



Gammaglobulina hiperinmune y su aplicación en la pandemia de COVID-19

Hyperimmune gammaglobulin and its application in the COVID-19 pandemic

Beatriz Amat Valdés^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1052-2251>

Anamary Suárez Reyes² <https://orcid.org/0000-0003-0289-0230>

Jorge Luis Bucarano Portelles³ <https://orcid.org/0000-0002-4242-7729>

¹Universidad de Ciencias Médicas de las FAR. Hospital Militar Central Dr. “Luis Díaz Soto”. La Habana, Cuba.

²Instituto de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

³Union de Informáticos de Cuba. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: bettyamat98@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las inmunoglobulinas son moléculas efectoras de la respuesta inmune humoral, utilizadas en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Por su efecto antiviral, se usó en el tratamiento de la enfermedad causada por SARS-CoV-2. Se realizó una búsqueda de artículos sobre el uso de inmunoglobulinas intravenosas en la infección por SARS-CoV-2, en las bases de datos PubMed/Medline, Scopus, Scielo y Lilacs, y mediante el buscador Google académico, en idioma español, inglés y portugués.

Objetivos: Analizar el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en la infección por SARS-CoV-2.

Desarrollo: Las preparaciones de inmunoglobulinas intravenosas tienen niveles significativos de anticuerpos contra patógenos humanos y pueden usarse para tratar una variedad de enfermedades infecciosas, así como enfermedades de etiología desconocida. Esta terapia, cuando se administra en el



curso de la enfermedad (dentro de las 72 horas posteriores al inicio de los síntomas) y con títulos elevados ($> 1:160$) de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2, se asocia con beneficio clínico.

Conclusiones: Las inmunoglobulinas intravenosas son efectivas en diferentes enfermedades debido a sus propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiinflamatorias. Las reacciones adversas principales se relacionan con alta velocidad de infusión y baja purificación. Los preparados de gamma hiperimmune a títulos altos y neutralizantes administrados en fases tempranas de la infección favorecen la mejoría clínica y estancia hospitalaria.

Palabras clave: anticuerpos neutralizantes; COVID-19; enfermedades transmisibles; inmunidad; inmunización pasiva; inmunoglobulina intravenosa.

ABSTRACT

Introduction: Immunoglobulins are effector molecules of the humoral immune response, used in the treatment of infectious diseases. Due to its antiviral effect, it was used in the treatment of the disease caused by SARS-CoV-2. A search was carried out in the databases for articles on the use of intravenous immunoglobulins in SARS-CoV-2 infection. PubMed/Medline, Scopus, Scielo and Lilacs, and through the Google academic search engine, in Spanish, English and Portuguese.

Objectives: Analyze the use of intravenous immunoglobulins in SARS-CoV-2 infection.

Development: Intravenous immunoglobulins have significant levels of antibodies against human pathogens and can be used to treat a variety of infectious diseases, as well as diseases of unknown etiology. This therapy, when administered during the course of the disease (within 72 hours of symptom onset) and with high titers ($> 1:160$) of anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibodies, is associated with clinical benefit.

Conclusions: Intravenous immunoglobulins are effective in different diseases due to their immunomodulatory, antiviral and anti-inflammatory properties. The main adverse reactions are related to high infusion rate and low purification. High-titer hyperimmune gamma preparations and neutralizing preparations administered in early stages of infection favor clinical improvement and hospital stay.

Keywords: antibodies; communicable diseases; convalescent plasma therapy; COVID-19; immunity; neutralizing.

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Recibido: 08/09/2024

Aprobado: 14/01/2025

INTRODUCCION

La respuesta inmune está regulada por un entramado de interacciones moleculares. La alteración de esta se ha visto implicada en la patogénesis de una serie de enfermedades de etiología infecciosa e inflamatoria. Las inmunoglobulinas (Ig) son moléculas efectoras de la respuesta inmune humoral y desempeñan un papel primordial en esta red de interacciones moleculares.^(1,2,3)

El descubrimiento y caracterización de las Ig se remonta a finales del siglo XIX, cuando se confirmaron las bases de la inmunidad humoral, al descubrir que el suero humano producía sustancias que antagonizan toxinas. Esto se consolidó al plantear la idea de que las toxinas generaban antitoxinas séricas. Pero no es hasta los años 30 del siglo XX que reciben el nombre de anticuerpos (Ac). Cada molécula de Ac está formada por 4 cadenas, 2 ligeras y 2 pesadas, cada una de ellas idéntica, unidas por puentes disulfuro. Las ligeras poseen una región variable y una región constante; lo que conforma la especificidad; mientras en las cadenas pesadas cuentan, con el mismo tipo de región, pero en este caso determinan las clases o isotipos principales de Ig: γ , μ , α , δ y ϵ , y forman, respectivamente, la inmunoglobulina gamma IgG, IgM, IgA, IgD e IgE.⁽⁴⁾

Estas moléculas median en la interacción del antígeno y mecanismos efectoras del sistema inmune. Al elaborar un preparado farmacéutico de Ig para uso intravenoso (Igiv), constituido, fundamentalmente, por IgG (componente mayoritario de la respuesta inmune humoral); se permite la administración en dosis suprafisiológicas.^(5,6) Los preparados de Ig a partir de plasma convaleciente tiene una larga historia de tratamiento en enfermedades infecciosas, desde la pandemia de gripe española (1918-1920), hasta enfermedades como la poliomielitis, hepatitis, rabia, fiebre hemorrágica, y brotes más recientes de síndrome respiratorio agudo grave (SARS).^(7,8,9,10)

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Dentro de los principales mecanismos de acción de la IGIV se describen inhibición de la respuesta de citocinas proinflamatorias, inducción de producción de IL-10, expresión de receptores inhibidores, inhibición de la formación del complejo de ataque a la membrana y reducción de la función presentadora de antígeno de las células dendríticas por disminución de CD80 y CD86.⁽¹¹⁾ Poseen efecto antiviral y activan células del sistema inmune innato, por lo que han sido usadas para el tratamiento de infecciones graves. Los preparados de Ig también se han empleado con éxito en pacientes trasplantados y en individuos con infecciones sépticas graves.^(12,13)

El primer producto de Ig humana (fundamentalmente IgG), producido a gran escala, fue elaborado por un grupo de investigadores del Departamento de Química-Física de *Harvard Medical School*, en los primeros años de la década de 1940. En el año 1952 se utilizó este producto para mejorar el estado clínico de un niño con niveles indetectables de Ig.⁽⁵⁾ Sin embargo, la infusión intravenosa de concentrados de gammaglobulinas se intentó por primera vez en los años 50 y 60 con reacciones adversas. Luego de esto han sido ideados varios métodos para modificar las soluciones de Ig para producir productos apropiados para uso intravenoso. El desarrollo de la IGIV ha proporcionado un avance terapéutico sustancial en el tratamiento de la deficiencia de Ac.⁽¹⁴⁾

Durante la COVID-19 hubo un desafío sanitario a escala internacional que llevó a la investigación y el desarrollo de ensayos clínicos con plasma de convaleciente para el tratamiento de esta afección; pues la terapia basada en Ac con títulos elevados de Ac neutralizantes, se asociaba con un beneficio clínico.^(15,16) En Cuba, en 1989, comenzó la producción industrial y las pruebas clínicas de una Ig intravenosa de molécula intacta (Intacglobín). Se probó que el Intacglobín era de gran valor como fármaco, no solo en pacientes con déficit de anticuerpos, sino también en aquellos con sepsis. En un inicio se administraba de forma intramuscular, pero pasó a intravenoso porque esta vía permite un alto nivel sérico de forma inmediata y perfusión de grandes cantidades sin reacciones indeseables para los pacientes.⁽¹⁷⁾ Estos estudios prepararon el camino para los ensayos clínicos posteriores que se pusieron en marcha en Cuba con la llegada de la pandemia provocada por la COVID-19.

El presente trabajo está fundamentado a partir de una revisión de la literatura de libre acceso, en la base de datos PubMed/Medline, Scopus, Scielo, Lilacs, medRxiv y Google Académico mediante combinaciones de texto y palabras con los siguientes términos de búsqueda: plasma convaleciente,



inmunoglobulina intravenosa hiperinmune anti-SARS-CoV-2, COVID-19. No hubo restricción de idioma ni año y se tomaron como referencia las publicaciones hasta el 31 de enero del 2024. Los datos de infección y mortalidad por la COVID-19 se obtuvieron de la Organización Mundial de la Salud y del sitio oficial del Ministerio de Salud Pública de Cuba. Se revisaron 56 artículos y de estos 40 de los últimos 5 años.

El objetivo de este trabajo es analizar el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en la infección por el SARS-CoV-2.

DESARROLLO

Inmunoglobulina intravenosa

La IgG es el Ac predominante en el plasma sanguíneo de la mayoría de los vertebrados superiores. Los primeros trabajos sobre la clasificación de subclases de la cadena pesada de la IgG humana comenzaron en los años 60. Esta Ig tiene un peso molecular aproximado de 150 KDa y está formada por 4 cadenas polipeptídicas, las cuales están formadas por unidades de aminoácidos enlazados por enlaces peptídicos. Las 4 cadenas están apareadas, de modo que la molécula consta de 2 mitades idénticas, cada una con una cadena "pesada" o larga de 50 KDa y una cadena "ligera" o corta de 25 KDa. Las 2 cadenas de cada par están unidas entre sí por un puente disulfuro formado entre los átomos de azufre de los aminoácidos cistina. El estudio de las subclases de IgG permitió determinar su importancia en la defensa del organismo frente a agentes patógenos.^(18,19,20)

En la actualidad, la Ig se produce a partir de la mezcla de plasmas, derivados de sangre obtenida de 500 a 2000 donantes;⁽²¹⁾ en algunos países se utiliza sangre placentaria. Son preparaciones estériles y apirógenas de globulinas poliespecíficas preparadas mediante fraccionamiento en etanol frío. Se trata el plasma con alcohol para precipitar la fracción que contiene Ig y después se purifica. La preparación estándar contiene aproximadamente 15 % de Ig, de las cuales 85 % es IgG, 10 % es IgM y 5 % es IgA, aunque se encuentran presentes otras proteínas del suero en cantidades trazas, con una vida media de 21 a 28 días. La exposición antigénica colectiva de los donantes determina la composición de las especificidades de las inmunoglobulinas.^(6,21,22)

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



La administración endovenosa permite un alto nivel sérico de forma inmediata. Estas preparaciones tienen niveles significativos de Ac contra patógenos humanos comunes.^(23,24) Se ha reportado que la terapia con IGIV es de beneficio en más de 35 enfermedades cuya etiología se piensa que es inmunológica.⁽²⁵⁾ La Igiv también puede inducir citoquinas antiinflamatorias e inhibir la activación y proliferación de linfocitos B, lo cual es importante para suprimir la inflamación.^(2,17,21,24)

Las globulinas hiperinmunes desempeñan un papel importante en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Se ha utilizado en brotes virales anteriores, incluidos la pandemia de gripe de 1918, el SARS, el tétanos, el botulismo y la influenza. Estos preparados tienen algunas desventajas, entre ellas que la naturaleza, el título y el poder neutralizante de los Ac que contiene pueden variar de un donante a otro. Estas desventajas pueden superarse mediante la purificación y concentración de los Ac específicos en preparaciones farmacológicas.

Ante la situación que se vivió en el mundo, con la aparición de la COVID-19, el número de estudios registrados que abordan el papel del plasma convaleciente para tratar esta enfermedad es significativo.^(23,26,27,28)

Gamma hiperinmune en la COVID-19

El coronavirus es un virus ARN envuelto, del género β -coronavirus que dio origen a una enfermedad contagiosa denominada COVID-19, inicia por la unión de la proteína S del virus con la enzima convertidora de angiotensina 2, presente en las células diana, seguida por la entrada viral mediante fusión de membranas.^(29,30) La Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽³¹⁾ estima que la enfermedad grave puede ocurrir alrededor del 13,8 % de los casos y de ellos el 6,1 % son críticos. La respuesta inmune en la COVID-19 involucra a la inmunidad innata, con fallos en el sistema de los interferones en etapas iniciales de la infección y el incremento sostenido de interleucinas proinflamatorias que pueden terminar en una tormenta de citocinas potencialmente fatal.^(22,32,33) En el área de la inmunidad adaptativa se evidencia una linfopenia que, según el grado, puede indicar la gravedad de la enfermedad. El tipo, calidad y eficacia de la respuesta inmune innata determinan la respuesta inmune adaptativa e influyen en el curso de la enfermedad infecciosa.⁽³⁴⁾

La respuesta inmune humoral efectiva prevé la producción de Ac neutralizantes que impiden la diseminación viral e infección de nuevas células y prevenir reinfecciones futuras.⁽³⁵⁾ El perfil de Ac



contra el virus SARS-CoV-2 tiene un patrón típico de producción de IgM e IgG. Esta última, específica de las proteínas S y N. Las IgM desaparecen al final de la semana 12 y las IgG persisten más tiempo, esto indica que pueden desempeñar un papel protector. En los pacientes con la COVID-19, los niveles totales de IgA, IgG e IgM están dentro del rango normal. Solo en los pacientes críticos disminuye la IgM. La respuesta tardía y débil de los Ac se asocia con un resultado desfavorable. Desde un punto de vista fisiopatológico, los tratamientos clínicamente significativos para la COVID-19, evolucionaron a partir de la inmunomodulación.^(36,37)

Son muchos los tratamientos empleados en esta entidad, incluidos agentes antivirales, anticoagulantes y antiinflamatorios.⁽³⁸⁾ Aunque el tratamiento con anticuerpos monoclonales neutralizantes antipicos se ha utilizado para tratar la COVID-19, las evoluciones del SARS-CoV-2 se han asociado con variantes resistentes a los anticuerpos monoclonales y una mayor virulencia y transmisibilidad.⁽³⁹⁾ El plasma de pacientes convalecientes de la COVID-19 parece haber mantenido la eficacia clínica a lo largo del tiempo con las variantes emergentes del SARS-CoV-2, debido al amplio espectro heterogéneo de anticuerpos neutralizantes y a su amplia disponibilidad. Las respuestas de Ac neutralizantes anti-S, se desarrolla más rápido en pacientes críticos. Estos hallazgos permitieron comenzar ensayos clínicos a escala mundial para utilizar suero de pacientes convalecientes de la COVID-19 en pacientes graves, con resultados favorables.^(16,25)

Los derivados del plasma de convalecientes de la COVID-19 son formulaciones de IgG policlonales purificadas en un volumen limitado, denominados inmunoglobulinas hiperinmunes. Está estandarizada a títulos neutralizantes altos del SARS-CoV-2, y supera así la variabilidad interunidad del plasma. La IgG policlonal se puede administrar por vía intravenosa, por vía intramuscular o, más raramente, por vía intranasal.^(16,27,40)

Las inmunoglobulinas hiperinmunes intravenosas (IGIV) son preparados provenientes de una mezcla de 100 a 1000 litros de plasma en los que previamente se ha demostrado la presencia de altas concentraciones de esta.⁽⁴¹⁾ Se deriva de individuos sanos que se recuperaron de la COVID-19 y desarrollaron una respuesta inmune neutralizante a la infección y se diferencia del plasma de convalecientes, en que es un producto farmacéutico fabricado a partir de plasma procedente de múltiples donantes.^(27,40)



La inmunoterapia utilizando IgG en combinación con fármacos antivirales pudiera ser usada para tratar o prevenir la infección por SARS-CoV-2 y fortalecer el sistema inmunitario.⁽³¹⁾ La terapia con IGIV, cuando se administra tempranamente en el curso de la enfermedad (dentro de las 72 horas posteriores al inicio de los síntomas) y con títulos elevados ($> 1:160$) de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2, se asocia con un beneficio clínico, que incluye disminuciones en la incidencia de progresión de la enfermedad, hospitalización y mortalidad.^(42,43) Esta terapia regula la progresión de la enfermedad mediante la neutralización del SARS-CoV-2, la inmunomodulación para prevenir la tormenta de citocinas y la prevención de la infección bacteriana superpuesta (sepsis) debido a la presencia de Ac policlonales contra otros patógenos endémicos.⁽⁴⁴⁾ Además, la regulación negativa de las funciones de los linfocitos B y los linfocitos T por la Igiv pueden prevenir la insuficiencia orgánica y la mortalidad posterior.^(16,25,45)

Referente a la dosis a emplear existen diferencias en algunos estudios. Según *Focosi* y otros,⁽²⁷⁾ la dosis típica está en el rango de 0,1 a 0,4 g por kg de peso corporal del receptor (con una única prueba usan una dosis fija de 4 g), y la dosis se repite de 1 a 3 días. Los reportes de eventos adversos generales y graves en el uso de IGIV son escasos. Muchas de las reacciones adversas no se declaran, porque suelen ser leves y no preocupan ni al paciente ni al médico que lo atiende. *Ali S.* y otros,⁽⁴⁵⁾ consideran que el uso de Igiv para tratar la COVID-19 es seguro, ya que en su ensayo clínico no se informó ningún evento adverso inmediato o grave relacionado con el medicamento en ningún paciente.^(25,27,45,46)

El suero hiperinmune tiene varias ventajas, entre ellas un volumen de reinfusión más pequeño, una ruta de administración más fácil y una conservación más fácil.⁽²⁵⁾ Su utilización se asocia a la disminución de la mortalidad, por lo que no se respalda el uso de dosis altas de Igiv en pacientes con la COVID-19.^(25,47) Esto se reafirma en el *The ITAC (INSIGHT 013)* en su ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo entre pacientes hospitalizados con la COVID-19 con hasta 12 días de síntomas y sin insuficiencia orgánica; concluyó que la IgIV hiperinmune no confiere ningún beneficio clínico para pacientes hospitalizados con la COVID-19. Sin embargo este mismo grupo propone posibles explicaciones a este resultado, como el desarrollado, una respuesta inmune en los pacientes ingresados que podría reflejar el equilibrio de una respuesta positiva en el subgrupo que utilizó placebo y una respuesta neutral o desfavorable en el subgrupo con anticuerpos positivos; o el hecho de que los



Ac infundidos sistémicamente podrían no penetrar eficazmente el tejido pulmonar en la fase neumónica de la enfermedad, mientras que algunos pacientes podrían haber progresado en la fase inflamatoria de la COVID-19, por lo que aumentar la respuesta inmune humoral podría no ser útil.^(40,48)

Por otro lado, los resultados del ensayo clínico de *Ali S.* y otros⁽⁴⁵⁾ mostraron una recuperación significativamente mejor en términos de supervivencia, reducción de la gravedad de la enfermedad y estancia hospitalaria, cuando se infundió Igiv en pacientes graves en comparación con pacientes críticos.^(28,49) En este estudio no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el empleo de diferentes dosis de IVIG. Se consideró que una dosis única baja (0,15 g/kg) de Igiv en combinación con el tratamiento estándar era segura y eficaz, al tiempo que aumentaba las posibilidades de supervivencia y reducía el riesgo de progresión de la enfermedad.^(45,50) En otro estudio,⁽⁵¹⁾ se plantea una reducción significativa de la proteína C reactiva y la negativización de reacción de cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real antes de los 5 días.

En pacientes inmunocomprometidos, que con menos frecuencia generan respuestas de Ac a las vacunas, y son susceptibles a una infección refractaria; se ha demostrado que la transfusión de plasma de convalecientes de la COVID-19 puede estar asociada con un beneficio.^(52,53) A pesar de que las Igiv se han utilizado ampliamente para tratar enfermedades neurológicas como las neuropatías inflamatorias desmielinizantes, la neuropatía motora multifocal, las miopatías inflamatorias, la miastenia gravis y el síndrome de Lambert-Eaton; en pacientes con síndrome de Sjögren, Guillain- Barré,^(54,55) gestantes y pacientes con anomalías del ritmo cardíaco aquejados todos con la COVID-19; en quienes el uso de plasma de convalecientes fue seguro y eficaz.^(2,16,45,56)

Se concluye que las IGIV son efectivas en diferentes enfermedades, debido a sus propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiinflamatorias. Las reacciones adversas principales se relacionan con alta velocidad de infusión y baja purificación. Los preparados de gamma hiperinmune a títulos neutralizantes administrados en fases tempranas de la infección favorecen la mejoría clínica, estancia hospitalaria y las reacciones adversas.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody mediated autoimmune diseases [Internet]. N Engl J Med. 1999 [acceso: 29/07/2024]; 340(3): 227–8. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199901213400311>
2. Spellberg B. Mechanism of intravenous immune globulin therapy [Internet]. N Engl J Med. 1999 [acceso: 29/07/2024]; 341(1):57–8. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199907013410115>
3. Ballow M, Nelson R. Immunopharmacology: immunomodulation and immunotherapy [Internet]. JAMA. 1997 [acceso: 29/07/2024]; 278(22):2008–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9396664/>
4. García Merino A. Monoclonal antibodies. Basic features [Internet]. Neurol Engl Ed. 2011 [acceso: 20/07/2024]; 26(5):301–6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173580811700633>
5. Noda Albelo AL, Vidal Tallet LA, Rodríguez Ramos B. Aplicaciones terapias de las inmunoglobulinas humanas en Pediatría. Rev Cuba Pediatría [Internet]. 2013 [acceso: 29/07/2024]; 85:230–41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000200010&nrm=iso
6. Colsky AS. Intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory dermatoses. A review of proposed mechanisms of action and therapeutic applications [Internet]. Dermatol Clin. 2000 [acceso: 29/07/2024]; 18(3):447–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10943540/>
7. Hung IF, To KK, Lee C-K, Lee K-L, Chan K, Yan W-W, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection [Internet]. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011 [acceso: 29/07/2024]; 52(4):447–56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248066/>
8. Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski L-A. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19-Potentially Hopeful Signals [Internet]. JAMA. 2020 [acceso: 29/07/2024]; 324(5):455–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492105/>



9. Casadevall A, Pirofski L-A. The convalescent sera option for containing COVID-19 [Internet]. *J Clin Invest*. 2020 [acceso: 29/07/2024]; 130(4):1545–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167489/>
10. Vandeberg P, Cruz M, Diez JM, Merritt WK, Santos B, Trukawinski S, et al. Production of anti-SARS-CoV-2 hyperimmune globulin from convalescent plasma [Internet]. *Transfusion*. 2021 [acceso: 29/07/2024]; 61(6):1705–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33715160/>
11. Perricone C, Triggianese P, Bursi R, Cafaro G, Bartoloni E, Chimenti MS, et al. Intravenous Immunoglobulins at the Crossroad of Autoimmunity and Viral Infections [Internet]. *Microorganisms*. 2021 [acceso: 29/07/2024]; 9(1):121. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430200/>
12. Green M, Reyes J, Webber S, Rowe D. The role of antiviral and immunoglobulin therapy in the prevention of Epstein-Barr virus infection and post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ transplantation [Internet]. *Transpl Infect Dis*. 2001 [acceso: 29/07/2024]; 3(2):97–103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11395975/>
13. Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010 [Internet]. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 [acceso: 29/07/2024]; 33(1):35–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088619/>
14. Martínez Grau I. Inmunoglobulina intravenosa: sus aplicaciones [Internet]. *Rev Cubana Investig Bioméd*. 2003 [acceso: 29/07/2024]; 22:259–66. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002003000400007
15. Zheng K, Liao G, Lalu MM, Tinmouth A, Fergusson DA, Allan DS. A Scoping Review of Registered Clinical Trials of Convalescent Plasma for Accelerated Synthesis of Trial Evidence (FAST Evidence) [Internet]. *Transfus Med Rev*. 2020 [acceso: 29/07/2024]; 34(3):158–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771272/>
16. Senefeld JW, Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Zani M, Gorman EK, et al. COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. *JAMA Netw Open*. 2023 [acceso: 29/07/2024]; 6(1):e2250647. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633846/>



17. Castillo Belen JR, Castellanos Becerril ME, CadizLahens A. Capacidad opsonofagocítica de la inmunoglobulina endovenosa cubana (Intacglobín) [Internet]. 1999; 3:18–23. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=8773>
18. Porter RR. Structural studies of immunoglobulins [Internet]. Science. 1973 [acceso: 29/07/2024]; 180(4087):713–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4122075/>
19. Natvig JB, Kunkel HG. Human immunoglobulins: classes, subclasses, genetic variants, and idiotypes [Internet]. Adv Immunol. 1973 [acceso: 29/07/2024]; 16:1–59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4125921/>
20. Arce Hernández AA, Merlín Linares JC, Villaescusa Blanco R, Padilla López M, González de Armas Y, Guerreiro Hernández AM. Purificación de IgG1, IgG2 e IgG3 mediante cromatografía de afinidad a partir de intacglobín [Internet]. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2001 [acceso: 29/07/2024]; 17(2):138-41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000200009&lng=es
21. Romero C, Díez J-M, Gajardo R. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in healthy donor plasma pools and IVIG products-an update [Internet]. Lancet Infect Dis. 2022 [acceso: 04/06/2024]; 22(1):19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953544>
22. Chen J-T, Ostermann M. Review of Anti-inflammatory and Antiviral Therapeutics for Hospitalized Patients Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Crit Care Clin [Internet]. 2022 [acceso: 29/07/2024]; 38(3):587–600. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749070422000094>
23. Pati I, Cruciani M, Candura F, Massari MS, Piccinini V, Masiello F, et al. Hyperimmune Globulins for the Management of Infectious Diseases [Internet]. Viruses. 2023 [acceso: 29/07/2024]; 15(7):1543. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37515229/>
24. Park HJ, Alcover KC, Wang Q, Gada SM. SARS-CoV-2 Antibody Longitudinal Profile of Immune Globulin Preparations [Internet]. Mil Med. 2023 [acceso: 04/06/2024]; 188(7–8):1615–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35769049>



25. Focosi D, Franchini M, Tuccori M, Cruciani M. Efficacy of High-Dose Polyclonal Intravenous Immunoglobulin in COVID-19: A Systematic Review. *Vaccines* [Internet]. 2022 [acceso: 29/07/2024]; 10(1):94. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/1/94>
26. Weltzin R, Monath TP. Intranasal antibody prophylaxis for protection against viral disease [Internet]. *Clin Microbiol Rev*. 1999 [acceso: 29/07/2027]; 12(3):383–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10398671/>
27. Focosi D, Tuccori M, Franchini M. The Road towards Polyclonal Anti-SARS-CoV-2 Immunoglobulins (Hyperimmune Serum) for Passive Immunization in COVID-19 [Internet]. *Life*. 2021 [acceso: 29/07/2024]; 11(2):144. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/2/144>
28. Cádiz Lahens A, Borrero Larger H, Vallín García AE, Pérez Lavín L, Oria Gener J, Gil González G et al. Producción en Cuba de inmunoglobulina intravenosa hiperinmune ANTI-SARS-COV-2 con plasma de pacientes convalecientes [Internet]. *Rev. CENIC Cienc. Bi*. 2023 [acceso: 29/07/2024]; 54: 222-31. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24502023000100222&lng=es
29. Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Chai KL, Monsef I, Doree C, et al. Convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin to prevent infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Haematology Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021. DOI: [10.1002/14651858.CD013802](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013802)
30. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19 [Internet]. *Cell*. 2020 [acceso: 4/06/2024]; 181(5):1036-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416070>
31. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Munguía Realpozo P, Méndez-Martínez S. Therapeutic Options for the Management of Severe COVID-19: A Rheumatology Perspective [Internet]. *Reumatol Clin*. 2021 [acceso: 04/06/2024]; 17(8):431–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38620231>
32. Manganotti P, Garascia G, Furlanis G, Buoite Stella A. Efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIg) on COVID-19-related neurological disorders over the last 2 years: an up-to-date narrative review [Internet]. *Front Neurosci*. 2023 [acceso: 04/06/2024]; 17:1159929. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37179564>



33. Carvelli J, Demaria O, Vély F, Batista L, ChouakiBenmansour N, Fares J, et al. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis [Internet]. *Nature*. 2020 [acceso: 04/06/2024]; 588(7836):146–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726800>
34. Suárez-Reyes A, Villegas-Valverde CA. Implications of Low-grade Inflammation in SARS-CoV-2 Immunopathology [Internet]. *MEDICC Rev*. 2021 [acceso: 04/06/2024]; 23(2):42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33974614>
35. Wilfong EM, Matthay MA. Intravenous immunoglobulin therapy for COVID-19 ARDS [Internet]. *Lancet Respir Med*. 2022 [acceso: 04/06/2024]; 10(2):123–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34774186>
36. Toth D. Neutralization Of SARS-CoV-2 Variants By A Human Polyclonal Antibody Therapeutic (COVID-HIG, NP-028) With High Neutralizing Titers To SARS-CoV-2 [Internet]. *Immunology*. 2022 [acceso: 23/06/2024]. Disponible en: <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4NG56B8I/>
37. Rodríguez de la Concepción ML, Ainsua-Enrich E, Reynaga E, Ávila-Nieto C, Santos JR, Roure S, et al. High-dose intravenous immunoglobulins might modulate inflammation in COVID-19 patients [Internet]. *Life Sci Alliance*. 2021 [acceso: 04/06/2024]; 4(9): e202001009. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321327>
38. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021. [acceso: 04/06/2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/>
39. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [Internet]. *N Engl J Med*. 2020 [acceso: 23/06/2024]; 382(18):1708–20. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
40. Polizzotto MN, Nordwall J, Babiker AG, Phillips A, Vock DM, Eriobu N, et al. Hyperimmune immunoglobulin for hospitalised patients with COVID-19 (ITAC): a double-blind, placebocontrolled, phase 3, randomised trial [Internet]. *The Lancet*. 2022 [acceso: 24/06/2024]; 399(10324):530–40. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673622001015>



41. Reznik S, Tiwari A, Ashby C. Intravenous immunoglobulin: A potential treatment for the postacute sequelae of Bosn [Internet]. *J Basic Med Sci*. 2022 [acceso: 04/06/2024]; 22(4):660–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35150477>
42. Focosi D, Franchini M, Tuccori M, Cruciani M. Efficacy of High-Dose Polyclonal Intravenous Immunoglobulin in COVID-19: A Systematic Review [Internet]. *Vaccines*. 2022 [acceso: 23/05/2024]; 10(1):94. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/1/94>
43. Sullivan DJ, Franchini M, Joyner MJ, Casadevall A, Focosi D. Analysis of anti-SARS-CoV-2 Omicron-neutralizing antibody titers in different vaccinated and unvaccinated convalescent plasma sources [Internet]. *Nat Commun*. 2022 [acceso: 04/06/2024]; 13(1):6478. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36309490>
44. González JLB, González Gámez M, Mendoza Enciso EA, Esparza Maldonado RJ, Palacios DH, Campos SD, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma and intravenous immunoglobulin in critically ill COVID-19 patients. A controlled clinical trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. 2021 [acceso: 23/06/2024]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.28.21254507>
45. Ali S, Shalim E, Farhan F, Anjum F, Ali A, Uddin SM, et al. Phase II/III trial of hyperimmune antiCOVID-19 intravenous immunoglobulin (C-IVIG) therapy in severe COVID-19 patients: study protocol for a randomized controlled trial [Internet]. *Trials*. 2022 [acceso: 23/05/2024]; 23(1):932. Disponible en: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063022-06860-2>
46. Yap PL, McClelland DB. An evaluation of the safety of three intravenous immunoglobulin preparations in patients with primary hypogammaglobulinaemia. *J Infect*. [Internet] 1986 [acceso: 04/06/2024]; 12(1):5–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3082994>
47. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. *JAMA*. 2021 [acceso: 04/06/2024]; 325(12):1185–95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33635310>



48. Tzilas V, Manali E, Papiris S, Bouros D. Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of COVID-19: A Promising Tool [Internet]. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2020 [acceso: 04/06/2024]; 99(12):1087–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212437>
49. Rahmel T, Kraft F, Haberl H, Achtzehn U, Brandenburger T, Neb H, et al. Intravenous IgM enriched immunoglobulins in critical COVID-19: a multicentre propensity-weighted cohort study [Internet]. *Crit Care Lond Engl*. 2022 [acceso: 04/06/2024]; 26(1):204. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35799196>
50. Liu J, Chen Y, Li R, Wu Z, Xu Q, Li Z, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for patients with severe COVID-19: a retrospective multicentre study [Internet]. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 [acceso: 04/06/2024]; 27(10):1488–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34020032>
51. Gröning R, Walde J, Ahlm C, Forsell MNE, Normark J, Rasmuson J. Intravenous immunoglobulin therapy for COVID-19 in immunocompromised patients: A retrospective cohort study [Internet]. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2024 [acceso: 04/06/2024]; 144:107046. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38615825>
52. Billi B, Cholley P, Grobost V, Clément M, Rieu V, Le Guenno G, et al. Intravenous immunoglobulins for the treatment of prolonged COVID-19 in immunocompromised patients: a brief report [Internet]. *Front Immunol*. 2024 [acceso: 04/06/2024]; 15:1399180. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38707896>
53. Chan M, Linn MMN, O'Hagan T, Guerra-Assunção JA, Lackenby A, Workman S, et al. Persistent SARS-CoV-2 PCR Positivity Despite Anti-viral Treatment in Immunodeficient Patients [Internet]. *J Clin Immunol*. 2023 [acceso: 04/06/2024]; 43(6):1083–92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37148422>
54. Rajabally YA. Immunoglobulin and Monoclonal Antibody Therapies in Guillain-Barré Syndrome [Internet]. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2022 [acceso: 04/06/2024]; 19(3):885–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35648286>
55. Cornblath DR, van Doorn PA, Hartung H-P, Merkies ISJ, Katzberg HD, Hinterberger D, et al. Randomized trial of three IVIg doses for treating chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy



[Internet]. Brain J Neurol. 2022 [acceso: 04/06/2024]; 145(3):887–96. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35038723>

56. Senefeld JW, Klassen SA, Ford SK, Wiggins CC, Bostrom BC, Thompson MA, et al. Therapeutic use of convalescent plasma in COVID-19 patients with immunodeficiency [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). 2020 [acceso: 24/06/2024]. Disponible en:

<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.11.08.20224790>

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Información financiera

No se recibió financiamiento para realizar este trabajo.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Beatriz Amat Valdés, Anamary Suárez Reyes, Jorge Luis Bucarano Portelles.*

Curación de datos: *Beatriz Amat Valdés, Anamary Suárez Reyes, Jorge Luis Bucarano Portelles.*

Análisis Formal: *Beatriz Amat Valdés, Anamary Suárez Reyes, Jorge Luis Bucarano Portelles.*

Investigación: *Beatriz Amat Valdés, Anamary Suárez Reyes, Jorge Luis Bucarano Portelles.*

Metodología: *Beatriz Amat Valdés, Anamary Suárez Reyes, Jorge Luis Bucarano Portelles.*

Supervisión: *Beatriz Amat Valdés.*

Validación: *Beatriz Amat Valdés, Anamary Suárez Reyes, Jorge Luis Bucarano Portelles.*

Visualización: *Beatriz Amat Valdés, Anamary Suárez Reyes, Jorge Luis Bucarano Portelles.*

Redacción - Elaboración del borrador original: *Beatriz Amat Valdés, Anamary Suárez Reyes, Jorge Luis Bucarano Portelles.*

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Redacción - Revisión y edición: *Beatriz Amat Valdés, Anamary Suárez Reyes, Jorge Luis Bucarano Portelles.*

Disponibilidad de datos

No hay datos asociados con el presente artículo.