

Terapia con Inmunoglobulina Endovenosa: Mecanismos de Acción, Usos e Indicaciones

María de los Ángeles Contreras R., María Elisa Pereira M.
Becadas Inmunología, Hospital Clínico, Universidad de Chile

Resumen

Los anticuerpos o inmunoglobulinas forman parte de la inmunidad humoral y son producidos por los linfocitos B. Sus funciones incluyen neutralización, opsonización y fagocitosis de microorganismos y toxinas, activación del complemento y citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). Hace más de 50 años las preparaciones de inmunoglobulina humana endovenosa (IGIV) han sido utilizadas tanto como terapias de reemplazo en inmunodeficiencias como en tratamientos inmunomoduladores/antiinflamatorios.

Los mecanismos de acción se pueden clasificar en antiinfectivos y en inmunomoduladores-antiinflamatorios. Los primeros se basan en la restauración de los niveles de anticuerpos tanto patógeno-específicos como naturales, lo que lleva al desarrollo de una respuesta inmune humoral normal. El segundo mecanismo es más complejo y comprende la neutralización de autoanticuerpos, modulación de citoquinas e inhibición del complemento, entre otros.

Sus indicaciones en la actualidad incluyen algunas inmunodeficiencias primarias y secundarias, además de ciertas enfermedades autoinmunes y desórdenes inflamatorios sistémicos.

Palabras clave: Inmunoglobulinas, inmunodeficiencias, inmunomoduladores.

Intravenous Immunoglobulin Treatment: Mechanisms of Action, Uses and Indications

Summary

Antibodies or immunoglobulins make up part of humoral immunity and are produced by B lymphocytes. Functions include neutralization, opsonization and phagocytosis of microorganisms and toxins, complement activation and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Preparations of intravenous human immunoglobulin (IGIV) have been used for more than fifty years in both replacement therapies in immunodeficiency and in immunomodulatory / anti-inflammatory treatments.

Mechanisms of action can be classified in anti-infective and in immunomodulatory / anti-inflammatory. The first are based on the restoration of both pathogen-specific and natural antibodies, which leads to a normal humoral immune response. The second is more complex and includes antibody neutralization, cytokine modulation and complement inhibition, among others.

Present-day indications include primary and secondary immunodeficiencies, as well as certain autoimmune diseases and systemic inflammatory disorders.

Key words: Immunoglobulins, immunodeficiencies, immunomodulators.

INTRODUCCIÓN

Las terapias con productos derivados del suero se originaron en el siglo pasado y su uso en el manejo de infecciones es más antiguo que los antibióticos. En 1938 Tiselius y Kabat descubren que los anticuerpos se encuentran en la fracción gama del suero y en 1944 Cohn obtiene fracciones altamente ricas en gamaglobulinas a partir de plasma humano.

Los anticuerpos o inmunoglobulinas forman parte de la inmunidad humoral y son producidas por los linfocitos B. Pueden encontrarse en su membrana o ser secretadas en forma de anticuerpos y distribuirse en el suero y líquidos tisulares. En suero corresponden aproximadamente al 15% de las proteínas séricas y la IgG es la fracción más numerosa.

Sus funciones incluyen la neutralización de microorganismos y toxinas, opsonización y fagocitosis de microorganismos, activación del complemento y citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). También tienen un rol en la homeostasis y regulación de la respuesta inmune.

Desde su primera administración en pacientes con déficit de anticuerpos, hace más de 50 años, las preparaciones de inmunoglobulina humana endovenosa (IGIV) han sido utilizadas en forma exitosa en el tratamiento de un gran número de desórdenes.

PRODUCCIÓN DE LAS IGIV COMERCIALES

La IGIV es un hemoderivado purificado a partir de una *pool* de plasma humano obtenido a partir de donantes sanos compuesto por un concentrado relativamente puro de IgG policlonal humana (90%-98% IgG) con una distribución de subclases de IgG semejante a la del suero (IgG₁ 60%-70%, IgG₂ 20-30%, IgG₃ 0%-6%, IgG₄ 0%-4%).

Los preparados comerciales contienen también una pequeña cantidad de IgA, IgE e IgM, productos de manufacturación y otras proteínas séricas, como trazas de CD4 soluble, CD8, moléculas HLA y citoquinas.^(1, 3, 4)

El número de donantes recomendado por la FDA para que contribuyan al *pool* de plasma humano que se utilizará para obtener un preparado de IGIV oscila entre los 15.000 a 60.000.⁽⁵⁾ Como la sangre es una fuente potencial de patógenos para el receptor, durante el proceso de selección de donantes y el de manufacturación se realizan procedimientos que disminuyen tal riesgo.

A la fecha no existen reportes de transmisión de VIH ni enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ni VHB. A mediados de 1990 se detectó un foco de contagio de VHC con el uso de IGIV; este producto se retiró del mercado y desde entonces no se han evidenciado nuevos casos.^(1, 2)

Los productos de IGIV pueden ser líquidos o en polvo liofilizado, y además de estas diferentes presentaciones se encuentran distintas concentraciones finales del producto que varían entre 3%, 5%, 6%, 10% o 12%, siendo las más usadas del 5% (5 g/100 ml) y 10% (10 g/100 ml).⁽³⁾

La osmolaridad, contenido de IgA y el contenido de otros excipientes dependen de los distintos productos comerciales.

FARMACOLOGÍA

Luego de la infusión venosa de IGIV existen cambios en las concentraciones séricas de IgG del paciente; la máxima concentración se alcanza en las primeras 24 horas y luego la IgG comienza a equilibrarse con el espacio extravascular, proceso que consta de dos fases:⁽²⁾

- Fase alfa: En los primeros tres a cinco días de infusión, el *peak* máximo desciende en un 30% a 50% secundario a la distribución extravascular.
- Fase beta: Entre el día 5 y 30 ocurre una disminución gradual de la IgG sérica, dada por el catabolismo normal en el organismo.

Si la concentración previa a la infusión es baja, toda la IGIV se distribuirá inicialmente sólo en el espacio intravascular, aumentando en forma significativa los niveles post infusión. En caso de que la concentración sea normal, el incremento será menor, puesto que existirá una

distribución mayor y más rápida al extravascular. Además es necesario recalcar que si se incrementó la dosis de IGIV no aumenta proporcionalmente la IgG sérica, puesto que dosis muy elevadas acortan la vida media de IgG al estimular su metabolismo.

DOSIS

Las aplicaciones clínicas de la IGIV pueden clasificarse en dos categorías: como terapia de reemplazo e inmunomoduladora/antiinflamatoria.^(2, 3, 4, 6)

Terapia de reemplazo

Indicada para inmunodeficiencias primarias o secundarias con el objetivo de otorgar un nivel adecuado de anticuerpos que confiera protección contra enfermedades infecciosas.

La dosis recomendada es de 400-600 mg/kg cada tres-cuatro semanas. Las infusiones iniciales de IGIV generalmente se inician a baja velocidad, para acelerar cada 15 minutos y luego progresivamente. En la primera terapia, comenzar con una velocidad de infusión de 0,5 a 1 mg/kg/min. Después de 15 a 30 minutos, aumentar el goteo al doble según tolerancia, hasta alcanzar una dosis máxima de 4 mg/kg/min. Las infusiones posteriores pueden iniciarse a 2 mg/kg/min y cada 30 minutos aumentar la dosis hasta un máximo de 8 mg/kg/min.

En la práctica, antes de iniciar la terapia y cada 12 meses uno debería evaluar la función hepática, la función renal, realizar un hemograma, radiografía de tórax y solicitar un recuento de inmunoglobulinas con el fin de excluir un déficit de IgA u otra condición clínica relevante del paciente que podría modificar el preparado de IGIV a utilizar o su forma de administración o su respuesta clínica.^(2, 3)

El día antes de la infusión debe determinarse la concentración de IgG, al menos por seis meses. Cuando dos determinaciones seguidas muestran una cifra de IgG mayor a 500 mg/dL, se suspenden los controles mensuales, siguiendo con uno cada tres a seis meses.⁽²⁾

Las metas del tratamiento son lograr un recuento de IgG sérica sobre 500 mg/dL en pacientes con agamaglobulinemia o 350 mg/dL sobre los niveles pretratamiento en pacientes con inmunodeficiencia común variable.⁽⁶⁾

Dosis inmunomoduladora

La dosis de IGIV necesaria para controlar enfermedades autoinmunes es tres a cinco veces mayor que las dosis de reemplazo; 2 g/kg de IGIV administrada cada cuatro-seis semanas ha evidenciado efectos antiinflamatorios. Esta dosis puede ser infundida en cinco días (400

mg/kg); sin embargo, estudios evidencian un efecto superior si se administra como dosis única completa dada en uno o dos días.^(2,3,6)

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La utilización de IGIV tiene numerosas ventajas al ser comparada con su equivalente de administración intramuscular; por un lado permite administrar altas dosis (hasta 2 g/kg), incrementa en forma rápida los niveles plasmáticos de IgG, inicio más rápido de su acción y su administración no induce dolor. Sin embargo, debe administrarse en medio hospitalario.⁽⁷⁾

La administración subcutánea (SCIG) es una alternativa al uso endovenoso en pacientes con inmunodeficiencia. Posee la ventaja de ser una técnica simple, sin efectos adversos severos reportados, bien tolerada y que mejora la calidad de vida de los pacientes, puesto que es autoadministrada en su hogar en forma semanal. Estudios comparativos no evidencian diferencia en la eficacia de la IGIV y la SCIG a dosis de reemplazo.⁽⁷⁾

EFFECTOS ADVERSOS

La terapia con IGIV es relativamente segura, los efectos adversos oscilan entre el 5% -10% de los pacientes y en la mayoría de los casos son leves.⁽⁴⁾

Los distintos productos comerciales de IGIV difieren enormemente en sus excipientes, lo cual tiene implicancias clínicas, específicamente en el desarrollo de efectos adversos. Características de la formulación de IGIV que alteran la tolerabilidad incluyen el volumen a administrar, la velocidad de infusión, la osmolaridad, el pH, el contenido de sodio y el contenido de azúcar.

Características del paciente que afectan la tolerabilidad son la diabetes mellitus, edad mayor a 65 años y nefropatía previa, entre otras.^(3,6)

Cefalea, fiebre, calofríos, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos, dolor abdominal, *flushing*, broncoespasmos, urticaria y variaciones en la presión arterial y taquicardia son efectos adversos leves que se asocian a la administración de IGIV y son secundarios a la posible agregación de IgG, formación de complejos inmunes y posterior activación del complemento o, en algunos casos, secundario al contenido de azúcar del preparado.⁽⁸⁾

Generalmente estas alteraciones son transitorias y aparecen con la primera administración, durante la primera hora de infusión. En la mayoría de los casos basta con disminuir la velocidad de infusión o suspenderla por 15 a 30 minutos para revertir los síntomas.^(3,4,5)

La administración de corticoides, antihistamínicos o AINE previo la infusión disminuyen el riesgo de aparición.⁽⁸⁾

Los efectos adversos severos son ocasionales y su aparición ocurre principalmente en pacientes que presentan factores de riesgo que predisponen su aparición al utilizar ciertos preparados de IGIV que contienen productos de manufacturación a altas concentraciones. Los principales se enumeran a continuación:

Meningitis aséptica: Particularmente en pacientes con historia de migraña. Los síntomas desaparecen espontáneamente, pero pueden durar más de una semana. El uso de antiinflamatorios previo a la infusión y la administración en forma lenta pueden prevenir su aparición.^(3,4,9)

Insuficiencia renal aguda secundaria a la infusión corresponde a una alteración reversible en la mayoría de los casos. La mayoría de los pacientes recupera la función renal días o semanas después de la infusión de IGIV. Factores de riesgo para su aparición corresponden al uso de fórmulas con alta osmolaridad (contenido de albúmina, azúcares y sodio), una alta velocidad de infusión, pacientes de sexo masculino, edad mayor a 65 años, enfermedad renal preexistente, diabetes, HTA y obesidad. Entre el 70%-90% de los efectos adversos renales se asocian a preparados de IGIV que contienen sucrosa. Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes que serán sometidos al uso de IGIV, y en aquellos con más de un factor de riesgo se prefiere el uso de preparados de IGIV de baja concentración (5%) y con baja osmolaridad.^(3,8,10)

IAM: En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, al parecer por hiperviscosidad. Algunos autores recomiendan el uso de aspirina 325 mg, 30 minutos previo a la infusión, para disminuir el riesgo de IAM en pacientes de riesgo.⁽¹⁰⁾

TVP, TEP y trombosis de la vena central de la retina han sido reportados en pacientes luego de una infusión con IGIV, especialmente en pacientes con historia previa de trombosis o en el contexto de inmovilización. Numerosos estudios asocian estas reacciones con los incipientes de la IGIV, especialmente con la presencia de factor XI activado.^(3,8)

La anafilaxia es una reacción poco frecuente que se ve principalmente en pacientes que presentan déficit de IgA, por anticuerpos anti IgA que reaccionan con la IgA del preparado de IGIV y la posterior activación del complemento. Su aparición puede ser prevenida si se utiliza IGIV repletada en IgA.^(3,8)

Dado que todos los preparados comerciales de IGIV provienen de plasma humano, existe el riesgo de transmitir enfermedades infecciosas. Actualmente esto ocurre con una frecuencia muy baja dadas las técnicas modernas de obtención de los preparados y el *screening* infeccioso que se realiza a los donantes.

No se ha reportado interacción entre los distintos productos comerciales de IGIV y otros medicamentos. Sin embargo, la IGIV no debe ser administrada en un periodo cercano a la administración de vacunas de microorganismos vivos atenuados, puesto que puede inhibir la respuesta inmune deseada.

MECANISMO DE ACCIÓN

Mecanismos antiinfectivos

Respecto a los mecanismos antiinfectivos se ha visto que el rol de la IGIV en prevenir las infecciones en pacientes con inmunodeficiencia es a través de la restauración de los niveles de anticuerpos tanto patógeno-específicos como anticuerpos naturales; esto conlleva al desarrollo de una respuesta inmune humoral normal frente a noxas.

Mecanismo inmunomodulador y antiinflamatorio

Para poder comprender la función moduladora y antiinflamatoria de la IGIV es importante recordar que su contenido no es sólo IgG con un gran espectro de especificidades, sino que además contiene una pequeña cantidad de otros componentes plasmáticos que pueden jugar un rol inmunomodulador.

Ac naturales: Son principalmente Ac IgM que surgen en condiciones fisiológicas sin necesidad de contacto previo con el antígeno y forman parte del sistema inmune innato. Se cree que el contenido de anticuerpos naturales en la IGIV le confieren un importante rol antiinflamatorio a la IGIV, que probablemente involucre mecanismos dependientes de la región Fc y/o mecanismos dependientes de la región F(ab)2. Estos anticuerpos pueden ser autorreactivos, pero no autoespecíficos y su posible rol "en el quiebre" de la tolerancia inmunológica es a favor del control de la autorreactividad fisiológica.^(9, 12)

1. Neutralización de autoanticuerpos

La IGIV contiene anticuerpos naturales dirigidos contra el idiotipo (región variable Fab) de autoanticuerpos patogénicos. Éstos se denominan anticuerpos antiidiotipo y previenen su unión a antígenos propios. Estudios *in vitro* evidencian que los anticuerpos antiidiotipo se unan a la región variable de receptores antigénicos evitando su activación por autoantígenos; otro posible mecanismo es la unión al receptor antigénico y al receptor de inmunoglobulina FcγIIb, lo cual activa la vía inhibitoria de la célula B bloqueando en forma específica la proliferación de las células B autorreactivas.^(12,13) Todos estos mecanismos en conjunto permiten comprender los efectos de la IGIV en disminuir los efectos de autoanticuerpos y sus títulos.

2. Modulación de la producción de citoquinas

Personas sanas poseen anticuerpos naturales contra diversas citoquinas proinflamatorias, tales como IL-6, IL-1, TNFα, IL-8, GM-CSF, entre otras, por lo que no es raro encontrar anticuerpos contra citoquinas en los preparados de IGIV y evidenciar su rol antiinflamatorio al neutralizar su efecto. Además la IGIV induce una modulación en la producción de citoquinas proinflamatorias por monocitos, macrófagos y linfocitos CD 4 asociado a una elevación selectiva del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra).^(3, 4, 11, 12)

La modulación en la producción de citoquinas y de antagonistas de citoquinas es el mecanismo antiinflamatorio más importante de la IGIV.

3. Inhibición del complemento

La porción constante (Fc) de la IgG de los preparados de IGIV puede unirse a los fragmentos C3b y C4b del complemento en forma C1q independiente, evitando su depósito en los tejidos y el consecuente daño.^(3, 4, 12) Adicionalmente se ha demostrado la presencia de anticuerpos naturales contra C3b y otro mecanismo de neutralización de las anafilotoxinas C3a y C5a mediante la región F(ab)2 de IgG.

4. Activación o bloqueo funcional del receptor de muerte celular (Fas o CD 95)

Existe evidencia de la IGIV en la inhibición y en la promoción de la muerte celular mediada por la molécula Fas. Las IGIV contienen anticuerpos naturales epítopos de Fas; algunos de estos anticuerpos son IgG y tienen función antagonista y bloquean la interacción de la molécula Fas con su ligando (FasL) que produce apoptosis.^(11,12)

5. Unión a otras moléculas de membrana celular

La IGIV puede contener anticuerpos contra receptores de citoquinas, CD5, CD4, MHC I, CCR5 y CD40, los cuales podrían tener un efecto inmunomodulador al afectar la interacción de estas moléculas funcionales de los linfocitos con sus ligandos.^(4, 12)

Además es necesario recordar que la IGIV contiene otras proteínas tales como trazas de MHC I, CD 4 y CD 8 solubles que ejercerían un efecto inmunomodulador al bloquear autoantígenos.

6. Efecto mediado por la región Fc de IGIV

La región Fc de las IgG interactúa con su receptor FcγR en células hematopoyéticas. Existen receptores FcγR que cumplen funciones activadoras o inhibitorias al estimular distintas vías de señalización intracelular, dependiendo de la presencia de dominio ITAM (activador) o ITIM (inhibidor) en la cola citoplasmática del receptor.⁽⁹⁾

El bloqueo competitivo de receptores FcγR en

macrófagos previene el *clearance* de células sensibilizadas por el sistema reticuloendotelial y es considerado el mecanismo clave de la IGIV en el control del PTI y otras citopenias mediadas por anticuerpos.^(3, 4, 9, 11-13)

Recientes estudios señalan que la IGIV aumenta la expresión del receptor FcγRIIb (inhibitorio), impidiendo el *clearance* de las plaquetas opsonizadas e induciendo inhibición de células B autorreactivas y disminución en la producción de autoanticuerpos cuando se activa simultáneamente el BCR.^(9, 12)

7. Efecto en células dendríticas (DC)

Al contrario con lo sucedido con dosis de reemplazo de IGIV, altas dosis de IGIV alteran la diferenciación y maduración de DC *in vitro*, induciendo un fenotipo regulador, disminuyendo su capacidad de secretar IL-12 y aumentando la secreción de IL-10. Además se ha observado que la IGIV induce una *down-regulation* de moléculas coestimuladoras.

8. Efectos en linfocitos T y B

Se ha observado que la IGIV inhibe la proliferación y secreción de IgE en células B activadas por CD 40 *in vitro*, además reduce la expansión de linfocitos B activados por CD 40 en presencia de citoquinas.⁽¹¹⁾

En modelos murinos la IGIV induce una *down regulation* de células B autorreactivas al estimular en forma simultánea el BCR y FcγRIIb.⁽⁹⁾

Respecto a los linfocitos T, se han detectado anticuerpos antiidiotipo que son capaces de unirse a la región variable del TCR, bloqueando su activación por autoantígenos.

INDICACIONES

Inicialmente la IGIV fue utilizada como terapia de reemplazo en pacientes con inmunodeficiencias; actualmente su uso se ha ampliado a un gran número de enfermedades autoinmunes y desórdenes inflamatorios sistémicos. Las indicaciones aprobadas por la FDA para su uso se enumeran a continuación:

1. Inmunodeficiencias primarias^(2, 4-6)

Su uso regular ha mostrado beneficios en desórdenes inmunitarios que comprometen las células B, T y en inmunodeficiencias combinadas al disminuir el número de episodios infecciosos agudos y crónicos, así como sus complicaciones y secuelas a largo plazo.

El déficit selectivo de IgA no es una indicación para IGIV, pero en algunas ocasiones esta entidad coexiste con déficit de anticuerpos específicos con o sin déficit de IgG₂; en estos casos se indica IGIV, pero aquellos preparados

que no contengan IgA con el fin de prevenir sensibilización y posterior anafilaxia por la presencia de anticuerpos IgE anti-IgA.

2. Inmunodeficiencias secundarias^(2, 4-6)

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), VIH pediátrico y el trasplante de médula ósea.

3. PTI^(2, 4-6)

La indicación para iniciar terapia en la población pediátrica es la presencia de sangramiento severo y en aquellos niños con un recuento de plaquetas menor a 20.000.

En adultos la indicación para iniciar terapia es la presencia de sangramiento severo asociado a un recuento de plaquetas menor a 20.000.

4. Enfermedad de Kawasaki (KD)^(2, 4-6)

El uso en los primeros 10 días de iniciado el cuadro febril de IGIV a dosis de 2 g/kg asociado con aspirina previene el desarrollo de aneurismas coronarios, además de una mejora clínica que se manifiesta con una reducción de la fiebre, del recuento de neutrófilos y de los reactantes de fase aguda las primeras 24 horas de tratamiento.

5. Otros usos^(2, 4, 5, 6)

A pesar de que los usos aprobados por la FDA son restringidos, se sabe que en la mayoría de los casos se utiliza para patologías no licenciadas.⁽¹⁶⁾

Las causas hematológicas y neurológicas son las principales causas de prescripción de IGIV. Dentro del grupo de enfermedades neurológicas destaca la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, el síndrome Guillain-Barré y la neuropatía multifocal motora como entidades definitivamente beneficiadas con su administración.

La utilización de IGIV como terapia adyuvante en la sepsis bacteriana o shock séptico ha disminuido significativamente la mortalidad, sin embargo para poder realizar una indicación en este campo es necesario mayor estudio.

La única contraindicación absoluta para la administración de IGIV es el antecedente de reacción anafiláctica con IGIV o con otro hemoderivado.

CONCLUSIONES

Desde su primer uso en la terapia de reemplazo en pacientes con agamaglobulinemia, la IGIV ha mostrado utilidad terapéutica en numerosas enfermedades, sin embargo su utilidad ha sido poco documentada puesto que existen escasos estudios randomizados doble ciego placebo controlado que permitan establecer este medicamento como indicación terapéutica.

Durante estos últimos años su utilización ha aumentado, en gran medida gracias a los avances en los procesos de manufacturación de los productos comerciales que la convierten en un medicamento seguro, la mayor comprensión de sus mecanismos de acción y a la baja tasa de reacciones adversas asociadas a su uso. Sin embargo es un medicamento con un alto costo y cuya eficacia en algunas patologías no está bien definida.

Los mecanismos de acción son complejos e involucran mecanismos anti-infectivos y anti-inflamatorios/inmunomoduladores.

Se requiere de investigación adicional para comprender con mayor exactitud los mecanismos más importantes de acción en modelos in vivo asociado a una mayor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad para así poder seleccionar con mayor exactitud los pacientes que realmente se beneficiarán con su uso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shah S. Pharmacy considerations for the use of IGIV therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62(S3):S5-11.
2. Montoya C, Sorensen R. Lecciones sobre el uso de gamaglobulina humana endovenosa. *Boletín LAGID*. 2001.
3. Prins Ch, Gelfand Erwin, French L. Intravenous Immunoglobulin: Properties, Mode of Action and Practical use in Dermatology. *Acta Derm Venerol* 2007; 87:206-218.
4. Negi V, et al. Intravenous Immunoglobulin: An Update on the Clinical Use and Mechanisms of Action. *J Clin Immunol* 2007; 27(3):233-245.
5. Orange et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S525-553.
6. Ballou M. Clinical and investigational considerations for the use of IGIV therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62(S3):S12-18.
7. García JM, et al. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol* 2007; 35(5):184-192.
8. Katz U, Achiron S, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of immunoglobulin (IGIV) therapy. *Autoimmunity Reviews* 2006; 6:257-259.
9. Kazatchkine M., Kaveri S. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. *N Engl J Med* 2001; 345(10):747-753.
10. Vo A, et al. Safety and adverse Events Profiles of Intravenous Gammaglobulin Products Used for Immunomodulation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:844-852.
11. Siberil S, et al. Intravenous Immunoglobulins in Autoimmune and Inflammatory Disease. *Ann N Y Acad.Sci* 2007; 1110:497-506.
12. Simon HU, Spath PJ. IVIG—mechanism of action. *Allergy* 2003; 58:543-552.
13. Lemieux R, Bazin R, Néron S. Therapeutic intravenous immunoglobulins. *Molecular Immunology* 2005; 42: 839-848.
14. Clynes R. IVIG Therapy: Interfering with Interferon-gamma. *Immunity* 2007; 26: 4-7.
15. Yu Z, Lennon V. Mechanism of Intravenous Immune Globulin Therapy in Antibody-Mediated Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 1999; 340(3):227-228.
16. Constantine M, et al. Intravenous Immunoglobulin utilization in the Canadian Atlantic provinces: a report of the Atlantic Collaborative Intravenous Immune Globulin Utilization Working Group. *Transfusion* 2007; 47:2072-2080.