



Inmunoglobulina intravenosa: una nueva aplicación terapéutica

R. de Gracia, C. Jiménez, F. Gil, F. Escuín, J. Castell* y A. Sanz

Departamento de Nefrología y *Cirugía. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

RESUMEN

La inmunoglobulina intravenosa (IVIG) tiene funciones inmunorreguladoras y se ha utilizado como agente inmunosupresor. Sin embargo solamente se ha utilizado en periodos cortos de tiempo en trasplante renal y asociado frecuentemente a otras drogas inmunosupresoras. IVIG ha sido utilizada también en el tratamiento del rechazo refractario del injerto renal pero no se ha utilizado como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento.

Escribimos un caso en el cual la IVIG fue utilizada como principal agente inmunosupresor junto con metilprednisolona intravenosa a muy bajas dosis.

La paciente no pudo ingerir nada por vía oral durante tres meses por ello solo podía ser tratada intravenosamente. Según nuestro conocimiento esta es la primera vez que la IVIG se ha usado como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento durante un largo periodo de tiempo (tres meses) sin efectos secundarios.

Palabras clave: *Inmunoglobulina intravenosa. Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. Problema oral/intestinal. Trasplante renal. Shock séptico.*

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN: ANOTHER THERAPEUTIC APPLICATION

SUMMARY

Intravenous immunoglobulin (IVIG) has immunoregulatory functions. In renal transplant, IVIG has been used as an immunosuppressor agent only during short period of time and frequently associated to others immunosuppressor drugs. In renal transplant IVIG has been used to treat refractory rejection but not as maintenance immunosuppressor treatment.

We report a case in which IVIG was used as principal immunosuppressor agent close to low doses of iv methylprednisolone. The patient could not receive anything by oral way during three months, so she only could be treated by intravenous way. It is the first time that IVIG is used as maintenance immunosuppressor treatment for a long time (three months) without secondary effects.

Key words: *Intravenous immunoglobulin. Maintenance immunosuppressor treatment. Oral/intestinal problem. Renal transplant. Septic shock.*

Correspondencia: Raquel de Gracia Núñez
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
E-mail: raqueldegracia@yahoo.es

CASO CLÍNICO

Mujer de 30 años que ingresa para cirugía programada de hipertensión portal. Como antecedentes personales presenta insuficiencia renal crónica secundaria a lupus eritematoso sistémico, en diálisis peritoneal durante 14 meses, realizándose en el año 1999 trasplante renal de donante cadáver isogrupo (grupo 0). Recibió tratamiento inmunosupresor inicial con esteroides, tacrolimus y micofenolato mofetil. Treinta días postrasplante se diagnóstico de rechazo agudo vascular corticorresistente, recibiendo tratamiento con anticuerpos monoclonales (7 dosis de 5 mg de OKT3), recuperando la función renal (Cr: 1,1 mg/dL). En el año 2002 es diagnosticada de trombosis portal completa y se detectó una mutación G20210A en el gen de la protrombina. La trombosis portal le condicionó reiterados episodios de ingresos hospitalarios por hemorragia digestiva alta secundario a varices esofágicas grado III/IV.

El 6 de julio de 2004, debido a los sangrados digestivos recurrentes, se realiza de forma programada esplenectomía y ligadura de varices esofágicas; en el pos-operatorio presentó varias complicaciones: sangrado con shock hipovolémico por el tratamiento anticoagulante, fístula gástrica en curvatura mayor sobre la zona del grápado gástrico, requiriendo hasta tres re-intervenciones quirúrgicas. Además presentó shock séptico aislándose *Candida grabata* (hemocultivos, urocultivo y drenaje quirúrgico), *Staphylococcus epidermidis* (vía central), *Pseudomona maltophilia* (drenaje quirúrgico).

Dada la situación de la paciente desde el inicio se pauta nutrición parenteral por vía central, y al permanecer en dieta absoluta se decide inicialmente pasar su tratamiento inmunosupresor a vía intravenosa (prednisona 20 mg/día y tacrolimus 0,6 mg/día). A la semana de este tratamiento inmunosupresor y debido al estado séptico y la gravedad de la situación se sustituye el tacrolimus por inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Tras la mejoría de la sepsis se decidió continuar con este tratamiento inmunosupresor (esteroides e inmunoglobulina intravenosa) porque requería dieta absoluta por vía oral dada la permanencia de fístula gástrica. El tratamiento inmunosupresor se mantuvo durante tres meses con inmunoglobulina intravenosa (Flebogamma) 30 mg iv, (35 dosis durante 3 meses) inicialmente 3 veces por semana y después 2 veces/semana y dosis bajas de metilprednisolona iv (20 mg/día). Tras estos tres meses, cuando la fístula gástrica desapareció y pudo reanudar la ingesta oral, se suspendió la IGIV y los esteroides y se reanudó la administración de Tacrolimus esteroides por vía oral.

Durante todo el ingreso se mantuvo la función renal en torno a creatinina de 0,6-1,1 mg/dL.

DISCUSIÓN

La administración de IGIV se ha utilizado como tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal durante periodos cortos de tiempo^{3,4,6}. Hasta nuestro conocimiento es el primer caso descrito de administración de inmunoglobulinas intravenosas como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento durante un largo periodo de tiempo (tres meses) en un trasplantado renal.

La primera decisión fue tomada en el momento en que la paciente presentó una sepsis y hubo de suspenderse la administración de tacrolimus. Se decidió sustituirlo por inmunoglobulina intravenosa. En este sentido ya existe una experiencia previa que sugiere la administración de IGIV durante un periodo corto de tiempo en pacientes trasplantados renales con infecciones severas⁵. En nuestro caso se tomó la decisión de continuar este tratamiento tras recuperarse de la infección debido a la fístula gástrica que presentaba que impedía el tratamiento por vía oral. Se optó por esta alternativa debido entre otras razones por la comodidad de administración (intravenosa intermitente, 2-3 veces/semana) frente a los calcineurínicos (intravenosa continua).

Así la IGIV se utilizó prácticamente como inmunosupresión de mantenimiento asociado a dosis mínima de corticoides sin evidencia de disfunción renal durante ese tiempo.

La paciente a pesar de llevar más de cuatro años trasplantada, se puede considerar de elevado riesgo inmunológico (trasplante isogrupo y rechazo agudo vascular cortico-resistente al mes del trasplante), lo que aumenta el valor de este tratamiento inmunosupresor basado en IGIV con dosis bajas de esteroides.

No se observaron efectos secundarios achacables a la administración de IGIV durante tres meses, a estas dosis (35 dosis de 30 gramos), a pesar de haberse descrito varios⁶⁻⁸.

IGIV es una terapia cara. El coste de IGIV es aproximadamente \$35/g. En este caso se utilizaron 35 dosis de 30 g (\$36750). El coste del mantenimiento de los pacientes en diálisis es aproximadamente \$80.000/año y el coste de un trasplante funcionando es aproximadamente \$20.000/año^{12,13}. Pensamos que con la supervivencia de un injerto más de 6 meses el coste de la IGIV estaría amortizado.

¿Cuál es la dosis más apropiada? Se han recogido varias dosis de IGIV, pero no se sabe ni la dosis de administración en cada sesión ni el intervalo

entre dosis. En nuestro caso se decidió la administración de 0,5 g/kg peso por sesión porque ya teníamos experiencia de esta administración en tratamientos previos asociado a otros inmunosupresores (en casos de rechazos humorales, tratamiento coadyuvante de poliomavirus). Aunque se necesitan más experiencias para definir las dosis más adecuadas.

Es nuestra sensación que se podría empezar por una dosis de 0,5 g/kg tres veces por semana durante 2 semanas, 2 veces/semana durante dos semanas y luego una vez a la semana (en todos los casos asociado a dosis bajas de esteroides) si bien dependería de tratamiento inmunosupresor asociado.

En conclusión se trata de una experiencia que puede ser valorada en dos circunstancias: cuando el tratamiento inmunosupresión oral habitual no pueda administrarse durante un largo periodo de tiempo bien por no poderse usar la vía oral o bien en estados sépticos en que es conveniente disminuir la inmunosupresión convencional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kazatchkine MD, Srinivasan V, Kaveri DVM: Advances in immunology: immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 345: 747-755, 2001.
2. Luke PP, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas CA, Hakada TR, Jain A, Somani A: Reversal of steroid and anti-lymphocyte antibody-resistant rejection using intravenous immunoglobulin (IVIG) in renal transplant recipients. *Transplantation* 72 (3): 419-22, 2001.
3. Casadei D, Del C, Rial M, Opelz G, Goldberg J, Argenteo J, Greco G, Guari O: A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* 71 (1): 53-58, 2001.
4. Jordan SC, Vo A, Toyoda M, Moudgil A: Preliminary results from a randomised, blinded, placebo-controlled trial of intravenous gammaglobulin (IVIG) + pulse steroids for the treatment of acute rejection episodes in renal allograft recipient. *Transplantation* 67 (7) S117, 1999.
5. Peraldi M N, Akposso K, Haymann J P, Flahaut A, Marlin C, Rondeau E, Sraer JD: Long-term benefit of intravenous immunoglobulin in cadaveric kidney retransplante. *Transplantation* 62 (11): 1670-1673, 1999.
6. Moger V, Ravishankar MS, Sakhuja V, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Jha V: Intravenous Immunoglobulin: a safe option for treatment of steroid-resistant rejection in the presence of infection. *Transplantation* 77 (9): 1455-1456, 2004.
7. Tsinalis D, Dickermann M, Brunner F, Gurke L, Mihartsch M, Nicleleit V: Acute renal failure in a renal allograft recipient treated with intravenous immunoglobulin. *Am J Kidney Dis* 40 (3) 667-70, 2002.
8. Haas M, Sonnenday CJ, Ciccone JS, Rabb H, Montgomery RA: Isometric tubular epithelial vacuolisation in renal allograft biopsy specimens of patient receiving low-dose intravenous immunoglobulin for a positive crossmatch. *Transplantation* 78 (4): 549-556, 2004.
9. Ahsan N: Intravenous immunoglobulin induced-nephropathy: a complication of IVIG therapy. *J Nephrol* 11 (3): 157-61, 1998.
10. Stanley C, Jordan Dolly Tyan, Don Stablein, Matthew McIntosh, Steve Rose, Ashley Vo: Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitised adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 Trial. *J Am Soc Nephrol* 15: 3256-3262, 2004.
11. Jordan SC, Cunningham-Rundles C, McEwan R: Utility of intravenous gammaglobulin in kidney transplantation: efficacy, safety and cost implications. *Am J Transplant* 3: 653-664, 2003.