

Inmunoglobulina humana en inmunodeficiencias primarias

Dra. Selma Scheffler-Mendoza ¹, Dr. Armando Partida-Gaytán ¹, Dr. Marco Yamazaki-Nakashimada ²

RESUMEN

La inmunoglobulina humana se ha convertido en un componente fundamental del tratamiento de pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP). Actualmente, está indicada como tratamiento de primera línea para las IDP por defecto en la producción de anticuerpos, inmunodeficiencias combinadas graves, algunos síndromes bien definidos con inmunodeficiencia primaria, y como tratamiento adyuvante en muchas otras IDP.

Aunque es un medicamento costoso, el correcto tratamiento de los pacientes con IDP con inmunoglobulina humana disminuye los costos para el sistema de salud derivados de su atención. Los principales beneficios derivados del tratamiento con inmunoglobulina humana incluyen: protección contra infecciones, detención de la progresión de daño a órganos de choque, inmunomodulación, y mejor calidad de vida.

Hoy en día existen dos vías de administración aceptadas: intravenosa y subcutánea, cada una con ventajas y desventajas cuando se comparan entre sí, mismas que son presentadas en este artículo. El uso apropiado de inmunoglobulina humana para el tratamiento de pacientes con IDP se traduce en buenas prácticas clínicas, mejorando la duración y calidad de vida de los pacientes afectados.

Palabras clave: inmunoglobulina humana, gammaglobulina, inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina subcutánea, inmunodeficiencias primarias.

ABSTRACT

Human immunoglobulin replacement therapy has become a cornerstone in the treatment of patients with primary immunodeficiencies (PID). Currently indicated as first-line therapy for predominantly antibody deficiencies, severe combined immunodeficiencies, and some well-defined syndromes with immunodeficiencies, it is also indicated as adjunct therapy in many other PID.

Although considered a high-cost medication, elegant studies had showed that patients correctly treated with human immunoglobulin replacement therapy result in lower costs derived from their health-attention.

Major benefits of immunoglobulin replacement therapy include but are not restricted to: protection against infectious processes, organ damage progression-arrest, immune modulation and quality-of-life improvement.

Two modalities of treatment are currently used, intravenous and subcutaneous, each has clear advantages and disadvantages when compared to the other, which are presented in this article.

The correct use of human immunoglobulin for the treatment of patients with PID translates in better medical-practices improving survival and quality of life of affected patients.

Key words: human immunoglobulin, gammaglobulin, intravenous immunoglobulin, subcutaneous immunoglobulin, primary immunodeficiencies.

¹ Residente Unidad de Investigación Inmunodeficiencias primarias, Instituto Nacional de Pediatría.

² Médico Adscrito, Servicio Inmunología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes sur 3700-C. Insurgentes Cuicuilco Coyoacán CP, México D.F. Tel: (52) 5510840900 Ext. 1337

Recibido: julio, 2013.

Aceptado: octubre, 2013.

Este artículo debe citarse como: Scheffler-Mendoza S, Partida-Gaytán A, Yamazaki-Nakashimada M. Inmunoglobulina humana en inmunodeficiencias primarias. Acta Pediatr Mex 2013;34:323-331.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP), son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que afectan uno o más componentes del sistema inmune, alterando su desarrollo, función o ambos. ¹ Existen defectos en vías importantes involucradas en la defensa del huésped contra la infección y la regulación inmune; el tipo más frecuente de inmunodeficiencia primaria es debido a defectos en la producción de anticuerpos. Entre las principales manifestaciones de IDP están las infecciosas, las enfermedades autoinmunes, auto-inflamatorias y las enfermedades linfoproliferativas. ²

A mediados de 1940, con los trabajos de Cohn y colaboradores, se empezó a investigar el proceso de fraccionamiento del plasma para la obtención de diversos hemoderivados. Se hicieron importantes aportaciones del uso terapéutico de las distintas fracciones del plasma humano por Janeway, Stokes, Gellis, y Berenberg: las fracciones II y III del procedimiento corresponden a las inmunoglobulinas. Los primeros productos de inmunoglobulinas se utilizaron principalmente para tratar y prevenir infecciones como hepatitis A, poliomielitis y sarampión.³

En 1952 se describió el primer paciente con inmunodeficiencia primaria por el Dr. Ogden Bruton. Era un paciente con agammaglobulinemia ligada a X, cursaba con infecciones recurrentes y episodios de sepsis. Se demostró ausencia de inmunoglobulinas por electroforesis y fue el primer paciente a quien se aplicó gammaglobulina subcutánea con fines terapéuticos, traduciéndose en mejoría clínica. A partir de este evento, la inmunoglobulina humana se convirtió en el tratamiento de elección para los pacientes con deficiencia de anticuerpos.³ La forma de administrar la inmunoglobulina humana ha cambiado con el tiempo: inicialmente intramuscular, posteriormente intravenosa y a partir de 1980 se administra por vía subcutánea.

Actualmente, gracias a los grandes avances tecnológicos, inicialmente impulsados por Rosen, la disponibilidad de productos comercializados con altos estándares de calidad y seguridad, han permitido el uso rutinario de este hemoderivado en diversos campos de la medicina.

La terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana en las IDP se ha indicado con más frecuencia en defectos de producción de anticuerpos; también se utiliza en inmunodeficiencia combinada grave y en el síndrome de hiper IgE entre otros.⁴ En la mayoría de los pacientes con inmunodeficiencias primarias ha mejorado la calidad de vida e incrementando su sobrevida.

Mecanismo de acción de la inmunoglobulina humana en inmunodeficiencias primarias

Se ha descrito el tratamiento con inmunoglobulina humana como terapia de reemplazo en pacientes con inmunodeficiencia primaria que se caracteriza por ausencia de anticuerpos, o su producción deficiente, con lo que se ha logrado reducir la recurrencia y gravedad de infecciones. Con la disminución de las infecciones pulmonares agudas y crónicas se ha reducido el daño pulmonar crónico y se ha incrementado la esperanza de vida.

Recientemente se ha descrito que la administración de Inmunoglobulina humana intravenosa activa a las células B para proliferar y sintetizar inmunoglobulinas independientemente de las células T, además inhibe la respuesta de citocinas inflamatorias.⁵ También puede corregir la señalización defectuosa en compartimientos celulares; restaura el funcionamiento óptimo y restablece la homeostasis del sistema inmune.⁵

La administración de inmunoglobulina humana por vía subcutánea también es descrito como un mecanismo de acción local, que logra niveles más altos de inmunoglobulina en los sitios de aplicación, con lo que se espera que si se aplica en pacientes con inmunodeficiencias primarias e infecciones virales locales, como es el caso de verrugas por virus de papiloma humano, puede ser una opción terapéutica alternativa.⁶

Indicaciones de la inmunoglobulina humana en inmunodeficiencias primarias

Como parte del tratamiento de las inmunodeficiencias primarias, la administración de inmunoglobulina humana se encuentra entre las seis indicaciones autorizadas por la FDA (*Food and Drug Administration*). Está indicada como terapia de reemplazo para pacientes con deficiencia o ausencia de producción de anticuerpos.⁷

De acuerdo a consensos internacionales de la IUIS (Unión Internacional de Sociedades de Inmunología) y de la ESID (Sociedad Europea para Inmunodeficiencias) se ha establecido que la terapia con inmunoglobulina humana debe iniciarse en pacientes con inmunodeficiencias primarias en quienes tengan disminución de niveles séricos de inmunoglobulinas, quienes tengan defectos en la producción de anticuerpos o ambos problemas.⁸

Se han establecido niveles de IgG para iniciar el tratamiento, si las concentraciones séricas de IgG son <200 mg/dL. Se excluye hipogammaglobulinemia fisiológica asintomática, en pacientes cuyas concentraciones séricas de IgG están entre 200 y 500 mg/dl y no sufren de infecciones recurrentes; por el contrario si el paciente tiene concentraciones séricas entre 200 y 500 mg/dL y cursa con infecciones recurrentes, se debe tratar como inmunodeficiente. Así mismo si las concentraciones séricas de IgG son > 500 mg/dl y se documenta deficiencia en la producción de anticuerpos específicos a antígenos con infecciones graves y/o recurrentes.

A continuación mencionamos las principales Inmunodeficiencias primarias en las que se encuentran indicadas las inmunoglobulinas (Cuadro 1).

Los pacientes con **agammaglobulinemia** se caracterizan por ausencia de producción de anticuerpos, lo cual puede ocurrir por ausencia de función de células B maduras. Se ha demostrado el beneficio reduciendo las infecciones agudas y crónicas.⁷

En la **inmunodeficiencia común variable (IDCV)**, la producción de anticuerpos es deficiente con ausencia de respuesta específica de IgG después de un reto antigénico. La IDCV se caracteriza por disminución de la concentración de IgG sérica, al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad y al menos un isotipo de IgM o IgA igualmente disminuido. El uso de gammaglobulina reduce la frecuencia de infecciones y previene el daño pulmonar.⁸ Los pacientes con bronquiectasias y esplenomegalia pueden requerir dosis mayores de reemplazo.⁹

En algunos casos de **inmunodeficiencia combinada grave**, la más grave de las inmunodeficiencias primarias, están presentes las células B y células “natural killer” pero con una función inadecuada. El único tratamiento curativo es el trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales, por lo que antes y después, está indicada la inmunoglobulina humana. En ocasiones después del trasplante el injerto puede no tener una reconstitución funcional de las células B por lo que los pacientes no producen anticuerpos funcionales. En estos casos está

indicado continuar la terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana.^{7,8}

En el **síndrome hiper-IgM**, los pacientes tienen concentraciones séricas de IgG e IgA disminuidas, pero con concentraciones de IgM normales o altas. Existe una deficiencia para realizar cambio de isotipo y generar anticuerpos específicos, favoreciendo infecciones recurrentes. El tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina humana reduce las infecciones.

En **deficiencia de anticuerpos selectiva**, los pacientes tienen concentraciones séricas normales de IgG, pero con producción alterada de anticuerpos específicos incluyendo a antígenos polisacáridos. El tratamiento con inmunoglobulina humana a dosis sustitutiva está indicado en los casos graves con infecciones recurrentes y mala respuesta, a pesar de tratamiento antibiótico profiláctico. En estos pacientes se recomienda revalorar la evolución de los cuadros infecciosos durante el tratamiento, y en algunos casos es posible suspender el tratamiento.

En menores de dos años con **hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia**, con cuadros infecciosos recurrentes y/o graves, el tratamiento con IgG reduce la gravedad y frecuencia de las infecciones.⁸

El **síndrome hiper-IgE**, puede deberse a mutaciones a nivel de STAT 3 (*Signal Transducer and Activation of Transcription 3*) y DOCK8 (*Dedicator of cytoquinesis 8*). Estos pacientes tienen niveles normales de IgG, IgM, y normales o bajos de IgA en el primer tipo o niveles de IgG elevados, IgM bajo e IgA alto o bajo en el caso de

Cuadro 1. Evaluación de la evidencia para el uso de inmunoglobulina humana como tratamiento contra inmunodeficiencias primarias o secundarias

Beneficio	Enfermedad	Categoría de evidencia	Grado de recomendación
Beneficio definitivo	Defectos primarios con ausencia de Linfocitos B	IIb	B
	Defectos primarios con hipogammaglobulinemia y producción alterada de anticuerpos específicos.	IIb	B
Beneficio probable	Leucemia linfocítica crónica con ↓ IgG e historia de infecciones	Ib	A
	Prevención de infección bacteriana en niños con VIH	Ib	A
	Defectos inmunológicos primarios con normo-gammaglobulinemia y producción alterada de anticuerpos específicos	III	C
Puede haber beneficio	Prevención de sepsis neonatal	Ia	A
Beneficio poco probable	Deficiencia aislada de IgA	IV	D
	Deficiencia aislada de IgG4	IV	D

Modificado de: Orange JS, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117:525-553.

mutaciones de Dock 8. Tienen defectos en la producción de anticuerpos, pobre respuesta de memoria a vacunas de difteria, toxoide tetánico, neumococo y *Haemophilus influenzae*. La terapia de reemplazo con gammaglobulina es benéfica en infecciones respiratorias recurrentes y en pacientes en quienes existe deficiencia específica de anticuerpos.

Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA). Se caracteriza por niveles de IgG normales con alteración de respuesta de anticuerpos específicos contra proteínas y antígenos polisacáridos. La mitad de los centros donde se tratan pacientes con SWA utilizan infusión de inmunoglobulina humana, que ha sido eficaz para reducir la incidencia de infecciones.⁷ Debe administrarse mientras se realiza trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas.

En casos de **ataxia-telangiectasia**, se recomienda aplicar inmunoglobulina humana si se detecta deficiencia de IgA, de subclases de IgG o deficiencia específica de anticuerpos contra antígenos de polisacáridos.⁸

Los pacientes con el **síndrome de WHIM**, tienen verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis. El tratamiento con inmunoglobulina humana reduce el número y gravedad de las infecciones.⁸

La inmunoglobulina humana endovenosa se indica en casos de inmunodeficiencia secundaria, cuando la inmunidad humoral está alterada, como en la leucemia linfocítica crónica, en la infección por VIH en niños y prematuros.⁷

En centros especializados, el diagnóstico de gran parte de estas patologías se confirma con estudios moleculares o genéticos específicos. En México, existe la Fundación Mexicana de Inmunodeficiencias Primarias (www.fumeni.org.mx) destinada para la difusión del conocimiento de estas enfermedades, así como para apoyar la investigación en este campo.

Dosis y vías de administración

La terapia de reemplazo de anticuerpos con inmunoglobulina humana ha modificado la historia natural de las inmunodeficiencias primarias por defectos de anticuerpos en los últimos 30 años. Actualmente existen dos modalidades principales de tratamiento:

1. Administración intravenosa a dosis de 400 a 600 mg/kg/dosis en intervalos de tres a cuatro semanas.¹⁰
2. Administración subcutánea a dosis de 100 a 200 mg/kg/dosis en intervalos de una a dos semanas.¹⁰

La decisión de la modalidad de administración, debe tomar en cuenta parámetros clínicos, preferencias del paciente, preferencias y experiencia del médico y condiciones del sistema de salud. Los objetivos del tratamiento con inmunoglobulina humana incluyen:

1) Objetivos clínicos:

- a. Protección contra procesos infecciosos, es decir, que tengan menor frecuencia, gravedad y duración.
- b. Detener la progresión de daño a órganos de choque debido a inflamación crónica por procesos infecciosos y alteración del sistema inmune.
- c. Mejorar la calidad de vida permitiendo funcionalidad e independencia; disminuyendo el número de días de hospitalización, el número de días con enfermedad y permitiendo el desempeño de actividades sociales, laborales y recreativas.

2) Objetivos paraclínicos:

- a. Lograr mantener concentraciones de IgG ≥ 500 mg/dl.
- b. Lograr un nivel biológico de concentraciones de IgG con el cual el paciente se encuentre libre de infecciones.

Inmunoglobulina humana por vía intravenosa (IGIV)

Esta forma de administración logra incrementar en promedio 100 a 200 mg/dl por cada 100 mg/kg/dosis mensual.¹¹ Su farmacocinética se caracteriza por elevación acentuada de las concentraciones de IgG durante la infusión y en las primeras 24 horas, seguida de una *fase alfa*, en la que descienden las concentraciones de 30 a 50%, lo que se explica por la redistribución tisular y eliminación de las moléculas de IgG dañadas o que formaron agregados. Posteriormente una *fase beta* que comienza aproximadamente desde el día cinco, que se caracteriza por disminución gradual de la concentración de IgG debida al catabolismo fisiológico de las inmunoglobulinas, con importante variabilidad individual, y que en algunos casos es necesario estudiar para determinar el intervalo entre dosis que se deben administrar.¹²

Algunas situaciones clínicas requerirán lograr concentraciones elevadas de IgG de manera rápida sostenida o ambas, lo que se logra con la administración intravenosa.¹⁰ En general las recomendaciones de las diferentes guías sugieren administrar una dosis inicial de carga de 1 g/kg y posteriormente continuar con 300 a 400 mg/kg dosis cada tres semanas o 400 a 600 mg/kg cada cuatro sema-

nas, pudiéndose modificar el intervalo entre dos y cuatro semanas máximo.¹⁰

Las principales desventajas de la vía endovenosa son: dificultad para el acceso venoso; mayor frecuencia de reacciones adversas asociadas a la infusión, (i.e. dada por cambios en osmolaridad, formación de inmunocomplejos circulantes y activación de complemento; así como reacciones anafilácticas). Además, el paciente debe ser hospitalizado y monitorizado durante la administración requiriendo de un espacio físico y personal profesional de salud con experiencia tanto en la administración del medicamento así como el reconocimiento y tratamiento de las reacciones adversas.

Productos y forma de administración

Existen diversos productos comerciales. (Cuadro 2). Es importante conocer las propiedades de cada producto, dado que ofrecen distintas ventajas de almacenamiento, preparación y administración. Desde un punto de vista práctico, los productos en presentación líquida, lista para infundirse, y que no requieren refrigeración son los ideales. Desde el punto de vista clínico, se prefieren aquellos productos cuyo estabilizador no es un azúcar, mínimas concentraciones de IgA, y mayores concentraciones de IgG.

En cada producto están las recomendaciones respecto a la velocidad de infusión durante la administración de

IGIV. Las guías internacionales recomiendan seguir dichas indicaciones y vigilar estrechamente las condiciones generales y los signos vitales del paciente. En el Instituto Nacional de Pediatría existe un área especial denominada Inmunoterapia de Corta Estancia (ICE) a cargo del Servicio de Inmunología Clínica donde se suele administrar el medicamento a pacientes de manera ambulatoria. En la experiencia de esta unidad se utiliza el siguiente esquema de infusión con excelentes resultados:

Se inicia la infusión a 1 ml/kg/h, incrementar 1 ml/kg/h cada 15 minutos hasta lograr 4 ml/kg/h y continuar la infusión hasta terminar. El tiempo para completar la infusión depende de la concentración del producto y la presencia o no de reacciones adversas, pero en general lleva de seis a ocho horas la primera vez. En administraciones posteriores se puede iniciar con la velocidad previamente tolerada, e incrementar hasta 7 a 8 ml/kg/h y lograr disminuir el tiempo de infusión a tres o cuatro horas. Si aparecen síntomas o signos de reacciones adversas se deberá iniciar tratamiento tomando en cuenta la gravedad de las mismas. (Cuadro 3).

Inmunoglobulina humana por vía subcutánea (IGSC)

Esta vía es una alternativa segura, eficaz y cómoda para el reemplazo de anticuerpos con inmunoglobulina humana; además, ha permitido reiniciar el tratamiento en pacientes

Cuadro 2. Características generales de diferentes productos de Inmunoglobulina humana para uso IV

Producto	Presentación	Vida media en pacientes con IDP	¿Requiere refrigeración?	¿Requiere Filtro?	Contenido de IgA	Excipiente
Octagam®	Solución al 5%	40 días	Sí o usar dentro de un año si no se refrigera pero se mantiene a <25°C	No	<0.2mg/mL	10% maltosa
Sandoglobulina®	Liofilizado	41.5 días	No, si se mantiene <25°C y con protección de la luz	Sí	40mg/g de proteína	Sacarosa
Flebogamma® DIF	5%	ND	ND	ND	<0.05mg/mL	Sorbitol polietilenglicol
Privigen® o Higlobin®	10%	37 días	No	ND	<25mcg/mL	L-Prolina
Gamunex®	10%	ND	ND	ND	46mcg/mL	Glicina
Kiovig®	10%	31.9-45.1 días	No si se mantiene <25°C y con protección de la luz, dura 24 meses.	No	<140 mcg/mL	Glicina
Ig Vena®	5%	ND	Sí, mantener entre 2 y 8°C	No	<0.05mg/mL	Maltosa

Modificado de: APIIEG "Consensus Recommendations for the use of Immunoglobulin Replacement Therapy in Immune Deficiency" Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group 2nd ed., 2009.

Cuadro 3. Clasificación y manejo de reacciones adversas durante infusión de IGIV

Gravedad	Síntomas	Tratamiento	Prevención
Leve	Cefalea, rubor, mialgias, calosfríos, malestar general, prurito, urticaria, ansiedad, mareo, irritabilidad	Disminuir la velocidad de la infusión	Premedicación con paracetamol, antihistamínico oral, o ambos, 45 min. previos
Moderada	Reacciones leves, pero con empeoramiento clínico, sibilancias, dolor torácico	Detener la infusión, cuando se alivien los síntomas; reiniciar a la mitad de la velocidad previa	Premedicación con paracetamol, antihistamínico oral, o ambos, 45 min. previos. Si esto no es efectivo, agregar hidrocortisona IV 30 min. antes (1mg/kg/do)
Acentuada	Reacciones moderadas, pero con empeoramiento clínico, sensación de cuerpo extraño en la faringe, cefalea intensa, temblores, sibilancias audibles a distancia, disnea, mareo intenso o síncope, opresión torácica, colapso	Detener la infusión y administrar adrenalina IM (0.01 mg/kg/do-máx 0.5 mg) y oxígeno	Considerar uso de la vía subcutánea
Reacciones tardías	Cefalea	Ninguno	Ibuprofeno 8-12 mg/kg/do, cada 8 horas por 1-2 días

Modificado de: APIIEG. Consensus recommendations for the use of immunoglobulin replacement therapy in immune deficiency. Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group 2nd ed. 2009.

con antecedentes de reacciones graves a IGIV. Esta modalidad se usa en distintos países del mundo, y empieza a difundirse en Latinoamérica.

El tratamiento de reemplazo de anticuerpos con IGSC se ha comparado con IGIV mediante ensayos clínicos y fármaco-económicos. La IGSC tiene la misma eficacia, es más segura, obtiene concentraciones séricas de IgG más estables, mejora la calidad de vida y reduce considerablemente los costos. La tasa de reacciones adversas por el uso de IGSC es menor (OR 0.09, límites 0.07-0.11; $p < 0.001$), y puede auto administrarse en pacientes de forma ambulatoria, permite mayor independencia, mejor control de la enfermedad y mejor calidad de vida de los pacientes.

La evidencia de lo anterior, se basa en 13 estudios de eficacia de IGSC, empleada en 482 pacientes y alrededor de 27,500 infusiones. Al igual que con la IGIV hay una relación inversa entre dosis administrada y frecuencia de procesos infecciosos bacterianos graves, como neumonía por bacterias: meningitis, sepsis, osteomielitis, abscesos viscerales o cualquier infección que requieren hospitalización. La administración de IGSC eleva las concentraciones de IgG sérica en 80 a 90 mg/dl por cada 100 mg/kg/do mensual administrada.¹²⁻¹⁴

El cambio de modalidad de IGIV a IGSC suele hacerse de dos formas:

Dividir la dosis de IGIV en cuatro, y administrarla semanalmente. Esta forma es común en Europa y Latinoamérica.

Realizar estudios de farmacocinética para determinar la dosis necesaria que mantenga niveles equivalentes a la administración intravenosa. Esta práctica es el estándar en Estados Unidos de Norte América y suele dar por resultado dosis mensuales acumuladas 1.37 a 1.57 mayores que las administradas por vía endovenosa.

Es necesario capacitar a los pacientes, a los cuidadores o a los dos, en la técnica de administración, que puede ser mediante una bomba de infusión o con jeringa, para que el tratamiento pueda realizarse de manera ambulatoria.

La desventaja principal de la IGSC es el volumen que se puede administrar en el sitio de la inyección. Es aceptable infundir un máximo de 20 ml por sitio. Las presentaciones comerciales disponibles de inmunoglobulina humana (Cuadro 4), hacen posible administrar 3.3 a 4g por sitio, lo cual hace necesario dar administraciones frecuentes y con múltiples punciones en distintos sitios. A pesar de esto, diversos estudios que han comparado la calidad de vida y preferencias de los pacientes, han favorecido la modalidad SC.¹³

Productos y modo de administración

Cada producto muestra las recomendaciones respecto al sitio y velocidad de infusión. Las guías internacionales recomiendan seguir dichas indicaciones. En el Servicio de Inmunología del INP el esquema rutinario de infusión que se emplea ha sido bien tolerado, con baja tasa de reacciones adversas:

Cuadro 4. Características de inmunoglobulinas disponibles para administración SC

Producto	Presentación	Contenido de IgA	Excipiente
Gammanorm®	Solución 16.5%	<0.082 mg/mL	Glicina
Inmunoglobulina normal-VF	Solución 16%	ND	Glicina
Subglobin®	Solución 16.5%	< 0.2 mg/mL	Glicina
Subgam®	Solución 14-18%	Max 0.2% w/w de proteína total	Glicina

Modificado de: APIIEG. Consensus recommendations for the use of immunoglobulin replacement therapy in immune deficiency. Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group 2nd ed. 2009.

Suele elegirse el torso, el abdomen o las zonas extensoras de los muslos. Se introduce una aguja tipo “mariposa” calibre 22 o 23G en el espacio subcutáneo (habitualmente con la técnica de “pellizco”), con un ángulo de 45° respecto al eje de la piel, y se administran 20 ml por sitio a la velocidad de 1 ml/min. Dependiendo de la superficie corporal, el sujeto podrá recibir distintos volúmenes, por lo que los intervalos de las dosis se ajustarán para lograr administrar la dosis mensual deseada. La tasa de reacciones adversas es menor, y de presentarse deben vigilarse y tratarse de acuerdo a su gravedad.

Ajustes en la dosis

Las concentraciones séricas de IgG durante los primeros meses de administración suelen ser variables; hay factores genéticos, endócrinos e infecciosos que pueden repercutir en el catabolismo de las inmunoglobulinas. Se considera que después de los primeros seis meses se logra un resultado más estable y predecible, lo que permitirá ajustar la dosis, el intervalo o ambos de manera más fiable.⁸

Un meta-análisis reciente con datos de 676 pacientes en 17 estudios señaló que disminuyó la frecuencia de neumonías en 27% por cada incremento de 100 mg/dl en concentraciones promedio de IgG. Se observó además que los individuos cuyas concentraciones séricas estables en 1000 mg/dl tuvieron cinco veces menos neumonías que quienes mostraron concentraciones de 500 mg/dl.¹⁵ Este estudio mostró en forma clara una relación inversa entre las concentraciones séricas con el tratamiento y la tasa de infecciones. Otros autores han sugerido el concepto de “nivel biológico de IgG”, para representar el valor de concentración mínimo de IgG que mantiene a los sujetos libres de enfermedad, y que se encuentra dentro de los límites esperados para la edad.¹⁵

Estos datos orientan al clínico a fijar metas de tratamiento. Los ajustes de las dosis se realizan de acuerdo a los factores previamente expuestos, y en base a las concentraciones de IgG inmediatamente antes de la siguiente infusión. Algunas condiciones como la presencia de bronquiectasias o infecciones que afecten al sistema nervioso central, requieren intervenciones enérgicas con objeto de reducir las complicaciones que producen. Por eso se ha sugerido que en estos pacientes se mantengan concentraciones séricas de IgG > 800 mg/dl permanentemente. Por último, además de asegurar el tratamiento correcto de estos pacientes, el médico debe dar seguimiento y búsqueda de complicaciones y comorbilidades en ellos. (Cuadro 5).

Costos

En México el costo de la inmunoglobulina se aproxima a \$1,200.00/gramo.¹ Los estudios farmacoeconómicos han estimado la carga económica anual de un paciente con IDP por defecto de anticuerpos no diagnosticado en Estados Unidos de Norte América en \$138,760.00, dólares. Una vez diagnosticado; y adecuadamente tratado, incluyendo reemplazo con anticuerpos, con inmunoglobulina humana en \$60,297.00 dólares, lo que equivale a un ahorro estimado de \$78,166.00 dólares por paciente por año.²

En México y Latinoamérica hacen falta estudios de este tipo para dar sustento a mejores políticas de salud que mejoren el tratamiento de los pacientes con inmunodeficiencias primarias. Creemos que independientemente de las particularidades del sistema de salud de México, incluir la inmunoglobulina humana como medicamento del cuadro básico para el tratamiento de estos pacientes, se traducirá en ahorros importantes al sistema de salud, además de los evidentes beneficios al individuo enfermo.

Cuadro 5. Seguimiento de pacientes con reemplazo de inmunoglobulina humana

<i>Examen</i>	<i>Intervalo</i>	<i>Complicación potencial a evaluar</i>
Biometría hemática completa	3-6 meses	Anemia y otras citopenias
Creatinina	3-6 meses	Insuficiencia renal
Pruebas de función hepática	3-6 meses	Posibilidad de infección por hemoderivados, en cuyo caso es importante el diagnóstico y tratamiento tempranos
Concentraciones de inmunoglobulinas	3-6 meses	Útil para evaluar el intervalo de dosis y metas de tratamiento
Peso y talla	Cada visita	Ajustar dosis y verificar ganancia pondero-estatural
Tensión arterial	Cada visita	
Espirometría	Anual o antes, si se requiere	Dar seguimiento a la función pulmonar
Radiografía de tórax	A criterio del médico	
Tomografía axial computada de alta resolución	Basal y posteriormente a criterio del médico. Contraindicada en pacientes con ataxia-telangiectasia	Bronquiectasias, granulomas, neumonitis intersticial linfocítica
Suero para congelar	Anual	Análisis especiales de virus. El riesgo se considera mínimo y después de 1994 no se ha descrito ningún caso
Ferritina	Seis meses	Detección temprana de déficit de hierro
PCR	Tres meses	Puede elevarse en bronquiectasias y neumonitis Intersticial linfocítica

Modificado de: APIIEG. Consensus recommendations for the use of immunoglobulin replacement therapy in immune deficiency. Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group. 2nd ed. 2009.

CONCLUSIONES

El estudio de las inmunodeficiencias primarias ha permitido descifrar muchos aspectos del sistema inmune. Aproximadamente, en el 85-90% de las IDP existe compromiso en la función humoral del sistema inmune, favoreciendo susceptibilidad a infecciones, en muchas ocasiones graves y/o letales. La disponibilidad de anticuerpos IgG policlonales y poliespecíficos, como un medicamento capaz de administrarse por vía intravenosa o subcutánea, permite restituir en gran parte la función humoral de estos pacientes. Desde su introducción clínica hasta la fecha la inmunoglobulina humana ha modificado la historia natural de las IDP, permitiendo mayor duración y mejor calidad de vida de los pacientes afectados. En México y Latino América aún falta mucho por hacer para facilitar el acceso de los pacientes con IDP a un diagnóstico oportuno y tratamiento apropiado. Con este artículo esperamos el lector haya podido tener un panorama general del uso de inmunoglobulina humana en inmunodeficiencias primarias y que haya generado interés para conocer más al respecto permitiéndole desarrollar mejores prácticas clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S182-94. Epub 2010/01/01.
2. Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics: targets & therapy*. 2012;6:277-87. Epub 2012/09/08.
3. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(4):737-64, viii. Epub 2008/10/23.
4. Wood P. Human normal immunoglobulin in the treatment of primary immunodeficiency diseases. Therapeutics and clinical risk management. 2012;8:157-67. Epub 2012/05/02.
5. Kaveri SV, Maddur MS, Hegde P, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy. *Clin Exper Immunol*. 2011;164 Suppl 2:2-5. Epub 2011/04/16.
6. Lin JH, Wang KY, Kraft S, Roberts RL. Resolution of warts in association with subcutaneous immunoglobulin in immune deficiency. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(2):155-8. Epub 2009/05/08.
7. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4 Suppl):S525-53. Epub 2006/04/04.
8. Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, King A, Bezrodnik L, Oleastro M, et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergol Immunopathol*. 2013. Epub 2013/01/22.

9. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clinical Immunol.* 2010;125(6):1354-60 e4. Epub 2010/05/18.
10. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2005 May;94(5 Suppl 1):S1-63. PubMed PMID: 15945566.
11. Carlos J. Montoya G. RUS. Lecciones sobre el uso de gammaglobulina humana endovenosa 2004 June 5th, 2013. Available from: <http://www.lagid.lsuhs.edu/Tratamientos/971-010.htm>.
12. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, Borte M, Hagan J, Jolles S, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exper Immunol.* 2012;169(2):172-81. PubMed PMID: 22774992. Pubmed Central PMCID: 3406377.
13. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol.* 2012;32(6):1180-92. PubMed PMID: 22730009.
14. Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, King A, Bezrodnik L, Oleastro M, et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergol Immunopathol.* 2013 Jan 17. PubMed PMID: 23333411.
15. 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(1):21-30. PubMed PMID: 20675197.
16. 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(1):210-2. PubMed PMID: 18602574.