

## **Reemplazo del tratamiento de inmunoglobulina G endovenosa a subcutánea en enfermos con inmunodeficiencias primarias. Estudio multicéntrico**

Macías-Abraham C, Sánchez M, Insua C, García MC, Hernández G, Albarellos R, Merlín JC, Martínez R.

Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

Email: [cmacias@hemato.sld.cu](mailto:cmacias@hemato.sld.cu); [jmballe@infomed.sld.cu](mailto:jmballe@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

La infusión de Inmunoglobulina G (IgG) subcutánea (SC) muestra eficacia similar a la IgG Endovenosa (EV) en prevenir infecciones en enfermos con Inmunodeficiencias primarias (IDP) con deficiencias de IgG y este tratamiento es seguro y bien tolerado. Se presentan los resultados del primer estudio multicéntrico de reemplazo en la administración de IgG EV (Intacglobín, de producción nacional) a IgG SC (Gammanorm, Octapharma) en pacientes con diagnóstico de IDP y deficiencia de IgG para evaluar su efectividad, seguridad y tolerancia. Se incluyeron 6 enfermos; 4 niños (edad media 8,3 años) y 2 adultos (edad media 34 años) procedentes de diferentes instituciones del país durante 36 semanas. La dosis de IgG SC fue similar a la dosis global mensual previa de IgG EV, administrada en 4 dosis divididas semanalmente, con valor promedio de dosis semanal de 108 mg/kg (rango entre 100-200). El tratamiento con IgGSC fue efectivo y seguro. Los niveles de IgG sérica en los 2 enfermos que no estaban recibiendo tratamiento con IgG EV y presentaban valores muy disminuidos alcanzaron valores normales de acuerdo al rango de edad. En el resto de los pacientes que llevaban tratamiento con IgG EV en la semana anterior al estudio, con una frecuencia de cada dos semanas, los niveles de IgG sérica se incrementaron o se mantuvieron superiores a 7 g/L dentro del rango normal. En todos los enfermos disminuyó la frecuencia y gravedad de las infecciones, la tasa de infección de 1.7 infecciones/sujeto/año durante la administración de IgG EV o la no administración de la misma por reacciones adversas, durante el período de infusión de IgG SC disminuyó a 0.5 y las

infecciones fueron leves con buena respuesta al tratamiento. Todos los enfermos mantienen la administración de IgG SC domiciliaria con una buena respuesta, el tratamiento de reemplazo es bien tolerado y constituye una alternativa terapéutica efectiva para estos enfermos.



**Palabras clave:** tratamiento con IgG subcutánea, gammanorm, inmunodeficiencias primarias.

## INTRODUCCIÓN

En Cuba, no existen datos exactos sobre la prevalencia de las IDP, los resultados divulgados por el Registro Cubano de IDP entre los años 2011-2016 muestran que las inmunodeficiencias humorales, representan el 60 % del total de estas y se ha demostrado que la terapia de reemplazo con IgG reduce la frecuencia y la severidad de las infecciones agudas y crónicas si se mantienen niveles séricos de IgG mayores a 750 mg/dL. La vía EV es la forma de infusión más utilizada y resulta difícil para pacientes con pobres accesos venosos y reacciones adversas en forma recurrente. También requiere hospitalización y los pacientes requieren transportarse cada 30 días o menos y ausentarse de su escuela o trabajo.

En diferentes países europeos, Estados Unidos, Canadá y algunos países latinoamericanos como Argentina y Brasil, se ha incrementado el empleo de la vía de administración de IgG SC en pacientes con IDP y la evidencia disponible es que la misma se asocia con niveles plasmáticos de IgG más elevados y estables durante todo el intervalo interdosis y con una menor incidencia de reacciones adversas sistémicas.

## OBJETIVOS

*General:* Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con IgG SC en enfermos con IDP por deficiencias de anticuerpos, previamente tratados con IgG EV (Intacglobín de fabricación nacional).

*Específicos:*

Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con IgG SC mediante:

- a) Cuantificar el número de infecciones bacterianas severas, otras infecciones no bacterianas, número y duración de episodios febriles.
- b) Dosificar la concentración de IgG sérica intratratamiento en las semanas 4, 8, 16, 24 y 36.
- c) Identificar los eventos adversos relacionados con el tratamiento.
- d) Conocer indicadores de calidad de vida antes y durante el tratamiento y preferencias entre ambas formas de tratamiento.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

*Muestra*

Se incluyeron seis pacientes pediátricos y adultos, tres niños (media de edad 8,3 años) y tres adultos (media de esas 34 años) con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria predominantemente de anticuerpos, con diagnósticos de: 2 con Inmunodeficiencia Variable Común (IDVC), dos con Agammaglobulinemia ligada al X (XLA) y 2 con Hipogammaglobulinemia congénita que requieren tratamiento sustitutivo de IgG, durante 36 semanas, de acuerdo a los criterios de European Society for Immunodeficiencies (ESID 2007, [www.esid.org](http://www.esid.org)) que no habían tenido buena respuesta al tratamiento con Gammaglobulina EV, reacciones adversas y mal acceso venoso.

*Evaluación de respuesta o efectividad*

Se consideraron variables como: número de infecciones bacterianas severas (neumonía, meningitis, sepsis, osteomielitis, abscesos profundos), de otras infecciones no bacterianas, episodios febriles, duración (días, semanas), niveles de IgG (g/L) intratratamiento (4, 8, 16, 24 y 36 semanas), eventos adversos, días de ausentismo escolar (niños) y laboral (adultos) y preferencia al tratamiento con IgG SC.

Antes de iniciar la terapia en el domicilio se realizaron 4 a 6 sesiones de entrenamiento en el hospital. Se realizaron consultas de seguimiento en las semanas 8, 16, 24 y 36 del tratamiento.

4

#### *Preparación de IgG SC, técnica de infusión y dosis de tratamiento*

Se utilizó un preparado farmacéutico de IgG humana normal, Gammanorm (Octapharma) con una concentración de 16,50 mg/mL en 10 mL. La dosis de IgG SC se calculó a partir de la dosis y frecuencia de administración de las últimas 3 dosis recibidas de IgG EV en cada paciente. La dosis mensual total se dividió entre cuatro y se estableció la dosis inicial de IgG SC semanal, la media semanal para el grupo fue de 108 mg/kg, rango entre 100 a 200 mg/kg/semana. Se premedicó con difenhidramina 1 amp, vía IM, 30 minutos antes. Se controlaron los signos vitales previo, durante y hasta 30 minutos después de finalizada la infusión. Se constató la presencia o no de reacciones adversas. Posteriormente a la cuarta dosis de IgG, todos los pacientes y su familia estaban en condiciones de iniciar la auto-administración domiciliaria.

Se realizó evaluación psico-socio-cultural por los psicólogos del IHI para establecer si el paciente y su familia reunían las condiciones necesarias para la práctica de la auto-infusión domiciliaria, evaluar la calidad de vida y preferencias. Para ello, se utilizaron como instrumentos dos cuestionarios específicos el PedQL para pacientes pediátricos y el SF36 para adultos que permitió evaluar la calidad de vida relacionada con la salud CVRS por el Departamento de Psicología del IHI.

#### *Determinaciones de Laboratorio*

Previo al estudio y en las semanas 4, 8, 16, 24 y 36 se realizaron las siguientes pruebas de laboratorio: Previo a la inclusión del paciente: hemograma, química sanguínea que incluyó pruebas funcionales hepáticas (transaminasa glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina y bilirrubina) y función renal (creatinina y urea), electroforesis de proteínas, cuantificación de IgG, IgA, IgM, coagulograma, evaluación de anticuerpos contra hepatitis viral B y C y VIH. En la visita final de la semana 36, se repitieron todos los estudios iniciales.

En la cuarta visita y en las semanas 8, 16 y 24, previo a la aplicación de gammaglobulina, se cuantificaron los niveles de IgG sérica.

#### *Análisis Estadístico*

Los valores de IgG (g/L) se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar ya que su distribución es normal. El procesamiento de los datos se realizó utilizando el programa SPSS versión 11.5 para Windows. Se realizó un análisis comparativo de los resultados del cuestionario de calidad de vida registrado al inicio y al final del registro.

A los pacientes adultos y padres o tutores de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio se les solicitó el consentimiento informado de acuerdo a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos.

## **RESULTADOS**

Los niveles de IgG sérica antes del tratamiento fueron comparados con la media y desviación estándar de los niveles alcanzados en las 4, 8, 16, 24 y 36 semanas, durante el estudio. Se observó que el tratamiento con IgG SC fue efectivo y seguro. Los niveles de IgG sérica en los dos enfermos que no estaban recibiendo tratamiento con IgG EV y presentaban valores muy disminuidos alcanzaron valores normales de acuerdo al rango de edad. En el resto de los pacientes que llevaban tratamiento con IgG EV en la semana anterior al estudio con una frecuencia de cada dos semanas, los niveles se incrementaron, se hicieron superiores a 7 g/L o se mantuvieron dentro del rango normal para su edad. En todos los enfermos, se observó una disminución del número de episodios infecciosos con el reemplazo a la administración SC, la tasa de infección de 1.7 infecciones/sujeto/año durante la administración de IgG EV o la no administración de la misma por reacciones adversas, disminuyó a 0.5 durante el período de infusión de IgG SC. Las infecciones fueron leves con buena respuesta al tratamiento. Las reacciones adversas fueron de leves a moderadas, fundamentalmente locales, en las primeras infusiones y de duración corta.

Todos los enfermos mantienen la administración de IgG SC domiciliaria con una buena respuesta. El análisis de las entrevistas muestra que el 100% de los entrevistados, enfermos y padres, expresan mayor aceptación al tratamiento ambulatorio domiciliario, evolución favorable de salud y una disminución en la frecuencia de enfermedades.



## CONCLUSIONES

El reemplazo de tratamiento de IgG EV a IgG SC es eficaz para el enfermo con deficiencia de IgG ya que disminuye el número de episodios infecciosos y su aplicación es segura porque las reacciones adversas son de leves a moderadas, fundamentalmente locales, en las primeras infusiones y de duración corta, lo que corresponde con lo observado en estudios de otros países.

Los enfermos y padres refieren mayor aceptación al tratamiento ambulatorio domiciliario y mejor calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics: Targets and Therapy* 2012; 6: 277–87.
2. Bezrodnik L, Gómez A, Regairaz L, Díaz D, Seminario G, Moreira I, et al. Subcutaneous IgG Replacement Therapy by Push in 32 Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Argentine. *Clin Exp Pharmacol* 2014; 4:148. doi: 10.4172/2161-1459.1000148
3. Orange J. Clinical Update in Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases. *Immune Deficiency Foundation: Clinical Focus*. 2011; ISSUE 14:1-9.
4. Shah SN, Todoric K, Tarrant TK. Improved outcomes on subcutaneous IgG in patients with humoral immunodeficiency and co-morbid bowel disease *Clin Case Rep Rev* 2015; 1(7): 151-52 doi: 10.15761/CCRR.1000149.
5. Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, Regairaz L, Díaz Ballve D, Seminario G, et al. Comparative Study of Subcutaneous Versus Intravenous IgG Replacement Therapy in Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Multicenter Study in Argentina. *J Clin Immunol*. 2013; 33(7):1216-22. doi: 10.007/s10875-013-9916-z.