



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

EFICACIA DE LA GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 0 A 18
AÑOS DE EDAD CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
ACTIVO INFECTADOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA
LITERATURA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA

ALAN ESTRADA CARDONA

TUTORES

DR. VÍCTOR M. HERNÁNDEZ BAUTISTA
M.C. IGNACIO MORA MAGAÑA
DR. FRANCISCO E. RIVAS LARRAURI

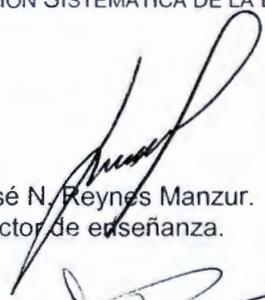


MÉXICO



MMIX

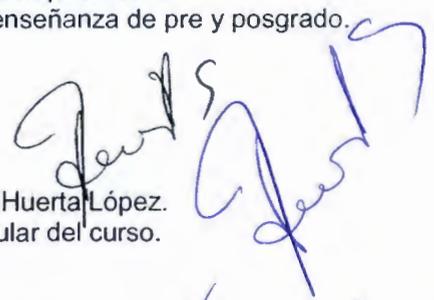
EFICACIA DE LA GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS DE 0 A 18 AÑOS DE EDAD CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ACTIVO
INFECTADOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA



Dr. José N. Reynes Manzur.
Director de enseñanza.



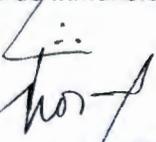
Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del departamento de enseñanza de pre y posgrado.



Dr. José G. Huerta López.
Profesor titular del curso.



Dr. Víctor M. Hernández Bautista
Jefe del Servicio de Inmunología Clínica Pediátrica y Tutor



Dr. Ignacio Mora Magaña.
Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación y Tutor



Dr. Francisco Rivas Larrauri
Medico Adscrito del Servicio de Inmunología Clínica Pediátrica y Tutor



DEDICATORIA

A Dios

Por todas las oportunidades que me ha dado.

A mis MADRE Blanca Estela

Por ser mi mas grande orgullo, y a quien le debo la vida.

A mi esposa *Gisela*

Por ser lo mejor de mi vida, quien me dio la razón de vivir y hacerme tan feliz.

AGRADECIMIENTOS

Esto fue posible primero que nadie con la ayuda de **DIOS**, gracias por otorgarme la sabiduría y la salud para lograrlo.

A mi **HERMANA Sol** por su gran apoyo.

Al **INP** por brindarme la posibilidad de formarme como sub-especialista.

Dr. Maestros por su confianza, generosidad, sabiduría y enseñanzas de vida.

INDICE

Dedicatoria	3
Agradecimiento	4
Índice	5
Resumen	6
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Objetivo General	18
Material métodos	18
Tipo y diseño del estudio	18
Estrategia de búsqueda	18
Criterios de selección	19
Métodos de revisión	19
Análisis cualitativo	20
Resultados	21
Calidad metodológica	24
Discusión	25
Conclusiones	27
Conflictos de interés	27
Bibliografía	28
Cuadro 1	34
Cuadro 2	35



RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica, caracterizada por la producción exagerada de auto-anticuerpos, con aberraciones inmunológicas que condicionan susceptibilidad a procesos infecciosos. El tratamiento es con agentes inmunosupresores. Las infecciones son responsables del 40% de la morbi-mortalidad en niños y adultos con LES. La inmunoglobulina humana para administración intravenosa (GGIV) es un preparado altamente purificado de IgG. Su espectro de especificidad de anticuerpos es muy amplio, ya que reconoce un gran número de bacterias, virus y otros agentes infecciosos y presenta gran cantidad de anticuerpos anti-idiotipo. Es utilizada como agente inmunomodulador en enfermedades autoinmunes y en el trasplante de médula ósea. **Objetivo:** Establecer, mediante la mejor evidencia disponible la eficacia del uso de gammaglobulina intravenosa, en pacientes lúpicos con actividad de la enfermedad e infección.

Clasificación de la investigación: Revisión sistemática de la literatura.

Material y métodos: Los estudios elegibles se identificaron mediante búsquedas en bases electrónicas de la literatura.

Tipos de estudios: Se incluyeron todos los artículos con diseño de: ensayos clínicos, cohortes, casos y controles.

Análisis Estadístico: La calidad de los estudios se evaluó con el documento CASP (Critical Appraisal Skills Programme). El análisis se dividió en tantos modelos como fue necesario de acuerdo a las dosis del fármaco en estudio (GGIV).

Resultados: Se incluyó solo un artículo que cumplió con los criterios de inclusión en esta revisión (Kamali 2005).

Conclusiones: No existen suficientes estudios que demuestren la utilidad de la GGIV en estos pacientes. Se requiere la realización de ensayos clínicos aleatorizados sobre este tema.

ANTECEDENTES

La gammaglobulina intravenosa humana (GGIV) fue originalmente utilizado en el tratamiento de varias inmunodeficiencias, actualmente constituye una modalidad terapéutica en algunas enfermedades autoinmunes, incluyendo la púrpura trombocitopenica autoinmune, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillain-Barre y poliomiositis, la cual es utilizada como un agente inmunomodulador. La GGIV es ocasionalmente utilizada en el tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico pero aun no existen indicaciones ni métodos claros para su uso. Algunos reportes de caso y series de caso, han descrito efecto benéfico con su uso. En general la terapia con GGIV ha sido bien tolerada con resultados aceptables.¹ La inmunoglobulina humana para administración intravenosa es un preparado altamente purificado de IgG obtenida de un pool de plasma de por lo menos 1000 donadores sanos. La GGIV posee del 3-6% de proteínas de las cuales el 90% lo constituye la inmunoglobulina G (IgG), la distribución de subclases de IgG es similar a la del plasma, existen trazas de inmunoglobulina A (IgA) (<0.1mg/ml), así como cantidades insignificantes de inmunoglobulina M (IgM). Después de su administración endovenosa la concentración máxima se alcanza a las 24hrs, conllevando un incremento de IgG sérica en una cantidad de 150mg/dl por cada 100mg/kg de GGIV administrada, aumentando su concentración aproximadamente 5 veces posterior a su administración disminuyendo el 50% a las 72hrs, esta retorna a niveles basales entre 21-28 días, siendo su vida media entre 18-32 días. Su equilibrio en el espacio extravascular se lleva a cabo en 2 fases: Fase α la cual nos ofrece un efecto anti-viral importante tiene una duración de 3-5 días con disminución del 30-50% y la fase β cuya disminución gradual se presenta del 5-30 día.²

La principal función de las inmunoglobulinas en su forma natural es la protección contra infecciones, por varios mecanismos dentro de los que incluyen el mecanismo de opsonización, inhibición de toxinas, activación de complemento, modulación de interleucinas, regulación de la red idiotipo-anti idiotipo, bloqueo de

súper-antígenos cada una dependiente de cada una de sus fracciones, por lo tanto las gammaglobulinas poseen todos estos mecanismos protectores.^{3,4} El espectro de especificidad de anticuerpos es verdaderamente muy amplio, la GGIV no únicamente reconoce un gran número de bacterias, virus y otros agentes infecciosos, también presenta gran cantidad de anticuerpos anti-idiotipo, por lo anterior actualmente la GGIV es utilizada como agente inmunomodulador en enfermedades autoinmunes y en el trasplante de medula ósea alogénico. 1

La GGIV tiene importantes usos dentro de las cuales se encuentran enfermedades entre las cuales no existe otro tratamiento. En los Estados Unidos de América su uso ha sido probado por más de 2 décadas, el uso original de este preparado fue el reemplazo de anticuerpos, sin embargo su utilidad en otras entidades clínicas a sido comprobada. Muchos de sus otros usos resultan de su actividad anti-inflamatoria e inmunomoduladora. En la actualidad existen 6 indicaciones específicas aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration), determinadas en el último consenso llevado a cabo en los Estados Unidos de América en Noviembre del 2005 las cuales son: 1) Inmunodeficiencias primarias, 2) Prevención de infecciones bacterianas en pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con Leucemia Linfocítica-B crónica, 3) Prevención de aneurismas coronarios en la Enfermedad de Kawasaki, 4) Prevención de infecciones, neumonitis, y enfermedad injerto contra huésped aguda después del trasplante de medula ósea, 5) Reducción de infecciones serias en niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 6) Incremento del recuento plaquetario en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática para prevenir o controlar el sangrado. Su utilidad en otras enfermedades solo ha sido reportada como casos anecdóticos.⁵ Existen pocos reportes acerca de su utilidad en el Lupus Eritematoso Sistémico.

En el estudio de Arnal y cols. en 59 pacientes con LES, tratados con GGIV (n=31), resultaron en mejoría clínica en el 65% de los pacientes, pero la respuesta

fue transitoria en cada caso.⁶ En reportes de caso con dosis altas de GGIV (2.8mg/kg) fue asociado con la resolución en los pacientes con afección órgano-específica, los reportes incluyen a pacientes con nefritis lúpica, miocarditis, supresión de medula ósea inducida por lupus, enfermedad multiorgánica inducida por lupus.^{7, 8, 9} sin embargo no existe en la literatura mundial la utilidad de la GGIV en el tratamiento de pacientes con LES e infectados. A causa de la experiencia anecdótica de efecto pro-trombótico se debe tener precaución en su aplicación en enfermedades auto- inmunes ⁶.

En el tratamiento adyuvante de la sepsis bacteriana o choque séptico con GGIV se ha reportado una disminución importante de la mortalidad, como se demuestra en un meta análisis, en el cual se incluyeron 8 estudios con un total de 492 pacientes.¹⁰ Probablemente los efectos benéficos del uso de GGIV incluyen la mejora de la actividad bactericida sérica, causada por la presencia de anticuerpos neutralizantes u opsonizantes IgM e IgG, promoviendo la fagocitosis y la neutralización de toxinas bacterianas.¹¹ La GGIV también puede suprimir la liberación de citocinas pro-inflamatorias de las células sanguíneas activadas por endotoxinas ó súper-antígenos.^{12, 13} Esto puede ser beneficiado con el uso de GGIV enriquecida con IgM, a causa de que la IgM es mejor para la activación de complemento, pero esta preparación no se encuentra disponible en los Estados Unidos.⁸ El uso específico de preparaciones de GGIV han sido evaluadas y pueden ser de ayuda incluyendo en la enfermedad del recién nacido por *Streptococo* del grupo B y síndromes invasivos estreptocócicos, choque toxico estreptocócico, sepsis post-quirúrgica, sepsis asociada a trauma y sepsis neonatal.^{14, 15} De estas la sepsis neonatal es la que ha sido, más extensamente estudiada demostrando su eficacia en un meta-análisis con disminución de 6 veces la mortalidad comparada con terapias convencionales.¹⁶ El uso de GGIV en el tratamiento del choque toxico estreptocócico ha sido también rigurosamente evaluado demostrando un rango de sobre vivencia de 8:1, el cual ha sido demostrado en series de casos y controles ¹³.

El tratamiento de neumonitis causada por CMV ha sido reportado en varias series pequeñas de pacientes inmunocomprometidos Cunningham y cols. con altas dosis de GGIV o de GGIV policlonal con títulos altos de anti-CMV. Altas dosis de GGIV combinada con ganciclovir mejora la supervivencia de los pacientes en comparación con la monoterapia.¹⁷ Similar, la combinación de GGIV-CMV con ganciclovir aumenta la supervivencia, comparada con otros regímenes terapéuticos. El tratamiento con GGIV ó con GGIV con títulos altos de anti- RSV combinado con Rivavirina en neumonitis inducida por el Virus Sincicial Respiratorio en grupos de pacientes inmunocomprometidos ha sido reportado.¹⁸ La supervivencia alcanzada por estos sujetos indica que existe beneficio de esta asociación comparado con terapias convencionales, así como el uso profiláctico de GGIV-RSV en población de riesgo ha sido benéfico.⁴

El uso de GGIV en el tratamiento de la neumonía por varicela, o neumonitis por adenovirus se ha descrito, en cuanto a neumonía bacteriana no se ha observado diferencia.¹⁹

La administración oral de GGIV ha sido evaluada en estudios doble-ciego, en el estudio de Guarino y cols placebo-controlado se evaluaron 98 niños con gastroenteritis aguda por rotavirus.²⁰ Una dosis de 0.3gr/kg redujo significativamente la duración de la diarrea, y la hospitalización. El beneficio de la administración oral de GGIV en pacientes inmunodeficientes con infección por rotavirus ó de diarrea prolongada no ha sido rigurosamente evaluado. El valor de la terapia con inmunoglobulina vía oral ha sido también anecdóticamente descrito en infección por campylobacter jejuni y en la colitis pseudomembranosa por clostridium difficile (administrada IV). Es probable que no exista beneficio en la terapia combinada en la enfermedad gastrointestinal por CMV en pacientes inmunocomprometidos 6.

La meningoencefalitis causada por enterovirus, ha sido principalmente una complicación de los pacientes con agammaglobulinemia y puede suceder a pesar

de la terapia de reemplazo con GGIV. 2 métodos para tratar la meningoencefalitis por enterovirus en un pequeño grupo de pacientes con agammaglobulinemia usando GGIV han sido descrito: administración de dosis altas de GGIV diaria ó frecuente así como administración intratecal, las recaídas entre cada administración son comunes, pero el resultado final conlleva a la erradicación en varios pacientes 6.

Varios reportes de casos describen la utilidad del uso de GGIV en la anemia causada por eritrovirus (Parvovirus B-19). La terapia con GGIV ha mostrado disminución de la viremia, mejorando los síntomas de desregulación de citocinas incluyendo el Síndrome de Fatiga Crónica causado por virus. A causa de que esta infección es muy común en la población general, la GGIV contiene gran cantidad de anticuerpos anti-eritrovirus específicos, por lo que se considera el único tratamiento específico de este tipo de infecciones 6.

Desde que la terapia con gammaglobulina intravenosa (GGIV) fue introducida para el tratamiento de las inmunodeficiencias la frecuencia y severidad de las infecciones han disminuido, se han valorado diversas formas de administración (intramuscular, subcutánea, intratecal e intravenosa), siendo hasta hoy una de las más seguras la vía intravenosa disponible desde 1980. Varios estudios han comparado la eficacia clínica de varios productos de GGIV y dosis. Los resultados han mostrado que la GGIV comparada con la forma de administración subcutánea o intramuscular, reduce la incidencia de infecciones, ya que ofrece un incremento de la biodisponibilidad. En cuanto a su eficacia según la dosis existe en la actualidad múltiples reportes en cuanto a su efecto de acuerdo a dosis administrada, hoy por hoy se ha demostrado que dosis > 1gr/kg ofrecen un efecto inmunomodulador efectivo para control en enfermedades autoinmunitarias, debido a su gran potencial anti-inflamatorio y control de autoanticuerpos así mismo en terapias de restitución de anticuerpos en patologías como inmunodeficiencias primarias son suficientes dosis mensuales de 300-800mg/kg/dosis con buen control de procesos infecciosos. La GGIV es un producto en general seguro con

efectos adversos reportados en <5%, caracterizado por manifestaciones tales como mareos, vómitos, artralgias, de manera excepcional puede condicionar alteraciones de la tensión arterial y en casos aislados choque anafiláctico y meningitis aséptica.²¹

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica la cual tiene durante la infancia una gran variabilidad en cuanto su presentación clínica y su curso. El diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es basado en criterios tanto clínicos como de laboratorio, en ausencia de otra enfermedad que pueda explicar estos. En el momento del diagnóstico no todos los niños tienen cuatro de los 11 criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología^{22, 23}.

La incidencia del LES varía significativamente en diferentes grupos étnicos, población y género, con una incidencia anual en adultos que oscila entre 1.9 a 5.6 por 100.000 habitantes. Los datos de incidencia género-específica hombre-mujer varía también según la raza, siendo para caucásicos: hombres entre 0.4 a 0.6 y mujeres de 3.5 a 4.6 por 100.000 habitantes; 0.7 para hombres afro-americanos y de 9.2 para mujeres afro-americanas^{24, 25}.

La incidencia en la edad pediátrica con diagnóstico antes de los 19 años de edad se calcula entre 6 y 18.9 casos por 100.000 habitantes en mujeres de raza blanca, mientras que en mujeres de raza negra (20 a 30 casos por 100.000 habitantes). Los rangos de incidencia son altos en individuos hispanos, de raza negra, y asiáticos. En cuanto al sexo en la edad pediátrica se observa la misma distribución, siendo más afectado el sexo femenino con una relación hombre/mujer 1:7. La edad promedio del diagnóstico es de 12.2± (DS) años. El tiempo del comienzo de los síntomas al diagnóstico varía de 1 mes a 3.3 años (promedio 4 meses).²¹ El pronóstico en la población adulta con LES ha mejorado en los

últimos años con una supervivencia de menos del 50% a 5 años en 1955 a más del 90% en los últimos 10 años. Varios factores han contribuido a incrementar la supervivencia en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, incluyendo la simplificación de los criterios diagnósticos, diagnósticos más tempranos, avances en el tratamiento, tanto inmunosupresor como agentes antimicrobianos. Como consecuencia, las causas de muerte observadas en pacientes con LES en años recientes es diferente a aquellas reportadas en el pasado. Actualmente, las causas más frecuentes de muerte en la población adulta con LES son las infecciones, los eventos cardiovasculares agudos causados por aterosclerosis y procesos neoplásicos²⁶. Los rangos de mortalidad varían según el estado socioeconómico, grupo étnico, accesibilidad de los recursos de salud, *procesos infecciosos agregados*, rangos de actividad de la enfermedad, y grado de afección órgano-específica (sistema nervioso central y/o renal) ²³²⁷.

Estudios clínicos y experimentales recientes han demostrado, que tanto como la misma enfermedad y el tratamiento de esta, especialmente agentes inmunosupresores y corticoesteroides, juegan un papel muy importante en el desarrollo de estos procesos patológicos, aunque la relevancia de su contribución en el desarrollo de infecciones, aterosclerosis y procesos neoplásicos puede ser diferente²⁸.

Las infecciones son responsables del 30 al 50% de la morbi-mortalidad en niños y adultos con LES. Estos procesos infecciosos generalmente resultan de microorganismos comunes, pero también las infecciones oportunistas pueden ocurrir siendo una importante causa de muerte en pacientes que reciben corticoesteroides y terapia inmunosupresora ²³ ²⁴ ²⁵ ²⁹.

Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de infecciones en los pacientes con LES, además de el tratamiento inmunosupresor, se encuentra en primer lugar la *disfunción inmunológica*³⁰. Fisiopatológicamente el Lupus Eritematoso Sistémico se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos

dirigidos específicamente contra diversos componentes celulares conllevando a la activación de complemento y consecuentemente consumo del mismo 27 ³¹. Los pacientes con LES que tienen deficiencias congénitas del complemento, principalmente aquella deficiencia de los componentes tempranos de la vía clásica, tienen un gran riesgo de infecciones causadas la mayoría por *Streptococcus pneumoniae*, así mismo ocurre en aquellos pacientes con LES que tienen deficiencia de los componentes de complemento de la fase tardía, poseen una alta susceptibilidad a padecer procesos infecciosos por *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae* ^{32 33}.

En algunos pacientes con LES existen alteraciones en alelos que codifican la porción del gen de la *Lectina fijadora de Manosa* (proteína que tiene un papel importante en la fagocitosis de microorganismos), tienen un alto riesgo de desarrollar procesos infecciosos, tal como neumonía por *S pneumoniae* ³⁴. Los pacientes con LES poseen niveles bajos de proteínas del complemento como consecuencia de la formación de complejos inmunes, así como un número reducido de receptores celulares de complemento (CR1, CR2, CR3), especialmente en células B y leucocitos polimorfonucleares. Estas anomalías incrementan el riesgo de infecciones ^{30, 35}.

El LES puede afectar varias funciones celulares, entre las más importantes se observan anomalías en los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos como son: *quimiotaxis, reconocimiento de microorganismos, fagocitosis y alteración del metabolismo oxidativo*. En el LES activo, ocurre un decremento en la producción de interleucina 8 (IL-8) por los polimorfonucleares resultando en una respuesta inflamatoria aguda deficiente. Todo esto resulta por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los 3 tipos de receptores Fc gamma y del decremento de la producción del *Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α)* ³⁶

Durante las exacerbaciones del LES, los pacientes presentan un decremento de los niveles de *células T*, así mismo disminución de la actividad de

linfocitos T cooperadores contra antígenos virales, toxoides y aloantígenos. La terapia prolongada con corticoesteroides también altera la inmunidad dependiente de células T, condicionando redistribución, linfopenia e inhibición de la activación y proliferación de las mismas. Estas anomalías de las células T condicionan un alto riesgo de infecciones particularmente por microorganismos intracelulares. En algunos pacientes con LES se presenta disfunción del bazo condicionando alteraciones de la aclaramiento de algunos agentes infecciosos principalmente aquellos encapsulados³⁷.

Doria y cols. en el año 2006 publicaron uno de los estudios prospectivos más grandes con un seguimiento a 40 años en pacientes con diagnóstico de LES realizado en Italia, evaluando el rango de supervivencia, causas de muerte y factores pronóstico, encontrando una mortalidad promedio a 15 años del 7.7% y que en el 23.5% de los casos los procesos infecciosos fueron directamente relacionados como causa de muerte³⁸³⁹.

En la actualidad existe una valoración validada por los grupos de expertos aceptada en grupos pediátricos para la medición de la actividad del Lupus Eritematoso Sistémico "SLEDAI" (SLE Disease Activity Index), la cual toma en cuenta tanto parámetros clínicos como de laboratorio para determinar el grado de actividad de la enfermedad en la cual se incluyen: manifestaciones cutáneas, fotosensibilidad, manifestaciones orales, serositis, artritis, anemia, nefritis así como la necesidad de incremento de dosis de medicamentos, datos de laboratorio como son los niveles de componentes del complemento C3, C4, velocidad de sedimentación globular, anticuerpos anti-DNA la cual la suma de las manifestaciones nos ofrece un grado de severidad el cual se ve reflejado en el manejo, clasificando así una actividad leve el puntaje ofrecido entre 3 y 12 puntos, y formas severas con puntaje >12.^{40 4142 43}

La incidencia de hospitalización en los pacientes con LES es alta (36-48%). Las causas más frecuentes de hospitalización en los pacientes con LES, incluye

por si misma la actividad lúpica 33%, procesos infecciosos 12% y en forma simultanea tanto infección como actividad 32%⁴⁴.

Como se observa en las estadísticas a pesar de haber mejorado la supervivencia en estos pacientes la morbi-mortalidad por procesos infecciosos se ve incrementada por el descubrimiento de nuevos fármacos inmunosupresores aunado con los procesos inmunológicos subyacentes de la enfermedad, que a pesar de tratamientos antimicrobianos de amplio espectro no se tiene una buena calidad de vida debido a mayor estancia hospitalaria.,⁴⁵ Otro problema muy importante surge cuando la causa de la hospitalización es mixta, es decir por actividad e infección concomitante lo que pone en un dilema al clínico en cuanto a su manejo, teniendo por un lado el proceso autoinmune, por otro lado la inmunodeficiencia secundaria y la infección^{46 47}. Existe en la actualidad un compuesto de inmunoglobulinas humanas capaz de proveer tanto un efecto inmunomodulador con reducción de la formación de autoanticuerpos, como protector brindando una protección humoral amplia.³⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas 2 décadas gracias al descubrimiento de nuevos fármacos inmunosupresores, simplificación de los criterios diagnósticos y por lo tanto diagnósticos mas temprano se ha incrementado la supervivencia de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, propiciando un cambio en la curva de morbimortalidad. Entre las principales causas de muerte y de hospitalización están los procesos infecciosos. Ahora bien conociendo los principales mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, el LES es un estado en el cual los fenómenos autoinmunes y de inmunodeficiencia secundaria al tratamiento del propio LES, hay un aumento en las infecciones, lo que incrementa la mortalidad de estos pacientes, por lo que tenemos la siguiente pregunta:

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cual es la eficacia terapéutica de la gammaglobulina intravenosa, en el tratamiento de manifestaciones de actividad de pacientes lúpicos con proceso infeccioso? Y en segundo termino,

P: ¿EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSOS SISTEMICO ACTIVO Y CON PROCESO INFECCIOSO CUAL ES LA EFICACIA DE,

I: ADMINISTRACION DE ANTIBIOTICOS Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL MAS LA ADMINISTRACION DE GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA

C: COMPARADA CON LA ADMINISTRACION DE ANTIBIOTICOS Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL

O: IDENTIFICADA ATRAVEZ DE LA NEGATIVIZACION DE CULTIVOS Y CON SLEDAI <3?

JUSTIFICACION

En general los pacientes portadores de LES en la edad pediátrica, son una población de alto riesgo con alto índice de hospitalizaciones prolongadas, siendo las dos causas preponderantes la actividad lúpica e infecciones condicionando un dilema terapéutico en cuanto al manejo inmunosupresor de sostén, además que una de la principales causas de muerte en esta población son los procesos infecciosos. En la actualidad existen escasos reportes relacionados en la literatura

mundial con el uso de gammaglobulina endovenosa en pacientes de población pediátrica con las 2 condiciones presentes.

Este estudio evaluó una alternativa terapéutica con posibilidades de mejorar la calidad de vida en este tipo de pacientes. Los resultados de este trabajo se publicaran en al menos 1 reunión internacional de la especialidad y se obtendrán al menos 1 publicación en revistas de alto impacto. Además permitirá que un residente de la especialidad se gradúe.

Esta revisión nos ayudará a evaluar la oportunidad de realizar en nuestro instituto un ensayo clínico controlado aleatorizado.

OBJETIVO GENERAL

Establecer, mediante la mejor evidencia disponible la eficacia del uso de gammaglobulina intravenosa, en pacientes lúpicos con actividad de la enfermedad e infección.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Revisión sistemática de la literatura.

MATERIAL Y METODOS

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

MÉTODOS:

En la estrategia de búsqueda para la identificación de estudios se utilizaron los siguientes términos MeSh: "Lupus Erythematosus Systemic", "Intravenous Immunoglobulin", "Intravenous Immunoglobulins", "Immunoglobulin", "Gammaglobulin", "Therapies Immunoglobulin", and "Infection", "Septicemia". Se revisaron: ensayos clínicos, estudios de cohorte, casos y controles.

Se utilizó información presente en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando las siguientes bases de datos de internet: Pubmed, Lilacs, Artemisa, Cochrane, Embase.

Los límites fueron: estudios en humanos, de cualquier género, referentes a la utilización de gammaglobulina intravenosa en pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico activo con procesos infecciosos asociados, edad de 0 a 18 años. No se aplicó ninguna restricción de idioma, ni límite de tiempo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Artículos

Población pediátrica

Pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico los cuales cumplían 4 criterios del ACR (American Collage Rheumatology) para Lupus que además presentaron datos de actividad documentados mediante la evaluación de actividad SLEDAI, con algún proceso infeccioso.

Utilización de gammaglobulina intravenosa. Si bien la GGIV en la actualidad en el Lupus Eritematoso Sistémico la dosis no se encuentra estandarizada, ingresamos al estudio los reportes sin limitación por la dosis utilizada.

Ensayos clínicos controlados aleatorios, cuasi aleatorios.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Se realizó el cribaje del título y el resumen de cada cita identificada de acuerdo con la estrategia de búsqueda para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada publicación. Cada artículo se evaluó en forma independiente de acuerdo a los criterios de inclusión. Dos revisores (FERL, AEC) determinaron si era elegible o no. En caso de no tener acuerdo, el tercer revisor (IMM) definiría la elegibilidad o no del artículo. Esto último no fue necesario. Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido. Se calificaron los

artículos con base en el sistema CASP, aceptando para su inclusión en esta revisión aquellos artículos que pasaron al capítulo A de la evaluación CASP para ensayo clínico y/o metodología aplicada en el artículo en cuestión.

ANÁLISIS CUALITATIVO

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

- Autor: persona(s) que escribieron el estudio.
- Año: año de publicación del estudio.
- Lugar: país donde se realizó el estudio.
- Diseño: tipo de estudio. (Ensayos clínicos aleatorios, cuasi aleatorios, cohorte y casos y controles)
- Población: humanos, niños (de 0 a 18 años)
- n: Total de población reportada en cada artículo
- Gammaglobulina intravenosa: La Gammaglobulina intravenosa (GGIV) es un derivado sanguíneo que se obtiene a través de la purificación del plasma de por lo menos 1000 donadores sanos. La GGIV posee del 3-6% de proteínas de las cuales el 90% lo constituye la inmunoglobulina G (IgG), la distribución de subclases de IgG es similar a la del plasma, existen trazas de inmunoglobulina A (IgA) (<0.1mg/ml), así como cantidades insignificantes de inmunoglobulina M (IgM). Se utiliza como tratamiento aprobado por la FDA : 1) Inmunodeficiencias primarias, 2) Prevención de infecciones bacterianas en pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con Leucemia Linfocítica-B crónica, 3) Prevención de aneurismas coronarios en la Enfermedad de Kawasaki, 4) Prevención de infecciones, neumonitis, y enfermedad injerto contra huésped aguda después del trasplante de médula ósea, 5) Reducción de infecciones serias en niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 6) Incremento del recuento plaquetario en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática para prevenir o controlar el sangrado.

- Dosis del fármaco: contenido de principio activo de un medicamento, expresado en cantidad por unidad de toma, por unidad de volumen o de peso, que se administrara de una sola vez.

-Proceso infeccioso: Cualquier enfermedad ocasionada por agente infeccioso a cualquier nivel (faringoamigdalitis, otitis, meningitis, neumonía, celulitis, etc)

- Efectos adversos del fármaco: síntomas indeseables previstos que pueden presentar los pacientes ante la prescripción de un determinado tratamiento. Estudiaremos los efectos adversos de la gammaglobulina intravenosa. Existen diversos efectos adversos pero los que nos interesan son los siguientes:

- Mareos.

- Vómito.

- Artralgia.

- Alteraciones de la tensión arterial sistémica

- . Choque anafiláctico.

- Meningitis aséptica.

- Calidad de evidencia: el que asigno por la aplicación de CASP y Jadad.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ver cuadro 1

RESULTADOS

Se incluyó solo un artículo que cumplió con los criterios de inclusión en esta revisión (Kamali 2005). No existió desacuerdo con respecto a la inclusión/exclusión del estudio, la evaluación de la calidad o la extracción de los datos entre los investigadores.

DESCRIPCION DE ESTUDIOS

Por medio de la búsqueda realizada mediante los términos MESH se identificaron 11 estudios potencialmente elegibles mediante los límites preestablecidos, sin embargo ninguno contaba con los criterios de inclusión. Artículos de este tema en adultos, se encontraron 15 artículos, 9 de los cuales

fueron ensayos clínicos y 6 de cohorte, de los cuales solo 1 cumplió con los criterios de inclusión.

ESTUDIOS EXCLUIDOS

Ranchin 2007 fue excluido debido a que en ningún momento se utilizó la GGIV como terapia combinada y los pacientes no se encontraban infectados.⁴⁸

Tseng 2006 fue excluido debido a que el objetivo principal del estudio fue la descripción de biomarcadores de actividad, además de la utilidad del esteroide para prevenir recaídas de la enfermedad.⁴⁹

Boletis 1999 se excluyó ya que la utilidad de la GGIV en LES fue limitada al uso exclusivamente al tratamiento de nefritis lúpica.⁵⁰

Guo 2002⁵¹, Wei 1983⁵², Lipnick 1985⁵³, Barron 1982⁵⁴, Klippel 1979⁵⁵, Donadio 1978⁵⁶, Hahn 1975⁵⁷, Steinberg 1971⁵⁸ fueron excluidos ya que no utilizaron GGIV.

Hundt 2000⁵⁹, fue excluido debido a que solo toman en cuenta la actividad lúpica, no considerando como una variable algún proceso infeccioso, además que el índice de actividad utilizado no fue SLEDAI.

Levy 1999⁹ un estudio de cohorte llevado a cabo en 20 pacientes adultos, en el cual los objetivos del estudio únicamente fue en primer lugar la disminución de la actividad, así como la identificación de biomarcadores específicos para determinar la elegibilidad de pacientes candidatos al uso de GGIV.⁹

Sherer 2008⁶⁰, realizó un análisis retrospectivo en una serie de 62 pacientes adultos, cuya finalidad fue la de determinar la eficacia de dosis bajas de GGIV en el control de la actividad no considerando los procesos infecciosos como piedra angular del uso de GGIV.

ESTUDIOS INCLUIDOS

En esta revisión se incluyó 1 artículo, el cual fue un estudio de cohorte, y que se relacionaba con el objetivo del estudio.

El estudio incluido fue realizado por investigadores del departamento de Reumatología de la Facultad de Medicina de Turquía en el año 2005.

En el estudio de Kamali 2005⁶¹, se incluyó una cohorte de 8 pacientes con LES, los cuales cumplieron con criterios del ACR en los que se utilizó GGIV, entre los años de 1994 a 2000, de los 8 pacientes solo 2 fueron del sexo masculino, la elección de los pacientes para el uso de GGIV fue por condiciones que ponían en peligro la vida, enfermedad activa resistente a terapia estándar, incluyendo 2-3 pulsos semanales de prednisolona (500-1000mg) y ciclofosfamida (500-1000mg), al igual de dosis altas de prednisona oral (1mg/kg/día), y/o concurrente infección activa por citomegalovirus (CMV) y/o micobacterium. Todos los pacientes fueron hospitalizados y se tomaron niveles séricos de IgA previo a la administración de GGIV, a todos los pacientes se les realizó el índice de actividad SLEDAI, antes y después de la aplicación de la GGIV cuyos resultados fueron evaluados mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon, la dosis de GGIV fue de 2gr/kg, repartida en 5 días consecutivos de forma mensual hasta documentar la mejoría, la terapia de mantenimiento fue de 1 a 12 meses hasta documentar mejoría, la cual se definió como la ausencia de signos clínicos y de alteraciones de laboratorio después del tratamiento. 6 de los pacientes recibieron la GGIV como adyuvante del tratamiento con prednisolona y ciclofosfamida, 2 pacientes restantes eran tratados exclusivamente con prednisolona ya que se encontraban infectados por micobacterium. Todos los pacientes tenían enfermedad activa excepto 1. 4 pacientes (50%) respondieron bien al tratamiento con GGIV, de estos 1 con trombocitopenia aislada resistente a inmunosupresores y esplenectomía sin datos de actividad lúpica, respondió adecuadamente al primer curso de GGIV, 1 paciente con enfermedad activa mejoró después de 2 ciclos de GGIV, 1 con citopenias, nefritis y concomitante tuberculosis pulmonar mejoró después de 2

ciclos de GGIV y el último paciente quien respondió adecuadamente con enfermedad activa y absceso de Pott's mejoró después de 2 ciclos de GGIV, además de tratamiento quirúrgico. Los 2 pacientes con tuberculosis además recibían terapia antifúngica. Los 4(50%) pacientes restantes fallecieron después del 1er ciclo de GGIV, debido a enfermedad activa resistente a tratamiento complicada con sepsis y falla respiratoria (3 pacientes), hemorragia intracraneal (1 paciente). El SLEDAI promedio antes de la administración de GGIV en todos los pacientes fue de 18.5 (1-43) puntos y de 6.5 (0-39) puntos después de su uso $p=0.02$. La dosis de mantenimiento mensual solo fue necesaria en 2 pacientes ambos con afección renal por 6 meses conjuntamente con inmunosupresor. No se observaron efectos adversos en este grupo de pacientes.⁶⁰

CALIDAD METODOLOGICA

Los estudios fueron evaluados con el documento CASP (Critical Appraisal Skills Programme).

El estudio de Kamali, fue el único que reunía todos los criterios de inclusión excepto la edad, sin embargo decidimos incluirlo por que es el único reportado en la literatura mundial, que involucra en el mismo estudio pacientes con LES activo y proceso infeccioso. **Ver cuadro 2.**

MEDIDAS DE RESULTADOS PRIMARIAS

- 1) Disminución en el puntaje del índice de actividad (SLEDAI):

En el estudio de Kamali se demuestra claramente la disminución del índice de actividad posterior al tratamiento con GGIV de 18.5 (1-43) puntos a 6.5 (0-39) con $p= 0.0$, incluyendo 2 pacientes con tuberculosis con LES activo únicamente tratados con prednisolona como monoterapia.

MEDIDAS DE RESULTADOS SECUNDARIAS

- 1) Seguridad identificada como cualquier efecto adverso relacionado con la administración de GGIV.

En el estudio de Kamali no se reporto ningún efecto adverso.

DISCUSION

El tratamiento con GGIV fue originalmente utilizado en el tratamiento de varias inmunodeficiencias, actualmente constituye una modalidad terapéutica en algunas enfermedades autoinmunes, incluyendo la púrpura trombocitopenica autoinmune, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillain-Barre y poliomiositis, la cual es utilizada como un agente inmunomodulador. La GGIV es ocasionalmente utilizada en el tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico pero aún no existen indicaciones ni métodos claros para su uso. Algunos reportes de caso y series de caso, han descrito efecto benéfico con su uso. En general la terapia con GGIV ha sido bien tolerada con resultados aceptables. El Lupus Eritematoso Sistémico se caracteriza por la producción exagerada de auto-anticuerpos, con múltiples aberraciones inmunológicas además del uso de agentes inmunosupresores, los cuales condicionan una alta susceptibilidad a procesos infecciosos, siendo estos una de las principales causas de muerte sobre todo en la edad pediátrica.

La inmunoglobulina humana para administración intravenosa (GGIV) es un preparado altamente purificado de IgG obtenida de un pool de plasma de por lo menos 1000 donadores sanos. El espectro de especificidad de anticuerpos es verdaderamente muy amplio, la GGIV no únicamente reconoce una gran número de bacterias, virus y otros agentes infecciosos, también presenta gran cantidad de anticuerpos anti-idiotipo, por lo anterior actualmente la GGIV es utilizada como agente inmunomodulador en enfermedades autoinmunes y en el transplante de médula ósea alogénico.

En el Lupus Eritematoso Sistémico la GGIV en modelos animales y humanos es capaz de modular la enfermedad también de proveer un efecto protector contra las infecciones.⁹ Llama la atención en el estudio de Kamali la muerte de 4 pacientes 3 de los cuales murieron secundario a sepsis sin especificar la severidad de la actividad de la enfermedad autoinmune en el momento de su defunción, pues es bien sabido que la mortalidad en el paciente con Lupus Eritematoso Sistémico se incrementa diametralmente al cursar con un proceso infeccioso, o bien no se explica detalladamente la evolución de estos pacientes, por el contrario en este estudio se muestra la remisión de manifestaciones como citopenias en el 50% de los pacientes, así como disminución en el puntaje de actividad lúpica.

Desde nuestra perspectiva la GGIV no es el fármaco de primera elección para la Tuberculosis ya que el mecanismo fisiológico de la actividad de IgG en los procesos infecciosos de microorganismos intracelulares es menor y el control de infecciones por micobacterias el sistema inmunológico requiere mas de los macrófagos y de la producción de IFN α . Con respecto a los 2 pacientes portadores de tuberculosis en este estudio se demuestra efectividad en la reducción del índice de actividad únicamente.

En el estudio incluido en esta revisión se reporta una importante reducción del índice de actividad con significancia estadística, sin embargo la población incluida no es una población representativa, por lo que es de suma importancia la elaboración de ensayos clínicos, ya que de documentar adecuadamente su utilidad, así como de establecer la dosis optima de la GGIV, constituirá una importante herramienta terapéutica en los pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico que podría ayudar a incrementar la esperanza de vida en estos pacientes sobre todo en la población pediátrica ya que es esta edad la enfermedad tiene una presentación más severa, en los cuales el uso de fármacos inmunosupresores son pieza fundamental en su manejo y los procesos infecciosos constituyen la principal complicación y causa de muerte.

En los últimos 10 años en nuestro Instituto existen registrados hasta el momento 565 casos de pacientes con LES en menores de 18 años, dada la trascendencia y severidad de esta enfermedad durante la infancia, este estudio sirve de plataforma para realización de estudios prospectivos ya que la principal causa de muerte relacionada con este tipo de enfermedad son los procesos infecciosos y es bien sabido la eficacia de la GGIV para estas 2 entidades.

CONCLUSIONES

No existen suficientes estudios que demuestren la utilidad de la GGIV en estos pacientes. Se requiere la realización de ensayos clínicos aleatorizados sobre este tema.

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores de este proyecto declaramos no recibir ninguna remuneración económica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Sherer Y, Kuechler S, et al. Low Dose Intravenous Immunoglobulin in Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of 62 Cases. *IMAJ*. 2008;10: 55-57
- 2 Lee, M. Strand V. *Intravenous Immunoglobulins in Clinical Practice*. 1ª ed. Marcel Dekker. 1997. pp 501
- 3 Rich, R. *Clínical Immunology Principles and Practice*. 3a ed. Elsevier 2008; pp2950-2980
- 4 Abbas A, Lichtman A. *Inmunología celular y molecular*. Elseiver. 5ª ed. 2008; pp 318-344 .
- 5 Jordan S. Orange, MD, PhD,a Elham M. Hossny, MD, Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S525-53.
- 6 Amal C, Piette JC, Leone J, Taillan B, Hachulla E, Roudot-ThoravalF, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associatedwith systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol* 2002;29:75-83.
- 7 Meissner M, Sherer Y, Levy Y, Chwalinska-Sadowska H, Langevitz P, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy in a patient with lupus serositis and nephritis. *Rheumatol Int* 2000;19:199-201.
- 8 Silvestris F, D'Amore O, Cafforio P, Savino L, Dammacco F. Intravenous immune globulin therapy of lupus nephritis: use of pathogenicanti-DNA-reactive IgG. *Clin Exp Immunol* 1996;104(suppl 1):91-97.
- 9 Levy Y, Sherer Y, George J, Langevitz P, Ahmed A, Bar-Dayyan Y, et al. Serologic and clinical response to treatment of systemic vasculitis and associated autoimmune disease with intravenous immunoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:231-238.
- 10 Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001090.
- 11 Christensen RD, Brown MS, Hall DC, Lassiter HA, Hill HR. Effect on neutrophil kinetics and serum opsonic capacity of intravenous administration of immune globulin to neonates with clinical signs of early-onsetsepsis. *J Pediatr* 1991;118:606-614.

-
- 12 Werdan K. Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins. *Ther Apher* 2001;5:115-122.
- 13 Sewell S, Jolle S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology* 2002; 187. 387-393
- 14 Friedman CA, Wender DF, Temple DM, Rawson JE. Intravenous gamma globulin as adjunct therapy for severe group B streptococcal disease in the newborn. *Am J Perinatol* 1990;7:1-4.
- 15 Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:800-807.
- 16 Jenson HB, Pollock BH. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 1998;22:50-63.
- 17 Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, Brochstein JA, Kernan NA, Laver J, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 1988; 109:777-782.
- 18 Ghosh S, Champlin RE, Englund J, Giralt SA, Rolston K, Raad I, et al. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:751-755.
- 19 Ramisse F, Szatanik M, Binder P, Alonso JM. Passive local immunotherapy of experimental staphylococcal pneumonia with human intravenous immunoglobulin. *J Infect Dis* 1993;168:1030-1033.
- 20 Guarino A, Canani RB, Russo S, Albano F, Canani MB, Ruggeri FM, et al. Oral immunoglobulins for treatment of acute rotaviral gastroenteritis. *Pediatrics* 1994;93:12-60.
- 21 Eljkhout H, Van der Meer J, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 165-174
- 22 Tan EM, Fries JF, Masi AT, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271– 1277.

-
- ²³ Bensenler S, Silverman E. Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Clin N Am*. 2005; 52: 443-467
- ²⁴ Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994;53:675-680.
- ²⁵ Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001. *J Rheumatol* 2003;30:731-735.
- ²⁶ Moss K, Ioannou Y, et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis* 2002;61:409-413
- ²⁷ Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol* 1995;34:866-872.
- ²⁸ Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M, Farewell VT. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. III. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol* 1997;24:1061-1065.
- ²⁹ Alarcón G. Infections in Systemic Connective Tissue Diseases: Systemic Lupus Erythematosus, Scleroderma, and Polymyositis/Dermatomyositis. *Infect Dis Clin N Am* 20 (2006) 849-875
- ³⁰ Lliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:318-336.
- ³¹ Suh C-H, Jeong Y-S, Park H-C, et al. Risk factors for infection and role of C-reactive protein in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Expr Rheumatol* 2001;19:191-194.
- ³² Mitchell SR, Nguyen PQ, Katz P. Increased risk of neisserial infections in systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1990;20:174-184.
- ³³ Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine* 1984;63:243-273.
- ³⁴ Garred P, Madsen HO, Halberg P, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and susceptibility to infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42: 2145-2152.

-
- 35 Wilson JG, Ratnoff WD, Schur PH, et al. Decreased expression of the C3b/C4b receptor (CR1) and the C3d receptor (CR2) on B lymphocytes and of CR1 on neutrophils of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986;29:739–747
- 36 Hsieh SC, Tsai CY, Sun KH, et al. Decreased spontaneous and lipopolysaccharide stimulated production of interleukin 8 by polymorphonuclear neutrophils of patients with active systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:627–633.
- 37 Bermas BL, Petri M, Goldman D, et al. T helper cell dysfunction in systemic lupus erythematosus (SLE). Relation to disease activity. *J Clin Immunol* 1994;14:169–177
- 38 Doria A, Iaccarino L, et al. Long-Term Prognosis and Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. *The American J of Medicine*. 2006;119(8):700-706
- 39 Sonja P, Snezna S, et al. The curiously suspicious: Infectious disease may ameliorate an ongoing autoimmune destruction in systemic lupus erythematosus patients. *Journal of Autoimmunity* 30 (2008) 37-41
- 40 Yee S, Farewell W, et al. British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index is Valid for Assessment of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*.2007; 4113-4119.
- 41 Brunner H, Silverman E, et al. European Consensus Lupus Activity Measurement is Sensitive to Change in Disease Activity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 335-341
- 42 Yee S, Farewell W, et al. British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index is Valid for Assessment of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*.2007; 4113-4119.
- 43 Brunner H, Silverman E, et al. European Consensus Lupus Activity Measurement is Sensitive to Change in Disease Activity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 335-341
- 44 Huicochea Grobet ZL, Berron R, Ortega Martell JA, et al. Survival up to 5 and 10 years of Mexican pediatric patients with systemic lupus erythematosus. Overhaul of 23 years experience. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996;24:36–38.
- 45 Alarco n GS, McGwin G Jr, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic group VII: predictors of early mortality in the LUMINACohort. *Arthritis Rheum* 2001; 45:191–202 [*Arthritis Care Res*].

-
- 46 Opastirakul S, Chartapisak W. Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1750–1755.
- 47 Noël V, Lortholary O, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1141–1144
- 48 Ranchin B, Fargue S, et al. New treatment strategies for proliferative nephritis: Keep children in mind. *Lupus* 2007; 16 (8): 684-691
- 49 Tseng CE, Buyon JP, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(11): 3623-3632
- 50 Boletis JN, Loamidis JP, et al. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999 ; 14 : 569-570
- 51 Guo ZX, Yu WQ, et al. Clinical observation on effect of yiqi yangin principle of corticosteroid withdrawal in patient with systemic lupus erythematosus at remission stage. *Zhongguo Zhong* 2002; 22(3): 172-174
- 52 Wei N, Klippel JH, et al. Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 1 (83): 17-22
- 53 Lipnick RN, Karsh J, et al. Pneumococcal immunisation in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J Rheumatol* 1985; 12(6): 1118-1121
- 54 Barron KS, Person DA, et al. Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *J Pediatr* 1982; 101(1): 137-141
- 55 Kippel JH, Karsh J, et al. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22(12): 1321-1325
- 56 Donadio JV, Holley KE, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined and prednisone and cyclophosphamide. *N Engl Med* 1978; 299 (21): 1151-1155
- 57 Hahn BH, Kantor OS, et al. Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus: Report of a prospective controlled trial in 24 patients. *Ann Intern Med* 1975; 83(5): 597-605

-
- ⁵⁸ Steinberg AD, Kaltreider HB, et al. Cyclophosphamide in lupus nephritis a controlled trial. *Ann Intern Med* 1971; 72(2): 165-171
- ⁵⁹ Hundt M, Manger K, et al. Treatment of acute exacerbation of systemic lupus erythematosus with high-dose intravenous immunoglobulin. *Rheumatol* 2000; 39: 1301-1302
- ⁶⁰ Sherer Y, Kuechler S, et al. Low Dose Intravenous Immunoglobulin in Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of 62 Cases. *The Mosaic Autoimmunity* 2008; 10: 55-57
- ⁶¹ Kamali S, Cefte A, et al. Experience with monthly, high-dose, intravenous immunoglobulin therapy in patients with different connective tissue diseases. *Rheumatol Int* 2005; 25: 211-214



Cuadro 1
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EFICACIA DE LA GAMAGLOBULINA ENDOVENOSA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 0 A 18 AÑOS DE EDAD CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ACTIVO INFECTADOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA		
A. Autor		
B. Año		
C. Revista		
D. Lugar:		
E. Diseño	1. Ensayo clínico aleatorio	2. Ensayo clínico cuasi aleatorio 3. Otro
F. n(población reportada)		
G. Dosis GGIV		
H.SLEDAI PRE	SLEDAI POST	
I. Infección	SI	NO
J. Vía de administración de GGIV		
K. Tiempo de administración		
L.Dosis aplicadas		
M.Efectos adversos	1 Mareos	2. Vómito
3.Choque anafiláctico	4. Artralgias	5.Meningitis aséptica
N Cultivo antes de GGIV	Cultivo después de GGIV	
O. CASP	1. capítulo A [Si] [No]	2. Capítulo B [Si] [No]
	3. capítulo C [Si] [No]	
P. Puntaje escala de Jadad	1 2 3 4 5	

Cuadro 2
CASP ESTUDIOS DE COHORTE

1	¿El estudio se centra en un tema plenamente definido?	SI
2	¿La cohorte se recluta de la forma más adecuada?	SI
3	¿El resultado se realizó de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	NO
5	¿El seguimiento de los sujetos fue completamente largo y completo?	NO
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	Disminución del índice de actividad SLEDAI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	$P=0.02$
8	¿Te parecen creíbles los resultados?	SI
9	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	SI
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
11	¿Va a cambiar tu decisión clínica?	SI

INP
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN