



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Dermatología e inmunoglobulinas. ¿A quién y cómo administrarlas?



F.J. Navarro-Triviño^{a,*}, I. Pérez-López^b y R. Ruíz-Villaverde^b

^a Unidad de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Comarcal Santa Ana, Motril, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Dermatología y Venereología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España

Recibido el 2 de abril de 2017; aceptado el 5 de noviembre de 2017

Disponible en Internet el 9 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Inmunoglobulinas intravenosas;
Dermatología;
Dermatomiositis;
Enfermedades autoinmunes ampollares;
Necrólisis epidérmica tóxica

KEYWORDS

Intravenous immunoglobulin therapy;
Dermatology;
Dermatomyositis;
Autoimmune bullous diseases;
Toxic epidermal necrolysis

Resumen El uso de las inmunoglobulinas intravenosas en la medicina se remonta a hace más de 50 años, tras el uso como terapia sustitutiva en enfermedades inmunodeficientes. Sin embargo, las indicaciones de este tratamiento han evolucionado de tal manera que actualmente está dirigido a enfermedades donde el sistema inmune desempeña un papel relevante. En el campo de la dermatología se ha hecho un hueco interesante en algunas enfermedades, como la dermatomiositis, las enfermedades autoinmunes ampollares o la necrólisis epidérmica tóxica, entre otras. En los últimos años se ha prestado especial atención al uso de las inmunoglobulinas intravenosas, de hecho se han publicado recientemente nuevas guías sobre su uso, y qué consideraciones debemos tener en cuenta durante su uso en dermatología. Nuestra intención con este artículo es reflejar de una manera práctica el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en la dermatología.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Dermatology and Immunoglobulin Therapy: Who to Treat and How to Administer Immunoglobulins

Abstract Intravenous immunoglobulin (IVIG) replacement therapy has been used in immune deficiency diseases for more than 50 years. The indications for this treatment have evolved, however, and IVIG therapy is now used in various diseases in which the immune system plays a prominent role. IVIG therapy has carved out a niche in dermatology for the treatment of such conditions as dermatomyositis, autoimmune bullous diseases, and toxic epidermal necrolysis. Special attention has been paid to this therapy in recent years. New guidelines have been published and should be taken into consideration in dermatology. This review provides a practical guide to IVIG use in our specialty.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fntmed@gmail.com (F.J. Navarro-Triviño).

Introducción

El uso de las inmunoglobulinas se remonta a hace más de 50 años, a partir de su indicación en los déficits primarios o secundarios del sistema inmune. Su introducción en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas es más reciente, debido sobre todo a la ausencia de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y también por considerarse un tratamiento de elevado precio. Fue en el año 2008 cuando se publicó la primera guía clínica en el uso de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y, desde ese momento, se han ido sumando en diferentes revistas numerosas publicaciones sobre su uso en casos aislados o en series de casos de procesos variados, hasta llegar a las nuevas guías sobre la utilización de este tratamiento. Se necesitan entre 3.000 y 10.000 donantes sanos para obtener un concentrado de inmunoglobulinas. Las normas de producción (OMS 1982) fueron actualizadas por *The Committee for Proprietary Medicinal Products of the EMEA (CPMP/BPWG/859/)*, con la finalidad de mantener un elevado nivel de calidad y la máxima seguridad en el proceso de manufacturación. El plasma se incuba durante un mínimo de 60 días para detectar posibles seroconversiones de agentes infecciosos (VHB, VHC, VIH, parvovirus B19, etc.) y se realiza un test de integridad funcional para la detección de anticuerpos neutralizantes y otras propiedades inflamatorias inmunomoduladoras, cuyo objetivo es detectar posibles anomalías en la función de dichas inmunoglobulinas. Las autoridades nacionales son las responsables de la regulación del proceso de manufacturación, así como del testado virológico. Aquellos sueros de donantes con positividad para infecciones virales mediante detección por PCR, o alteraciones en la función normal de las inmunoglobulinas son desechados directamente para garantizar la calidad del producto.

Las preparaciones comerciales de IGIV contienen cantidades fisiológicas de todas las inmunoglobulinas, salvo IgA, dado que esta inmunoglobulina es la responsable de las reacciones anafilácticas. Se intenta que las preparaciones contengan la menor cantidad posible de esta inmunoglobulina.

La biodisponibilidad de las IGIV es del 100% en el momento de la infusión, y del 70-80% a las 24 horas. Al quinto día se ha aclarado el 50% del producto administrado. Aunque la vida media se estima entre 18-32 días, procesos como la fiebre o las infecciones aumentan su catabolismo y, por tanto, disminuyen su vida media. Las IGIV atraviesan la placenta y se excretan por la leche materna. En cuanto al mecanismo de acción, la región Fc de las IgG permite cambios de señalización y signos de transducción en las células que expresan en su superficie los receptores Fc γ (gamma), lo que induce cambios inmunomediados tanto proinflamatorios como antiinflamatorios. Sin embargo, el mecanismo de acción de las IGIV no ha sido esclarecido completamente en estudios *in vivo*. Recientemente Pérez et al.¹ han publicado una revisión muy completa sobre la evidencia existente del uso de las IGIV en humanos. En esta revisión se intenta exponer de una manera práctica para el lector el uso de este tratamiento en la dermatología.

Tabla 1 Principales enfermedades del uso de IGIV en dermatología

Principales indicaciones <i>off label</i> del uso de IGIV en dermatología	Otras indicaciones
Dermatomiositis	Dermatitis atópica
Enfermedades autoinmunes ampollares	Urticaria autoinmune
Enfermedad de Kawasaki	Lupus eritematoso
Necrólisis epidérmica tóxica	Esclerosis sistémica
Escleromixedema	Vasculitis asociadas a ANCA
Pioderma gangrenoso	Enfermedad de Behçet
Vasculopatía livedoide	Sarcoma de Kaposi

Principales indicaciones de las inmunoglobulinas intravenosas en dermatología

Si bien es relativamente extensa la lista de enfermedades dermatológicas donde se ha descrito el uso de IGIV como una opción terapéutica (tabla 1), es cierto que prácticamente en la totalidad de ellas su indicación es *off label*. A pesar de esto, se han descrito buenos resultados y, por ello, vamos a destacar las más relevantes con el correspondiente nivel de evidencia y el grado de recomendación (tabla 1).

Dermatomiositis

Nivel de evidencia IIA. Grado de recomendación B

De todas las enfermedades dermatológicas que se describen en el artículo, quizá esta sea, junto con las enfermedades ampollares autoinmunes, la que reúne una mayor evidencia de su eficacia. Se han publicado estudios controlados con placebo² y múltiples series de casos³ donde el tratamiento con IGIV ha sido satisfactorio. Está indicado como primera línea de tratamiento en aquellas dermatomiositis con afectación muscular grave (miolisis de curso fulminante), en la miositis por cuerpos de inclusión y en la polimiositis⁴. Se han descrito casos de dermatomiositis juvenil⁵, idiopática y paraneoplásica con buena respuesta al tratamiento. Las IGIV se administran de manera adyuvante, nunca en monoterapia, en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a los corticoides sistémicos al mes de iniciarlos, o a los pacientes que al disminuir la dosis de corticoide empeoran los síntomas musculares. La posología está reflejada en la tabla 2. También resultan útiles en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas asociadas a la DM, en especial cuando estas resultan intensas y extensas, aun en ausencia de clínica muscular⁶, o en el tratamiento de la calcinosis distrófica⁷ y refractaria a múltiples inmunosupresores⁸. También se han descrito buenos resultados en la DM edematosa grave⁹ y en la paniculitis asociada a DM¹⁰. Según la revisión sistemática realizada por Callander et al.¹¹ las IGIV constituyen una alternativa interesante en el tratamiento de la DM amiofática, como se ha descrito

Tabla 2 Posología de IGIV según la dermatosis

Enfermedad	Posología
Dermatomiositis	Dosis: 2 mg/kg peso. Repartido en 3-5 días consecutivos (400 mg/día)
Enfermedades ampollares autoinmunes	Ciclos: 6 (6 meses)
Escleromixedema	Intervalo: 4-6 semanas
Pioderma gangrenoso	Tiempo: 18 meses
Vasculopatía livedoide	
Enfermedad de Kawasaki	Dosis: 1,6-2 mg/kg peso en infusión única en 10-12 h, o repartir en 3-5 días. Asociado siempre a AAS 50 mg/kg de peso/día
	Ciclos: 1
Necrólisis epidérmica tóxica	Dosis: 3 mg/kg peso. Repartido en 3-5 días consecutivos (400 mg/kg/día)
	Ciclos: 1

en casos aislados¹². En el tratamiento de la DM infantil las IGIV se posicionan como una alternativa eficaz y segura¹³, en especial aquellas que se administran por vía subcutánea¹⁴. Esta vía de administración ha supuesto una auténtica revolución por su seguridad, la baja tasa de efectos secundarios y evita la pérdida de días de escuela.

Enfermedades ampollares autoinmunes

Nivel de evidencia III. Grado de recomendación C

Segundo grupo de enfermedades donde las IGIV constituyen una alternativa terapéutica de interés^{15,16}, sobre todo en las formas graves y refractarias a los glucocorticoides sistémicos asociados a inmunosupresores (azatioprina y micofenolato de mofetilo). Las IGIV en el campo de las enfermedades ampollares autoinmunes están clasificadas como segunda línea de tratamiento, aunque se han publicado casos graves de pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide de membranas mucosas¹⁷ y epidermolisis ampollar adquirida¹⁸ con buena respuesta terapéutica. Otras indicaciones de menor evidencia en el uso de las IGIV son el penfigoide ampollar, la enfermedad IgA lineal, el pénfigo IgA y el pénfigo paraneoplásico. En la [tabla 2](#) se recoge la posología de las IGIV en las enfermedades ampollares. Sin embargo, el uso del rituximab en este grupo de enfermedades ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento y la evolución de estos pacientes, con largos periodos libres de enfermedad¹⁹. En pacientes con una enfermedad recalcitrante la combinación de rituximab e IGIV se ha demostrado eficaz^{20,21}, con respuestas completas y mantenidas; sin embargo, dado el elevado coste de dicha combinación, es necesario seleccionar correctamente a los pacientes subsidiarios de esta opción terapéutica. En nuestra unidad la experiencia de dicha combinación, rituximab e IGIV, en un número limitado de pacientes, hay que decirlo, ha resultado satisfactoria en aquellos casos refractarios a los fármacos de primera línea, así como de sus combinaciones permitidas.

En ciertas situaciones especiales, como cuando los glucocorticoides sistémicos puedan estar contraindicados (necrosis ósea aséptica, diabetes mellitus de difícil control u osteoporosis grave) se podría justificar el uso de las IGIV como primera línea de tratamiento, pero nunca en monoterapia, sino como adyuvante a otros fármacos inmunosupresores o rituximab, como ya se ha comentado. El cese

en la aparición de nuevas lesiones, como la epitelización de las ya existentes, junto a la disminución de los títulos de autoanticuerpos (IgG medidos mediante ELISA) o la posibilidad de reducir la dosis de los glucocorticoides sistémicos sin agravamiento de la enfermedad son parámetros que permiten identificar una buena respuesta al tratamiento.

También puede tener su indicación en el penfigoide gestacional, situación especial por la limitación terapéutica que supone el embarazo, sobre todo cuando la administración de los glucocorticoides no permite un control adecuado de la enfermedad. Se ha descrito en múltiples artículos la eficacia de la administración de IGIV en casos de penfigoide gestacional refractario^{22,23}, asociado a ciclosporina oral²⁴ o en monoterapia²⁵, sin ocasionar efectos secundarios en el neonato.

Enfermedad de Kawasaki

Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A

Dentro de los síndromes vasculíticos la enfermedad de Kawasaki es la única donde las IGIV se consideran de primera línea²⁶. Quizá lo más difícil de este proceso sea sospecharlo, ya que en ocasiones el paciente no cumple todos los criterios diagnósticos, y por tanto se demora la administración del tratamiento. La posología está recogida en la [tabla 2](#). Algunos autores defienden la administración de IGIV en una única perfusión durante 10-12 horas, siempre asociada a ácido acetil salicílico. Existen factores predictivos de resistencia al tratamiento con IGIV²⁷, actualmente el más relevante es el nivel de proteína C reactiva (PCR) antes de iniciar el tratamiento²⁸. El objetivo del tratamiento es evitar la formación de los aneurismas coronarios, y evitar, así, las comorbilidades que éstos asocian (isquemia, alteraciones del ritmo, etc.). La disminución de las cifras de PCR en el plasma son el mejor indicador de una buena respuesta al tratamiento.

Necrólisis epidérmica tóxica

Nivel de evidencia IIA. Grado de recomendación B

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una toxicodermia grave con una elevada mortalidad, alcanzando un 40% según las series publicadas. La apoptosis de los queratinocitos está mediada por la acción del Fas (CD95), la granulinsina

y la anexina-1. La rápida identificación del proceso, retirada del fármaco sospechoso y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos para instaurar el cuidado del paciente como si se tratase de un gran quemado son fundamentales para aumentar la supervivencia. Se han publicado numerosos metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre el tratamiento farmacológico de la NET, dado que existen serias controversias en cuanto a la eficacia de la administración de fármacos inmunosupresores durante el ingreso hospitalario. En las últimas guías de manejo de la NET²⁹ parece que el papel de las IGIV podrían desempeñar un rol importante si se administran de manera precoz y a dosis elevadas (3 mg/kg), en un único ciclo, repartido en 3 días y con ritmo de infusión lento. Es fundamental tener en cuenta las comorbilidades del paciente, sobre todo la insuficiencia renal, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus³⁰, ya que fraccionar la dosis en 3-5 días evita la descompensación por sobrecarga hídrica. El mejor signo para detectar una respuesta adecuada al tratamiento es el cese del despegamiento epidérmico, así como el inicio de reepitelización de las áreas previamente afectas. A pesar de los numerosos fármacos que se han utilizado en el tratamiento de este cuadro de elevada mortalidad, los cuidados básicos de la piel y las mucosas, el control de las constantes vitales y mantener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado parece que son las únicas intervenciones que realmente han demostrado aumentar la supervivencia del paciente³¹.

Escleromixedema

Nivel de evidencia III. Grado de recomendación C

El escleromixedema es una rara enfermedad que consiste en la proliferación fibroblástica y el depósito de mucina en la piel y los órganos internos, cuya consecuencia es el endurecimiento progresivo y la fibrosis. Suele ser una enfermedad de difícil tratamiento, ya que no suele responder a múltiples fármacos inmunosupresores, hecho que se asocia a una elevada morbimortalidad. En el año 2000 se describió el primer caso con buena respuesta a IGIV³². Según los datos publicados aquellos pacientes con escleromixedema en el que predomine la afectación neurocutánea las IGIV son consideradas de elección, solas o combinadas con corticoides³³ o plasmaféresis³⁴. La posología se indica en la tabla 2. Como en otras dermatosis, los factores predictivos de buena respuesta al tratamiento corresponden a los cambios cutáneos, así como a la mejora de la funcionalidad de los órganos internos.

Pioderma gangrenoso

Nivel de evidencia III. Grado de recomendación C

Las IGIV pueden ser consideradas como opción terapéutica en aquellos pacientes con piodermas gangrenosos graves refractarios al tratamiento habitual (glucocorticoides sistémicos y ciclosporina A oral). Solo se han publicados casos únicos o pequeñas series de casos³⁵⁻³⁷, todos con piodermas gangrenosos graves y una buena resolución del proceso. Se recomienda su administración de manera adyuvante a los glucocorticoides sistémicos y/o ciclosporina A, aunque se ha descrito algún caso administrado en monoterapia.

Vasculopatía livedoide

Nivel de evidencia III. Grado de recomendación D

La vasculopatía livedoide cursa con úlceras dolorosas, sobre todo en las extremidades inferiores, que afectan gravemente a la calidad de vida del paciente. Suele ser refractaria a múltiples tratamientos. Las IGIV se han utilizado en aquellos casos graves «desesperados», con buena respuesta al tratamiento, según las series publicadas³⁸⁻⁴⁰. De manera creciente las IGIV se han establecido como una opción terapéutica en esta enfermedad de difícil tratamiento.

Otras

Se ha descrito en la literatura el uso de las IGIV en otras enfermedades, con respuestas clínicas variables. Sin embargo, la aparición de nuevos fármacos con tasas de respuesta mejores han desplazado su uso. Entre otras, destacamos la dermatitis atópica y el uso de dupilumab como próximo tratamiento de los casos graves⁴¹, y el uso de omalizumab en la urticaria autoinmune⁴². Otras enfermedades donde el papel de las IGIV no presenta respuestas terapéuticas similares a las descritas previamente son el lupus eritematoso sistémico (*nivel de evidencia IIA. Grado de recomendación C*), sobre todo cuando asocia afectación renal⁴³, la esclerosis sistémica⁴⁴ (*nivel de evidencia I. Grado de recomendación B*), y el conjunto de vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA^{45,46}, como la granulomatosis con poliangeítis o la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, o la vasculitis tipo PAN⁴⁷ (*nivel de evidencia IIA. Grado de recomendación B*), donde el uso de las IGIV está más cuestionado, y que se reserva para aquellos casos de presentación fulminante que no mejoran con los glucocorticoides sistémicos asociados a ciclofosfamida, principalmente.

Utilización de las inmunoglobulinas intravenosas

Dado que dentro de la dermatología existen múltiples enfermedades que se pueden beneficiar del tratamiento con IGIV, es necesario conocer ciertas peculiaridades resumidas en los siguientes puntos. Para realizar este trabajo nos hemos basado en múltiples artículos relacionados con el uso de las IGIV en dermatología. Entre todos los trabajos queremos destacar al lector 2 de ellos, el realizado por Pérez et al.¹ y la Guía europea del uso de IGIV en dermatología⁴⁸, de especial interés para el lector si quiere profundizar más en el tema.

Posología

La dosis empleada en todas las indicaciones, salvo en la enfermedad de Kawasaki y la NET, es de 2 g/kg de peso y ciclo. Esta dosis se reparte en 3 a 5 días, de modo que se administra diariamente 400 mg/kg de peso y día. Es importante recordar que no precisa ajuste de dosis por comorbilidades, aunque sí se recomienda vigilar el volumen de fluido administrado en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca.

Tabla 3 Principales efectos secundarios en el tratamiento de las IGIV

Efectos secundarios ⁴⁹	
Reacciones inmediatas. Primeras 24 h	Generales. Cuadro pseudogripal con mialgias, artralgias, fiebre, cefalea, escalofríos. Afonía, adenopatías y palpitaciones Urticaria, erupción ampollar palmoplantar Shock anafiláctico por anticuerpos anti IgA Disnea, edema agudo de pulmón
Reacciones tardías	Meningitis aséptica y migrañas Fenómenos tromboembólicos Insuficiencia renal aguda Hemólisis, neutropenia transitoria Hiponatremia, pseudohiponatremia Infecciones asociadas al preparado comercial

Velocidad de infusión

La velocidad de infusión depende del preparado comercial. Se recomienda una velocidad de perfusión inicial (primeros 30 min) para preparados como Flebogamma® de 0,8 gotas/kg/min, aumentando a 1,6 gotas/kg/min si existe una buena tolerancia. Para otros preparados como Privigen 10%®, la velocidad de infusión inicial es más lenta, 0,3 gotas/kg/min, y se aumenta si hay una buena tolerancia a los 30 minutos hasta un máximo de 4,8 gotas/kg/min.

Monitorización antes y durante la administración

Es fundamental realizar una anamnesis completa por órganos y aparatos para detectar antecedentes personales de cardiopatía, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, hepatopatías y la toma de otros fármacos. Se recomienda realizar unos análisis con perfil renal y hepático, glucemia, hemograma, coagulación, así como los niveles de IgA, serología viral (VIH, VHB, VHC), crioglobulinas, grupo sanguíneo y estudio de trombofilias. El paciente debe firmar el consentimiento informado una vez explicado el tratamiento, los beneficios y los riesgos que asocia. Es importante guardar la etiqueta del lote, ya que permite detectar, en caso de infecciones u otras complicaciones asociadas al tratamiento, si se trata de un problema de manufacturación.

Premedicación y situaciones de suspensión. Signos de toxicidad

Se recomienda administrar previa a la infusión de IGIV 1 vial de polaramine IV junto a paracetamol 1 g IV. Durante el tratamiento se debe realizar un control de la tensión arterial y vigilar al paciente por si desarrolla signos o síntomas que hagan sospechar una reacción adversa, en especial sensación de opresión torácica, rubeosis, hipotensión, cefalea intensa o malestar general progresivo. Si aparece alguno de estos signos y síntomas se debe disminuir la velocidad de infusión de las IGIV, y si persiste a pesar de la administración intravenosa de polaramine, corticoides, e incluso adrenalina se debe suspender el tratamiento inmediatamente por riesgo de shock anafiláctico.

En aquellos pacientes con riesgo de tromboembolismo pulmonar se debe administrar antes y después de la infusión de IGIV 500 ml de suero salino intravenoso, así como ácido acetil salicílico 100 mg o heparina cálcica 1.000 UI 3 días consecutivos tras el tratamiento.

Precauciones y contraindicaciones

En pacientes ancianos o con enfermedad cardiaca, renal, hipercoagulabilidad, lupus eritematoso sistémico, migraña y artritis reumatoide se debe prestar atención durante la administración del tratamiento. En cuanto a las contraindicaciones, la hipersensibilidad grave a las IGIV, la insuficiencia renal grave o el déficit de IgA son las más importantes. La FDA considera las IGIV categoría C durante el embarazo. No está contraindicada durante la lactancia. En la [tabla 3](#) quedan registrados los efectos secundarios relacionados con la administración de IGIV⁴⁹.

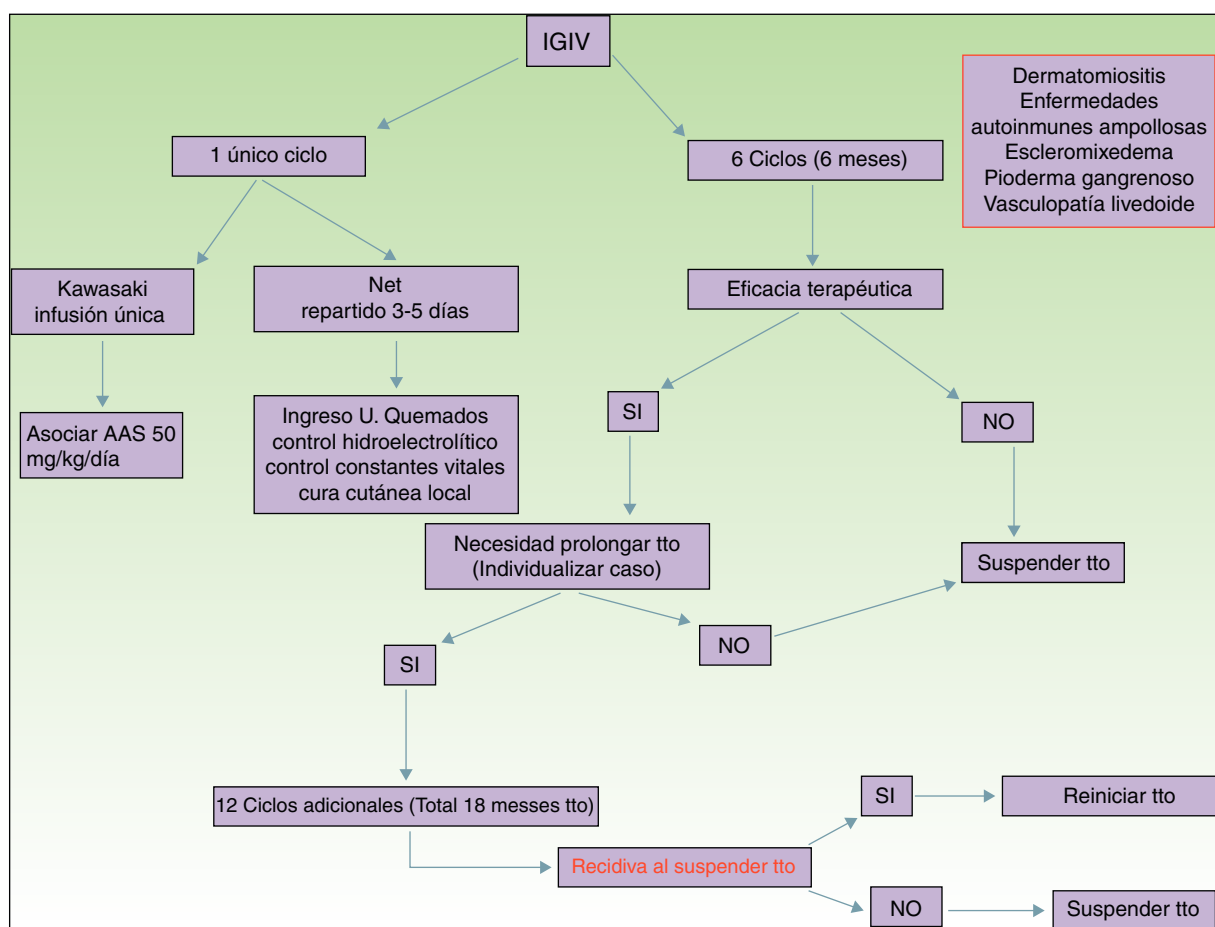
Inmunoglobulinas subcutáneas. ¿Cuáles son sus ventajas?

Existe en la literatura múltiples publicaciones respecto al uso de las inmunoglobulinas subcutáneas como tratamiento en inmunodeficiencias, miopatías y otras enfermedades inmunomediadas⁵⁰⁻⁵². El uso de esta vía de administración ha supuesto una nueva frontera en el uso de las inmunoglobulinas^{53,54}. Como ventajas destacan que no precisan premedicación, suponen unos niveles séricos de IgG obtenidos más fisiológicos, y mejora en la calidad de vida de los pacientes, ya que no precisan el ingreso hospitalario o acudir a un hospital de día. Desde un punto de vista global, esta forma de administrar inmunoglobulinas presenta menor coste sanitario que las IGIV. Se administra mediante bombas de infusión a una velocidad entre 15-25 ml/h, repartiendo la dosis total entre distintos puntos de inyección. Está contraindicada su administración vía endovascular.

Su indicación incluye, como las IGIV, las enfermedades inmunodeficientes y los procesos autoinmunes e inflamatorios. También se plantean como terapia de mantenimiento tras iniciar las IGIV. Se recomienda una velocidad de infusión máxima de 20-25 ml/h. Como ejemplos se encuentran

Tabla 4 Grado de recomendación y nivel de evidencia del tratamiento con IGIV según enfermedad

Enfermedad	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Dermatomiositis	B	Ila
Enfermedades autoinmunes ampollares	C	III
Kawasaki	A	I
Necrólisis epidérmica tóxica	B	Ila
Escleromixedema	C	III
Pioderma gangrenoso	C	III
Vasculopatía livedoide	D	III
Lupus eritematoso sistémico	C	Ila
Esclerosis sistémica	B	I
Vasculitis asociadas a ANCA	B	Ila

**Figura 1** Algoritmo terapéutico de la administración de IGIV en dermatología en función del número de ciclos y la duración del tratamiento. AAS: ácido acetil salicílico; NET: necrólisis epidérmica tóxicax.

los preparados de Hizentra[®], Gammanorm[®], Subcuvia[®], Subgam[®], Gamunex-C[®] y Gammagard Liquid[®] (fig. 1).

Conclusiones

El uso de las IGIV en dermatología se ha posicionado como una alternativa terapéutica en múltiples enfermedades. A pesar de la escasez de ensayos clínicos controlados, en las publicaciones al respecto se muestran buenos resultados, con la ventaja de considerarse un

tratamiento seguro. Es necesario conocer las peculiaridades en cuanto a su administración, así como los efectos secundarios que asocian, para utilizarlo de manera adecuada y evitar la aparición de efectos adversos no deseados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Appendix A. Tabla. Grado de recomendación (significado) y Nivel de evidencia científica (Tipo de estudio)

Grado de recomendación (Significado)

- A Extremadamente recomendable
 B Recomendación favorable
 C Recomendación favorable pero no concluyente
 D Ni se recomienda ni se desaprueba
- Nivel de evidencia (tipo de estudio)
- I Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada
 II-1 Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados
 II-2 Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos
 II-3 Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas
 III Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos

Bibliografía

- Pérez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:S1–46.
- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;27:1993–2000.
- Van de Vlekkert J, Tjin-A-Ton ML, Hoogendijk JE. Quality of myositis. Case reports open to improvement. *Arthritis Rheum.* 2004;51:148–50.
- Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003643.
- Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis-four year review of nine cases. *Arch Dis Child.* 1995;72:25–8.
- Bounfour T, Petit A, Bagot M. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulins for the treatment of dermatomyositis skin lesions without muscle disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:1150–7.
- Galimberti F, Li Y, Fernandez AP. Intravenous immunoglobulin for treatment of dermatomyositis-associated dystrophic calcinosis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:174–6.
- Shahani L. Refractory calcinosis in a patient with dermatomyositis: response to intravenous immune globulin. *BMJ Case Rep.* 2012;18:2012.
- Goussot R, Le Coz C. Severe edematous dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol.* 2016;143:202–9.
- Carroll M, Wagner G. Dermatomyositis panniculitis: A case report. *Australas J Dermatol.* 2015;56:224–6.
- Callander J. Treatment of clinically amyopathic dermatomyositis in adults: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2016 [Epub ahead of print].
- Cafardi JM, Sami N. Intravenous immune globulin in amyopathic dermatomyositis-report of two cases and review of the literature. *Open Rheumatol J.* 2015;9:77–81.
- Rodriguez MM, Wagner-Weiner L. Intravenous immunoglobulin in pediatric rheumatology: When to use it and what is the evidence. *Pediatr Ann.* 2017;46:e19–24.
- De Inocencio J, Enríquez-Merayo E, Casado R, González-Granado LI. Subcutaneous immunoglobulin in refractory juvenile dermatomyositis. *Pediatrics.* 2016;137:e20153537.
- Amagi M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulins for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:595–603.
- Gürçan HM, Jeph S, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulins therapy in autoimmune mucocutaneous blistering disease: A review of the evidence for its efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:315–26.
- Letko E, Miserocchi E, Daoud YJ, Christen W, Foster CS, Ahmed AR. A nonrandomized comparison of the clinical outcome of ocular involvement in patients with mucous membrane (cicatricial) pemphigoid between conventional immunosuppressive and intravenous immunoglobulin therapies. *Clin Immunol.* 2004;111:303–10.
- Ahmed AR, Gürçan HM. Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with intravenous immunoglobulin in patients non-responsive to conventional therapy: clinical outcome and post-treatment long-term follow up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1074–83.
- Cho YT, Chu CY, Wang LF. First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids provides a high complete remission rate in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2015;173:302–4.
- Nguyen T, Ahmed AR. Positive clinical outcome in a patient with recalcitrant bullous pemphigoid treated with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42:516–9.
- Ahmed AR, Shetty S, Kaveri S, Spigelman ZS. Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: A retrospective study with a 6-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:700–8.
- Kreuter A. Intravenous immune globulin in the treatment of persistent pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:1027–8.
- Doiron P, Pratt M. Antepartum intravenous immunoglobulin therapy in refractory pemphigoid gestationis: Case report and literature review. *J Cutan Med Surg.* 2010;14:189–92.
- Hapa A. A resistant case of pemphigoid gestationis successfully treated with intravenous immunoglobulin plus cyclosporine. *Int J Dermatol.* 2014;53:e269–71.
- Nguyen T. Positive clinical outcome with IVIg as monotherapy in recurrent pemphigoid gestationis. *Int Immunopharmacol.* 2015;26:1–3.
- Greco A, de Virgilio A, Rizzo MI, Tombolini M, Gallo A, Fusconi M, et al. Kawaasaki disease: An evolving paradigm. *Autoimmun Rev.* 2015;14:703–9.
- Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawaasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr.* 2007;166:131–7.
- Seo E, Yu JJ, Jun HO, Shin EJ, Baek JS, Kim YH, et al. Prediction of unresponsiveness to second intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease refractory to initial treatment. *Korean J Pediatr.* 2016;59:408–16.
- Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JK, et al. U.K. guidelines for the management of Steven-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol.* 2016;174:1194–227.
- Enk A, Hadaschik E, Rüdiger E, Fierlbeck G, French L, Girolomoni G, et al. European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:227–41.

31. Gacto-Sanchez P, Pereyra-Rodriguez JJ, Carbajal J, Gomez-Cía T, Conejo-Mir J. Toxic epidermal necrolysis treatment without immunosuppressive therapy in a Burn Centre: A series of 10 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017, doi: 10.1111/jdv.14509. [Epub ahead of print].
32. Lister RK, Jolles S, Whittaker S, Black C, Forgacs I, Cramp M, et al. Scleromyxedema: Response to high-dose intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:403–8.
33. Bielsa I, Benvenuti F, Guinovart RM, Ferrándiz C. Escleromixedema y síndrome dermatoneuro: buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides e inmunoglobulinas endovenosas. *Actas Dermatosifilogr*. 2012;103:317–20.
34. Charles S, Hainaut E, Cante V, Valette C, Levillain P, Guillet G. Dermato-neuro syndrome during scleromyxedema: Efficacy of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Ann Dermatol Venereol*. 2014;141:523–7.
35. Suchak R, Macedo C, Glover M, Lawlor F. Intravenous immunoglobulin is effective as a sole immunomodulatory agent in pyoderma gangrenosum unresponsive to systemic corticosteroids. *Clin Exper Dermatol*. 2007;32:205–7.
36. Cummins DL, Anhalt GJ, Monahan T, Meyerle JH. Treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2007;157:235–9.
37. De Zwaan SE, Iland HJ, Damian DL. Treatment of refractory pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. *Austral J Dermatol*. 2009;50:56–9.
38. Kim EJ, Yoon SY, Park HS, Yoon HS, Cho S. Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in refractory ulcerated livedoid vasculopathy: Seven cases and a literature review. *Dermatol Ther*. 2015;28:287–90.
39. Monshi B, Posch C, Vujic I, Sesti A, Sobotka S, Rappersberger K. Efficacy of intravenous immunoglobulin in livedoid vasculopathy: Long-term follow-up of 11 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:738–44.
40. Bounfour T, Bouaziz JD, Bézier M, Petit A, Viquier M, Rybojad M, et al. Intravenous immunoglobulin in difficult-to-treat ulcerated livedoid vasculopathy: Five cases and a literature review. *Int J Dermatol*. 2013;52:1135–9.
41. Kraft M, Worm M. Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:301–10.
42. Tonacci A, Billeci L, Pioggia G, Navarra M, Gangemi S. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic urticaria: Systematic review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2017;37:464–80.
43. Toubi E, Kessel A, Shoenfeld Y. High dose intravenous immunoglobulins: An option in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol*. 2005;66:395–402.
44. Levy Y, Amital HS, Langevitz P, Nacci F, Generini S, Matucci Cerinic M, et al. Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: An open label study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1005–7.
45. Tuso P, Moudgil A, Hay J, Goodman D, Kamil E, Koyyana R, et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive systemic vasculitis and glomerulonephritis with pooled intravenous gammaglobulin. *Am J Kidney Dis*. 1992;20:504–8.
46. Hamilos DL, Christensen J. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:823–4.
47. Kroiss M, Hohenleutner U, Gruss C, Glaesl A, Landthaler M, Stolz W. Transient and partial effect of high-dose intravenous immunoglobulin in polyarteritis nodosa. *Dermatology*. 2001;203:188–9.
48. Enk AH, Hadaschik EN, Eming R, Fierlbeck G, French LE, Girolomoni G, et al. European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1657–69.
49. Malbrán A, Larrauri B, Juri MC, Fernández Romero DS. Adverse events in 1395 infusions with different intravenous gammaglobulin products. *Medicina (B Aires)*. 2013;73:433–7.
50. Pars K, Garde N, Skripuletz T, Pull R, Dengler R, Stange M. Subcutaneous immunoglobulin treatment of inclusion-body myositis stabilizes dysphagia. *Muscle Nerve*. 2013;48:838–9.
51. Bonilla F. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy. *Allergy Asthma Proc*. 2016;47:426–31.
52. Grunebaum E, Levy Y, Shoenfeld Y. Novel aspects of hypogammaglobulinemic states: Subcutaneous immunoglobulin treatment. *Isr Med Assoc J*. 2002;4:288–9.
53. Jolles S, Stein MR, Longhurst HJ, Borte M, Ritchie B, Sturzenegger MH, et al. New frontiers in subcutaneous immunoglobulin treatment. *Biol Ther*. 2011;14:3.
54. Cherin P, Lascu-Dubos G, de Jaeger C, Crave JC. Long-term subcutaneous immunoglobulin use in inflammatory myopathies: A retrospective review of 19 cases. *Autoimmun Rev*. 2016;15:281–6.