger. *Muscle Nerve.* 2016;53:671-82.
106. Souayah N, Chin RL, Brannagan TH, Latov N, Green PH, Kokoszka A, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on cerebellar ataxia and neuropathic pain associated with celiac disease. *Eur J Neurol.* 2008;15:1300-3.
107. Parambil JG, Tavee JO, Zhou L, Pearson KS, Culver DA. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir Med.* 2011;105:101-5.
108. Oaklander AL, Klein MM. Evidence of small-fiber polyneuropathy in unexplained, juvenile-onset, widespread pain syndromes. *Pediatrics.* 2013;131:e1091-100.
109. Wakasugi D, Kato T, Gono T, Ito E, Nodera H, Kawaguchi Y, et al. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol.* 2009;19:437-40.
110. Moody S, Pacheco S, Butler IJ, Koenig MK. Secondary erythromelalgia successfully treated with intravenous immunoglobulin. *J Child Neurol.* 2012;27:922-3.
111. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: Insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:840-8.
112. Gerschlagel W, Brown P. Effect of treatment with intravenous immunoglobulin on quality of life in patients with stiff-person syndrome. *Mov Disord.* 2002;17:590-3.
113. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med.* 2001;345:1870-6.
114. Trojan DA, Cashman NR. Post-poliomyelitis syndrome. *Muscle Nerve.* 2005;31:6-19.
115. Bertolasi L, Frasson E, Turri M, Gajofatto A, Bordignon M, Zanolin E, et al. A randomized controlled trial of IV immunoglobulin in patients with postpolio syndrome. *J Neurol Sci.* 2013;330(1-2):94-9.
116. Farbu E, Rekand T, Vik-Mo E, Lygren H, Gilhus NE, Aarli JA. Post-polio syndrome patients treated with intravenous immunoglobulin: A double-blinded randomized controlled pilot study. *Eur J Neurol.* 2007;14:60-5.
117. Gonzalez H, Sunnerhagen KS, Sjoberg I, Kaponides G, Olsson T, Borg K. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006;5:493-500.
118. Gonzalez H, Khademi M, Borg K, Olsson T. Intravenous immunoglobulin treatment of the post-polio syndrome: Sustained effects on quality of life variables and cytokine expression after one year follow up. *J Neuroinflammation.* 2012;9:167.
119. Koopman FS, Beelen A, Gilhus NE, de Visser M, Nollet F. Treatment for postpolio syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD007818.
120. Curro DB, Tezzon F. High-dose intravenous gammaglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ital J Neurol Sci.* 1987;8:321-6.
121. Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet.* 1984;1:848-9.
122. Nobile-Orazio E, Lewis RA. 7th International Immunoglobulin Conference: Neurology. *Clin Exp Immunol.* 2014;178 Suppl 1:22-4.
123. Reid B, van Allen D, laGrange CA, Boissonneault N. Protocol recommendations for administration of intravenous immunoglobulin in Canada. *J Infus Nurs.* 2006;29: 158-64.
124. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: Present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve.* 1999;22:1479-97.
125. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: Evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther.* 2004;102:177-93.
126. Lucas M, Hugh-Jones K, Welby A, Misbah S, Spaeth P, Chapel H. Immunomodulatory therapy to achieve maximum efficacy: Doses, monitoring, compliance, and self-infusion at home. *J Clin Immunol.* 2010;30 Suppl 1:S84-9.
127. Furusho K, Sato K, Soeda T, Matsumoto H, Okabe T, Hirota T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet.* 1983;2:1359.
128. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley RH, Hardie WR, Krantmann HJ, Nelson J, et al. Use of intravenous gamma-globulin in antibody immunodeficiency: Results of a multicenter controlled trial. *Clin Immunol Immunopathol.* 1982;22:60-7.
129. Feldmeyer L, Benden C, Haile SR, Boehler A, Speich R, French LE, et al. Not all intravenous immunoglobulin preparations are equally well tolerated. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:494-7.
130. Schroeder HW Jr, Dougherty CJ. Review of intravenous immunoglobulin replacement therapy trials for primary humoral immunodeficiency patients. *Infection.* 2012;40:601-11.
131. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev.* 2013;27:171-8.
132. Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, Hop WC, van Gelder T, van Toorenbergen AW, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol.* 2009;66:597-603.
133. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2001;345:747-55.
134. Struff WG, Klasser M, Eckert V, Dietrich RL. Safety monitoring of a polyvalent immunoglobulin preparation:

- Documentation of 15,548 administrations. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43:420-8.
135. Donofrio PD, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, et al. Safety and tolerability of immune globulin intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol.* 2010;67:1082-8.
 136. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: Frequency and risk factors. *Ann Intern Med.* 1994;121:259-62.
 137. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immunoglobulins: An update for clinicians. *Transfusion.* 2003;43:1460-80.
 138. Hamrock D. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:535-42.
 139. Thornby KA, Henneman A, Brown D. Evidence-based strategies to reduce intravenous immunoglobulin-induced headaches. *Ann Pharmacother.* 2015;49:715-26.
 140. Vyas GN, Perkins HA, Fudenberg HH. Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet.* 1968;2:312-5.
 141. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reaction after gammaglobulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med.* 1986;314:560-4.
 142. Hammarstrom L, Smith CIE. Anaphylaxis after administration of gammaglobulin for hypogammaglobulinemia. *N Engl J Med.* 1986;315:519-20.
 143. Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: A comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:628-34.
 144. Sundin U, Nava S, Hammarstrom L. Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. *Clin Exp Immunol.* 1998;112:341-6.
 145. Watson JD, Gibson J, Joshua DE, Kronenberg H. Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:275-6.
 146. Lafferty TE, deHoratius RJ, Smith JB. Aseptic meningitis as a side effect of intravenous immune gammaglobulin. *J Rheumatol.* 1997;24:2491-2.
 147. Ellis RJ, Swendson MR, Bajorek J. Aseptic meningitis as a complication of intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 1994;17:683-4.
 148. De Vlieghere FC, Peetermans WE, Vermeylen J. Aseptic granulocytic meningitis following treatment with intravenous immunoglobulin. *Clin Infect Dis.* 1994;18:1008-10.
 149. Feldmeyer L, Benden C, Haile SR, Boehler A, Speich R, French LE, et al. Not all intravenous immunoglobulin preparations are equally well tolerated. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:494-7.
 150. Wada Y, Kamei A, Fujii Y, Ishikawa K, Chida S. Cerebral infarction after high-dose intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2006;148:399-400.
 151. Nydegger UE, Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Drug Saf.* 1999;3:171-8.
 152. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Renal insufficiency and failure associated with immunoglobulin intravenous therapy—United States, 1985-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:518-21.
 153. Chacko B, John GT, Balakrishnan N, Kirubakara MG, Jacob CK. Osmotic nephropathy resulting from maltose-based intravenous immunoglobulin therapy. *Ren Fail.* 2006;28:193-5.
 154. Welles CC, Tambra S, Lafayette RA. Hemoglobinuria and acute kidney injury requiring hemodialysis following intravenous immunoglobulin infusion. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:148-51.
 155. Rault R, Piraino B, Johnston JR, Oral A. Pulmonary and renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol.* 1991;36:83-6.
 156. Matsuda M, Hosoda W, Sekijima Y, Hoshi K, Hashimoto T, Itoh S, et al. Neutropenia as a complication of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with neuroimmunologic disorders. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26:306-11.
 157. Brannagan TH 3rd, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology.* 1996;47:674-7.
 158. Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: A case series analysis. *Transfusion.* 2008;48:1598-601.
 159. Ayliffe W, Haeney M, Roberts SC, Lavin M. Uveitis after antineutrophil cytoplasmic antibody contamination of immunoglobulin replacement therapy. *Lancet.* 1992;339:558-9.
 160. Stangel M, Kiefer R, Pette M, Smolka MN, Marx P, Gold R. Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders —a prospective study. *J Neurol.* 2003;250:818-21.
 161. Silbert PL, Knezevic WV, Bridge DT. Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy for polyneuritis cranialis. *Neurology.* 1992;42:257-8.
 162. Velioglu SK, Ozmenoğlu M, Boz C. Cerebral infarction following intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barre syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2001;10:290-2.
 163. Nakano Y, Hayashi T, Deguchi K, Sato K, Hishikawa N, Yamashita T, et al. Two young stroke patients associated with regular intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *J Neurol Sci.* 2016;361:9-12.
 164. Struble EJ, Dice YG. Intravenous immune globulin (IVIg) precipitating acute myocardial infarction. *J Miss State Med Assoc.* 2002;43:115.
 165. Go RS, Call TG. Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: Case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complications. *May Clin Proc.* 2000;75:83-5.
 166. Oh KT, Boldt HC, Danis RP. Iatrogenic central retinal vein occlusion and hyperviscosity associated with high-dose intravenous immunoglobulin administration. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:416-8.
 167. Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, Peacock JE Jr. The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IGIV. *Neurology.* 2003;60:1822-4.
 168. Paran D, Herishanu Y, Elkayam O, Shopin L, Ben-Ami R. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16:313-8.
 169. Caress JB, Houston-Webb L, Passmore LV, Finkbiner AP, Cartwright MS. Case-control study of thromboembolic events associated with IV immunoglobulin. *J Neurol.* 2009;256:339-42.