



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

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

## **“Gammaglobulina Subcutánea en inmunodeficiencias Primarias: Experiencia del Instituto Nacional de Pediatría y Revisión de Bibliografía”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
**Bustamante Ogando Juan Carlos**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:  
**ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

Tutor:  
Dr. Víctor Manuel Hernández Bautista

México DF, Marzo de 2014





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Gammaglobulina Subcutánea en inmunodeficiencias Primarias:  
*Experiencia del Instituto Nacional de Pediatría  
y Revisión de Bibliografía.***

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR. JOSÉ HUERTA LÓPEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

**DR. VÍCTOR MANUEL HERNÁNDEZ BAUTISTA  
TUTOR DE TESIS**

# ÍNDICE

Introducción.....	4
• Antecedentes históricos del uso de Gammaglobulina .....	6
• Estudios Clínicos sobre uso de Gammaglobulina Subcutánea.....	9
• Dosis de Gammaglobulina Intravenosa vs Subcutánea .....	13
• Administración de Gammaglobulina Subcutánea.....	16
Método.....	17
Resultados .....	18
Análisis y Conclusiones.....	21
Referencias Bibliográficas.....	25

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias se describieron por primera vez hace 50 años; generalmente son enfermedades hereditarias, debidas a alteraciones monogénicas en distintos componentes del sistema inmunológico innato y adaptativo. Las inmunodeficiencias primarias pueden afectar al sistema inmunológico en su desarrollo, función, o ambos<sup>1</sup> y se clasifican de acuerdo con la afección particular del sistema inmunitario que presentan. Desde 1970 existe un Comité de Expertos en Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología, que está encargado de realizar y actualizar esta clasificación cada dos años, misma que se reconoce y utiliza en todo el mundo. Actualmente hay más de 140 defectos genéticos identificados, que dan lugar a más de 200 inmunodeficiencias primarias divididas en ocho grupos.<sup>2</sup> La incidencia de las inmunodeficiencias primarias varía según el lugar geográfico y las características demográficas de la población; hay mayor frecuencia en localidades pequeñas y genéticamente aisladas. Con excepción de la deficiencia selectiva de IgA, el resto de las inmunodeficiencias primarias son infrecuentes. En general, la prevalencia aproximada es de 1:10,000 nacidos vivos, aunque varía, de acuerdo con la población y el tipo de inmunodeficiencia primaria. A pesar de que se consideran afecciones raras, su prevalencia real no está bien establecida y se cree que existe un sub-diagnóstico importante.<sup>2</sup>

El grupo más frecuente es el de las inmunodeficiencias primarias con defectos

predominantes de anticuerpos, en donde el principal problema está en una producción nula, reducida o alterada de anticuerpos (inmunidad humoral). El coronel Odgen Bruton describió por primera vez, en 1952, un paciente con defecto en la producción de anticuerpos (agammaglobulinemia) y utilizó como tratamiento en ese caso, gammaglobulina exógena por vía subcutánea para prevenir infecciones. Estos pacientes requieren tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas exógenas durante toda o gran parte de su existencia para mantener una calidad de vida adecuada, libre de procesos infecciosos con sus respectivas complicaciones. Aproximadamente 30% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias requiere tratamiento con inmunoglobulinas.<sup>3</sup>

La gammaglobulina humana deriva del plasma de miles de donadores, de donde se obtiene IgG mediante el método de fraccionamiento de Cohn-Oncley con etanol frío modificado, que separa las proteínas plasmáticas en inmunoglobulinas, albúmina y factores de coagulación; posteriormente se aplican diferentes técnicas para la purificación de los anticuerpos y la inactivación de virus. Al final se obtienen concentrados con 97-98% de monómeros de IgG, con algunas trazas de IgM y diferentes concentraciones de IgA, según el producto. Todos los productos son sometidos a estrictas normas de seguridad para evitar transmisión de infecciones.<sup>4</sup> El tratamiento con gammaglobulina evoluciona constantemente para mejorar este tipo de productos biológicos, desde sus características de preparación, procesamiento, almacenaje y vía de administración, hasta la mejora de su perfil de seguridad y eficacia en el tratamiento de los pacientes. Hoy en día existen diversas

presentaciones y marcas de gammaglobulina humana; las dos vías de administración disponibles son la intravenosa y la subcutánea.<sup>5</sup>

La gammaglobulina es indispensable para el tratamiento de los pacientes con inmunodeficiencia primaria, pero también se utiliza en el tratamiento contra enfermedades autoinmunitarias y constantemente se encuentran nuevas aplicaciones. Con el tiempo se crearon vías de administración, presentaciones y distintos productos comerciales de gammaglobulina, pero algunas de éstas han quedado en desuso.

### **Antecedentes históricos del uso de gammaglobulina subcutánea**

El uso de sueros exógenos para proporcionar protección contra infecciones se inició hace más de un siglo. En 1890, Von Behring y Kitasato mostraron que la transferencia del suero de conejos inmunizados con toxina tetánica protegía contra los efectos de esta toxina; dicho suero, transferido a conejos sin infección previa los protegía contra la enfermedad. En 1901, Von Behring recibió el primer Premio Nobel en Fisiología por este descubrimiento. Ehrlich demostró que la protección se relacionaba cuantitativamente con la cantidad de antitoxina existente en el suero. En 1940, Cohn y colaboradores crearon y describieron su técnica para fraccionar proteínas y suero del plasma usando precipitación con alcohol frío, que producía una fracción del suero rica en inmunoglobulina G (IgG). Este método permitió utilizar inmunoglobulinas de manera pasiva para el tratamiento contra procesos infecciosos. Debido a que

inicialmente estos concentrados de IgG producían múltiples reacciones adversas graves, la vía de administración preferida era la intramuscular. Posteriormente, las técnicas de fraccionamiento y depuración se perfeccionaron para obtener productos cada vez más puros.

Durante mucho tiempo la vía intramuscular fue la preferida para administrar gammaglobulina. Sin embargo, esta vía causaba efectos adversos locales graves y limitaba la dosis, por lo que dejó de utilizarse. Posteriormente se crearon nuevas técnicas al agregar estabilizadores a las inmunoglobulinas, lo que permitió utilizar la vía intravenosa de manera segura. La primera presentación comercial de gammaglobulina disponible por esta vía apareció en 1979.<sup>4</sup> Por mucho tiempo, la gammaglobulina intravenosa (GGIV) ha sido el tratamiento de elección para pacientes con inmunodeficiencias primarias, con algunos trastornos inflamatorios o de inmunorregulación (autoinmunidad, principalmente); sin embargo, aún tiene efectos adversos sistémicos graves y en algunos casos esta vía no es la ideal. Lo anterior llevó a múltiples y constantes esfuerzos para mejorar la tolerabilidad y el perfil de seguridad de la gammaglobulina, lo que ha permitido explorar nuevas alternativas. Todo lo anterior llevó a varios grupos de científicos a interesarse de nuevo en la vía descrita inicialmente por Bruton: la gammaglobulina subcutánea (GGSC).

Los primeros intentos con esta vía de administración se realizaron en Europa. En 1979, Berger y colaboradores describieron la administración de GGSC mediante bomba de infusión. En un estudio demostraron su utilidad, tolerabilidad, eficiencia y reducción del riesgo de anafilaxia al compararla con



la vía intravenosa. En Escandinavia se empezó a generalizar la administración de gammaglobulina subcutánea; en 1992 se describió la administración manual con jeringa, en lugar de utilizar bombas de infusión; esta práctica se generalizó en países como Noruega y Suecia.<sup>6</sup> En 1997, Stiehm y su grupo describieron la administración de gammaglobulina IV al 10% por vía subcutánea en ocho pacientes: cuatro por dificultad para obtener accesos venosos, dos por antecedentes de anafilaxia con GGIV, uno por antecedente de meningitis aséptica y uno por pérdida rápida de concentraciones de IgG causada por linfangiectasia intestinal, de manera eficaz y segura, con concentraciones de IgG estables y resultados similares a los descritos por sus precursores europeos.<sup>7</sup> En algunos países de Europa como Suecia, la GGSC es la vía de administración preferida desde hace aproximadamente 15 años.

En 2006, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el primer producto comercial de gammaglobulina para administración por vía subcutánea. Desde entonces, esta vía tomó fuerza como opción terapéutica para muchos pacientes con inmunodeficiencias primarias y otras enfermedades como linfangiectasia intestinal, en Estados Unidos y otros países de América aunque la GGIV aún es la más utilizada en esta región. El papel para lograr la inmunomodulación en afecciones autoinmunitarias por vía subcutánea aún está en discusión. Hasta el momento existen cuatro productos para administración subcutánea aprobados por la FDA, disponibles en Estados Unidos. En México sólo existe hasta el momento, un producto disponible de GGSC al 16.5%.

Las ventajas de la GGSC incluyen: menor costo y tiempo de administración, posibilidad de administración por el propio paciente en su casa, no requiere acceso venoso, menor incidencia de efectos adversos sistémicos, concentraciones más estables de IgG en suero y mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Algunas condiciones en las que la GGSC no sería la vía ideal incluyen: trombocitopenia grave, enfermedades dermatológicas concomitantes y pacientes con mal apego al tratamiento. Si bien la administración de GGSC es una opción terapéutica que ofrece múltiples ventajas, en Latinoamérica el acceso o el uso de este producto aún no está generalizado. Hasta 2012, en Chile y Brasil no se contaba con este producto dentro del sistema de salud. En Argentina, actualmente hay alrededor de 35 pacientes que reciben gammaglobulina por vía subcutánea (Cuadro 1).<sup>8</sup>

### **Estudios clínicos sobre gammaglobulina subcutánea**

La gammaglobulina sustitutiva administrada por vía subcutánea, ha demostrado ser una opción segura y eficaz para el tratamiento de pacientes con inmunodeficiencias primarias o con pérdida secundaria de proteínas, como en el caso de linfangiectasias intestinales o síndrome nefrótico. Además, ofrece ventajas como: disminución de los costos y mejoría en la calidad de vida de los pacientes. A continuación mencionamos algunos de los estudios clínicos más relevantes que sustentan el uso de gamma-

g lobulina subcutánea.

Para demostrar la eficacia del tratamiento con gammaglobulina, tradicionalmente se utilizan las concentraciones séricas mínimas de IgG (valor de IgG sérica justo antes de administrar la siguiente dosis de gammaglobulina) de manera seriada, aunque la concentración óptima debe individualizarse en cada paciente a la cantidad mínima necesaria para mantenerlo libre de infecciones o sus complicaciones (concentración biológica de IgG). La GGSC ha demostrado mantener concentraciones adecuadas de IgG en la sangre si se administra de manera semanal o quincenal.<sup>6</sup>

Wasserman y colaboradores realizaron un estudio prospectivo: analizaron pacientes en tratamiento con GGIV en quienes se cambió a GGSC ocupando 137% de la dosis utilizada por vía IV. Demostraron que la GGSC mantiene concentraciones promedio estables y equiparables a GGIV de IgG sérica, que hay menor fluctuación en las concentraciones de IgG entre dosis del fármaco y que no se incrementó la incidencia de infecciones ni episodios adversos graves.<sup>8</sup>

En un metanálisis reciente de la correlación entre dosis y evolución clínica con gammaglobulina subcutánea, Orange y su grupo<sup>9</sup> analizaron los resultados de 13 estudios clínicos (12 prospectivos y uno retrospectivo) que utilizaron ocho productos diferentes de GGSC con un total de 482 pacientes, y encontraron que a mayores dosis de GGSC aumenta la concentración sérica de IgG (84.4 mg/ dL por cada incremento de 100 mg/kg/mes en la dosis de GGSC). Al igual que en el metanálisis de GGIV,<sup>10</sup> a mayor concentración de IgG sérica

disminuye el riesgo de infecciones bacterianas graves (neumonía, principalmente). La incidencia de efectos adversos sistémicos no se modifica con mayores dosis de GGSC, mientras que los efectos adversos locales son frecuentes pero disminuyen con el tiempo. La concentración de la GGSC utilizada no parece modificar los parámetros clínicos ni las concentraciones de IgG en los pacientes; sin embargo, este estudio no comparó los distintos productos utilizados. Con base en estos estudios, hoy en día la recomendación para pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos es mantener las concentraciones séricas de IgG entre 650 y 1,000 mg/ dL para disminuir el riesgo de infecciones graves, sea cual sea la vía de administración de la inmunoglobulina.

Berger y colaboradores calcularon la biodisponibilidad de cuatro productos de GGSC (Hizentra 20%, Vivaglobin 16%, Gamunex 10% y Gammagard 10%) y encontraron que todos los productos tienen biodisponibilidad muy similar; además, compararon las concentraciones de IgG sérica de pacientes en quienes se cambió de producto (con las mismas dosis) y encontraron que estas concentraciones no variaron. Tres conclusiones con implicación clínica importante se obtienen de este estudio: en general, la biodisponibilidad de IgG es menor por vía subcutánea comparada con intravenosa, los distintos productos comerciales de GGSC tienen biodisponibilidades muy similares y no se requiere ajustar las dosis cuando se cambia de un producto a otro por vía subcutánea. La biodisponibilidad de la IgG parece relacionarse directamente con la vía de administración (IV o SC) y no con las propiedades específicas de

cada producto.<sup>11</sup>

En una revisión sistemática, Abolhassani y su grupo analizaron la bibliografía acerca de las concentraciones de IgG sérica, farmacocinética, efectos adversos, eficacia, calidad de vida, satisfacción del paciente y costos del tratamiento con GGSC administrada en el hogar, comparada con GGIV administrada en el hospital. El meta-análisis mostró que el tratamiento sustitutivo con GGSC logra concentraciones de IgG sérica comparables con las de la GGIV. Se analizaron nueve artículos, en los que se encontró que no hay mayor incidencia de infecciones graves en los pacientes que reciben GGSC, comparados con los que reciben GGIV. El meta-análisis mostró una mejoría notable en la calidad de vida y la percepción de bienestar de los pacientes al cambiar de GGIV intrahospitalaria a GGSC autoadministrada en el hogar<sup>12</sup>. La GGSC causa mayor número de eventos adversos locales que suelen ser leves y de alivio espontáneo; mientras que la GGIV tiene mayor riesgo de eventos adversos graves sistémicos.<sup>12</sup>

Martin y colaboradores realizaron un estudio económico durante un periodo de tres años,<sup>13</sup> en el que compararon la GGIV vs GGSC con jeringa en el sistema de salud canadiense y analizaron los costos directos de las dos opciones de tratamiento en adultos con inmunodeficiencias primarias. Encontraron una reducción en los costos al utilizar GGSC autoadministrada en el hogar, comparada con GGIV: 1,978 vs 7,714 (dólares canadienses) por paciente; es decir una reducción de 74% en un periodo de tres años. Sus resultados son similares a los de Liu y su grupo en el Reino Unido, con

reducción de 88% en los costos anuales al comparar GGSC administrada en el hogar del paciente con GGIV administrada en el hospital. El estudio canadiense incluyó además el análisis de la repercusión en el presupuesto del sistema de salud. Se encontró que al cambiar de GGIV a GGSC a 50% de 456 adultos con inmunodeficiencias primarias en su hospital se obtuvo una reducción de 1.3 millones de dólares canadienses en tres años. Un análisis similar de Ho y colaboradores que abarcó toda la población canadiense, estimó que al cambiar 75% de los 5,460 pacientes de GGIV a GGSC se ahorrarían seis millones de dólares al año. En Alemania, un estudio similar mostró un ahorro de 28 millones de euros anuales al cambiar 60% de 2,940 pacientes a GGSC.<sup>14-17</sup>

### **Dosis de GGIV vs GGSC**

Existen diferencias farmacocinéticas importantes entre la GGIV y la GGSC que se deben tener en cuenta al tomar la decisión de tratamiento para los pacientes con inmunodeficiencias primarias. La GGIV produce un pico de concentración de IgG durante los primeros 15 minutos de infusión, posteriormente se distribuye en el espacio extravascular y se produce una disminución súbita en las 48 horas siguientes, con disminución progresiva lineal después de este tiempo; su vida media es entre 21 y 28 días. En cambio, la GGSC produce una absorción más lenta de IgG hacia la sangre, no se produce el pico en la concentración de IgG, la concentración máxima

de IgG sérica se produce entre dos y cuatro días post-infusión, su vida media es más corta (una a dos semanas) y las concentraciones promedio de IgG fluctúan menos con esta vía al administrarla semanalmente. Respecto a la dosis utilizada al cambiar de GGIV a GGSC en un paciente, existe controversia y dos maneras de realizar este cambio: los europeos recomiendan administrar la misma dosis de GGIV dividida en cuatro dosis semanales de GGSC (conversión 1:1) y demostraron que la GGSC semanal mantiene concentraciones mínimas de IgG mayores que la GGIV a la misma dosis, así como concentraciones de IgG promedio 11% mayores, con buenos resultados clínicos. Sin embargo, si se parte de estudios farmacocinéticos la FDA exige que las dosis se ajusten tomando en cuenta el área bajo la curva (AUC) de concentraciones de IgG (concentraciones acumuladas de IgG entre el pico máximo y el nivel mínimo); para lograr la equivalencia en este parámetro se requiere entre 137 y 157% de la dosis de GGIV al cambiar a GGSC. Por este motivo, los fabricantes en Estados Unidos recomiendan multiplicar la dosis actual de GGIV por 1.37 (GGSC al 10% y 16%) y por 1.57 (GGSC al 20%) y dividir la dosis total en dosis semanales o quincenales. No existe un acuerdo general entre la dosis que debe administrarse y ambas conductas parecen tener buenos resultados.<sup>4</sup> En el meta-análisis realizado por Orange y su grupo comentado previamente, se incluyen dos estudios clínicos con GGSC al 20%, en los que pacientes estadounidenses y europeos recibieron dosis diferentes del producto y se encontraron concentraciones séricas de IgG promedio mayores en el grupo estadounidense; no hubo

diferencia en la incidencia de infecciones bacterianas graves, aunque se encontró una disminución (sin poder estadístico sólido) en los días de hospitalización/paciente/año, días perdidos de trabajo/escuela e infecciones leves en los pacientes estadounidenses, a expensas de las concentraciones séricas de IgG y dosis de GGSC mayores. Por el momento, la mejor recomendación parece ser individualizar el caso de cada paciente para decidir la mejor opción y así mantenerlo libre de infecciones.

**Cuadro 1.** Productos disponibles actualmente en México para el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina humana (IV y SC)

<i>Nombre comercial</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Vía de administración</i>	<i>Concentración</i>	<i>Presentación</i>	<i>Osmolaridad</i>	<i>Contenido de IgA</i>	<i>Estabilizador</i>	<i>Presentación comercial</i>
Sandoglobulina	CSL Behring	IV	3%	Liofilizado	192 mOsm/kg	Máximo 40 mg/gramo	Sacarosa	Frascos con liofilizado de 1,3,6 y 12 gramos.
Flebogamma	Grifols	IV	5%	Solución	240 a 370 mOsm/kg	Menos de 0.05 mg/mL	D-sorbitol (50 mg/mL)	Frascos de 0.5, 2.5, 5 y 10 gramos.
Gamunex	Talecris Bio-therapeutics	IV	10%	Solución	258 mOsm/kg	Promedio 0.046 mg/mL	Caprilato, glicina	Frascos de 1, 2.5, 5, 10 y 20 gramos.
Octagam	Octapharma	IV	5%	Solución	310-380 mOsm/kg	2 mg/gramo	Maltosa	Frascos de 1, 2.5, 5, 6 y 10 gramos.
Octagam	Octapharma	IV	10%	Solución	Mayor a 240 mOsm/kg	Menos de 0.4 mg/mL	Maltosa	Frascos de 2, 5, 10 y 20 gramos.
Kiovig	Baxter	IV	10%	Solución	240-300 mOsm/kg	Promedio 0.037 mg/mL	Glicina	Frascos de 1, 2.5, 5, 10 y 20 gramos.
Subglobin	Octapharma	SC	16.50%	Solución			Glicina	Frascos de 1,650 mg (10 ml) y 3,300 mg (20 ml).

## **Administración de GGSC**



En pacientes que ya recibían GGIV se recomienda administrar la primera dosis de GGSC entre 7 y 10 días después de la última dosis de GGIV. En pacientes que recibirán por primera vez el tratamiento sustitutivo con GGSC se recomiendan dos conductas: la primera consiste en administrar una dosis de GGIV (1 g/kg) única, seguida de infusión semanal de GGSC (100 mg/kg/dosis). La segunda opción consiste en administrar GGSC (100 mg/kg/dosis) diario durante cinco días, y después en dosis semanales. Siempre deben vigilarse las concentraciones séricas de IgG y la evolución clínica de cada paciente.

La GGSC puede administrarse en diferentes regiones del cuerpo (el abdomen, los muslos, los brazos o la espalda). Puede administrarse mediante bomba de infusión o manualmente (menos costosa); se recomienda no exceder de 20 a 30 mL de GGSC por sitio de infusión y no exceder una velocidad de infusión de 30 mL/hr/sitio de aplicación; pueden utilizarse diferentes sitios de infusión simultáneamente. Si es necesario, la administración de anestésicos tópicos puede ayudar a disminuir el dolor asociado con la punción subcutánea.

En México, el Instituto Nacional de Pediatría es precursor en la administración de GGSC desde hace dos años. A continuación comunicamos nuestra experiencia con esta modalidad terapéutica.

## **MÉTODO**

Se obtuvieron los registros de los pacientes que recibieron GGSC en la base de datos del servicio. Posteriormente se revisaron los expedientes de 21 pacientes con inmunodeficiencia primaria atendidos en el Instituto que recibieron tratamiento sustitutivo con gammaglobulina subcutánea en el periodo de marzo de 2011 a julio de 2013. Se registraron los siguientes datos: peso, edad, género, lugar de origen, diagnóstico, fecha de inicio de GGIV, fecha de inicio de GGSC, dosis ponderal de gammaglobulina, número de infecciones, eventos adversos con GGIV y con GGSC para cada uno de los pacientes. Se comunica un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional acerca del uso de GGSC en el Instituto Nacional de Pediatría.

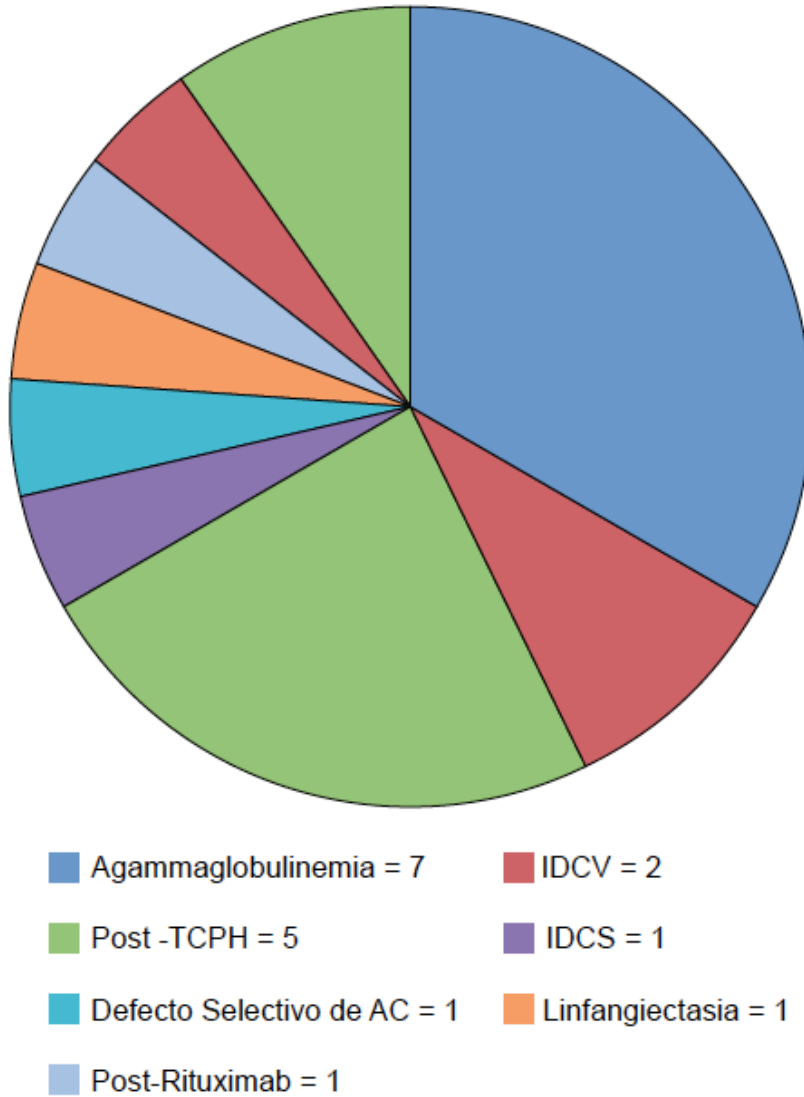
### **Indicaciones y experiencia en el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina humana por vía subcutánea en pacientes con inmunodeficiencias primarias del INP**

El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con un área de Inmunoterapia de Corta Estancia (ICE), en la que se administran medicamentos (gammaglobulina, inmuno-supresores, anticuerpos monoclonales) a los pacientes ambulatorios con afecciones del sistema inmunológico. En 2010 se realizaron 539 procedimientos y de mayo a diciembre se administraron 134 dosis de GGIV en la unidad; para 2011, el número de procedimientos se incrementó a 878 y se administraron 544 dosis de GGIV en el año.

## **RESULTADOS**

Desde marzo de 2011 hasta julio de 2013 se administró GGSC a 21 pacientes (16 hombres y 5 mujeres) con inmunodeficiencia primaria: siete con agammaglobulinemia ligada a X, uno con inmunodeficiencia combinada grave, dos con inmunodeficiencia común variable, dos con ataxia-telangiectasia, uno con síndrome de Down y deficiencias de subclases de IgG; cinco pos-trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (dos con enfermedad granulomatosa crónica, uno con síndrome de Wiskott-Aldrich, uno con síndrome de Griscelli y uno con inmunodeficiencia combinada grave); un paciente con síndrome IPEX y dos pacientes con inmunodeficiencia de anticuerpos secundaria (uno con linfangiectasia y uno con hipogammaglobulinemia secundaria a rituximab). De estos pacientes, nueve eran originarios del Distrito Federal, siete del Estado de México y cinco de otros estados de la República. La administración se realizó quincenalmente en todos los pacientes; se utilizó el método manual con jeringa y se usó Subglobin al 16.5% (Octapharma) en todos los casos. Todos los pacientes recibieron GGIV previo a la GGSC; 19 de ellos recibieron GGIV por más de seis meses y dos pacientes llevaban menos de seis meses con GGIV. En la mayoría de los pacientes se realizó conversión de la dosis de GGIV a GGSC (1:1) con aplicación de las primeras cuatro dosis semanalmente y posteriormente, dosis quincenales. En este grupo de pacientes, durante el

periodo en que recibieron GGIV, tres pacientes tuvieron un cuadro de neumonía, un paciente tuvo dos cuadros de neumonía y otro, un episodio de choque séptico secundario a urosepsis. En todos los casos fue necesario incrementar la dosis mensual de gammaglobulina; desde el inicio de GGSC, en los expedientes no se reportaron infecciones bacterianas graves en estos pacientes. De los 21 casos, durante la administración de GGIV se reportaron los siguientes efectos adversos sistémicos: un paciente con reacción anafiláctica, un paciente con hipotensión arterial, dos pacientes con hipertensión arterial sistémica sintomática. No se reportaron efectos adversos sistémicos con la administración de GGSC en la unidad. Se reportó un episodio de urticaria local en el sitio de administración de GGSC; no se registró rutinariamente en los expedientes si los pacientes con GGSC tuvieron o no dolor durante la infusión de GGSC. Las indicaciones para decidir el cambio de GGIV a GGSC fue: cuatro pacientes por efectos adversos sistémicos graves y los otros 17 debido a dificultad para lograr accesos venosos. Las dosis de mantenimiento de GGSC utilizadas fueron: 400 mg/kg/mes (15 pacientes), 600 mg/kg/mes (cinco pacientes) y 800 mg/kg/mes (un paciente). El tiempo promedio de aplicación de GGSC por paciente fue 60 a 90 minutos, mientras que para GGIV fue de 3 a 4 horas. No se ha utilizado GGSC intradomiciliaria en pacientes del INP (Figura 1).



**Figura 1.** Indicaciones para la administración de GGSC en pacientes del INP (n=21).

IDCV: inmunodeficiencia común variable; Post-TCPH: postrasplante de células progenitoras hematopoyéticas; IDCS: inmunodeficiencia combinada grave; AC: anticuerpos.

## ANÁLISIS Y CONCLUSIONES

El tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina es vital para los pacientes con inmunodeficiencias primarias con defectos de anticuerpos, ya que es la única manera en que se mantengan libres de infecciones graves que, eventualmente, los llevan a complicaciones graves e incluso a la muerte. Desde el inicio de esta terapéutica se lograron muchos avances científicos y tecnológicos que permitieron crear productos de mejor calidad y, a su vez, avances socioeconómicos que lograron un mejor y mayor acceso a este recurso para la mayoría de estos pacientes en países desarrollados. Las vías de administración de la gammaglobulina cambiaron, por lo que actualmente contamos con la GGIV y la GGSC como opciones terapéuticas. Respecto al tratamiento sustitutivo en pacientes con inmunodeficiencias primarias, ambas demostraron eficacia en la prevención de infecciones graves, complicaciones pulmonares, hospitalizaciones y mortalidad en estos pacientes. Recientemente se demostró que la GGSC ofrece ciertas ventajas sobre la GGIV<sup>15</sup>.

El Instituto Nacional de Pediatría es el centro de referencia nacional, una institución líder en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con inmunodeficiencias primarias; es precursor en la implementación del servicio de inmunoterapia ambulatoria desde 2010 y, por tanto en el uso de gammaglobulina en el país. En este trabajo comunicamos la experiencia de dos años con el uso de la GGSC dentro del INP, una de las pocas instituciones que utiliza este producto en el país. Hasta el momento se administró a 21 pacientes, la mayoría varones, con diferentes diagnósticos, pero el más

frecuente fue la agammaglobulinemia ligada a X, lo que coincide con los reportes de la bibliografía. Hasta donde conocemos, es el primer reporte nacional de la administración de GGSC en una Institución.

Entre los datos que encontramos es importante recalcar la ausencia de efectos adversos sistémicos con GGSC y el hecho de que es un recurso terapéutico muy importante para pacientes con acceso venoso difícil, condicionado ya sea por la edad, por administración crónica de medicamentos o por múltiples punciones previas para la administración de GGIV o por hospitalizaciones. Si bien se reportaron infecciones graves con GGIV y no con GGSC, estos datos se deben tomar con cautela ya que el estudio es meramente descriptivo y no compara con el total de pacientes que reciben GGIV. También hay que considerar que la mayoría de los pacientes recibieron GGIV por periodos más prolongados que los que recibieron GGSC y valdrá la pena realizar este análisis más adelante; aunque existe suficiente evidencia en la bibliografía para sustentar la administración de GGSC como alternativa segura y eficaz en pacientes con inmunodeficiencias primarias.

Respecto a la dosis durante el cambio de GGIV a GGSC, no existe un consenso general en todo el mundo. Si bien en el meta-análisis más reciente al respecto parece haber evidencia de que utilizar el área bajo la curva para ajustar la dosis tiene algunas ventajas clínicas, la escuela europea demostró buena experiencia desde hace mayor tiempo con la dosis ponderal equivalente. Consideramos que se pueden utilizar ambos métodos (el de Estados Unidos y el de Europa), pero lo más importante será conocer las

diferencias e implicaciones de cada una de las opciones y, sobre todo, vigilar de manera individual a cada uno de nuestros pacientes, clínicamente y con concentraciones de IgG sérica.

Con el área de inmunoterapia ambulatoria se evita la necesidad de hospitalizar pacientes para administrar gammaglobulina, con lo que se disminuyen los costos y la carga asistencial para el personal de hospitalización, además de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes con enfermedad inmunológica. La GGSC mejora la calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias cuando es administrada en el hogar, ya sea por el propio paciente o por sus familiares;<sup>15,18</sup> el próximo paso debe ser implementar un programa de administración intradomiciliaria en nuestro país. Sin embargo, siempre se debe tener en cuenta el contexto social, cultural y económico que nos rodea para adaptar estos programas a nuestra realidad. Entre los principales problemas a los que nos enfrentamos para lograr este tipo de programas se encuentran la falta de cobertura por los sistemas de salud para el tratamiento de estas enfermedades, no existe un marco legal idóneo para establecer programas intradomiciliarios de tratamiento, todavía hay una parte importante de la población, las autoridades y de la propia comunidad médica en el país que no están familiarizadas con las inmunodeficiencias primarias y su importancia. En nuestra nación además, habrá que tomar en cuenta el nivel sociocultural de la población atendida para seleccionar adecuadamente a los pacientes que puedan tener un correcto apego al tratamiento.

En conclusión, existen diferentes productos y presentaciones disponibles de



GGIV y GGSC para el tratamiento de pacientes con inmunodeficiencias primarias. La GGSC ha demostrado ser un tratamiento eficaz costo-efectivo que mejora la calidad de vida de los pacientes. Con el tiempo, esta vía de administración será cada vez más utilizada; sin embargo, no se puede generalizar a todos los pacientes, por lo que es un recurso que aún no está disponible en todas partes. Lo más importante es conocer todas las opciones de tratamiento a nuestro alcance y sus implicaciones, con el fin de tomar la mejor decisión de tratamiento individualizado para cada paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McKuster C, Warrington R. Primary Immunodeficiency. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2011; 7 (Suppl 1): S11-19.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. Front Immunol. 2011;2:54.
3. Melamed Isaac, Testori Alessandro, Spirer Zvi. Characteristics and Their Role in Primary Immunodeficiency Disease. International Reviews of Immunology 2012; 31: 451-61.
4. [Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. Biologics: targets and Therapy 2012; 6: 277-87.](#)
5. Eibl M. History of Immunoglobulin Replacement. Immunol Allergy Clin N Am 2008; 28: 737-64.
6. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs infusion pump in pediatrics. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24: 49-53.
7. Stiehm ER, Casillas AM, Finkelstein J, et al. Slow subcutaneous human intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody immunodeficiency: Use of an old method with a new product. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 848-9.

8. [Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. 2013 Allergol Immunopathol; 467: 1-16.](#)
9. [Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. Clinical and Experimental Immunology 2012; 169: 172-81.](#)
10. [Orange JS, Grossman W, Navickis R, Wilkes M. Impacto of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clinical Immunology 2010; 137: 21-30.](#)
11. [Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman J. Bioavailability of IgG Administered by the Subcutaneous Route. J Clin Immunol 2013; 33: 984-90.](#)
12. Wasserman RI, Irani AM, Tracy J, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. Clin and Exper Immunol 2010; 161: 518-26.
13. [Martin A, Lavoie L, Goetghebeur M, Schellenberg R. Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. Transfusion Medicine 2013; 23: 55-60.](#)
14. [Abolhassani H, Salehi M. Home-Based Subcutaneous Immunoglobulin Versus Hospital-Based Intravenous Immunoglobulin in Treatment of Primary Antibody Deficiencies: Systematic Review and Meta Analysis. J Clin Immunol 2012; 32: 1180-92.](#)

15. Shapiro R. Why I use Subcutaneous Immunoglobulin? J Clin Immunol 2013; Suppl 2: S95-S98.

16. Simoens S. Pharmacoeconomics of immunoglobulins in primary immunodeficiency. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res 2009; 9 (4): 375-86.

17. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. The Lancet 1995; 345: 365-69.

18. Haddad E, Barnes D, Kafal A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulins for patients with primary immunodeficiency diseases. Transfusion and Apheresis Science 2012; 46: 315-21.













