



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA DE CENTRO  
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Título:

**“Cohorte de pacientes adultos con inmunodeficiencia humoral en  
tratamiento con Inmunoglobulina humana subcutánea: Calidad de vida”**

Presenta la tesis para obtener el diploma de especialista en

Alergia e Inmunología Clínica:

Fanny Rubí Vargas Zamarripa

Dra. Patricia María O´Farril Romanillos Dra. Nora Hilda Segura Méndez

Dra. Patricia María O´Farril Romanillos Dra. Nora Hilda Segura Méndez

Asesoras teóricas

Asesoras metodológicas

Ciudad de México, 6 de diciembre de 2020



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

**Tema: Cohorte de pacientes adultos con inmunodeficiencia humoral en tratamiento con Inmunoglobulina humana subcutánea: Calidad de vida**

**Presenta: Fanny Rubí Vargas Zamarripa**

Médico Residente del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica  
Hospital de Especialidades:"Dr. Bernardo Sepúlveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono trabajo 56 27 69 00 Ext 20894  
Tel celular 22 2548 28 42  
Correo: fannyrubi@hotmail.com

**Asesores:**

**Dra. Nora Hilda Segura Méndez**

Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica  
Hospital de Especialidades:"Dr. Bernardo Sepúlveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono trabajo 56 27 69 00 Ext 20894  
Tel celular 55 34555655  
Correo: norasegura@yahoo.com

**Dra. Patricia María O'Farrill Romanillos**

Médico Adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica  
Hospital de Especialidades:"Dr. Bernardo Sepúlveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono trabajo 56 27 69 00 Ext 20894  
Tel celular 55 43457998  
Correo: patyfritzenwalden@hotmail.com

**"Cohorte de pacientes adultos con inmunodeficiencia humoral en tratamiento con Inmunoglobulina humana subcutánea: Calidad de vida"**



---

DOCTORA  
**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



---

DOCTORA  
**DRA. NORA HILDA SEGURA MÉNDEZ**  
JEFE DE SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



EFATURA ALERGI  
E INMUNOLOGIA



---

DOCTORA  
**PATRICIA MARÍA O'FARRILL ROMANILLOS**  
ASESOR CLÍNICO  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601,  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 27 de febrero de 2020

Dr. Patricia Maria O Farrill Romanillos

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Cohorte de pacientes adultos con inmunodeficiencia humoral en tratamiento con Inmunoglobulina humana subcutánea: Calidad de vida** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-011

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Ffedy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

17/2/2020

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité de Ética en Investigación **36018**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 17 de febrero de 2020

**Dr. Patricia Maria O Farrill Romanillos**

**PRESENTE**


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Cohorte de pacientes adultos con inmunodeficiencia humoral en tratamiento con Inmunoglobulina humana subcutánea: Calidad de vida** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
Dra. Sue Cynthia Gómez Cortés  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

[Imprimir](#)

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **ÍNDICE:**

<b>Resumen</b>	<b>7</b>
<b>Introducción</b>	<b>9</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>10</b>
<b>Justificación</b>	<b>24</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>24</b>
<b>Objetivos</b>	<b>24</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>24</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>25</b>
<b>Variables</b>	<b>25</b>
<b>Selección de muestra</b>	<b>26</b>
<b>Criterios de selección</b>	<b>27</b>
<b>Instrumento</b>	<b>28</b>
<b>Aspectos éticos</b>	<b>28</b>
<b>Riesgo-beneficio</b>	<b>29</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>29</b>
<b>Recursos para el estudio</b>	<b>30</b>
<b>Resultados</b>	<b>30</b>
<b>Discusión</b>	<b>32</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>34</b>
<b>Tablas</b>	<b>36</b>
<b>Gráficas</b>	<b>44</b>
<b>Figuras</b>	<b>46</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>47</b>
<b>Anexos</b>	<b>52</b>

## **Resumen:**

**Tema:** Cohorte de pacientes adultos con inmunodeficiencia humoral en tratamiento con Inmunoglobulina humana subcutánea: Calidad de vida.

**Introducción:** La IGSC además de ser igualmente efectiva que la IgIV para prevenir infecciones, tiene notable ventaja sobre la IGIV por su mayor flexibilidad y menor frecuencia de efectos adversos, resultando ser efectiva en niños, ancianos, aquellos pacientes con anticoagulación y antiagregación plaquetaria, mujeres embarazadas y pacientes obesos, con disminución del ausentismo escolar y/o laboral.

El uso de inmunoglobulina humana subcutánea para el tratamiento de estos pacientes se traduce en ahorros importantes al sistema de salud, además de los evidentes beneficios al paciente. Desde su introducción clínica hasta la fecha la inmunoglobulina humana ha modificado la historia natural de las inmunodeficiencias primarias, permitiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

En México, no existen estudios que marquen las ventajas del uso de la inmunoglobulina subcutánea en pacientes con inmunodeficiencias primarias sobre la calidad de vida y efectos secundarios en comparación con la inmunoglobulina intravenosa.

**Objetivo general:** Evaluar la calidad de vida relacionada a la salud al inicio, al mes y a los 6 meses de tratamiento con IgSC en pacientes con inmunodeficiencias primarias humorales.

**Material y Métodos:** Estudio de cohorte prospectiva, observacional de 6 meses de duración, de pacientes adultos con Inmunodeficiencia Común Variable y Agammaglobulinemia ligada al X, en tratamiento con inmunoglobulina subcutánea, pertenecientes a la clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Medimos la concentración sérica mensual de IgG antes de cada administración de Inmunoglobulina Humana Subcutánea por paciente al inicio, al mes y a los 6 meses de tratamiento. En cada paciente se midió la frecuencia absoluta de infecciones y de hospitalizaciones secundarias a infecciones en 6 meses. Evaluamos una escala visual análoga de dolor pre y post administración de la Inmunoglobulina Humana Subcutánea y se aplicó la versión validada en español del Cuestionario SF-36 a todos los pacientes. Se efectuaron tres mediciones: una basal, una al mes y a los 6 meses de tratamiento con inmunoglobulina subcutánea.

**Cálculo tamaño de muestra:** Se obtuvo una muestra por conveniencia de 20 pacientes con inmunodeficiencia primaria humoral (15 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) y 5 pacientes con Agammaglobulinemia Ligada a X (ALX) de acuerdo a los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID 2019), pertenecientes a la clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda de Centro Médico Nacional Siglo XXI, a los que se les inició tratamiento con inmunoglobulina subcutánea.

**Resultados:** 20 pacientes con inmunodeficiencia primaria humoral que fueron tratados con inmunoglobulina subcutánea en la clínica de Inmunodeficiencias primarias del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda de Centro Médico Nacional Siglo XXI; mediana de edad de 29 años, rango de 20-73 años y mediana de peso de 63.5 kilogramos (rango de 35.3 a 79.5 kg). La mayoría de los pacientes eran hombres (55%), el 95% con comorbilidades. El nivel medio de inmunoglobulina G en suero no varió durante el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea. La mediana de concentración



de IgG sérica al inicio del tratamiento fue de 1007.84 mg/dL (rango de 546.59 a 23.42 mg/dL) y la concentración media a los 6 meses fue de 1039 mg/dL (desviación estándar de +/- 254.97). Durante el tratamiento con IgSC la mediana de infecciones en 6 meses fue de 1 infección por año y solamente un paciente requirió hospitalización. Los pacientes evaluaron una escala visual análoga de dolor al inicio, al mes y a los 6 meses de tratamiento con inmunoglobulina subcutánea, en el grupo de pacientes con IDCV y XLA el dolor no varió de manera significativa al final del tratamiento, con una mejor tolerancia en el grupo de IDCV. En relación con los resultados obtenidos de calidad de vida, los pacientes informaron algunas mejoras en algunas medidas, con mayor frecuencia en el impacto del tratamiento con SCIG medido por las mejoras en las subescalas de salud general y vitalidad del cuestionario SF-36 en pacientes con Inmunodeficiencia común variable y solo mejora en la subescala de transición de salud del cuestionario SF-36 en pacientes con Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

## **Conclusiones**

Consideramos que la terapia con inmunoglobulina subcutánea es bien tolerada por los pacientes con inmunodeficiencias primarias, confiriendo además varios beneficios importantes para los pacientes incluyendo misma eficacia que la inmunoglobulina intravenosa, ya que logra el mantenimiento de los niveles de IgG en suero, reduce la tasa de infecciones, tiene menos efectos adversos sistémicos y beneficios importantes para la calidad de vida del paciente.

**Experiencia del grupo:** Actualmente en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica se llevan a cabo varios protocolos de investigación sobre inmunodeficiencias primarias humorales, en la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias a nuestro cargo; Se trata de una línea de investigación de la cual han salido varios protocolos.

## **Introducción:**

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) también llamadas Errores Innatos de la Inmunidad se refieren a un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una función deficiente o ausente en uno o más componentes del sistema inmunitario que predispone a los individuos afectados a una mayor frecuencia y gravedad de infecciones, autoinmunidad, inflamación y malignidad aberrantes. <sup>(1,4)</sup>

La prevalencia de las inmunodeficiencias primarias se estima en aproximadamente 1 de cada 2000 nacimientos vivos, y se han identificado más de 300 trastornos distintos y se considera que 1 de cada 500 personas en el mundo tiene una forma de inmunodeficiencia primaria y 1 de cada 8000 tiene una forma grave. Cada año, se identifican nuevos trastornos y se reconocen variantes más leves de inmunodeficiencias primarias conocidas en pacientes que sobreviven hasta la adolescencia y la edad adulta. <sup>(1,4)</sup>

En Latinoamérica se lleva un registro de inmunodeficiencias primarias que comenzó en 1993 como el Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID), y evolucionó a una sociedad en 2009. El programa de Registro LASID comenzó en 2009 y actualmente incluye a 154 centros de 18 países de América Latina. Este informe presenta datos estadísticos referidos hasta el mes de septiembre de 2019, con un total de 7850 casos registrados. México tiene registrados hasta el momento un total de 1745 pacientes de 43 centros diferentes. <sup>(4)</sup>

Las inmunodeficiencias primarias humorales representan el 50-60% de las inmunodeficiencias primarias. En el registro LASID de los 7850 casos registrados, de 154 centros diferentes, hay 902 casos registrados de Inmunodeficiencia común variable sin defecto genético especificado y 417 casos registrados de agammaglobulinemia ligada a X (XLA). De este registro, 1373 pacientes se encuentran en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, de los cuales 368 corresponden a inmunodeficiencia común variable, 193 a deficiencia de BTK/ agammaglobulinemia ligada a X, 101 a otras hipogammaglobulinemias, 84 a Ataxia-telangiectasia, 83 a deficiencia específica de anticuerpos con niveles normales de inmunoglobulinas y células B normales, 78 a agammaglobulinemia con defecto genético desconocido y el resto por otras inmunodeficiencias primarias. En México hasta septiembre de 2019, 401 pacientes se encuentran en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. <sup>(4)</sup>

## **Marco teórico:**

El comité de expertos de Inmunodeficiencias primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) propuso una clasificación desde 1999, que facilita la investigación clínica y los estudios comparativos en todo el mundo; se actualiza cada dos años para incluir nuevos trastornos o genes causantes de enfermedades. Esta clasificación está organizada en tablas, cada una de las cuales agrupa las inmunodeficiencias primarias que comparten una patogénesis determinada. La clasificación más reciente de la IUIS, de 2020, ha clasificado estos trastornos en diez categorías: <sup>(5)</sup>

1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral
2. Inmunodeficiencias combinadas con rasgos asociados o sindrómicos
3. Deficiencias predominantemente de anticuerpos
4. Enfermedades por desregulación inmune
5. Defectos en el número/función de las células fagocíticas
6. Defectos en la inmunidad innata e intrínseca
7. Enfermedades autoinflamatorias
8. Deficiencias del complemento
9. Defectos por falla en médula ósea
10. Fenocopias de inmunodeficiencias<sup>(5)</sup>

Dentro de este esquema de clasificación, las inmunodeficiencias humorales primarias se encuentran englobadas en la categoría "deficiencias predominantemente de anticuerpos". Se caracterizan por anomalías intrínsecas de las células B que clásicamente dan como resultado una disminución en el número de células B, una producción deteriorada de anticuerpos o ambas. Debido a que los defectos se limitan en gran medida a las células B, las inmunodeficiencias humorales primarias se distinguen por separado de otras inmunodeficiencias primarias en las que la actividad anormal de las células B desempeña solo un papel parcial en la manifestación de la enfermedad. <sup>(5)</sup>

Debe sospecharse la presencia de una inmunodeficiencia humoral primaria subyacente en un paciente con sitios típicos de infecciones y tipos de organismos infecciosos aislados. Los anticuerpos juegan un papel esencial en la protección del tracto sinopulmonar y las superficies mucosas. Por lo tanto, las personas afectadas comúnmente desarrollan otitis media recurrente, sinusitis y neumonía. Las neumonías recurrentes pueden conducir a bronquiectasias, que sirven como un factor negativo para la morbilidad y mortalidad a largo plazo. Los patógenos clásicos consisten en bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Se han observado diarreas crónicas asociadas con infecciones por *Giardia lamblia*, *Salmonella entérica*, *Campylobacter jejuni* y *rotavirus*. Es de destacar que las infecciones no se limitan a las superficies mucosas. Las infecciones invasivas, como bacteriemia, meningitis, osteomielitis y artritis infecciosa subaguda, pueden ocurrir debido a la deficiencia de anticuerpos y se han atribuido a especies de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Mycoplasma*, además de las bacterias encapsuladas características. Por último, debido a la transferencia materna de inmunoglobulina G (IgG) al feto en el útero, una presentación clásica para la inmunodeficiencia humoral primaria consiste en un bebé cuya susceptibilidad a las infecciones surge a los cuatro o nueve meses de edad, cuando los niveles protectores de los anticuerpos maternos se han perdido. <sup>(1)</sup>

Las inmunodeficiencias humorales primarias han sido clasificadas en cinco grupos por la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS): <sup>(5)</sup>

- *Agammaglobulinemia con células B ausentes* (reducción severa en todos los isotipos de inmunoglobulina sérica con células B profundamente disminuidas o ausentes).
- *Inmunodeficiencia común variable* (reducción severa en al menos 2 isotipos de inmunoglobulina sérica con un número normal o bajo de células B).
- *Defectos de recombinación de cambio de clase* (reducción severa de IgG e IgA en suero con IgM normal / elevada y cantidades normales de células B, hallazgos variables de inmunoglobulina).
- *Deficiencia de anticuerpos con números elevados de células B* (números altos de células B debido a la activación constitutiva de NFκB).
- *Otras inmunodeficiencias humorales primarias* que se distinguen por anomalías en los niveles de inmunoglobulina o producción de anticuerpos específicos (*Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, deficiencia selectiva de IgA, deficiencia selectiva de subclases de IgG, deficiencia de subclase de IgG con deficiencia de IgA, deficiencia específica de anticuerpos con niveles normales de inmunoglobulina y células B, deficiencia de inmunoglobulina debido a mutaciones y deleciones en la región constante de la cadena pesada mu, deficiencia de la cadena kappa, deficiencia selectiva de IgM y defecto de ganancia de función en CARD11*). <sup>(5)</sup>

Las inmunodeficiencias sintomáticas más comunes en la edad adulta en este grupo son la *Inmunodeficiencia Común Variable* y *Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X*, que describiremos con detalle. <sup>(1,5)</sup>

#### *Inmunodeficiencia común variable*

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es un grupo heterogéneo de trastornos, pero, por definición, todos los pacientes tienen hipogammaglobulinemia (niveles bajos de dos de los tres isotipos principales) con evidencia de respuestas de anticuerpos no protectores contra los patógenos. Este defecto inmune a menudo ocurre sin una causa genética identificada, aunque se han encontrado mutaciones en cohortes de pacientes con IDCV. La IDCV afecta aproximadamente a 1 / 20,000 a 1 / 50,000 individuos, y se diagnostica con mayor frecuencia entre las edades de 20 y 40. Las manifestaciones clínicas de IDCV incluyen infecciones (particularmente respiratorias, sinusales y gastrointestinales), enfermedades inflamatorias, fenómenos autoinmunes y una mayor incidencia de cáncer y linfoma. Las infecciones son típicamente de bacterias encapsuladas, principalmente *S. pneumoniae* y *H. influenzae* pero también pueden ser causadas por bacterias atípicas como *Mycoplasma* y parásitos como *Giardia*. <sup>(1)</sup>

Los criterios diagnósticos de ESID 2019 en relación con Inmunodeficiencia Común Variable son los siguientes: <sup>(3)</sup>

Al menos uno de los siguientes: <sup>(3)</sup>

- mayor susceptibilidad a la infección
- manifestaciones autoinmunes
- enfermedad granulomatosa
- linfoproliferación policlonal inexplicable
- miembro de la familia afectado con deficiencia de anticuerpos

Y disminución marcada de IgG y disminución marcada de IgA con o sin niveles bajos de IgM (medido al menos dos veces; <2SD de los niveles normales para su edad). <sup>(3)</sup>

Y al menos uno de los siguientes: <sup>(3)</sup>

- mala respuesta de anticuerpos a las vacunas (y / o ausencia de isohemaglutininas); es decir, ausencia de niveles de protección a pesar de la vacunación
- células B de memoria con bajo cambio (<70% del valor normal relacionado con la edad)

Y se han excluido las causas secundarias de hipogammaglobulinemia (p. Ej., Infección, pérdida de proteínas, medicamentos, malignidad). <sup>(3)</sup>

Y el diagnóstico se establece después del cuarto año de vida (pero los síntomas pueden estar presentes antes). <sup>(94)</sup>

Y no hay evidencia de deficiencia profunda de células T, definida como 2 de los siguientes: <sup>(3)</sup>

- Números de CD4 / microlitro: 2-6 años <300, 6-12 años <250, >12 años <200
- Porcentaje de CD4 naïve: 2-6 años <25%, 6-16 años <20%, >16 años <10%
- Proliferación de células T ausente.

#### *Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X* <sup>(1,3)</sup>

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) es una deficiencia de anticuerpos causada por una mutación en el gen de la tirosina quinasa de Bruton, que conduce a una reducción marcada (<1% de lo normal) en las células B y agammaglobulinemia. La tasa de natalidad estimada para XLA en los EE. UU. es de alrededor de 1 / 379,000 nacimientos, y la edad de aparición de los síntomas para la mayoría de los pacientes es entre 3 meses y 3 años. Los pacientes están protegidos por anticuerpos IgG de transmisión materna en los primeros meses de vida, y a menudo permanecen clínicamente bien durante esos primeros meses de vida. Las manifestaciones clínicas de XLA incluyen infecciones bacterianas recurrentes, como otitis, sinusitis y neumonía, con ausencia de amígdalas y ganglios linfáticos o apenas detectables en la exploración física. La mayoría de los pacientes con XLA desarrollan infecciones bacterianas recurrentes, particularmente otitis, sinusitis y neumonía, en los primeros dos años de vida. Los organismos más comunes son *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. La IgG sérica suele ser inferior a 200 mg / dl (2 g / L) y la IgG e IgA son generalmente inferiores a 20 mg / dl (0.2 g / L). Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan una infección dramática y abrumadora, a menudo con neutropenia. Otro 10-15% tiene concentraciones más altas de inmunoglobulina sérica de lo esperado o no se reconoce que tengan inmunodeficiencia hasta después de los 5 años. <sup>(1,3)</sup>

Los criterios diagnósticos de ESID 2019 en relación con Agammaglobulinemia son los siguientes: <sup>(3)</sup>

- Menos del 2% de células B circulantes (CD19 y CD20), preferiblemente en dos determinaciones separadas y un número normal de células T (CD3, CD4 y CD8).
- Y los niveles séricos de IgG a continuación: <sup>(3)</sup>
  - 200 mg / dl en lactantes <12 meses
  - 500 mg / dl en niños mayores de 12 meses

- O niveles normales de IgG con IgA e IgM por debajo de 2SD
- Y aparición de infecciones recurrentes antes de los 5 años de edad
- Historia familiar materna de agammaglobulinemia <sup>(3)</sup>

*Para el diagnóstico definitivo de Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X según ESID:* <sup>(3)</sup>

Paciente masculino con menos del 2% de células B CD19 + y al menos uno de los siguientes:

- Mutación en Btk
- Ausencia de ARNm de Btk en el análisis Northern blot de neutrófilos o monocitos
- Ausencia de proteína Btk en monocitos o plaquetas
- Primos, tíos o sobrinos maternos con menos del 2% de células B CD19 +

*Para el diagnóstico probable de Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X según ESID:* <sup>(3)</sup>

Paciente masculino con menos del 2% de células B CD19 + en las que todas las siguientes son positivas:

- Inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida
- IgG, IgM e IgA séricas más de 2SD por debajo de lo normal para la edad
- Ausencia de isohemaglutininas y / o mala respuesta a las vacunas.
- Se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia

*Para el diagnóstico posible de Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X según ESID:* <sup>(3)</sup>

Paciente masculino con menos del 2% de células B CD19 + en las que se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia y al menos una de las siguientes es positiva:

- Inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida
- IgG, IgM e IgA séricas más de 2 SD por debajo de lo normal para la edad
- Ausencia de isohemaglutininas

La *terapia de reemplazo a dosis sustitutiva de inmunoglobulina humana* es parte fundamental en el manejo de las inmunodeficiencias primarias humorales. <sup>(3)</sup>

### *Antecedentes generales*

Las inmunoglobulinas son proteínas heterodiméricas, compuestas de 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras. Se pueden separar funcionalmente en los dominios variables que unen los antígenos y los dominios constantes que especifican las funciones efectoras tales como la activación del complemento o la unión a receptores Fc. <sup>(2, 6)</sup>

La inmunoglobulina G humana es un derivado del plasma y contiene más de 95% de IgG, sin embargo, presenta trazas de IgM, IgA, IgE, así como antígenos de histocompatibilidad y receptores solubles. La composición de las subclases de IgG es similar a la del plasma humano normal. La vida media va de 21 a 33 días y su aplicación puede ser intravenosa o subcutánea. Dada su capacidad de inmunomodulación, a lo largo de estas décadas se ha descrito la utilidad de la inmunoglobulina en numerosas enfermedades. <sup>(2,6)</sup>

### *Preparaciones de gammaglobulina*

Los productos de inmunoglobulina utilizados para la administración intravenosa (IV) o subcutánea (SC) se recolectan de donantes humanos en centros de recolección de plasma. El plasma agrupado de más de 5000 donantes se trata utilizando etanol frío Cohn-Oncley modificado, que separa el plasma en IgG, albúmina y factores de coagulación. Los donantes de plasma se examinan para detectar comportamientos de alto riesgo y las fracciones de plasma se analizan para determinar el antígeno de superficie de la hepatitis B, los anticuerpos contra el VIH-1 / VIH-2 y el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C (VHC). La mayoría de los productos también analizan las reservas de plasma utilizando pruebas de ácido nucleico de VIH-1 y VHC. Después la IgG puede purificarse adicionalmente usando cromatografía de intercambio aniónico y (en algunos productos) precipitación con capilato. Posteriormente se somete a etapas de inactivación viral adicionales tales como tratamiento térmico, tratamiento enzimático, tratamiento con solvente / detergente, incubación de pH bajo y / o nanofiltración. Se ha demostrado que estos pasos reducen la carga viral de los virus envueltos, virus no envueltos y priones. A pesar de las diferencias en los pasos de inactivación viral y el uso de diferentes agentes como agentes estabilizadores, todos los productos de inmunoglobulina contienen monómeros de IgG de 97% a 98% con pequeñas cantidades de IgM, así como anticuerpos específicos de IgG contra un amplio espectro de patógenos bacterianos y virales. Los productos IG aprobados para la administración SC contienen concentraciones variables de IgA (37–50 mcg / mL).<sup>(9)</sup>

Las preparaciones actualmente disponibles de inmunoglobulina intravenosa están disponibles en soluciones al 5% (5 g / 100 mL) o 10% (10 g / 100 mL). Algunas están liofilizadas y necesitan reconstituirse antes de la administración, pero la mayoría de los productos están disponibles como preparaciones líquidas.<sup>(2,9)</sup>

Existen múltiples productos de inmunoglobulina para la administración de SC e IM. Los productos de inmunoglobulina específicamente destinados a la administración SC e IM generalmente están más concentrados que los diseñados para uso IV, a fin de reducir el volumen necesario para administrar la cantidad requerida de inmunoglobulina G (IgG). Como ejemplo, la cantidad de IgG en 10 ml de un producto IV al 10 por ciento (1 g) se administraría en 6.25 ml de un producto IM al 16% o 5 ml de un producto SC al 20%.<sup>(64)</sup>

**La Tabla I describe las características de los productos IG aprobados por la FDA para la administración SC.**

### *Mecanismo de acción*

Los mecanismos subyacentes de los efectos terapéuticos de IVIg / SCIG en inmunodeficiencias primarias no se comprenden completamente, el objetivo principal es prevenir infecciones bacterianas o virales que amenazan la vida. La IVIg / SCIG actúan principalmente como una terapia de reconstitución, proporcionando a los pacientes anticuerpos específicos para patógenos capaces de proteger contra infecciones. La estructura única de la molécula de Ig asegura el gran repertorio de especificidades de los anticuerpos. Mantener la naturaleza policlonal del repertorio de anticuerpos que normalmente está presente en el suero de sujetos sanos expuestos naturalmente a agentes microbianos o sometidos a vacunas es un paso crucial durante la preparación de Ig comercial. Teniendo en cuenta que las preparaciones de IVIg se generan a partir de adultos que han sido vacunados y se han encontrado con una multitud de microorganismos patógenos, la IgG en suero puede comprender más de 100 millones de especificidades únicas.<sup>(7, 9, 89)</sup>

Las actividades de las moléculas de inmunoglobulina presentes en las preparaciones IVIg / SCIG, como el efecto bactericida a través de la activación del sistema del complemento, la neutralización viral, la

inactivación de toxinas y la opsonización, son cruciales para la inducción de una respuesta inmune efectiva contra varios microorganismos y sus productos tóxicos. Como se sabe, los anticuerpos IgG incluyen dos porciones funcionales como el fragmento F (ab'), que es responsable del reconocimiento de antígeno, y el fragmento cristizable (Fc), crucial para activar los mecanismos de inmunidad al interactuar con los receptores Fcγ en las células B y otras células del sistema inmune innato que pertenecen al sistema fagocítico. El fragmento Fc también es crucial para la activación del complemento y para la eliminación de microorganismos. <sup>(89)</sup>

Las células B de varios pacientes con IDCV parecen no ser intrínsecamente defectuosas ya que expresan CD40 y proliferan significativamente tras la estimulación anti-CD40. Curiosamente, la IVIg a "dosis de reemplazo" (10 mg / ml) puede interactuar con las células B, lo que también induce una proliferación significativamente mayor de células B. Además, el reemplazo de IgIV es capaz de inducir la síntesis de Ig ex novo por las células B. <sup>(89)</sup>

Se ha demostrado que en pacientes con IDCV los defectos humorales pueden estar asociados con bajos recuentos de células T CD4+, alta expresión de HLA-DR y CD38 (también en CD8 + Células T), número suprimido de células dendríticas mieloides (mDC), altamente positivo para CD80 y CD83. Varias de estas alteraciones celulares son parcialmente corregidas por el tratamiento con IgIV. De hecho, la introducción de la terapia puede conducir a la recuperación de células T CD4+, disminución de las células T CD8+ y activación de mDC. <sup>(89)</sup>

El uso de IgIV se ha establecido firmemente para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, debido a sus efectos inmunorreguladores y antiinflamatorios. Algunas de estas enfermedades autoinmunes pueden ser una comorbilidad de inmunodeficiencias primarias, especialmente en IDCV, manteniendo así un papel adicional, más allá del reemplazo de anticuerpos. <sup>(7, 9, 89)</sup>

### *Objetivos del tratamiento*

Los principales objetivos de la terapia de reemplazo con inmunoglobulina son reducir la incidencia y gravedad de las infecciones, prevenir el daño en órganos afectados y la normalización de los niveles de IgG para la edad.

La inmunoglobulina como terapia de reemplazo en inmunodeficiencias primarias y como inmunomodulador se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea dependiendo de los factores que afectan la elección: farmacocinética, eventos adversos sistémicos, reacciones en el sitio de infusión, locación para la aplicación y satisfacción del paciente. Es muy importante que el médico tratante ayude al paciente a elegir la mejor ruta de administración, a partir de las circunstancias individuales y las contraindicaciones específicas. <sup>(1, 9, 89)</sup>

### *Farmacocinética*

Durante la administración subcutánea, el producto IgG se infunde en el espacio subcutáneo. Después de recibir IVIG, la concentración sérica máxima se produce 15 minutos después de la infusión y la IgG se distribuye rápidamente en el espacio extravascular. Típicamente, las infusiones de IVIG causan un aumento rápido en la IgG sérica con una fuerte caída en los niveles séricos durante las siguientes 48 horas, y una disminución lineal en los niveles a partir de entonces. Anteriormente, la vida media de IgG después de la administración de IVIG se estimó en 21 a 28 días. Los productos de IG más nuevos tienen una vida media en suero más larga de 35 a 37 días. <sup>(9)</sup>



En la práctica clínica, el nivel mínimo de IgG en suero medido inmediatamente antes de la infusión de IVIG se usa para ajustar la dosificación del producto. La administración de IgG a través de la ruta SC da como resultado una absorción más lenta de IgG, el nivel máximo de IgG en suero ocurre a los 2 a 4 días después de la infusión. La administración de dosis semanales de SCIG da como resultado una farmacocinética en estado estacionario con poca fluctuación en los niveles de IgG. Los ensayos clínicos de SCIG en Europa compararon la eficacia de SCIG con IVIG basada en lograr un nivel mínimo en suero comparable. Los sujetos con deficiencias de anticuerpos en la terapia IVIG recibieron la dosis mensual total equivalente de IgG, que se dividió en dosis semanales y se administró por vía subcutánea. Incluso sin un aumento en la dosis mensual total de IgG, los niveles de IgG en estado estacionario fueron 11% más altos con SCIG que los niveles mínimos de IgG con IVIG mensual. <sup>(9)</sup>

En un ensayo clínico en Norteamérica, los niveles séricos de IgG (estado estacionario) con SCIG aumentaron un 32% sobre los niveles mínimos de IgG con IGIV. La dosificación más frecuente con SCIG da como resultado variaciones de IgG en suero entre 100–200 mg / dL desde los niveles de IgG máximos a mínimos, en comparación con una disminución del 55% para la IgG en suero desde el nivel máximo de IgG después de una infusión IV hasta el nivel de IgG mínimo obtenido antes de la siguiente infusión IV 28 días después. La cinética del estado estacionario de SCIG está relacionada con una dosificación más pequeña y frecuente, así como con una absorción sistémica más lenta. La ausencia de un pico rápido en los niveles séricos de IgG después de la infusión puede ser uno de los factores que contribuyen a la aparición menos frecuente de reacciones sistémicas graves después de la infusión de SCIG en comparación con la IGIV. La cinética de los niveles séricos de IgG en SCIG también puede explicar la observación por parte de los pacientes que reciben infusiones SC semanales, que ya no experimentan fatiga y malestar. <sup>(9)</sup> **La Tabla IV describe los productos disponibles para el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina humana (IV y SC).**

#### *Dosis de inmunoglobulina*

Las inmunodeficiencias primarias con defectos primarios de linfocitos B son tratadas con dosis de 400 a 800 mg/kg de IgG cada 3 o 4 semanas. La dosis de IgG se ajusta hasta 1000 mg/kg de acuerdo con el grado de hipogammaglobulinemia, la gravedad de las infecciones y el daño de los órganos afectados. <sup>(9)</sup>

La primera infusión intravenosa para reemplazo en un paciente con IDP que no haya sido tratado previamente debe ser administrada a una velocidad de 0.5 a 1 mg/kg por minuto. Después de 15 minutos se debe incrementar la velocidad de 1.5 a 2.5 mg/kg por minuto. El aumento debe ser continuo, según la tolerancia, hasta 4 mg/kg por minuto. <sup>(9)</sup>

En las inmunodeficiencias primarias se administra 100 a 200 mg/kg de inmunoglobulina subcutánea por semana o 200 a 400 mg/kg cada 2 semanas. <sup>(9)</sup>

La misma dosis mensual de reemplazo que se utiliza con la IgIV se puede utilizar con la modalidad subcutánea, dividida en 4 o 2 semanas. <sup>(9)</sup>

En pacientes con terapia de reemplazo con inmunoglobulina subcutánea se recomienda iniciar con una velocidad de infusión de 10 a 40 mL/h, con un volumen máximo por sitio de aplicación de 20 mL en niños; en adultos son bien tolerados hasta 30 mL. Se pueden utilizar simultáneamente múltiples sitios de aplicación.

La dosis de carga en pacientes que no hayan recibido previamente IgIV puede administrarse por vía intravenosa en una sola aplicación de 1 gr/kg. Si se elige la vía subcutánea, la dosis recomendada es 1 gr/kg fraccionada en 3 a 5 aplicaciones en días consecutivos; después se debe continuar con las dosis semanales descritas. <sup>(9)</sup>

La terapia con inmunoglobulina debe individualizarse y se deberá ajustar la dosis si persisten las infecciones, si se presenta falla de medro o aumento de pérdida de proteínas. En pacientes con daño pulmonar grave (por ejemplo, bronquiectasias), se debe administrar entre 800 y 1000 mg/kg de IGIV. Se deberá ajustar la dosis en presencia de infecciones agudas o complicaciones autoinmunes. <sup>(9)</sup>

En relación con los pacientes obesos, no está claro si estos pacientes (índice de masa corporal o IMC > 30) deben dosificarse según el peso corporal ideal o real. Un estudio encontró que se requerían dosis más altas de SCIG para lograr áreas bajo la curva iguales a las que alcanzaron previamente con IVIG, aunque esto no se observó en otros estudios. Otro estudio de pacientes obesos con inmunodeficiencia o con indicaciones neurológicas de inmunoglobulina sugirió que el IMC no podía usarse para predecir de manera confiable la restricción de dosis, y los autores concluyeron que la inmunoglobulina debería dosificarse en el resultado clínico en lugar del peso corporal. <sup>(57, 70, 71)</sup>

### *Comparación de SCIG con IVIG*

Tanto la SCIG como la IVIG son igualmente de efectivas para prevenir infecciones. La administración SC de inmunoglobulina ofrece algunas ventajas significativas sobre la administración IV.

#### *Efectividad*

Múltiples ensayos prospectivos en niños y adultos indican que la SCIG es tan efectiva como IVIG para proteger a los pacientes con inmunodeficiencia primaria de infecciones. <sup>(30, 38, 39)</sup> Un ensayo por Chapel y colaboradores comparó las dos formas de terapia en 40 pacientes con deficiencias primarias de anticuerpos y no encontró diferencias significativas en el número de infecciones reportadas entre las dos vías de administración. <sup>(40)</sup> Un análisis de los datos agrupados (de siete estudios de cuatro productos SCIG diferentes de tres fabricantes diferentes) mostró que la incidencia de infección disminuye linealmente con el aumento de los niveles de inmunoglobulina G (IgG) durante el tratamiento con SCIG. <sup>(41)</sup>

En la mayoría de los casos, solo se usa IGIV cuando se desean dosis altas (por ejemplo, 2 g / kg) en situaciones agudas, como en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de Guillain-Barré y la trombocitopenia inmune. La IVIG se usa generalmente para la neuropatía motora multifocal (MMN) y otras enfermedades neurológicas o autoinmunes crónicas. Sin embargo, la SCIG también se usa para indicaciones inmunomoduladoras, como la polineuropatía desmielinizante crónica, miastenia gravis y MMN. En teoría, la SCIG facilitada con hialuronidasa podría ser una opción para pacientes que requieren altas dosis de inmunoglobulina que desean autoinfundirse en casa o tienen un acceso venoso deficiente. <sup>(30, 38, 39)</sup>

#### *Efectos secundarios*

Si bien las infusiones de IVIG y SCIG aumentan los niveles de IgG en suero y son efectivas para prevenir muchas infecciones bacterianas y virales, los eventos adversos sistémicos ocurren con menos frecuencia con SCIG. Los efectos secundarios más comunes de las infusiones de IGIV incluyen dolor de cabeza, fiebre, fatiga, vómitos, escalofríos, mareos y urticaria. Los eventos adversos relacionados ocurren en el 9% -29% de las infusiones de IGIV. Los dolores de cabeza que ocurren después de la infusión de IGIV y que duran 24 a 72 horas son uno de los efectos secundarios más comunes. Los efectos adversos de IGIV generalmente se relacionan con la velocidad de infusión, por lo que esta se deberá ajustar y optimizar individualmente. Se recomienda reducir la velocidad de infusión e idealmente aplicar ésta a temperatura

corporal. También se recomienda la adecuada reconstitución del producto cuando es liofilizado, con el propósito de disminuir la formación de complejos inmunes y los eventos adversos. Se han observado eventos adversos graves en hasta el 20% de los pacientes que reciben IgIV, aunque muchos de estos eventos adversos pueden no estar relacionados con el fármaco.

Uno de los efectos adversos reportados ha sido la nefrosis osmótica. El desarrollo de insuficiencia renal aguda se relacionó más con los productos de IGIV que contenían sacarosa, productos que se administraron en grandes dosis en pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal antes de la infusión. Hasta la fecha, no se ha observado insuficiencia renal después de la administración de SCIG. Se cree que los eventos trombóticos (TE) que ocurren después de la infusión de IGIV usando altas dosis para tratar pacientes con afecciones neurológicas están relacionados con el aumento de la viscosidad sérica que a veces se observa después de la infusión de IGIV. Una gran revisión retrospectiva de eventos trombóticos después de la infusión de IG demostró un aumento significativo en el riesgo con Octagam® (Octapharma, Lachen, Suiza; IVIG), Vivaglobin® (CSL Behring, Kankakee, IL; SCIG) con una razón de probabilidades de 2.03 y 3.56, respectivamente.

El riesgo de eventos trombóticos parece estar relacionado con un aumento de la actividad procoagulante del factor XI, posiblemente relacionado con procesos de fabricación específicos. Este riesgo aumenta aún más en pacientes de edad avanzada y aquellos con un estado hipercoagulable. Vivaglobin® ya no se fabrica para su uso en los EE. UU., y Octagam®, inicialmente retirado del mercado, ahora se ha reintroducido después de los cambios en el proceso de fabricación destinados a minimizar la actividad procoagulante del producto.

Dos eventos adversos importantes adicionales que se han observado después del tratamiento con IGIV son la hemólisis y la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión. La hemólisis puede desencadenarse por la presencia de anticuerpos contra los glóbulos rojos y es más probable que ocurra en pacientes con trastornos neurológicos. La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión es rara y no se ha informado en pacientes con inmunodeficiencias primarias que reciben IGIV.

Una consideración adicional es la complicación del uso de catéteres permanentes para el acceso vascular para facilitar la administración de IVIG. En niños pequeños, ancianos y pacientes con otras afecciones médicas, el acceso venoso mensual puede ser cada vez más difícil. Sin embargo, los catéteres permanentes se han utilizado para proporcionar un portal confiable para la administración de IgIV, debido a los riesgos de infección, esta práctica no se recomienda. <sup>(8,9)</sup>

En contraste, los eventos adversos sistémicos graves rara vez ocurren con infusiones de SCIG. Las tasas informadas de reacciones adversas sistémicas asociadas con SCIG son  $\leq 3\%$ . En una revisión de 10 series que incluyeron >55,000 infusiones, la tasa de reacciones sistémicas fue <1% en 8 de los estudios. No se han informado reacciones anafilácticas potencialmente mortales con SCIG. La mayoría de los sujetos que participaron en los ensayos estadounidenses informaron reacciones locales con enrojecimiento, dolor o hinchazón en el sitio de la infusión. La mayoría de estas reacciones locales se consideraron leves. La incidencia de estas reacciones locales disminuye con el tiempo y muy pocos pacientes interrumpen la terapia con SCIG debido a reacciones locales. <sup>(35, 36)</sup>

Aunque el SCIG tiene claras ventajas sobre la IGIV, aún puede causar la mayoría de los efectos adversos potencialmente graves que están asociados con la inmunoglobulina, incluidas las complicaciones tromboembólicas, la anemia hemolítica, la meningitis aséptica, la lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión y las reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, estos efectos adversos ocurren con menos frecuencia con SCIG en comparación con IVIG. <sup>(35, 36)</sup>

Los eventos adversos sistémicos son más frecuentes con IgIV; los locales son más comunes con la inmunoglobulina subcutánea. **La tabla II describe las características de los productos de IGIV e IGSC y la tabla III sus efectos adversos.**

### *Administración de SCIG*

Actualmente hay cuatro productos autorizados por la FDA para la administración SC en pacientes mayores de 2 años. La dosificación de SCIG para pacientes con inmunodeficiencias primarias que ya reciben IVIG debe basarse en su dosis actual de IVIG, así como en sus niveles mínimos en suero. Las recomendaciones del fabricante para la dosificación en los EE. UU. son multiplicar la dosis actual de IVIG por 1.37 (para productos con IG al 10%) o 1.53 (para producto con IG al 20%), y dividir por la cantidad de semanas entre infusiones. Por ejemplo, un paciente que recibe 40 g de IGIV cada 4 semanas recibiría:  $40 \text{ g} \times 1.37 = 54.8 \text{ g} \div 4 = 13.7 \text{ g}$  por semana (o  $40 \text{ g} \times 1.53 = 51.2 \text{ g} \div 4 = 15.3 \text{ g}$  por semana para 20% SCIG). Este aumento en la dosificación mantiene los niveles de IgG en suero para aproximarse a la cinética de área bajo la curva observada en pacientes que reciben IVIG. Sin embargo, los ensayos clínicos en Europa demostraron un aumento en los niveles séricos de IgG sobre los niveles mínimos de IgG cuando la dosis equivalente IV mensual se administró semanalmente por la ruta SC, sin corrección de dosis. La dosis SC semanal se calcularía tomando la dosis mensual actual de IVIG y dividiéndola por el intervalo de tratamiento (por ejemplo, 3 o 4 semanas). Una vez que se ha comenzado la terapia con SCIG, la dosis semanal debe ajustarse en función de los niveles de IgG en estado de equilibrio / estacionario y la respuesta clínica del paciente. La dosis inicial de SCIG generalmente se administra de 7 a 10 días después de la última dosis de IVIG. Para los pacientes que aún no han comenzado la terapia de reemplazo de IG, se han sugerido dos enfoques. El primero sería administrar una infusión única de IGIV (1 g / kg) seguido de dosis semanales de SCIG (100 mg / kg / semana). Un régimen alternativo administra 100 mg / kg / dosis de SCIG diariamente durante 5 días seguido de infusiones semanales. <sup>(9)</sup>

La experiencia europea con infusiones rápidas de SCIG demostró que las tasas de hasta 40 ml / hora utilizando dos o cuatro sitios para administrar 40 ml (6,4 g) por infusión estaban bien toleradas en pacientes con inmunodeficiencias primarias. En los Estados Unidos, los ensayos clínicos para el primer producto SCIG aprobado por la FDA (16%) utilizaron un máximo de 15 ml por sitio y una tasa máxima de 20 ml / sitio / hora. Los estudios posteriores aumentaron la dosis por sitio a 30 ml y la velocidad de infusión a 30 ml / hora / sitio. Para los productos de SCIG al 10% y 20% se recomienda limitar el volumen del IG a 20 ml. por sitio para pacientes con inmunodeficiencias primarias con un peso corporal inferior a 40 kg y 30 ml por sitio en pacientes que pesen más de 40 kg. Las velocidades de infusión iniciales sugeridas son 15 ml / sitio / hora ( $\leq 40 \text{ kg}$ ) o 20 ml / sitio / hora ( $\geq 40 \text{ kg}$ ), aumentando a 20 ml / sitio / hora y 30 ml / sitio / hora, respectivamente. Se puede infundir en múltiples sitios simultáneamente usando sitios en el abdomen, los muslos, la parte superior de los brazos o la espalda baja, y la mayoría de las infusiones se pueden completar en menos de 90 minutos. Los pacientes pueden optar por usar más sitios de infusión, acortando así el tiempo general de infusión a medida que se infunde menos volumen por sitio, o pueden preferir infundir el producto más lentamente para tolerar mayores volúmenes por sitio y usar menos sitios. Aunque el intervalo de dosificación recomendado es semanal, una dosificación más frecuente (diaria o de 2 a 3 veces por semana) puede mejorar aún más los niveles de IgG en suero y provocar menos infecciones. <sup>(9, 49, 52)</sup>

Puede administrarse mediante bomba de infusión o manualmente menos costosa. La técnica de push-rápido se puede administrar con más frecuencia que una vez a la semana usando solo una jeringa y una aguja de mariposa. Esta técnica simplifica y acorta el tiempo de infusión. Se pueden administrar hasta 20 ml en un solo sitio, generalmente durante un período de 3 a 20 minutos, según sea cómodo para el paciente. En comparación, una infusión semanal de SCIG administrada por la bomba toma aproximadamente una o dos horas. La simplicidad, el ahorro de costos de las bombas y la velocidad se

equilibran con la frecuencia de infusión y el número de agujas. En un estudio de 104 pacientes, la mayoría de los pacientes que comenzaron la terapia con SCIG prefirieron el método de push rápido. Los sujetos recibieron información sobre la administración con bombas versus push rápido, y el 71% eligió el último. (70,73)

Los sitios de la piel se limpian antes de la inserción de la aguja con un antiséptico como el alcohol. Algunos pacientes prefieren usar una crema anestésica tópica para adormecer la piel antes de la inserción de la aguja SC, sin embargo, esto generalmente no es necesario ya que generalmente hay una molestia mínima. La aguja debe colocarse en un ángulo de 90 ° con respecto a la piel e insertarse a través de la capa dérmica para que la punta descansa en la grasa subcutánea. Después de la inserción, se aconseja a los pacientes que tiren suavemente del émbolo de la jeringa y examinen el tubo en busca de cualquier retorno de sangre. La presencia de sangre en el tubo puede significar que la aguja está en el espacio intravascular y debe extraerse para evitar la inyección intravenosa de SCIG. Si la colocación de la aguja es correcta, se repite el mismo procedimiento para los otros sitios. (68, 69, 49, 52)

Es importante que el paciente y / o su cuidador (si el paciente es incapaz de autoadministrarse) reciban instrucciones exhaustivas sobre la administración de SCIG y demuestren la técnica correcta para la administración a su médico y / o personal de enfermería. Varios materiales de enseñanza, incluidos videos en línea de pacientes que realizan infusiones de SCIG, están disponibles en Internet y a través de organizaciones de pacientes. Si bien estos materiales son herramientas útiles para ayudar a educar a los pacientes y sus familias, no deben usarse como un reemplazo para la terapia y la enseñanza observadas directamente por personal médico capacitado. (57, 68, 69)

### *Monitorización*

La ausencia de infecciones debe ser el principal determinante del nivel necesario de inmunoglobulina G (IgG), y múltiples estudios muestran que diferentes pacientes requieren niveles de IgG muy diferentes para permanecer libres de infección. Varios estudios han confirmado que los niveles séricos más altos de IgG están asociados con una mayor ausencia de infección.

Los niveles séricos de IgG se pueden extraer en cualquier momento en relación con las infusiones con SCIG tradicional, una vez que se ha alcanzado el estado estacionario, que generalmente es después de 12 a 24 semanas de terapia con SCIG en ausencia de un régimen de carga. El concepto de un "nivel mínimo" no es aplicable, ya que los niveles séricos permanecen relativamente constantes. (66, 67)

Para la SCIG facilitada por hialuronidasa se deben obtener niveles mínimos justo antes de la siguiente infusión. Comenzando aproximadamente seis días después de la administración, los niveles de IgG son similares a los de IVIG.

La cantidad de inmunoglobulina requerida para lograr y mantener un nivel deseado de IgG en suero depende de la concentración inicial de IgG del paciente, la frecuencia de administración y la vida media dentro de ese paciente en particular. También se puede observar un aumento del catabolismo o pérdida cuando los pacientes están infectados, tienen bronquiectasias, están bajo estrés fisiológico o en el contexto de pérdidas renales o gastrointestinales. Algunos pacientes parecen metabolizar o perder inmunoglobulina más rápidamente que otros, y algunos (como los pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X) requieren más para permanecer protegidos de las infecciones. Las razones de estas diferencias individuales no siempre se conocen, aunque pueden estar relacionadas con diferencias en el reciclaje de IgG por el receptor Fc neonatal (FcRn). (41, 67, 77, 78)

### *Optimización de la dosis*

Se ha sugerido graficar los niveles de IgG en suero del paciente a lo largo del tiempo y observar cuándo ocurren las infecciones como un medio para determinar la dosis óptima para un individuo determinado. Algunos pacientes demuestran un nivel umbral, por encima del cual la incidencia de infecciones disminuye drásticamente. La dosis semanal de IgG se puede aumentar en incrementos de 10 a 20% o se puede agregar una dosis adicional por mes. Al aumentar la dosis, se deben considerar los volúmenes por sitio y el número de sitios por semana.

Una vez que la dosis ha sido alterada, pueden ser necesarias 12 semanas o más para alcanzar un nuevo nivel de IgG en suero en estado estacionario, y pueden ser necesarios varios meses para asegurar que se haya alcanzado la eficacia clínica deseada.

En pacientes con infecciones crónicas, el monitoreo del recuento de glóbulos blancos y / o los indicadores de laboratorio de infección y / o inflamación, como la velocidad de sedimentación globular y / o la proteína C reactiva, pueden proporcionar información adicional para guiar la dosificación.

El paciente debe mantener registros cuidadosos de la dosis de SCIG y cualquier infección, y esto debe revisarse regularmente con el médico para determinar la dosis que reduce con éxito la incidencia y la gravedad de las infecciones para ese individuo. <sup>(9, 66)</sup>

### *Calidad de vida*

Numerosos estudios han demostrado la aceptabilidad de SCIG, así como las mejoras en las medidas generales de calidad de vida. Los estudios han utilizado cuestionarios estandarizados validados de calidad de vida relacionados con la salud, como el Cuestionario de salud infantil - Formulario 50 para padres (CHQ-PF50), la Encuesta de salud de 36 ítems (SF-36) y el Índice de calidad de vida (LQI). Los sujetos y los padres de los sujetos pediátricos completaron estos cuestionarios antes de comenzar la SCIG, y nuevamente después de 6-12 meses. El CHQ-PF50 y el SF-36 proporcionan una evaluación subjetiva de: funcionamiento físico, limitaciones físicas y psicológicas, autoestima, percepciones generales de salud, el impacto del tratamiento en el bienestar emocional y físico de los padres y del niño y el impacto de la salud del paciente en la familia. El LQI mide la satisfacción del paciente con todos los aspectos de su terapia de reemplazo de IgG, incluida la facilidad de administración, la conveniencia y los costos. Uniformemente, los pacientes informaron algunas mejoras en las medidas de calidad de vida, con mayor frecuencia en el impacto del tratamiento con SCIG medido por las mejoras en su sensación de bienestar general, así como en las mejoras en el impacto de su enfermedad en las actividades propias y de su familia. Esta mejora en la calidad de vida se refleja en la observación de que la mayoría de los pacientes que reciben infusiones de IVIG en el hospital o la clínica informaron una preferencia por el tratamiento con SCIG sobre la IVIG. Los pacientes que habían estado recibiendo infusiones de IgIV en el hogar también informaron una preferencia por SCIG. <sup>(9)</sup>

### *Selección de pacientes*

Numerosos ensayos clínicos y décadas de experiencia en el uso de la terapia SCIG para inmunodeficiencias primarias con deficiencia de anticuerpos han confirmado la seguridad y eficacia de SCIG.

Hay varias consideraciones prácticas para tener en cuenta al seleccionar la ruta de administración de IG para un paciente con inmunodeficiencia primaria. Cualquier paciente con una deficiencia de anticuerpos que requiera terapia de reemplazo de IgG podría considerarse un candidato para SCIG. Las ventajas de

esta vía de administración incluyen: facilidad de administración, sin necesidad de acceso vascular, capacidad de infusión en el hogar, baja tasa de eventos adversos sistémicos y niveles de IgG en estado estacionario (sin efecto valle o "desgaste").

La SCIG también se ha utilizado en situaciones en las que la IVIG puede tener una tasa inaceptable de efectos secundarios, la cinética de la administración IV es desfavorable o cuando el acceso venoso es difícil. Los ensayos clínicos y las series de casos han demostrado la seguridad de SCIG en lactantes, mujeres embarazadas y pacientes deficientes en IgA con anticuerpos anti-IgA en el suero. Los pacientes con hipogammaglobulinemia debido a pérdidas gastrointestinales pueden beneficiarse de dosis más pequeñas y frecuentes de IgG. En este momento, existe una experiencia muy limitada en el uso de SCIG para el tratamiento de trastornos autoinmunes o inflamatorios que requieren dosis muy grandes de IG para lograr concentraciones de IgG muy altas necesarias para tratar estas afecciones.

Hay algunas situaciones en las que SCIG puede no ser la vía de administración preferida, que incluyen: si el paciente o el cuidador no pueden realizar la infusión físicamente o requieren asistencia de enfermería, si hay trombocitopenia grave con hematomas y sangrado excesivos en los sitios de infusión, o en el caso de una enfermedad cutánea grave en la que sería difícil colocar las agujas SC. También se debe considerar el estilo de vida y las preferencias personales del paciente. Los pacientes pueden optar por regresar a la terapia IVIG después de recibir SCIG como resultado de: efectos secundarios locales (dolor, hinchazón, enrojecimiento en los sitios de infusión), ansiedad con respecto a las punciones con aguja o una preferencia por realizar su infusión con menos frecuencia (mensual versus semanal).

Además, los médicos deben asegurarse de que el paciente se adhiera al régimen de tratamiento. Los pacientes que no asisten de manera confiable a las visitas clínicas o que no completan su plan de tratamiento médico pueden beneficiarse de la supervisión adicional recibida durante las visitas mensuales a la clínica o al hogar para recibir IVIG. <sup>(7)</sup>

### *Ventajas de SCIG*

Las ventajas de SCIG en comparación con IVIG incluyen menos reacciones sistémicas, niveles de IgG en suero más consistentes y la conveniencia de la infusión en el hogar sin la necesidad de acceso venoso.

La administración de SCIG causa pocos eventos adversos sistémicos graves. Se han informado reacciones sistémicas asociadas con SCIG en 0 a 3 por ciento de los pacientes, y la mayoría de los estudios informan tasas <1 por ciento. A modo de comparación, las tasas de reacción sistémica con preparaciones de IVIG varían de 2 a 6%.

La SCIG también es tolerada por la mayoría de los pacientes que tuvieron reacciones sistémicas graves previas a IVIG o IMIG. La falta de efectos adversos sistémicos probablemente esté relacionada con la velocidad más lenta con la que se absorbe SCIG en la circulación, lo que evita el pico alto de IgG en suero que ocurre después de las infusiones de IgIV.

La SCIG administrado semanalmente (o con mayor frecuencia) proporciona niveles de IgG en suero fisiológicos más uniformes y evita los niveles bajos que ocurren cerca del final del período de dosificación de tres o cuatro semanas de IVIG. Por lo tanto, la fatiga, las mialgias y las artralgias (a veces llamadas efectos de "desgaste") generalmente no se informan con la administración de SCIG tradicional.

La capacidad de autoadministrarse la SCIG en el hogar mejora el sentido de autonomía del paciente y lo libera de los viajes a un centro médico, con la exposición que lo acompaña a las infecciones nosocomiales.

Los efectos positivos de la autoinfusión en el hogar sobre la calidad de vida relacionada con la salud han sido bien documentados.

Las infusiones de SCIG pueden ser particularmente útiles en pacientes para quienes el acceso venoso es problemático y evita la necesidad de dispositivos implantables de acceso venoso.

La SCIG se puede administrar de manera segura a la mayoría de los pacientes con inmunodeficiencia común variable, incluidos aquellos que tienen anticuerpos anti-IgA y la mayoría de los pacientes que previamente experimentaron reacciones sistémicas a la IGIV. <sup>(27, 29, 45, 46, 47, 49-52)</sup>

### *Desventajas de la SCIG*

Algunos padres se sienten incómodos al infundir a sus hijos pequeños, y algunos adultos pueden no cumplir o tener dificultades con la autoinfusión. Las principales quejas sobre la terapia con SCIG son la frecuencia de infusiones y la aparición común de reacciones locales, como dolor, enrojecimiento e hinchazón. El uso de un programa de SCIG cada dos semanas puede evitar el primer problema para muchos pacientes, y las reacciones locales mejoran con el tiempo en la mayoría de los casos. <sup>(53)</sup>

### *Problemas de costos*

En Europa y Canadá, la terapia SCIG es significativamente menos costosa porque evita los costos de las instalaciones médicas y de enfermería y, en algunos casos, el producto en sí cuesta menos. Sin embargo, el costo de las bombas, los artículos auxiliares y la entrega a domicilio también deben tenerse en cuenta. En los Estados Unidos, donde los medicamentos son relativamente más caros, la diferencia de costo entre la administración de IVIG y SCIG es menor.

Sadeghi y colaboradores en 2015 reportaron un estudio de los costos anuales de Inmunodeficiencia Común Variable documentando un gasto anual por paciente de \$ 29,406 dólares (\$ 553,488.55 pesos mexicanos) por IGIV, considerando desde ocupación hospitalaria, personal médico, equipo médico y los gramos de Inmunoglobulina administrados. Pollock y Meckley en 2018 publicaron un estudio en el que evaluaron el impacto presupuestario del manejo con IGSC al 20% versus el uso de IGIV, para el manejo de IDPs, concluyendo que los gastos relacionados con la adquisición del fármaco son equivalentes, calculando un gasto anual de \$ 27,502 francos suizos (\$ 536,616.01 pesos mexicanos) por paciente, logrando una disminución del 4% con el uso de IGSC, correspondiendo a \$ 3,201.6 francos suizos (\$62,752.52 pesos mexicanos). <sup>(20,22, 29, 47, 53-57)</sup>

La IGSC además de ser igualmente efectiva que la IgIV para prevenir infecciones, tiene notable ventaja sobre la IGIV por su mayor flexibilidad y menor frecuencia de efectos adversos, resultando ser efectiva en niños, ancianos, aquellos pacientes con anticoagulación y antiagregación plaquetaria, mujeres embarazadas y pacientes obesos, con disminución del ausentismo escolar y/o laboral. En 2013 Bustamante-Ogando y colaboradores publicaron su experiencia de dos años con la gammaglobulina subcutánea en las inmunodeficiencias primarias en el Instituto Nacional de Pediatría. <sup>(7)</sup>

El uso de inmunoglobulina humana subcutánea para el tratamiento de estos pacientes se traduce en ahorros importantes al sistema de salud, además de los evidentes beneficios al paciente. Desde su introducción clínica hasta la fecha la inmunoglobulina humana ha modificado la historia natural de las inmunodeficiencias primarias, permitiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.



En México, no existen estudios que marquen las ventajas del uso de la inmunoglobulina subcutánea en pacientes con inmunodeficiencias primarias sobre la calidad de vida y efectos secundarios en comparación con la inmunoglobulina intravenosa. (6, 7, 8, 9, 22)

### **Justificación:**

Debido a que la administración ambulatoria de gammaglobulina evita la necesidad de hospitalizar pacientes para administrarla, 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 gammaglobulina subcutánea 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. La inmunoglobulina subcutánea ha demostrado ser un tratamiento eficaz costo-efectivo que mejora la calidad de vida de los pacientes.

### **Planteamiento del problema:**

Los pacientes con inmunodeficiencia primaria y deficiencia de anticuerpos requieren terapia de reemplazo de inmunoglobulina de por vida. Si bien tanto la terapia de reemplazo de inmunoglobulina subcutánea como de inmunoglobulina intravenosa son efectivas para prevenir la infección, los pacientes con inmunodeficiencia primaria aún experimentan peores resultados relacionados con la calidad de vida relacionada con la salud, entonces ¿La terapia de reemplazo con inmunoglobulina subcutánea mejora la calidad de vida en pacientes con inmunodeficiencias primarias humorales?

### **Objetivo general:**

- Evaluar en cada uno de los pacientes la calidad de vida relacionada a la salud al inicio, al mes y a los 6 meses de tratamiento con IgSC, mediante la realización de la versión validada en español del Cuestionario SF-36 el cual evalúa distintas dimensiones (*función física, rol físico, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental, transición de salud, dolor corporal*) en una escala de 0 a 100 (calificación máxima).

### **Objetivos específicos:**

- Establecer la concentración sérica semanal de IgG en cada paciente previo a cada administración de Inmunoglobulina Humana Subcutánea al inicio, al mes y a los 6 meses de tratamiento.
- Definir por paciente la frecuencia absoluta de infecciones y de hospitalizaciones por infecciones en un período de un año, la información será obtenida del expediente clínico.
- Evaluar en los pacientes una escala visual análoga de dolor pre y post administración de la Inmunoglobulina Humana Subcutánea al inicio, al mes y a los 6 meses del tratamiento.

### **Hipótesis alterna:**

El tratamiento con inmunoglobulina subcutánea mejora la calidad de vida en pacientes con inmunodeficiencias primarias humorales y mantiene concentraciones de IgG sérica óptimas, con la ventaja de que su aplicación genera un dolor tolerado por el paciente.

### Hipótesis nula:

El tratamiento con inmunoglobulina subcutánea no mejora la calidad de vida en pacientes con inmunodeficiencias primarias humorales y no mantiene concentraciones de IgG sérica óptimas, además de que su aplicación genera un dolor no tolerado por el paciente.

### Material y métodos:

Se realizó un estudio de cohorte prospectiva, y observacional de 6 meses de duración, de pacientes adultos con inmunodeficiencia primaria de tipo humoral, en tratamiento con inmunoglobulina subcutánea, pertenecientes a la clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se incluyeron 20 pacientes con inmunodeficiencia primaria humoral, 15 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) y 5 pacientes con Agammaglobulinemia Ligada a X (ALX) de acuerdo con los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID 2019).

Se efectuaron tres mediciones: una basal, una al mes y a los 6 meses del tratamiento con inmunoglobulina subcutánea. Los pacientes se administraron la inmunoglobulina subcutánea con técnica de *push*, en los distintos sitios tolerados por cada paciente de 10 a 20ml por sitio (Figura 1); la presentación del producto administrado fue al 16.5%, 3.3 gr en 20ml de solución por frasco y estabilizador de glicina, la dosis administrada fue de 100-200 mg/Kg/semana.

Cuantificamos la concentración sérica mensual de IgG antes de cada administración de Inmunoglobulina Humana Subcutánea por paciente al inicio, al mes y a los 6 meses de tratamiento. Un médico o profesional de la salud tomó la muestra de sangre de una vena de un brazo usando una aguja pequeña. Después insertaba la aguja, extraía 3-5 ml de sangre y la colocaba en un tubo estéril de vidrio plástico tapa amarilla (Vacutainer 5 ml). La determinación de IgG se midió por ensayo inmunturbidimétrico. Los valores de referencia para inmunoglobulina G (IgG) son 600.99 – 1600.0 mg/dL.

En cada paciente se midió la frecuencia absoluta de infecciones y de hospitalizaciones secundarias a infecciones en 6 meses. La principal fuente de datos fue la información obtenida del expediente clínico.

Los pacientes evaluaron una escala visual análoga de dolor pre y post administración de la Inmunoglobulina Humana Subcutánea al inicio, al mes y a los 6 meses de tratamiento. Se evaluó en cada uno de los pacientes la calidad de vida relacionada a la salud, se efectuaron 3 mediciones, al inicio, al mes y a los 6 meses de tratamiento mediante la realización de la versión validada en español del Cuestionario SF-36 el cual evalúa distintas dimensiones (*función física, rol físico, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental, transición de salud, dolor corporal*) en una escala de 0 a 100 (calificación máxima). El cuestionario fue aplicado por el médico durante una entrevista cara a cara con el paciente.

### Variables:

Variable	Tipo de variable	Instrumento	Categorías
Edad	Cuantitativa continua	Historia Clínica (Expediente)	Años
Género	Nominal Dicotómica	Historia Clínica (Expediente)	Femenino Masculino

<b>Inmunodeficiencia humoral</b>	Cualitativa nominal	Hoja de Trabajo Social (Expediente)	-IDCV -ALX
<b>Tiempo de evolución tras diagnóstico</b>	Cuantitativa continua	Expediente	-≤5 años -5 a 9 años -≥10 años
<b>Fenotipo clínico</b>	Cualitativa nominal	Expediente	-Infeccioso -Autoinmune -Granulomatoso
<b>Comorbilidades</b>	Nominal politómica	Expediente	-Bronquiectasias -Diarrea crónica -Rinosinusitis crónica -Púrpura trombocitopénica inmune -Esplenomegalia -Fibrosis pulmonar -Sarcoidosis -Hipotiroidismo primario -Urticaria crónica
<b>Concentración sérica semanal de IgG</b>	Cuantitativa continua	Expediente	mg/dL
<b>Infecciones en un año</b>	Cuantitativa continua	Expediente	Número de infecciones/año
<b>Hospitalizaciones por infecciones en un año</b>	Cuantitativa continua	Expediente	Número de hospitalizaciones/año
<b>Escala visual análoga de dolor (EVA)</b>	Cuantitativa continua	Entrevista	-1 a 3: dolor leve -4 a 6: dolor moderado -7 a 10: dolor intenso
<b>Calidad de vida relacionada a la salud</b>	Ordinal compuesta	Cuestionario SF-36	Evalúa distintas dimensiones ( <i>función física, rol físico, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental, transición de salud, dolor corporal</i> ) en una escala de 0 a 100 (calificación máxima).

### Selección de la muestra:

Se obtuvo una muestra por conveniencia de 20 pacientes con inmunodeficiencia primaria humoral (15 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) y 5 pacientes con Agammaglobulinemia Ligada a X (ALX) de acuerdo a los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID 2019), pertenecientes a la clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Hospital

de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda de Centro Médico Nacional Siglo XXI, a los que se les inició tratamiento con inmunoglobulina subcutánea.

### **Muestreo:**

Se trató de un muestreo no probabilístico, por conveniencia en población de la Clínica de inmunodeficiencias primarias en tratamiento con IgSC, del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Criterios de selección:**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes adultos con inmunodeficiencia primaria de tipo humoral pertenecientes a la clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda de Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Con criterios diagnósticos de Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) y Agammaglobulinemia Ligada a X (ALX) de acuerdo a los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID 2019)
- En tratamiento con inmunoglobulina subcutánea y que cuente con la evaluación basal, al mes y a los 6 meses del tratamiento con inmunoglobulina subcutánea de los siguientes instrumentos:
  - Escala visual análoga de dolor pre y post administración de la Inmunoglobulina Humana Subcutánea.
  - Cuestionario SF-36
- Tener más de 18 años de edad.
- Que acepte participar en el estudio y firme consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con contraindicaciones para uso de inmunoglobulina subcutánea
- Pacientes que abandonen el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea por efectos secundarios locales (dolor, hinchazón, enrojecimiento en los sitios de infusión), ansiedad con respecto a las punciones con aguja o una preferencia por realizar su infusión con menos frecuencia (mensual versus semanal).
- Pacientes que no acepten participar en el estudio
- Pacientes que no completen los instrumentos de evaluación del estudio al momento de aplicarlo.

### **Alcance del estudio:**

Se trató de un estudio de cohorte observacional y descriptivo.

## Instrumento:

- **Escala visual análoga del dolor:**

Permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma (el dolor). En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros. Si el paciente refiere dolor entre 1-3 cm se relaciona con un dolor leve. Si el paciente refiere dolor entre 4 a 6 cm corresponde a un dolor moderado. Finalmente, si el paciente refiere un dolor superior a 7 cm corresponde a un dolor intenso.

- **Cuestionario SF-36:**

- Es un cuestionario de salud utilizado en investigaciones médicas, de salud mental y, en general, en investigaciones relacionadas con la salud. Proporciona un método exhaustivo, eficiente y psicométricamente sólido para medir la salud desde el punto de vista del paciente puntuando respuestas estandarizadas a preguntas estandarizadas. Contiene 36 preguntas que evalúan distintas dimensiones (*función física, rol físico, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental, transición de salud, dolor corporal*) en una escala de 0 a 100 (calificación máxima). Las puntuaciones de cada una de las 8 dimensiones del SF-36 oscilan entre los valores 0 y 100. Siendo 100 un resultado que indica una salud óptima y 0 reflejaría un estado de salud muy malo. Las 8 dimensiones son: funcionamiento físico, limitación por problemas físicos, dolor corporal, funcionamiento o rol social, salud mental, limitación por problemas emocionales, vitalidad, energía o fatiga y percepción general de la salud. El cuestionario de salud SF-36 fue desarrollado a principios de los noventa, en Estados Unidos, para su uso en el Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study, MOS). Es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto a los pacientes como a la población general. Ha resultado útil para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en la población general y en subgrupos específicos, comparar la carga de muy diversas enfermedades, detectar los beneficios en la salud producidos por un amplio rango de tratamientos diferentes y valorar el estado de salud de pacientes individuales. Sus buenas propiedades psicométricas, que han sido evaluadas en más de 400 artículos, y la multitud de estudios ya realizados, que permiten la comparación de resultados, lo convierten en uno de los instrumentos con mayor potencial en el campo de la CVRS.

Está diseñado para ser autoadministrado, administrado por teléfono, o administrado durante una entrevista cara a cara con encuestados de 14 o más años de edad.

En 1996 se desarrolló la versión 2.0 del cuestionario original SF-36, fue traducido al español y validado desde 2003.

## Aspectos éticos:

Este estudio se realizó en el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda de Centro Médico Nacional Siglo XXI, se apegó en forma estricta a los principios vertidos en la Declaración de Helsinki y el informe de Belmont, cumpliendo con los principios éticos de *respeto* al individuo, *beneficencia* y *justicia*.

Hoy, el informe Belmont y la Declaración de Helsinki continúan siendo una referencia esencial para que los investigadores y grupos que trabajan con sujetos humanos en investigación se aseguran de que los proyectos cumplen con las regulaciones éticas. En el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda de Centro Médico Nacional Siglo XXI existe un Comité de Ética e Investigación en humanos compuesta por sujetos médicos y no médicos con amplia experiencia en diversas ramas de la investigación, quienes vigilan que, en cada uno de los proyectos de investigación realizados en nuestra institución, se cumplan cabalmente todos los principios éticos delineados por estos documentos. Este protocolo fue revisado en forma independiente y libre de conflicto de intereses por un comité de expertos que vigila que cada estudio cumpla con los principios éticos de RESPETO al individuo, BENEFICENCIA (reducir al mínimo los riesgos y buscando siempre el bienestar del individuo) y JUSTICIA (participación equitativa de todos los sujetos candidatos a un estudio de investigación).

Este protocolo se revisó por los comités de investigación y de Ética del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda de Centro Médico Nacional Siglo XXI. No se requirieron de intervenciones importantes en los pacientes, por lo que tomando en consideración a la NOM-012-SSA3-2012, en el artículo 17, fue una investigación de bajo riesgo ya que empleó métodos de investigación documental retrospectivos. El registro de los pacientes se manejó bajo estricta confidencialidad. También se consideró a la NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico para la elaboración del estudio.

### **Riesgo-beneficio**

La inmunoglobulina subcutánea está indicada como tratamiento de inmunodeficiencias primarias, con ventajas sobre la inmunoglobulina intravenosa, como una menor tasa de efectos secundarios, obtiene concentraciones séricas de IgG más estables, se evita la necesidad de hospitalizar pacientes para administrar gammaglobulina, se disminuyen los costos y la carga asistencial. El beneficio es significativo ya que mejora la calidad de vida de los pacientes afectados e incrementa la sobrevida.

Los riesgos del estudio son bajos, no hay ningún riesgo especial con el uso de inmunoglobulina subcutánea, sin embargo, para asegurar una adecuada técnica de administración, es necesario capacitar a los pacientes, a los cuidadores o a los dos, para que el tratamiento pueda realizarse de manera ambulatoria de forma eficaz, segura y así obtener los beneficios terapéuticos. La desventaja principal de la inmunoglobulina subcutánea es el volumen que se puede administrar en el sitio de la inyección y la incomodidad que puede presentar el paciente durante la aplicación.

### **Análisis estadístico:**

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión, dependiendo del tipo de variable a analizar. Para variables cuantitativas de distribución normal se usó: media y desviación estándar. Para las de libre distribución se usó rangos y percentiles, para las cualitativas se usó frecuencias y porcentajes. Así mismo se realizó un análisis bivariado tomando en cuenta si existen diferencias en las concentraciones de IgG de acuerdo con el tipo de inmunodeficiencia, para lo que se utilizó dependiendo del tipo de distribución de concentraciones de IgG, para demostrar diferencia entre 2 grupos T Student o de U de Mann Whitney.

Para demostrar si existe diferencias en puntaje del cuestionario SF 36, para calidad de vida, escala visual análoga, y número de infecciones, entre los valores tomados basal, al mes y a los 6 meses, se usó T de Student para muestras relacionadas.

## **Recursos para el estudio:**

### **Recursos Humanos**

Dra. Fanny Rubí Vargas Zamarripa. Médico Residente de Alergia e Inmunología clínica, quien participó en la elaboración del protocolo de estudio, realizó la recolección de datos demográficos, aplicación de los cuestionarios y aplicación de escala de dolor. Realizó la base de datos, el análisis de resultados y la redacción del proyecto final.

Dra. Patricia María O'Farril Romanillos y Dra. Nora Hilda Segura Méndez. Especialistas en Alergia e Inmunología Clínica. Participaron en diseño del protocolo, apoyaron en el análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones.

Médicos residentes de Alergia e Inmunología clínica, que participaron en la exploración física de los pacientes, aplicación de escala de dolor y en la aplicación de los cuestionarios.

### **Recursos Físicos**

Departamento de Alergia e Inmunología Clínica de la UMAE Hospital de especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Recursos Económicos y materiales**

Este trabajo no requirió de financiamiento externo. Se requirió de la recolección de información de los pacientes, de la aplicación de cuestionario de calidad de vida y de escala de dolor, además de medir la concentración de IgG en los pacientes, la cual se realiza de forma rutinaria en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Factibilidad**

La realización de este estudio fue factible ya que se contó con un censo de pacientes con diagnóstico de IDCv y de Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, los cuales acuden subsecuentemente cada mes a monitorización del tratamiento con inmunoglobulina subcutánea. El material necesario para la obtención de los datos fue accesible y de fácil obtención. El investigador contó con equipo de cómputo propio en el cual se realizó la captura de datos y el análisis estadístico de la información.

## **Resultados**

### **Características del paciente**

Se siguieron 20 pacientes con inmunodeficiencia primaria de tipo humoral que fueron tratados con inmunoglobulina subcutánea en la clínica de Inmunodeficiencias primarias del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda de Centro Médico Nacional Siglo XXI, el 25% con diagnóstico de Agammaglobulinemia ligada al X y 75% con Inmunodeficiencia común variable, con una mediana de edad de 29 años, rango de 20-73 años y mediana de peso de 63.5 kilogramos (rango de 35.3 a 79.5 kg). La mayoría de los pacientes eran hombres (55%) que mujeres (45%). En esta cohorte se observó que la 95% de los pacientes tenían comorbilidades, con una mediana de tiempo de evolución de la inmunodeficiencia de 10 años (rango de 2-48 años).

En promedio, los pacientes fueron vistos al menos seis veces en la Clínica de Inmunodeficiencias primarias, los pacientes se administraron la inmunoglobulina subcutánea con técnica de *push*, en los distintos sitios tolerados por cada paciente de 10 a 20ml por sitio; la presentación del producto

administrado fue al 16.5%, 3.3 gr en 20ml de solución por frasco y estabilizador de glicina, la dosis administrada de 100-200 mg/Kg/semana, con una dosis ponderal media de inmunoglobulina subcutánea de 157.9 mg/kg/semana, con una desviación estándar de (+/- 27.49). La mediana del peso de los pacientes fue de 63.5 kg (rango de 35.3-79.5 kg). **(ver Tablas V y VI de resultados)**

### **Concentración sérica mensual de IgG**

Cuantificamos la concentración sérica mensual de IgG antes de cada administración de Inmunoglobulina Humana Subcutánea por paciente. El nivel medio de inmunoglobulina G en suero no varió durante el tratamiento de inmunoglobulina subcutánea. La mediana de concentración de IgG sérica al inicio del tratamiento fue de 1007.84 mg/dL (rango de 546.59 a 23.42 mg/dL). La mediana de concentración de IgG sérica al mes fue de 1049 mg/dL (rango de 496-2020 mg/dL) y la concentración media a los 6 meses fue de 1039 mg/dL (desviación estándar de +/- 254.97). **(ver Tablas V y VI de resultados)**

### **Infecciones**

En cada paciente se midió la frecuencia absoluta de infecciones y de hospitalizaciones secundarias a infecciones en 6 meses. La principal fuente de datos fue la información obtenida del expediente clínico. Durante el seguimiento de los pacientes tratados con inmunoglobulina subcutánea la mediana de infecciones en 6 meses fue de 1 infección por año, con un rango de 0 a 4 infecciones en ese lapso de tiempo, y solamente un paciente requirió hospitalización. Las infecciones sinopulmonares fueron la manifestación infecciosa más común de los pacientes atendidos en la clínica. Estas infecciones fueron tratadas con betalactámicos, macrólidos o quinolonas. **(ver Tablas V y VI de resultados)**

### **Escala visual análoga de dolor**

Los pacientes evaluaron una escala visual análoga de dolor al inicio, al mes y a los 6 meses de tratamiento con inmunoglobulina subcutánea. Los pacientes calificaron el dolor con una puntuación promedio de 3.87 (desviación estándar de +/- 1.6) en la escala visual análoga al inicio del tratamiento con IgSC, al mes los pacientes calificaron el dolor con una mediana de 2 (rango 0-7) y al final de los 6 meses con una mediana de 3.5 (rango 0-7). **(ver Tabla VI de resultados, gráfica I y II de escala visual análoga del dolor en pacientes con IDCV y XLA en tratamiento con inmunoglobulina subcutánea)**

### **Calidad de vida**

Se evaluó en cada uno de los pacientes la calidad de vida relacionada a la salud, se efectuaron 3 mediciones, al inicio, al mes y a los 6 meses de tratamiento mediante la realización de la versión validada en español del Cuestionario SF-36 el cual evalúa distintas dimensiones (*función física, rol físico, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental, transición de salud, dolor corporal*) en una escala de 0 a 100 (calificación máxima). El cuestionario fue aplicado por el médico durante una entrevista cara a cara con el paciente.

Al inicio del tratamiento los pacientes calificaron distintas dimensiones (*función física, rol físico, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental, transición de salud, dolor corporal*) en una escala de 0 a 100 **(ver Tablas VII y VIII, que describen las puntuaciones en las distintas dimensiones del Cuestionario SF-36 al inicio y a los 6 meses del tratamiento con IgSC).**

A los 6 meses de tratamiento con IgSC los pacientes calificaron las distintas dimensiones como a continuación se describe. La mediana en la función física en el grupo de los pacientes con IDCV fue de



95, mientras que en el grupo de pacientes con Agammaglobulinemia ligada al X la mediana fue de 100; con relación al rol la mediana en ambos grupos fue de 100. En cuanto a la salud general en esta cohorte, en el grupo de IDCV, la mediana fue de 65 y en el grupo de XLA de 75. La vitalidad recibió una puntuación promedio de 72 en el grupo de IDCV y de 70 en el grupo de XLA. Se observó que los pacientes calificaron la función social con una mediana de 87.5 en el grupo de IDCV y 100 en el grupo de XLA, en cuanto al rol emocional lo calificaron con una mediana de 100 en ambos grupos. Finalmente, los pacientes calificaron la salud mental en un promedio de 78.73 en el grupo de IDCV y 77.3 en el grupo de XLA, en cuanto a la transición de salud los pacientes calificaron esta dimensión con una mediana de 75 y 100 respectivamente, en relación con el dolor corporal ambos grupos lo calificaron con una mediana de 100. Las puntuaciones de cada una de las dimensiones del SF-36 oscilan entre los valores 0 y 100. Siendo 100 un resultado que indica una salud óptima y 0 reflejaría un estado de salud muy malo. **(ver Gráfica III y IV, que describen las puntuaciones en las distintas dimensiones del Cuestionario SF-36 al inicio y a los 6 meses del tratamiento con IgSC).**

## Discusión

La terapia de reemplazo con inmunoglobulina G (IgG) administrada como infusiones intravenosas o subcutáneas (SC) es el tratamiento estándar para pacientes con inmunodeficiencia primaria. Debido a la necesidad de reemplazo de por vida, una mayor flexibilidad en la administración y los regímenes de dosificación mejoraría la calidad de vida de los pacientes.

Seguimos una cohorte de pacientes con inmunodeficiencia primaria tratados con inmunoglobulina subcutánea, con una mediana de edad de 29 años, rango de 20-73 años y mediana de peso de 63.5 kilogramos (rango de 35.3 a 79.5 kg). La mayoría de los pacientes eran hombres (55%), el 95% con comorbilidades. El nivel medio de inmunoglobulina G en suero no varió durante el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea. La mediana de concentración de IgG sérica al inicio del tratamiento fue de 1007.84 mg/dL (rango de 546.59 a 2342 mg/dL) y la concentración media a los 6 meses fue de 1039 mg/dL (desviación estándar de +/- 254.97). Durante el tratamiento con IgSC la mediana de infecciones en 6 meses fue de 1 infección por año y solamente un paciente requirió hospitalización. Como es de esperarse en estos pacientes las infecciones sinopulmonares fueron la manifestación infecciosa más común. Los pacientes evaluaron una escala visual análoga de dolor al inicio, al mes y a los 6 meses de tratamiento con inmunoglobulina subcutánea, en el grupo de pacientes con IDCV y XLA el dolor no varió de manera significativa al final del tratamiento, con una mejor tolerancia en el grupo de IDCV.

La calidad de vida en relación con la salud (CVRS) es una percepción subjetiva del efecto del estado de salud (incluida la enfermedad y el tratamiento) sobre el funcionamiento y el bienestar físico, psicológico y social. Los niños y adultos con inmunodeficiencias primarias tienen una afección crónica y, en la mayoría de los casos, se enfrentan a la posibilidad de tratamiento de IgG de por vida. En relación con los resultados obtenidos de calidad de vida, los pacientes informaron algunas mejoras en algunas medidas, con mayor frecuencia en el impacto del tratamiento con SCIG medido por las mejoras en las subescalas de salud general y vitalidad del cuestionario SF-36 en pacientes con Inmunodeficiencia común variable y solo mejora en la subescala de transición de salud del cuestionario SF-36 en pacientes con Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Esta mejora en la calidad de vida se refleja en la observación de que la mayoría de los pacientes que reciben infusiones de IVIG en el hospital o la clínica informaron una preferencia por el tratamiento con SCIG sobre la IVIG.

Hay escasos estudios en México que han evaluado la calidad de vida en pacientes adultos con inmunodeficiencia humoral en tratamiento con Inmunoglobulina humana subcutánea. Similar a nuestro estudio, ya numerosas publicaciones <sup>(90-102)</sup> han demostrado una mejor calidad de vida en pacientes que reciben SCIG en comparación con la terapia IVIG como una ventaja de la vía de administración subcutánea. Estos estudios han demostrado que el aumento de la calidad de vida proviene principalmente

de la libertad del paciente para administrar SCIG en casa y a su conveniencia, mayor independencia, con menos interrupción de las actividades de la vida diaria, libertad de viajar, comodidad, flexibilidad de tratamiento y agradable atmósfera de tratamiento. Este beneficio resulta en una mayor satisfacción del paciente, menos días de trabajo o escuela perdidos y menor repercusión en las actividades sociales. El concepto de sentirse capaz de controlar un tratamiento es importante para el paciente porque un sentido de participación conduce a un mayor cumplimiento y un mejor resultado médico. Además, claramente del resto de beneficios que ofrece la terapia con inmunoglobulina subcutánea como el mantenimiento de las concentraciones séricas de IgG, menores efectos adversos y el ahorro en costos en comparación con la IGIV.

En el estudio por Hoffmann y colaboradores<sup>(102)</sup>, en donde se evaluó la eficacia y seguridad de la inmunoglobulina intravenosa en 82 pacientes con deficiencias de anticuerpos, además de la calidad de vida relacionada con la salud en un subconjunto de 30 pacientes tratados previamente con IGIV, utilizando el Cuestionario SF-36 para pacientes adultos y mayores de 14 años y el Cuestionario de salud infantil - Formulario parental 50 (CHQ-PF50) para niños <14 años. En este estudio los investigadores evaluaron la eficacia de la terapia con SCIG como "excelente" en el 89% de los pacientes. No se observaron reacciones farmacológicas adversas sistémicas. Se observaron mejoras mayores o iguales a 5 puntos en 5 de 8 subescalas del Cuestionario SF-36 y en 6 de 12 subescalas CHQ-PF50. Se observaron mejoras estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) para las subescalas de dolor corporal, percepciones generales de salud y vitalidad (adultos) del cuestionario SF-36, y para las subescalas de percepciones generales de salud, impacto parental - tiempo, parental impacto: actividades emocionales y familiares (niños) del CHQ-PF50. Los pacientes prefirieron SCIG sobre la terapia IVIG (92%) y la terapia domiciliaria sobre la terapia en la clínica / médico (83%), confirmándose que la terapia con IgSC en el hogar es efectiva, segura, bien tolerada y mejora la calidad de vida en pacientes con deficiencia de anticuerpos.

Controversialmente, también hay estudios donde no se ha demostrado la mejoría en calidad de vida con el tratamiento de inmunoglobulina subcutánea, como en un estudio prospectivo y observacional de 18 meses de seguimiento realizado por Pulvirenti y colaboradores<sup>(103)</sup>, en donde evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en 327 participantes adultos con IDCV que recibieron diferentes programas de terapia de reemplazo de inmunoglobulina mediante preparaciones intravenosas (IVIG), subcutáneas (SCIG) y facilitadas (fSCIG), se observó que la puntuación global de CVID\_QoL y sus dimensiones (funcionamiento emocional, funcionamiento relacional, síntomas gastrointestinales) fueron similares en los receptores de IVIG, SCIG y fSCIG. Los pacientes que recibieron terapia con inmunoglobulina por diferentes vías de administración informaron una capacidad similar para hacer planes a largo plazo, molestias debido a la terapia y preocupación por quedarse sin medicamentos, en este estudio el modo de administración de inmunoglobulina subcutánea no fue un factor que impactara en los elementos de calidad de vida relacionados con el tratamiento.

De manera general, durante el seguimiento de los pacientes, ninguno abandonó el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea, presentando buen apego al mismo, ya que los efectos adversos más comunes en nuestra cohorte fueron reacciones locales como enrojecimiento, dolor o hinchazón en el sitio de la infusión, que se consideran leves, que no interfirió con la adherencia al tratamiento. Ninguno de nuestros pacientes presentó reacción anafiláctica y ninguno nos informó de una reacción adversa grave. Esto se correlaciona con las tasas ya previamente informadas de reacciones adversas sistémicas asociadas con SCIG en otras series que se reportaron  $\leq 3\%$ . Los pacientes mantuvieron las concentraciones de IgG sérica a lo largo de estudio, lo que reafirma lo ya conocido en relación a la cinética de los niveles séricos de IgG en SCIG, ya que la dosificación más frecuente con SCIG da como resultado variaciones de IgG en suero entre 100–200 mg / dL desde los niveles de IgG máximos a mínimos, en comparación con una disminución del 55% para la IgG en suero desde el nivel máximo de IgG después de una infusión IV hasta el nivel de IgG mínimo obtenido antes de la siguiente infusión IV 28 días después. La cinética del estado estacionario de SCIG está relacionada con una dosificación más pequeña y

frecuente, así como con una absorción sistémica más lenta. Además de que la ausencia de un pico rápido en los niveles séricos de IgG después de la infusión es uno de los factores que contribuyen a la aparición menos frecuente de reacciones adversas graves después de la infusión de SCIG en comparación con la IGIV. El mantenimiento de las concentraciones séricas de IgG se reflejó en una menor tasa de infecciones y de hospitalización, destacando que sólo un paciente requirió ésta última.

Hay limitaciones a nuestro estudio que deben tenerse en cuenta. Primero, este estudio representa nuestro informe inicial de pacientes con inicio de tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina subcutánea, y la caracterización continua de la población de pacientes en estudio probablemente arroje información relevante adicional. Además, se recopiló parte de la información, como un historial previo de infecciones recurrentes, en base al autoinforme del paciente, que puede ser susceptible al sesgo de respuesta. Además, estos resultados representan la experiencia en un solo centro y necesitan ser replicados a través de colaboraciones en múltiples sitios.

Es necesario destacar que la terapia con SCIG puede no ser óptima en todos los pacientes, es muy importante que el tratamiento se individualice en relación con las características y predilecciones de cada persona. Los proveedores deben poder ofrecer educación, capacitación y apoyo adecuados para los pacientes. Los pacientes, especialmente los niños, pueden oponerse a las punciones múltiples y más frecuentes con la terapia de SCIG en comparación con IVIG, que es una punción única mensual, y algunos pueden necesitar cambiar a IVIG desde SCIG si se encuentran dificultades o desafíos técnicos repetidos, o que los pacientes claramente prefieran la administración de IVIG a SCIG, y los adolescentes en particular son los más propensos en comparación a otros grupos de edad para volver a la terapia IVIG, para disminuir la frecuencia de infusión. Además, la terapia SCIG puede no ser óptima en pacientes que requieren encuentros frecuentes con el proveedor o que tienen una mala adherencia al tratamiento.

## **Conclusiones**

Sin duda alguna se han producido mejoras significativas en el tratamiento de Inmunodeficiencias primarias en los últimos años, lo que disminuyó de forma significativa la morbimortalidad e incrementó la esperanza de vida en este grupo de pacientes. Consideramos que la terapia con inmunoglobulina subcutánea es bien tolerada por los pacientes con inmunodeficiencias primarias, confiriendo además varios beneficios importantes para los pacientes con inmunodeficiencia primaria, incluyendo: misma eficacia que la inmunoglobulina intravenosa, ya que logra el mantenimiento de los niveles de IgG en suero, reduce la tasa de infecciones, tiene menos efectos adversos sistémicos y beneficios importantes para la calidad de vida del paciente. Los pacientes tienen varias opciones para su régimen de tratamiento con inmunoglobulina, esto le permite al médico adaptar la terapia para adecuarse a la condición médica y el estilo de vida de un individuo. El desarrollo de nuevos productos que faciliten la administración de grandes volúmenes de inmunoglobulina administrados por vía subcutánea también ofrece grandes ventajas adicionales para la terapia de reemplazo de IgG a largo plazo.

**Cronograma de actividades:**

<b>Mes /actividad</b>	<b>Octubre 2019</b>	<b>Noviembre 2019</b>	<b>Diciembre 2019 a Febrero 2020</b>	<b>Marzo-Abril 2020</b>	<b>Mayo 2020</b>	<b>Junio 2020</b>
<b>Elaboración de Protocolo</b>	X	X				
<b>Evaluación del protocolo por Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación</b>			X			
<b>Reclutamiento y aplicación de cuestionario de calidad de vida y escala de dolor</b>			X	X		
<b>Conclusión de Protocolo</b>					X	
<b>Análisis de datos y Resultados</b>						X

**Tabla I. Preparaciones de inmunoglobulina subcutánea (EE. UU.) - propiedades y características**

<b>Producto</b>	<b>Concentración de IgG</b>	<b>Contenido de IgA</b>	<b>Estabilizador</b>	<b>Inactivación viral</b>
Gammagard liquid	100 mg/mL	37 mcg/mL	Glicina	Disolvente / detergente Nanofiltración PH bajo / temperatura
GammakedTM	100 mg/mL	46 mcg/mL	Glicina	PH bajo Precipitación de capilato Filtración profunda
Gamunex-C	100 mg/mL	46 mcg/mL	Glicina	PH bajo Precipitación de capilato Filtración profunda
Hizentra®	200 mg/mL	≤50 mcg/mL	L-prolina	PH bajo Nanofiltración Filtración profunda

(9)

**Tabla II. Características de IGIV e IGSC.**

	<b>IGIV</b>	<b>IGSC</b>
<b>Administración</b>	Intravenoso	Subcutáneo
<b>Dosis</b>	400-600 mg/Kg (800 mg/Kg)	100-200 mg/Kg
<b>Frecuencia</b>	3-4 semanas	1-2 veces por semana
<b>Volumen</b>	Grande	Pequeño
<b>Tiempo de administración</b>	2-6 horas	30-90 minutos ( <i>bomba</i> ) 5-20 minutos ( <i>push</i> )
<b>Uso de altas dosis</b>	Posible	Limitado por volumen/sitios/número de sitios
<b>Medición de concentración sérica de IgG</b>	Antes de cada infusión	En cualquier momento
<b>Farmacocinética</b>	Pico en las primeras 24 horas. -Efecto alfa. Decremento 30-50% en primeros 3-5 días (secundario a redistribución tisular). -Efecto beta. Decremento gradual a partir de día 5 (secundario al catabolismo fisiológico).	No crea picos. 45% alcanza una concentración máxima en las primeras 24-48 horas. Mantiene concentraciones constantes. Vida media de 1-2 semanas
<b>Infusión</b>	Requiere de acceso venoso, unidad hospitalaria y profesionales de la salud	Preferible en pacientes con pobre acceso venoso ya que no requiere de acceso venoso; puede ser aplicado por el paciente o familiar una vez adiestrado de manera extra hospitalaria
<b>Eficacia</b>	Efectivo	Efectivo
<b>Reacciones locales</b>	Raro	Frecuentes; son leves y mejoran con el tiempo
<b>Reacciones sistémicas</b>	Comunes; frecuentes durante primeras administraciones.	Muy raro
<b>Satisfacción del paciente</b>	Preferible en pacientes que no desean administraciones frecuentes	Mejora la calidad de vida (flexibilidad, independencia y portabilidad)
<b>Características del paciente</b>	Preferible en pacientes quienes son dependientes y no adherentes a tratamiento	Preferible en pacientes responsables con buena adherencia; con presencia de complicación renal y cardiaca
<b>Costo</b>	Alto (producto, suplementos, personal de la salud)	Bajo (producto, suplementos)

Tabla III. Eventos adversos en IGIV e IGSC.

	IGIV	IGSC*
<b>Comunes</b>	<b>Cefalea;</b> mialgia, <b>artralgia, malestar, fatiga,</b> ansiedad, <b>fiebre,</b> eritema; náuseas-vómitos; disestesias, dolor/edema en el sitio de infusión; hipo-hipertensión, taquicardia; sobrecarga de líquidos.	<b>Dolor en el sitio de aplicación.</b>
<b>Poco comunes (múltiples reportes)</b>	Dolor u opresión en torácica; disnea; cefalea severa; <b>meningitis aséptica;</b> prurito-urticaria; tromboembolismo; <b>toxicidad renal;</b> reacciones hemolíticas debidas a isoaglutininas en Rh u otros grupos sanguíneos.	Reacción alérgica; hipotensión.
<b>Raros (Reportes aislados)</b>	<b>Anafilaxia debida a anticuerpos IgE o IgG contra IgA en el producto de inmunoglobulina;</b> neurodegeneración progresiva; anomalías del ritmo cardíaco; <b>lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión</b> (mediada por anticuerpos granulocíticos); neutropenia; pseudohiponatremia; uveítis; hepatitis no infecciosa; derrame pleural linfocítico; vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme, eccema dishidrotico, erupciones maculopapulares o eccematoides, alopecia).	Choque anafiláctico; cefalea, vértigo; náusea-vómito; fiebre, rigidez articular, fatiga.

**Tabla IV. Productos disponibles para el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina humana (IV y SC)**

Ruta y producto	Forma de dosificación	¿Necesita refrigeración?	¿Requiere filtración?	Osmolalidad (mOsm/L o mOsm/kg)	Sodio	pH	IgA (mcg/mL)	Estabilizador
Asceniv (IV)	Líquido 10%	Sí	No	*	0.100 a 0.140 mol/L	4.0 a 4.6	≤200	Glicina y polisorbato 80
Bivigam (IV)	Líquido 10%	Sí	No	*	0.100 a 0.140 mol/L. 100 a 0.140 mol/L	4.0 a 4.6	≤200	Glicina
Flebogamma DIF 5% (IV)	Líquido 5%	No (+2 a 25°C)	No	240 a 370	Trazas	5 a 6	≤50	D-sorbitol
Flebogamma DIF 10% (IV)	Líquido 10%	No (+2 a 25°C)	No	240 a 370	Trazas	5 a 6	≤100	D-sorbitol
Gamma-gard 5% S/D (IV)	Liofilizado	No	Sí	636	8.5 mg/mL NaCl	6.8	≤1	2% glucosa y glicina
Gamma-plex (IV)	Líquido 5%	No (+2 a 25°C)	No	420 a 500	3 mg/mL	4.8 a 5.1	≤10	Sorbitol y glicina y polisorbato 80
Gamma-plex (IV)	Líquido 10%	No (+2 a 25°C)	No	280	≤30 mmol/L	4.9 a 5.2	≤20	Glicina y polisorbato 80
Octagam 5% (IV)	Líquido 5%	No (+2 a 25°C)	Opcional	310 a 380	≤30 mmol/L	5.1 a 6.0	≤200	Maltosa
Octagam 10% (IV)	Líquido 10%	No (+2 a 25°C)	Opcional	310 a 380	≤30 mmol/L	4.5 a 5.0	106	Maltosa
Panzyga 10% (IV)	Líquido 10%	No (almacenamiento 2 a 8 ° C durante 24 meses o 25 ° C durante 9 meses)	Opcional	240 a 310	Trazas	4.5 a 5.0	100	Glicina
Privigen (IV)	Líquido 10%	No	No	240 a 440	Trazas	4.6 a 5.0	≤25	L-prolina
Gamma-gard liquid (IV o SC)	Líquido 10%	No (+2 a 25°C)	Opcional	240 a 300	No	4.6 a 5.1	37	Glicina
Gamma-ked	Líquido 10%	No (almacenamiento es de 2 a 8 ° C durante 36 meses o	No	258	No	4.0 a 4.5	46	Glicina



(IV o SC)		25 ° C durante 6 meses)						
Gamunex-C (IV o SC)	Líquido 10%	No (almacenamiento es de 2 a 8 ° C durante 36 meses o 25 ° C durante 6 meses)	No	258	No	4.0 a 4.5	46	Glicina
Cutaquig (SC)	Solución 16.5%	No (almacenamiento es de 2 a 8 ° C durante 24 meses o 25 ° C durante 6 meses)	No	310 a 380	≤30 mmol/L	5.0 a 5.5	≤600	Maltosa
Cuvitru (SC)	Solución 20%	No (almacenamiento es de 2 a 8 ° C durante 36 meses o 25 ° C durante 12 meses)	No	280 a 292	No	4.6 a 5.1	80	Glicina
Hizentra (SC)	Líquido 20%	No	No	380	Trazas	4.6 a 5.2	≤50	Prolina
Hyqvia (SC)	Líquido 10% + hialuronidasa	No	No	240 a 300	No	4.6 a 5.1	37	Glicina
Xembify (SC)	Líquido 20%	Sí	No	280 a 404	No	4.1 a 4.8	No	Glicina y polisorbato 80

(7, 9, 16, 22)

**Tabla V. Resultados parte 1**

<b>Variable</b>	<b>Medida</b>
<b>Sexo <sup>a</sup></b>	Femenino: 9(45%) Masculino: 11(55%)
<b>Edad (años)<sup>c</sup></b>	29(20-73)
<b>Peso (kg)<sup>c</sup></b>	63.5(35.3-79.5)
<b>Diagnóstico <sup>a</sup></b>	Agammaglobulinemia ligada al X: 5(25%) IDCV:15(75%)
<b>Tiempo de evolución (años)<sup>c</sup></b>	10(2-48)
<b>Comorbilidades <sup>a</sup></b>	Si:19(95%) No:1(5%)
<b>Dosis IgSC (mg/kg/dosis) <sup>b</sup></b>	157.9(+/-27.49)
<b>Dosis IgSC (gr/semana) <sup>c</sup></b>	9.9(6.6-13.2)
<b>EVA basal <sup>b</sup></b>	3.87(+/-1.6)
<b>EVA al mes <sup>c</sup></b>	2(0-7)
<b>EVA 6 meses <sup>c</sup></b>	3.5(0-7)
<b>Concentración IgSC (mg/dl) al mes <sup>c</sup></b>	1007.84(546.59-2342)
<b>Concentración IgSC (mg/dl) 2do mes <sup>c</sup></b>	1049(496-2020)
<b>Concentración IgSC (mg/dl) a 6 meses <sup>b</sup></b>	1039(+/-254.97)
<b>Número procesos infecciosos en 6 meses <sup>c</sup></b>	1(0-4)
<b>Número hospitalizaciones en 6 meses <sup>c</sup></b>	0(0-1)

<sup>a</sup> frecuencias y porcentajes

<sup>b</sup> media y DE

<sup>c</sup> mediana y rangos

**Tabla VI. Resultados parte 2**

<b>Variable</b>	<b>IDCV</b>	<b>XLA</b>
<b>Edad <sup>b</sup></b>	31(20-73)	23(22-41)
<b>Peso <sup>b</sup></b>	60(35.3-79.5)	67(49-77)
<b>Número de infecciones en 6 meses <sup>b</sup></b>	1(0-4)	1(0-4)
<b>Hospitalizaciones en 6 meses <sup>b</sup></b>	1(0-1)	0
<b>Dosis IgSC (mg/kg/dosis)<sup>a</sup></b>	160.53(+/-29.63)	150(+/-20.31)
<b>Dosis IgSC semanal (gr)b</b>	9.9(6.6-13.2)	9.9(6.6-13.2)
<b>Concentración IgG al mes(mg/dl) <sup>b</sup></b>	1007.84(546.59-2342.0)	1068(705-1655)
<b>Concentración IgG 2do mes (mg/dl) <sup>b</sup></b>	1049(496-2020)	1094.04(568-1566)
<b>Concentración IgG 6 meses (mg/dl) <sup>b</sup></b>	1080(645-1430)	960(512-1410)
<b>EVA basal <sup>b</sup></b>	4(1-6.5)	3(2-7)
<b>EVA al mes <sup>b</sup></b>	2(0-7)	1(0-6)
<b>EVA a los 6 meses <sup>b</sup></b>	3(0-7)	4(0-5)

<sup>a</sup> media y DE

<sup>b</sup> mediana y rangos

**Tabla VII. Puntuaciones del Cuestionario SF-36 al inicio del tratamiento con inmunoglobulina subcutánea**

Dimensión	Puntuación basal promedio en IDCV	Puntuación basal promedio en XLA
SF-36 función física basal <sup>b</sup>	95(15-100)	100(5-100)
SF-36 rol físico basal <sup>b</sup>	100(0-100)	100(25-100)
SF-36 salud general basal <sup>b</sup>	55(20-100)	75(25-95)
SF-36 vitalidad basal <sup>b</sup>	68(43-100)	78.75(31.25-90)
SF-36 función social basal <sup>b</sup>	87.5(50-100)	100(62.5-100)
SF-36 rol emocional <sup>b</sup>	100(0-100)	100(0-100)
SF-36 salud mental basal <sup>b</sup>	79(58-96)	92(50-100)
SF-36 transición de salud basal <sup>b</sup>	75(50-100)	75(50-100)
SF-36 dolor corporal basal <sup>b</sup>	100(45-100)	100(45-100)

<sup>a</sup> media y desviación estándar

<sup>b</sup> mediana y rangos

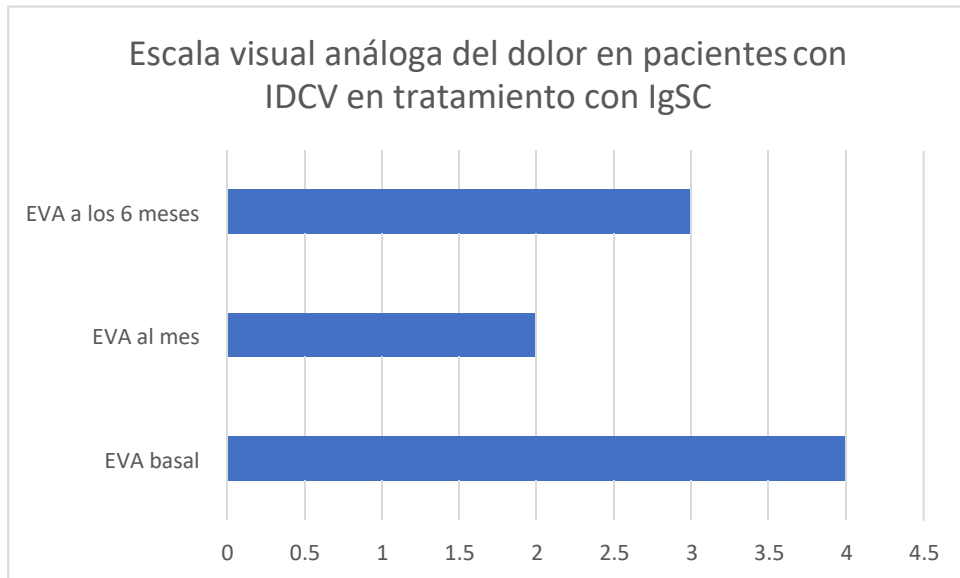
**Tabla VIII. Puntuaciones del Cuestionario SF-36 a los 6 meses del tratamiento con inmunoglobulina subcutánea**

Dimensión	Puntuación basal promedio en IDCV	Puntuación basal promedio en XLA
SF-36 función física 6 meses <sup>b</sup>	95(15-100)	100(15-100)
SF-36 rol físico 6 meses <sup>b</sup>	100(0-100)	100(0-100)
SF-36 salud general 6 meses <sup>b</sup>	65(25-100)	75(45-100)
SF-36 vitalidad 6 meses <sup>a</sup>	72(+/-20.8)	70(+/-16.58)
SF-36 función social 6 meses <sup>b</sup>	87.5(50-100)	100(50-100)
SF-36 rol emocional 6 meses <sup>b</sup>	100(0-100)	100(33.33-100)
SF-36 salud mental 6 meses <sup>a</sup>	78.73(+/-17.28)	77.3(+/-13.71)
SF-36 transición de salud 6 meses <sup>b</sup>	75(50-100)	100(75-100)
SF-36 dolor corporal 6 meses <sup>b</sup>	100(67.5-100)	100(57.5-100)

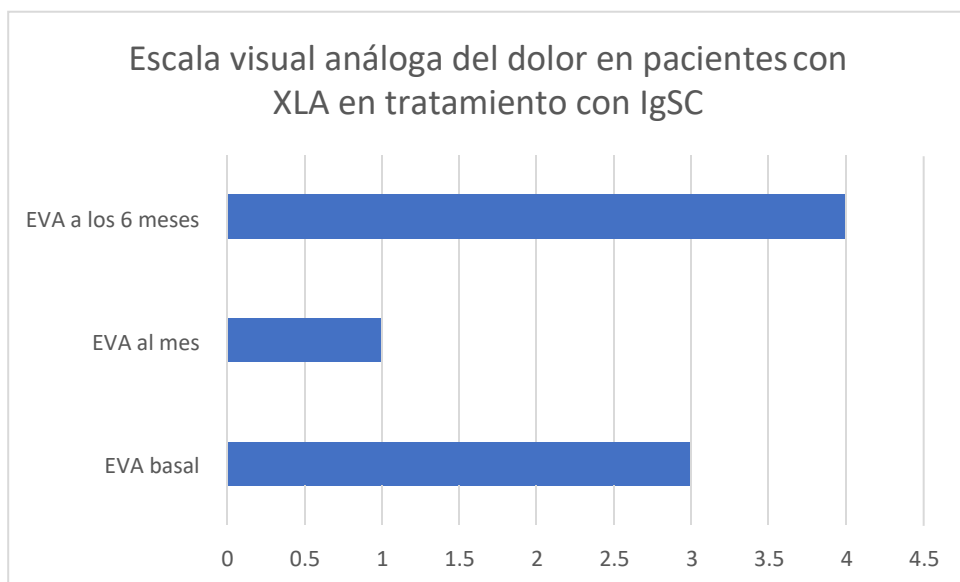
<sup>a</sup> media y desviación estándar

<sup>b</sup> mediana y rangos

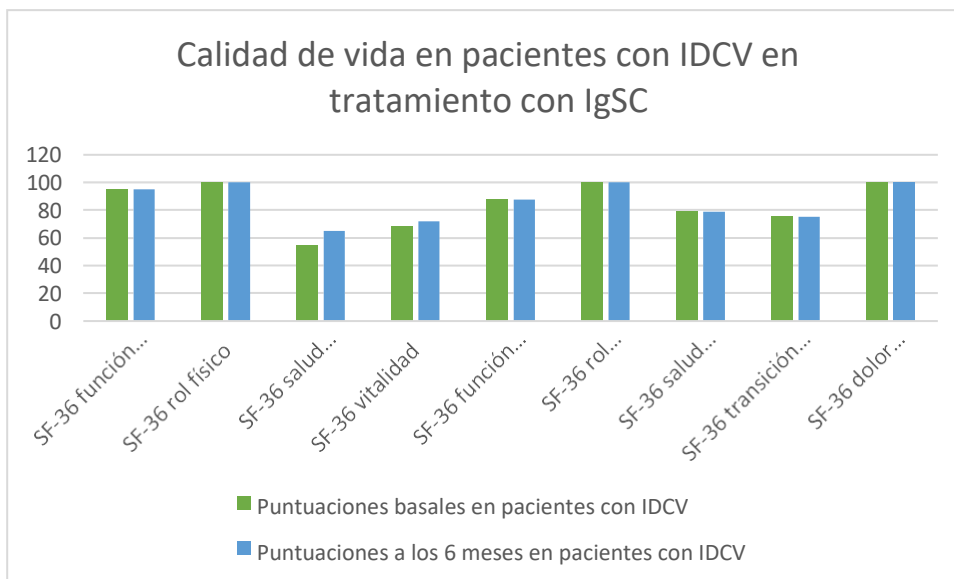
**Gráfica I. Escala visual análoga del dolor al inicio y a los 6 meses del tratamiento con inmunoglobulina subcutánea en pacientes con Inmunodeficiencia común variable**



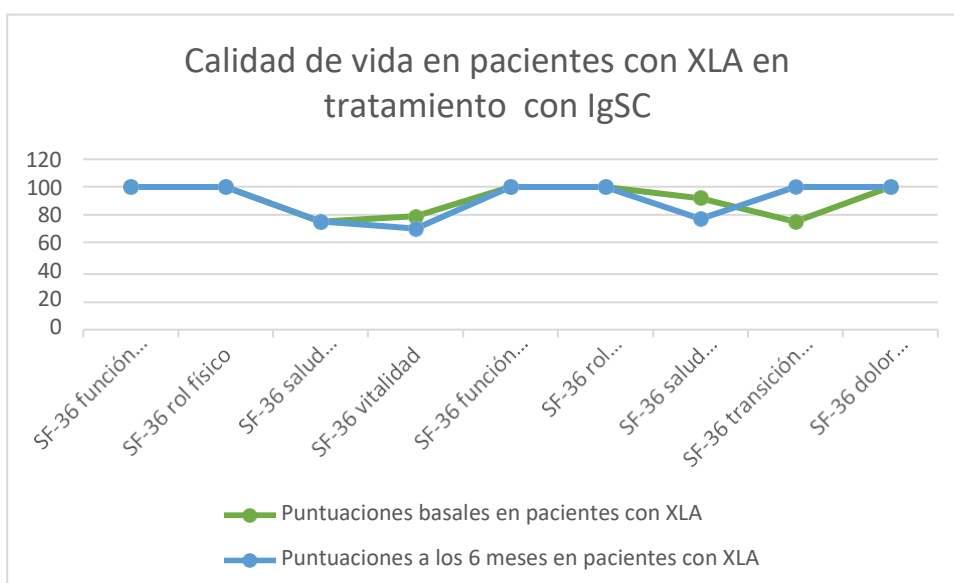
**Gráfica II. Escala visual análoga del dolor al inicio y a los 6 meses del tratamiento con inmunoglobulina subcutánea en pacientes con Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X**

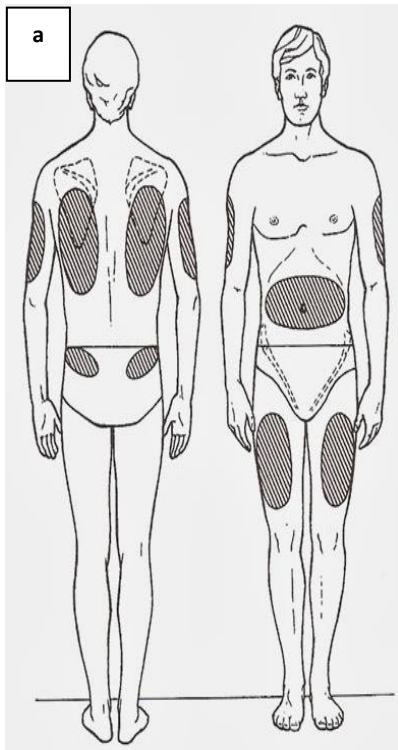


**Gráfica III. Puntuaciones del Cuestionario SF-36 al inicio y a los 6 meses del tratamiento con inmunoglobulina subcutánea en pacientes con Inmunodeficiencia común variable**



**Gráfica IV. Puntuaciones del Cuestionario SF-36 al inicio y a los 6 meses del tratamiento con inmunoglobulina subcutánea en pacientes con Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X**





*Figura 1. Administración de IGSC. 1a. Sitios administrados. 1b. Técnica de push; auto-administración de IGSC.*

## Referencias bibliográficas:

1. McCusker C, Upton J, Warrington R. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):61
2. Eibl M. History of Immunoglobulin Replacement. Immunol Allergy Clin N Am 28 (2008) 737–764.
3. ESID Registry 2019 – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID
4. LASID Registry 2019 –Statistics - PID Registry. <https://lasidregistry.org/view/statistics/general/2019-09>
5. Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol (2020)
6. Olivares MM, Olmos CE, Álvarez MI, et al. Guía colombiana para el uso de inmunoglobulinas. Rev Alerg Mex 2017; 64 Supl 2:s5-s65
7. Bustamante OJC, Hernández BV, Gutiérrez HJA. Gammaglobulina subcutánea en inmunodeficiencias primarias: experiencia del Instituto Nacional de Pediatría y revisión de la bibliografía. Acta Pediatr Mex. 2013;34:332-340.
8. Rodríguez-Mireles KA, Galguera-Sauceda A, Gaspar López A, López-Rocha EG, Campos-Romero F, Del Rivero-Hernández L, Amaya-Mejía A, Galindo-Pacheco L, O´Farril-Romanillos P, Segura Méndez NH. Efectos adversos de la aplicación ambulatoria de inmunoglobulina intravenosa en adultos con inmunodeficiencia común variable. Rev Alerg Mex 2014;61:131-140.
9. Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. Biologics: Targets and Therapy 2012;6 277–287.
10. Cohn EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL, Armstrong SH. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. I. The characterization of the protein fractions of human plasma. J Clin Invest. 1944;23(4):417–32.
11. Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics. 1952;9(6):722–8.
12. Bonilla F, Khan D, Ballas Z, Chinen J, Frank M, Hsu J, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015.
13. Scheffler-Mendoza S., Partida-Gaytán A, Yamazaki-Nakashimada M. Inmunoglobulina humana en inmunodeficiencias primarias. Acta Pediátrica de México. 2013;34:323-331.
14. Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. Immunol Allergy Clin N Am. 2015;35(4):713-30.
15. Goudouris ES, Rego Silva AM, Ouricuri AL, Grumach AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Prando CC, Kokron CM, Vasconcelos DM, Tavares FS, Silva Segundo GR, Barreto IC, Dorna MB, Barros MA, Forte WC; in name of Primary Immunodeficiency Group of the Brazilian Society of Allergy and Immunology. Einstein. 2017;15(1):1-16.
16. Perez E, Orange J, Bonilla F, Chinen J, Chinn I, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3S):S1-S46.
17. Simoens S. Pharmacoeconomics of immunoglobulins in primary immunodeficiency. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2009;9(4):375–86.
18. Position Statement - Subcutaneous Immunoglobulin (SCIg), Australian society of clinical immunology and allergy. [www.Allergy.org.au](http://www.Allergy.org.au).
19. Nicolay et al. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. Quality of Life Research. 2005;14:1683-1691.
20. Sadeghi B., Albolhassani H., Naseri A., Rezaei N., Aghmohammadi a. Economic burden of common variable immunodeficiency: annual cost of disease, Expert Rev Clin. Immunol. 2015;11(5):681-688.



21. Pollock F. R., Mecley M.L, An evaluation of the budget impact of a new 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig20Gly) for the management of primary immunodeficiency diseases in Switzerland, *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2018;10:223–229.
22. Cambray-Gutiérrez JC, Herrera-Sánchez DA, Blancas-Galicia L, O’Farrill-Romanillos PM. Clínica de inmunodeficiencias primarias en adultos. Experiencia en un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(4):334-341.
23. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 2015; 179:146.
24. BRUTON OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9:722.
25. BRUTON OC. A decade with agammaglobulinemia. *J Pediatr* 1962; 60:672.
26. Berger M. Subcutaneous administration of IgG. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28:779.
27. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 2013; 27:171.
  
28. Ponsford M, Carne E, Kingdon C, et al. Facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIg) therapy--practical considerations. *Clin Exp Immunol* 2015; 182:302.
29. Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:630.
30. Hagan JB, Fasano MB, Spector S, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2010; 30:734.
31. Quinti I, Pierdominici M, Marziali M, et al. European surveillance of immunoglobulin safety--results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. *Clin Immunol* 2002; 104:231.
32. Borte M, Kriván G, Derfalvi B, et al. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2017; 187:146.
33. US Food and Drug Administration (FDA) approval: <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm414117.htm> (Accessed on September 19, 2014).
34. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:951.
35. Lyall DA, McQueen M, Ramaesh K, Weir C. A sting in the tale: cross reaction hypersensitivity to hyaluronidase. *Eye (Lond)* 2012; 26:1490.
36. Delaere L, Zeyen T, Foets B, et al. Allergic reaction to hyaluronidase after retrobulbar anaesthesia: a case series and review. *Int Ophthalmol* 2009; 29:521.
37. GammaStan S/D Prescribing Information, Talecris Biotherapeutics, Inc. Research Triangle Park U SA, 2008.
38. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, et al. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006; 26:265.
39. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies--a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006; 26:177.
40. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20:94.
41. Berger M. Incidence of infection is inversely related to steady-state (trough) serum IgG level in studies of subcutaneous IgG in PID. *J Clin Immunol* 2011; 31:924.
42. Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis exacerbation: A prospective, open-label trial. *Neurology* 2017; 89:1135.

43. Markvardsen LH, Harbo T. Subcutaneous immunoglobulin treatment in CIDP and MMN. Efficacy, treatment satisfaction and costs. *J Neurol Sci* 2017; 378:19.
44. Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol* 2017; 24:412.
45. Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:114.
46. Fasth A, Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr* 2007; 96:1474.
47. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 2007; 21:105.
48. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:S1.
49. Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet* 1991; 338:162.
50. Bonilla FA. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28:803.
51. Nicolay U, Kiessling P, Berger M, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol* 2006; 26:65.
52. Gardulf A, Nicolay U, Math D, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:936.
53. Högy B, Keinecke HO, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ* 2005; 6:24.
54. Beauté J, Levy P, Millet V, et al. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol* 2010; 160:240.
55. Maroto Hernando M, Soler Palacín P, Martín Nalda N, et al. [Subcutaneous gammaglobulin in common variable immunodeficiency. First experience in Spain]. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70:111.
56. Ducruet T, Levasseur MC, Des Roches A, et al. Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a Canadian pediatric center. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:585.
57. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2004; 112:1.
58. Stein MR, Koterba A, Rodden L, Berger M. Safety and efficacy of home-based subcutaneous immunoglobulin G in elderly patients with primary immunodeficiency diseases. *Postgrad Med* 2011; 123:186.
59. Berger M, Rojavin M, Kiessling P, Zenker O. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2011; 139:133.
60. Bonilla FA. IgG replacement therapy, no size fits all. *Clin Immunol* 2011; 139:107.
61. Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *J Clin Immunol* 2013; 33:984.
62. Wasserman RL, 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 Exp Immunol* 2010; 161:518.
63. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. *J Clin Immunol* 2011; 31:323.

64. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol* 2011; 141:90.
65. Huang F, Feuille E, Cunningham-Rundles C. Home care use of intravenous and subcutaneous immunoglobulin for primary immunodeficiency in the United States. *J Clin Immunol* 2013; 33:49.
66. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:210.
67. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1354.
68. Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HD. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6:1.
69. Jolles S, Sleasman JW. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with Hizentra, the first 20% SCIG preparation: a practical approach. *Adv Ther* 2011; 28:521.
70. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: a retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push. *Clin Exp Immunol* 2013; 173:365.
71. Hodkinson JP, Lucas M, Lee M, et al. Therapeutic immunoglobulin should be dosed by clinical outcome rather than by body weight in obese patients. *Clin Exp Immunol* 2015; 181:179.
72. Hizentra Prescribing Information, CSL-Behring LLC, King of Prussia, PA, USA 2010.
73. Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:49.
74. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J Clin Immunol* 2010; 30:301.
75. Baxter. Hyqvia product Information. 2015.
76. Healthcare, B. Prescribing information for Hyqvia [Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase] Solution for subcutaneous administration. Baxter Healthcare 2014.
77. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137:21.
78. Woodward JM, Gkrania-Klotsas E, Cordero-Ng AY, et al. The role of chronic norovirus infection in the enteropathy associated with common variable immunodeficiency. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:320.
79. Suzuki T, Ishii-Watabe A, Tada M, et al. Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR. *J Immunol* 2010; 184:1968.
80. Freiburger T, Grodecká L, Ravcuková B, et al. Association of FcRn expression with lung abnormalities and IVIG catabolism in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2010; 136:419.
81. Kim J, Hayton WL, Robinson JM, Anderson CL. Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. *Clin Immunol* 2007; 122:146.
82. Gardulf A, Andersson E, Lindqvist M, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy at home for pregnant immunodeficient women. *J Clin Immunol* 2001; 21:150.
83. Hansen S, Gardulf A, Andersson E, et al. Women with primary antibody deficiencies requiring IgG replacement therapy: their perception of prenatal care during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004; 33:604.
84. Baxalta. Hyqvia Pregnancy registry.

85. Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JW. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 2003; 61:213.
86. Sundin U, Nava S, Hammarström L. Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. *Clin Exp Immunol* 1998; 112:341.
87. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM, Immunology Nurses Study. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003; 133:247.
88. Carne E, Ponsford M, El-Shanawany T, Jolles S. Skin Necrosis Following Subcutaneous Immunoglobulin (SCIg). *J Clin Immunol* 2017; 37:27.
89. Matucci A, Maggi E and Vultaggio A (2015) Mechanisms of action of Ig preparations: immunomodulatory and anti-inflammatory effects. *Front. Immunol.* 5:690
90. Berger M. Subcutaneous administration of IgG. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:779-802.
91. Fasth A, Nystrom J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr* 2007;96:1474-8.
92. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child* 1998;79:48-51.
93. Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, Shapiro RS, Wasserman RL, Berger M, et al. Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook. *Clin Exp Immunol* 2009;158(Suppl 1):51-9.
94. Fasth A, Nystrom J. Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. *J Clin Immunol* 2008;28:370-8.
95. Bhole MV, Burton J, Chapel HM. Self-infusion programmes for immunoglobulin replacement at home: feasibility, safety and efficacy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:821-32.
96. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Bock A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:936-42.
97. Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:114-21, quiz 22-3, 78.
98. Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE, Investigators VT. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *South Med J* 2010;103:856-63.
99. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jager B, Schmidt RE. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *J Clin Immunol* 2006;26:400-5.
100. Membe SK, Ho C, Cimon K, Morrison A, Kanani A, Roifman CM. Economic assessment of different modalities of immunoglobulin replacement therapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:861-74.
101. Heath J, Goldman FD. Idiopathic thrombocytopenic purpura in a boy with ataxia telangiectasia on immunoglobulin replacement therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:e25-7.
102. Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J, Peter HH, Belohradsky BH. Vivaglobin Study Group. Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *Eur J Med Res* 2010;15:238-45.
103. Pulvirenti F, Cinetto F, Pecoraro A, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with CVID Under Different Schedules of Immunoglobulin Administration: Prospective Multicenter Study. *J Clin Immunol.* 2019;39(2):159-170.

## **ANEXO 1.**

**Carta de Consentimiento informado:**



Instituto Mexicano del Seguro Social

Unidad de Educación, Investigación y políticas de salud

Coordinación de Investigación en Salud

Carta de Consentimiento Informado para participación en protocolos de investigación

**Título: Cohorte de pacientes adultos con inmunodeficiencia humoral en tratamiento con Inmunoglobulina humana subcutánea: Calidad de vida**

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_

Número de registro institucional:

Justificación y objetivo del estudio: Este estudio se realiza para poder valorar la calidad de vida que tiene con el uso de inmunoglobulina subcutánea.

Procedimientos: se le aplicará un cuestionario el cual valora diferentes áreas de su salud. Se valorará además una escala de dolor antes y después de que reciba el tratamiento de inmunoglobulina subcutánea, se realizarán tres mediciones, al inicio, al mes y a los 6 meses del tratamiento. También se medirá cada semana la cantidad de IgG, para esto un médico o profesional de la salud tomará una muestra de sangre de una de sus venas de un brazo usando una aguja.

Posibles riesgos y molestias: Algunos pacientes pueden presentar aparición de un moretón en el lugar de la toma de sangre.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Todos los pacientes pueden ponerse el tratamiento de inmunoglobulina en su hogar, lo que le da al paciente mayor libertad, evitando la necesidad de venir al hospital y de las punciones que usted recibía cada mes para administración de la inmunoglobulina por la vena. No obtendrá ningún beneficio económico al participar en este estudio.

Información sobre resultados: al final del estudio se le avisará sobre los resultados.

Participación o retiro: la participación en el estudio es libre, usted puede salir del estudio en el momento en el que usted quiera, sin que esto afecte su atención médica en el instituto.

Privacidad y confidencialidad: sólo el investigador principal, tendrá los datos de los participantes y éstos serán protegidos, se manejarán por medio de un folio.

**Declaración de consentimiento:**

En caso de recolección de material biológico:

\_\_\_ No autorizo se tome la muestra.

\_\_\_ Sí autorizo que se tome la muestra sólo para este estudio

\_\_\_ Sí autorizo que se tome la muestra sólo para este estudio y estudios futuros.

Beneficios al término del estudio: conocer si el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea mejora la calidad de vida, lo que evitaría la necesidad de hospitalizar pacientes para administrarla, disminuiría los costos y la carga asistencial para el personal de hospitalización.

**En caso de dudas o aclaraciones podrá comunicarse con:**

Investigador responsable: Dra. Patricia María O’Farril Romanillos, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. 4to piso Consulta externa Hospital de Especialidades, Tel 56 27 69 00. Extensión 21538

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso. Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México, CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico [comite.eticainv@imss.gob.mx](mailto:comite.eticainv@imss.gob.mx)

-----

Nombre y firma del sujeto.

-----

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1.

Testigo 2

-----

Nombre, dirección, relación y firma.

-----

Nombre, dirección, relación y firma

## **ANEXO 2.**

### **“PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINA HUMANA SUBCUTÁNEA”**

#### **CUESTIONARIO SF-36**

#### **MARQUE UNA SOLA RESPUESTA**

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

#### **LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.**

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada



11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

**LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.**

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1 Nada

2 Un poco

3 Regular

4 Bastante

5 Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

1 No, ninguno

2 Sí, muy poco

3 Sí, un poco

4 Sí, moderado

5 Sí, mucho

6 Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

**LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.**

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez

6 Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

1 Siempre

2 Casi siempre

3 Muchas veces

4 Algunas veces

5 Sólo alguna vez

6 Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

1 Siempre

2 Casi siempre

3 Muchas veces

4 Algunas veces

5 Sólo alguna vez

6 Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

1 Siempre

2 Casi siempre

3 Muchas veces

4 Algunas veces

5 Sólo alguna vez

6 Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

1 Siempre

2 Casi siempre

3 Muchas veces

4 Algunas veces

5 Sólo alguna vez

6 Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

1 Siempre

2 Casi siempre

3 Algunas veces

4 Sólo alguna vez

6 Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

1 Siempre

2 Casi siempre

3 Algunas veces

4 Sólo alguna vez

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1 Siempre

2 Casi siempre

3 Algunas veces

4 Sólo alguna vez

5 Nunca

**POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.**

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

1 Totalmente cierta

2 Bastante cierta

3 No lo sé

4 Bastante falsa

5 Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

Asignación de puntaje.

Transforma el puntaje a escala de 0 a 100 (lo mejor es 100).

Por ejemplo pregunta de 3 categorías se puntan 0 - 50 - 100; con 5 categorías se puntan 0 - 25 - 50 - 75 - 100; con 6 categorías 0-20-40-60-80-100. Luego, los puntajes de ítems de una misma dimensión se promedian para crear los puntajes de las 8 escalas que van de 0 a 100.

Los ítems no respondidos no se consideran.

**ANEXO 3.**

**Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez  
Servicio Alergia e Inmunología Clínica**

**Protocolo de administración subcutánea de Inmunoglobulina Humana**

**Escala de Valor Análogo de Dolor**

**PRE APLICACIÓN**

Nombre: \_\_\_\_\_

NSS: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**ANEXO 3.**



Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez  
Servicio Alergia e Inmunología Clínica

Protocolo de administración subcutánea de Inmunoglobulina Humana  
Escala de Valor Análogo de Dolor

POST APLICACIÓN

