



Gammaglobulina en el tratamiento de inmunodeficiencias humorales

Dra. Ileana Jiménez-Córdoba,* Dra. Yolanda Correa-Bautista,* Dr. Renato Berrón-Pérez,*
Dr. Francisco Espinosa-Rosales,* Dr. Víctor Hernández-Bautista,* Dra. Claudia Almendarez-Flores*

RESUMEN

Introducción: Los síndromes de inmunodeficiencia humoral primaria (IDHP) son un grupo de enfermedades congénitas o adquiridas en que las infecciones de repetición por bacterias encapsuladas son el dato más característico. En los últimos 30 años, la administración intramuscular de inmunoglobulina ha sido el tratamiento más usado para los pacientes con IDHP en nuestro servicio, debido al alto costo de la gammaglobulina intravenosa (GGIV). Ya que no forma parte del cuadro básico de medicamentos de nuestro Instituto.

El propósito de este trabajo fue investigar la edad de diagnóstico de pacientes con IDHP, su evolución clínica, número y severidad de las infecciones antes y después del diagnóstico y finalmente la esperanza de vida en pacientes tratados con diferentes métodos de reemplazo de inmunoglobulinas. **Método:** Revisamos los expedientes clínicos de pacientes con agammaglobulinemia ligada a X, inmunodeficiencia común variable e hipogammaglobulinemia con hiper IgM, tratados en nuestro servicio entre 1970 y 1999. Se investigaron las siguientes variables: edad de inicio de las infecciones recurrentes y edad al diagnóstico. El número de episodios infecciosos, infecciones severas, infecciones por año por paciente, necesidad de hospitalización, complicaciones y secuelas antes y después del diagnóstico. Los pacientes fueron asignados a uno de cuatro grupos en base al tipo de tratamiento que recibieron (GGIV o IM) y la seguridad con que lo recibieron (regular *versus* irregular). **Resultados:** Se incluyeron 25 pacientes, 20 con agammaglobulinemia ligada a X, dos con hipogammaglobulinemia e hiper IgM y 3 con inmunodeficiencia común variable. La mediana de edad al diagnóstico fue 5.5 años (0.75 a 14 años). La mediana de la edad al comenzar las infecciones fue de 12.8 meses y los pacientes tenían una media de 3.8 años de evolución con infecciones recurrentes antes de que se confirmara el diagnóstico. Se registraron un total de 502 episodios infecciosos antes del diagnóstico. La infección más frecuente fue la de vías aéreas superiores en el 50%, seguida de neumonía (20.3%), gastroenteritis aguda y crónica en 18.7% y otras. Las infecciones por paciente por año disminuyeron dramáticamente después de instituido el tratamiento regular (grupo 3) con GGIV en comparación con el resto de los pacientes. Las infecciones severas por pacientes por año disminuyeron significativamente en los pacientes que recibieron GGIV (grupos 3 y 4) al compararlos con los pacientes que recibieron GGIM. Cinco de los pacientes desarrollaron secuelas durante su seguimiento. Once de 12 pacientes que tenían bronquiectasias cuando se hizo el diagnóstico desarrollaron enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca. La necesidad de hospitalización demostró una reducción significativa en los pacientes que recibieron GGIV ($p < 0.000001$). Sólo 10 de los 25 pacientes son vistos en la consulta en la actualidad. **Conclusión:** El único tratamiento efectivo para las IDHP es la GGIV ya que es la que modifica la historia natural de este grupo de padecimientos. En nuestra serie la GGIV disminuyó el número y severidad de las infecciones, así como las complicaciones y secuelas a largo plazo.

Palabras clave: Inmunodeficiencias humorales, gammaglobulina.

* Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.



ABSTRACT

Introduction: Primary humoral immunodeficiency syndromes (PHID) are group of congenital or acquired disorders in which recurrent infections with encapsulated bacterial pathogens are the clinical hallmark. Over the past 30 years, intramuscular administration of immunoglobulins has been the treatment more frequently used in antibody deficient patients seen at our hospital, because of the high cost of the IVIG and because this therapeutic modality is not part of the basic stock of drugs in our Institute. The purpose of this work was to investigate the age at which PHID diagnosis is made in our patients, their clinical evolution, number and consequences of infections before and after diagnosis; and finally the life span in patients treated with different methods of immunoglobulin replacement.

Method: We reviewed the medical records of patients with X-linked agammaglobulinemia, common variable immunodeficiency and hyperimmunoglobulin M (hyper-IgM syndrome) treated in our department between 1970 and 1999. We investigated the following variables: Age at which recurrent infections started and when diagnosis was confirmed. The number of infections episodes severe infections, infections per year per patient, the need for hospitalization, complications and sequelae previous and after diagnosis. Patients were assigned to one of four groups based on the method (IV versus IM), dose and regularity of immunoglobulin replacement. **Results:** We included a total of 25 patients, twenty with X-linked agammaglobulinemia, 2 with hyper-IgM syndrome, and 3 with common variable immunodeficiency. The median age at diagnosis was 5.5 years (range 0.75-14 years). The median age when the infectious episodes began was 12.8 months and disease evolution had a median of 3.8 years (range 1 month-10 years) with recurrent infections before diagnosis was confirmed. The whole group had 502 infectious episodes prior to the diagnosis. Upper airway infections were the most frequently reported (50%) followed by pneumonia (20.3%), acute and chronic gastroenteritis (18.7%), and other. Infections per year per patients decreased dramatically after IVIG was started in the group 3 patients when compared with the rest of the patients. Severe infections per patient per year decreased in group 3 and 4 patients after immunoglobulin replacement. Five/25 patients included in this study developed new long-term clinical consequences: 11 of the twelfth patients whose had bronchiectasis developed chronic pulmonar obstructive disease with cardiac insufficiency. The need for hospitalization showed a significant reduction in patients receiving IVIG ($p = 0.000001$). Only 10/25 patients, are currently being followed. **Conclusion:** The only recognized effective therapy for PHID at this time is IVIG, because this modality is the only one capable of modify the natural history of these entities. In our series we have found this to be true by proving that patients treated with IVI showed a significant decrease in the number and severity of infections, and the long term complications and sequelae.

Key words: Humoral immunodeficiencies gammaglobulin, treatment.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias humorales (IDH) primarias son un grupo de desórdenes congénitos relativamente raros que pueden manifestarse con un incremento en el número, duración y severidad de las infecciones.^{1,2}

La primera descripción de inmunodeficiencia primaria de tipo humoral fue hecha por Brutton en 1952. Quien describe el caso de un niño que desarrolla 19 episodios de sepsis en los primeros 4 años de su vida, le realizó electroforesis de proteínas y la curva gamma no fue detectada, a partir de entonces inicia la aplicación de gammaglobulina intramuscular (GGIM) cada mes con lo que el niño permaneció sin sepsis por 14 meses.³ En los últimos 30 años se han venido mejorando los procedimientos clínicos y métodos de diagnóstico de laboratorio^{4,5} para confirmar esta enfermedad, incluyéndose ahora marcadores de superficie de linfocitos, apoyados en los estudios de genética.⁶

La gammaglobulina intravenosa (GGIV) se empezó a usar en Europa y EUA^{7,8} como terapia de reemplazo en pacientes con inmunodeficiencias humorales al inicio de los años ochenta, desde entonces numerosos estudios se han realizado con el propósito de establecer la dosis ideal,^{9,10} el intervalo ideal entre cada aplicación,¹² y la principal vía de administración para obtener los beneficios máximos.^{11,12} Estos estudios han concluido que los pacientes tratados con GGIV tienen menos infecciones recurrentes, menos secuelas, menos hospitalizaciones y mejoran su sobrevivencia.^{13,14}

El propósito del reemplazo de inmunoglobulinas es proveer a los pacientes con deficiencias de anticuerpos de cantidades suficientes de anticuerpos específicos para que la frecuencia y severidad de las infecciones sean reducidas a un nivel comparable con las de los individuos normales. Idealmente uno debería de adaptar la dosis y la frecuencia a las necesidades de cada paciente, pero actualmente la dosis de 400 mg/de GGIV



administrados cada 3 a 4 semanas se ha convertido en el estándar de tratamiento de ID con hipogammaglobulinemia.^{7,23}

Los estudios que se están realizando actualmente van encaminados a reducir los gastos de hospitalización con administración domiciliar de esta gammaglobulina ya sea en forma subcutánea o vía intravenosa.^{15,16}

El tratamiento con GGIM en EUA y Europa actualmente está fuera de uso, ya que en diversos estudios se ha demostrado que su administración no produce niveles adecuados de IgG en sangre y no disminuye la frecuencia de infecciones en pacientes con inmunodeficiencia humoral.¹⁷⁻¹⁹

Debido al costo elevado de la GGIV para su aplicación en pacientes con inmunodeficiencias humorales, y de que no se encuentra en el cuadro básico de la Secretaría de Salud de la cual depende directamente este instituto, en muchos de los casos nos hemos visto en la necesidad de continuar con la administración de GGIM, que inclusive también se ha dificultado obtener para su aplicación por parte de muchos pacientes.

Con el conocimiento de que nuestros pacientes utilizan la GGIM nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Conocer la edad promedio de diagnóstico de inmunodeficiencia humoral.
2. Conocer el tiempo de evolución desde las manifestaciones clínicas hasta el diagnóstico de la enfermedad.
3. Conocer al momento del diagnóstico número de infecciones, su severidad y secuelas y de que manera pudieran influir en su evolución posterior.
4. Conocer su evolución posterior al diagnóstico e inicio de terapia de reemplazo.
5. Relacionar evolución de la enfermedad con el tipo de terapia de reemplazo que recibió.
6. Establecer sobrevida de nuestros pacientes con inmunodeficiencias humorales.
7. Relacionar la condición socioeconómica con la evolución de los pacientes.
8. Establecer si hay necesidad de estrategias para mejorar la atención de estos pacientes y de acuerdo a esto, qué tipo de estrategias podrían implementarse.

Nuestra hipótesis fue la siguiente:

"El tratamiento con GGIM no modifica la historia natural de la enfermedad"

MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio retrospectivo descriptivo, observacional con revisión de expedientes de archivos clíni-

cos del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de inmunodeficiencias humorales entre los años comprendidos de 1970-1999. Para fines del estudio se incluyeron únicamente los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Bruton, inmunodeficiencia común variable, y síndrome de hiper IgM. Que son los que requieren de manera específica tratamiento con gammaglobulina. Nosotros investigamos las siguientes variables:

1. La edad en que el paciente inició con infecciones recurrentes y cuando el diagnóstico fue confirmado.
2. Sexo.
3. Previo al diagnóstico y posterior a que se inició la terapia de reemplazo de cada paciente se consignó, número de infecciones por año y número de infecciones severas por año, tipo de infecciones, secuelas secundarias a procesos infecciosos, necesidad de hospitalización. Se consideraron infecciones severas: Neuroinfección, bronconeumonía, septicemia y artritis séptica.
4. Los pacientes fueron asignados en 4 grupos basados en el método de utilizar la terapia de reemplazo: Intravenoso *versus* intramuscular (IV *vs* IM), de forma regular o irregular.
Grupo 1: Los que recibieron tratamiento con GGIM en forma irregular entendiendo por irregular aplicación de GGIM cada 3, cada 6 meses o más o insuficiente (menos de 200 mg-k).
Grupo 2: Los pacientes que recibieron GGIM 200 mg-k en forma regular es decir cada 21 días o antes.
Grupo 3: Pacientes que recibieron reemplazo con GGIV 400 mg/k en forma regular.
Grupo 4: Pacientes que recibieron reemplazo con GGIV en forma alternada con GGIM.
5. Se consignó la clasificación socioeconómica 1X, 1N, 2N, 3N, 4N, 5N. Con ingreso mensual aproximado en el estudio socioeconómico realizado por trabajo social < 800, 800-1200, 1200-1500, 1500-2500, 4000-6000, y > 6000 pesos moneda nacional respectivamente a cada clasificación.
6. Se consignó la ubicación de los pacientes es decir: Vivos, muertos o desaparecidos.

RESULTADOS

Se revisaron 25 expedientes clínicos de niños con diagnóstico de inmunodeficiencias humorales: veinte con hipogammaglobulinemia ligada a X o enfermedad de Bruton, dos con síndrome de hiper IgM y tres con inmunodeficiencia común variable, en los años comprendidos de 1970 y 1999. Se excluyó un paciente con

Cuadro I. Distribución de los pacientes según su nivel socioeconómico e ingreso mensual.

Clave	Ingresos mensuales	Pacientes
1X	<800	0
1N	800-1200	17
2N	1200-1500	1
3N	1500-2500	2
4N	4000-6000	1
5N	>6000	3

enfermedad de Bruton ya que su madre rechazó el tratamiento por motivos religiosos.

Fueron 22 pacientes masculinos y 2 femeninos.

De los 24 pacientes estudiados, 17 correspondieron a la clasificación 1N con ingresos mensuales aproximados menores de 1200 pesos MN (*Cuadro I*).

El promedio de edad al diagnóstico fue 5.5 años (rango de 0.75-14 años) con desviación estándar (DE) de 3.32, tiempo de evolución de la enfermedad fue de 3.8 años (rango de 1 mes-10 años). Promedio de edad de inicio de manifestaciones infecciosas de la enfermedad fue 12.8 meses.

Al momento del diagnóstico 18 pacientes ya presentaban secuelas secundarias a infecciones crónicas que equivalen al 75%.

Grupo 1: Nueve pacientes presentaban bronquiectasias, de éstos, uno asociado a déficit neurológico, otro a hipoacusia, y dos asociados a EPOC. Un paciente asociado con resorción de cartílago septal.

Grupo 2: Dos pacientes con bronquiectasias. Tres pacientes con déficit neurológico, (cuadriparesia, retraso psicomotor).

Grupo 3: Un paciente con bronquiectasias. Un paciente con déficit neurológico más hipoacusia.

Grupo 4: Dos pacientes con bronquiectasias.

Posterior al inicio de la terapia de reemplazo con gammaglobulina, cinco de los 24 pacientes desarrollaron nuevas secuelas (*Cuadro II*).

Grupo 1: Un paciente desarrolló estenosis esofágica, uno bronquiectasias EPOC más hipoacusia. De los nueve pacientes con secuelas iniciales de bronquiectasias en 6 se agregó EPOC más ICCV y en 3 bronquiectasia EPOC más hipoacusia.

Grupo 2: Un paciente desarrolló bronquiectasias, otro paciente secuelas neurológicas y a los 2 pacientes con bronquiectasia iniciales se agregaron ICCV + EPOC.

Grupo 3: Un paciente desarrolló mielofibrosis y murió.

Grupo 4: No ha presentado secuelas nuevas en su evolución.

Previo al diagnóstico, 20 de estos pacientes habían requerido 55 hospitalizaciones en diversos centros hospitalarios, con promedio de 2.75 por paciente y DE de 1.44 y mediana de 3.

Los pacientes que requirieron de hospitalización posterior al diagnóstico fueron 15.

El total de infecciones presentadas posterior al diagnóstico e iniciada la terapia de reemplazo con gammaglobulina es 457, IVAS son 233 (50.9%), neumonías 155 (33.9%), infecciones gastrointestinales 31 (6.7%), septicemia 19 (4.1%), infecciones dérmicas y celular subcutáneo 17 (3.7%), neuroinfección 1 (0.22%), osteoarticulares 1 (0.22%).

Una vez que fue iniciada la terapia de reemplazo, los pacientes del grupo uno tuvieron un porcentaje de 24.9 procesos infecciosos por paciente, grupo dos tuvieron 27 infecciones por paciente, grupo tres tuvieron sólo 4.6 episodios infecciosos por paciente, y el grupo cuatro 5.3 infecciones por paciente.

Las infecciones por año por paciente disminuyeron dramáticamente después de iniciarse la IGIV en el grupo 3 comparado con el resto de los grupos de pacientes con una *p* significativa (*Figura 1, Cuadro IV*).

Las infecciones severas por paciente por año disminuyeron en el grupo 3 y cuatro después del tratamiento de reemplazo de gammaglobulina. La diferencia no es estadísticamente significativa debido al número reducido de pacientes (*Figura 2, Cuadro V*).

La necesidad de hospitalización mostró una reducción significativa en los pacientes que reciben GGIV.

Cuadro II. Secuelas antes y después de iniciada la terapia de reemplazo, reducción significativa en el grupo 3 y 4:

Secuelas	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4	
	Prev	Post	Prev	Post	Prev	Post	Prev	Post
Bronquiectasia	4	9*	2	1+2*	1		2	
Bronquiectasia complicada	5	1						
Deterioro neurológico			3	1	1			
Estenosis esofágica		1						
Mielofibrosis						1		

*Pacientes que al diagnosticarse ya tenían bronquiectasias que posterior al inicio de terapia de reemplazo desarrollaron EPOC, ICCV.

Cuadro III. La necesidad de hospitalización mostró una significativa reducción en los pacientes que estaban recibiendo GGIV ($p = 0.000001$).

Grupo	Hospitalizaciones previas	Promedio	Hospitalizaciones posteriores	Promedio
1	24	2.2	29	2.6
2	13	2.6	26	5.2
3	11	2.2	6	1.2
4	7	2.2	2	0.66

El número de infecciones previas a que se realizara el diagnóstico de la enfermedad y de que se indicara tratamiento de reemplazo fue 502, con promedio de 20.9 por paciente y DE de 12.5. De estas infecciones, 253 fueron infecciones de vías respiratorias superiores (IVAS) (50.4%), bronconeumonías 102 (20.3%), gastroenteritis agudas y/o crónicas 94 (18.7%), osteoarticulares 13 (2.5%), infecciones dérmicas y/o celular subcutáneo 19 (3.7%), neurológicas 6 (1.2%), septicemia 15 (2.9%).

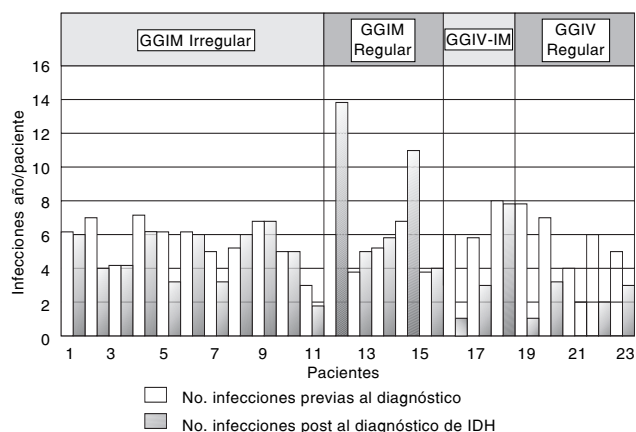
Sólo 10 de los 24 pacientes están actualmente en seguimiento por nuestro servicio, 7 pacientes fallecieron (29%) y 10 no continuaron acudiendo al servicio y no se lograron localizar.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de las inmunodeficiencias humores se presentan generalmente después de los 6 meses de edad cuando los anticuerpos maternos empiezan a declinar y se caracterizan por infecciones por gérmenes encapsulados a nivel de vías respiratorias superiores (otitis media, sinusitis) e inferiores (neumonía).^{1-4,17}

En diferentes artículos, en la literatura se cita la edad diagnóstica en promedio a los 1.2 años de edad,^{18,19} en este estudio retrospectivo, la edad de diagnóstico es de 5.5 años, probablemente debido a que la amplia mayoría de estos pacientes son referidos de otros estados y en la mayoría de los medios en estas pequeñas comunidades y ciudades de nuestro país tienen poca sospecha clínica del diagnóstico de inmunodeficiencia.

Se evidencia en este estudio que la edad de diagnóstico fue de 5.5 años, en promedio se relaciona a un mayor número de infecciones, que tiene relación a mayor número de secuelas al momento del diagnóstico. En otros estudios también se han documentado un número incrementado de infecciones a mayor edad de diagnóstico.

**Figura 1. Infecciones por año por paciente por grupo de tratamiento antes y después del diagnóstico.****Cuadro IV. Disminución en los episodios infecciosos después de inicio de la terapia de reemplazo con gammaglobulina IV $p = 0.0001$ (Kruskal-Wallis 1-way Anova)**

Disminución en el número de infecciones severas por paciente por año después del reemplazo con gammaglobulina IV t. $p = 0.083$ (Kruskal-Wallis 1-way Anova).

Grupo	Disminución de infecciones/año	Desviación estándar	Disminución de infecciones severas/año	Desviación estándar
1	0.7	0.7	-0.2	1.4
2	-2.6	3.2	-1.7	3
3	3.7	0.6	1.4	1.3
4	3.9	3.0	1.0	2.0

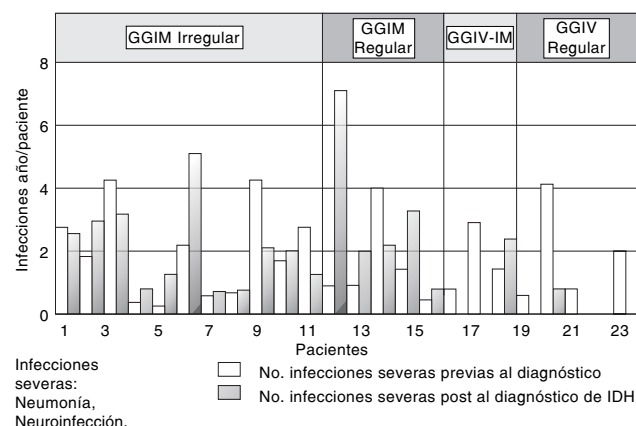


Figura 2. Infecciones severas por año por paciente por grupo de tratamiento antes y después del tratamiento.

Desde 1952 el tratamiento de reemplazo con IGIM fue usado para el tratamiento de IDH pero a mediados de los años ochenta se reportan que el uso de GGIV incrementa la calidad de vida, disminuye el número de episodios infecciosos y disminuye los costos de otros tratamientos médicos. El tratamiento con GGIM ha sido abandonado y la GGIV es actualmente de elección para este grupo de pacientes con IDH.^{17,20,26}

Las infecciones más frecuentes fueron de vías respiratorias altas y bajas similar a lo reportado en otras series^{1,5} y encontramos una importante disminución en el número y la severidad de las infecciones y hospitalizaciones en los pacientes que recibieron GGIV. No así en los que recibieron GGIM, que continúan presentando igual o mayor número de infecciones por año así como incremento significativo en el número de hospitalizaciones y secuelas, lo que demuestra una mejora a largo plazo en el ratio costo beneficio entre GGIM y GGIV.

La enfermedad pulmonar crónica es la complicación más común en pacientes con hipogammaglobulinemia. Esto es más frecuente en la mayoría de los pacientes tratados con GGIM quienes desarrollan complicaciones pulmonares y/o pruebas de función pulmonar alteradas.¹⁷ En esta serie revisada las secuelas más frecuentes son bronquiectasias asociadas a enfermedad pulmonar obstructiva crónica o a otras secuelas en el

100% de los pacientes que recibieron tratamiento con GGIM. En ninguno de los pacientes que recibieron GGIV se desarrollaron nuevas secuelas posteriores al inicio del tratamiento. Las complicaciones pulmonares pueden ser prevenidas con el uso temprano de GGIV,¹⁷ pero desafortunadamente es 30 veces más cara que la GGIM lo cual hace esta modalidad de tratamiento inaccesible para la gran mayoría de nuestros pacientes. A mayor tiempo de evolución de la enfermedad el número de infecciones es mayor ($p < 0.002$). Cuando el diagnóstico se hace de forma tardía el número de infecciones se incrementa ($p < 0.004$). No se encontró diferencias significativas entre el número de infecciones de los pacientes que se aplican GGIM regular e irregular ($p = 0.19$).

Entre los pacientes que reciben GGIV y los que reciben GGIM/GGIV de forma regular no se encontró diferencias significativas ($p = 0.61$). Pero sí se encontró diferencias significativas en el número de infecciones entre los pacientes que reciben GGIM y los que reciben GGIV ($p < 0.000001$).

Nuestra mortalidad del 30% es mucho más elevada cuando la comparamos con lo reportado en la literatura de 8-10%, esto se explica probablemente por lo tardío del diagnóstico lo que condiciona que en la mayoría de los pacientes ya existan complicaciones y secuelas secundarias a infecciones crónicas, aunado al hecho de no poder contar con la terapia adecuada que modifica la evolución natural de la enfermedad porque la mayoría de nuestros pacientes son muy pobres y precisamente los grupos que recibían GGIM fueron los que reportaron mayor mortalidad.²⁹⁻³¹

CONCLUSIÓN

La terapéutica única reconocida actualmente como ideal para los pacientes con inmunodeficiencias humores de tipo enfermedad de Bruton, síndrome hiper IgM e inmunodeficiencias común variable es la gammaglobulina de administración endovenosa, ya que es capaz de modificar la evolución natural de estas enfermedades. En nuestra serie nosotros encontramos que los pacientes tratados con GGIV mostraron una significativa disminución en el número y severidad de las infecciones, en las secuelas, número de hospitalizaciones y mortalidad.

RECOMENDACIONES PARA NUESTRA POBLACIÓN

1. Mejor educación a los médicos en general acerca del cuadro clínico de las IDH, porque esto permitiría un diagnóstico temprano.
2. Implementar la GGIV como tratamiento estandarizado en IDH por parte de la Secretaría de Salud, porque esto puede mejorar el pronóstico de los pacientes y a su vez disminuir los costos hospitalarios.

Cuadro V. Mortalidad del 29%.

Grupo	Vivos	Desaparecidos	Fallecidos
1	1	6	4
2	2	1	2
3	4	0	1
4	3	0	0



3. Crear una asociación que sea capaz de financiar el alto costo de la GGIV para el tratamiento de pacientes con inmunodeficiencias humorales tratados por nuestro servicio de inmunología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mamlock R. Primary immunodeficiency disorders. *Prim Care* 1998; 24: 739-58.
2. Puck M. Primary immunodeficiency disease. *JAMA* 1997; 278: 1835-1841.
3. Lawton A, Hummel SD. Primary antibody deficiencies. *Clin Immunol Mosby Year Book* 1996; 1: 621-636.
4. Shearer WT, Buckeley RH, Engler RJ, Finn AF Jr. Practice parameter for diagnosis and management of immunodeficiency. The Clinical and Laboratory Immunology Committee of AAAAI. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 282-294.
5. Sole D, Leser PG, Hilario MO, Soares FJ, Nasipitz CK. Common variable immunodeficiency: a clinical and laboratory evaluation of 15 cases. *Rev Paul Med (Brazil)* 1992; 110: 42-48.
6. Stiehm ER. Human Intravenous immunoglobulin in primary and secondary immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 696-707.
7. Sorensen R, Polmar SH. Immunoglobulin replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol, Mosby-Year Book* 1996; 1865-1889.
8. Ochs HD, Fischer S. Wendwood comparison of high-dose and low dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. *Am J Med* 1984; 30: 78-82.
9. Pirofsky B. Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review. *Am J Med* 1984; 76: 53-60.
10. Schiff R, Rudd C, Johnson R, Buckley R. Use a new model intravenous IgG preparation in severe primary humoral immunodeficiency clinical efficacy and attempts to individualize dosage. *Clin Immunopathol* 1984; 31: 13-23.
11. Yap PL, McClellant DB. An evaluation of the safety of three intravenous immunoglobulin preparations in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Infect* 1986; 12: 5-10.
12. Sorensen R, Sthefen H, Polma SF. Efficacy and safety of high-dose intravenous immune globulin therapy for antibody deficiency syndromes. *Am J Med* 1984; 30: 83-90.
13. Williams PE, McClelland DE. Dose of intravenous IgG in primary hypogammaglobulinemia. *Lancet* 1987; 20: 1435-1436.
14. Tore GA, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusion in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1998; 6: 1127-31.
15. Kobayahi H, Kobayashi A, Lee N, Fischer S. Home self-administration of intravenous immunoglobulin therapy in children. *Pediatrics* 1990; 85: 705-713.
16. Galli E, Barbieriei C, Cantani A, Solano AL. Treatment with gammaglobulin preparation for intravenous use in children with humoral immunodeficiency. Clinical and immunologic follow-up. *Ann Allergy* 1990; 64: 147-50.
17. Skull S, Kremp A. Treatment of hypogammaglobulinemia with intravenous immunoglobulin 1973-93. *Arch Dis Child*.
18. Quarier P, Debre M, Blic J, Sauverzac. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement in childhood with agammaglobulinemia a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatric* 1998; 134(5): 589-596.
19. Eibl MM, Cairn L, Rosen FS. Safety and efficacy of monomeric, functionally intact intravenous IgG preparation in patients with primary immunodeficiency syndromes. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; 31: 151-160.
20. Brenner MK, Hill ID, Asherson GL, Webster AD. Intravenous gammaglobulin treatment in patients with hypogammaglobulinemia. *Br Med J* 1984; 289: 1171-1178.
21. Garcia R, Lopez T. Treatment of primary immunodeficiencies with intravenous gammaglobulin. *An Esp Pediatr* 1987; 6: 411-415.
22. Hanson LA, Bjorkander J, Wadsworth C. Intramuscular and intravenous, administration of immunoglobulin to patients with hypogammaglobulinemia. *Birth Defects Orig* 1983; 19: 205-207.
23. Schiff R, Sedlak D, Buckley R. Rapid infusion of sandoglobulin in patients with primary humoral immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 61-68.
24. Yap PI. Applications of intravenous immunoglobulin. *Malays J Pathol* 1990; 12: 1-10.
25. Ersoy F, Tezcan I, Sanal. Effects of intravenous immunoglobulin on clinical and immunological findings of patients with humoral immunodeficiency diseases. *Turk J Pediatr* 1992; 34: 203-209.
26. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus Low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987; 9: 1075-1077.
27. Mushiaki K, Motoyoshi F, Kondo N. Long-term follow up of patients with common variable immunodeficiency treated with intravenous immunoglobulin: reevaluation of immunoglobulin replacement therapy. *Biotherapy* 1994; 7: 101-107.
28. Liese JG, Wintergerst U, Tymper KD. High- vs low dose immunoglobulin therapy in the long term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 1992; 146: 335-339.
29. Robertson DM, Hosking CS. The Long term treatment of childhood hypogammaglobulinemia in Melbourne with intravenous gammaglobulin, 1972-1985. *Dev Biol Stand* 1987; 67: 273-280.
30. Steihm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Pediatric Infect Dis J* 1997; 7: 696-707.
31. Haeney M. Intravenous immune globulin in primary immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1994; 1: 11-15.

Dirección para correspondencia:
Dr. Renato Berrón Pérez.
Servicio Inmunología.
Instituto Nacional de Pediatría.
Insurgentes Sur 3700-C
Col. Insurgentes Cuicuilco
México D.F. C.P. 04530
México.