

Tratamiento ambulatorio con gammaglobulina humana endovenosa en pacientes con déficit predominante de anticuerpos. Sancti Spíritus. 2016

Chávez-Alfonso MC¹, Marcelo-Pentón JL¹, Palmero-Zubiaurre AM², Concepción-Ulloa V¹, Carabaloso-Yero E¹, León-Márquez CM¹, Luna-González D¹.

¹Hospital Universitario Camilo Cienfuegos; ²Hospital Pediátrico Provincial José Martí Pérez, Sancti Spíritus, Cuba.

Email: mariachavez.ssp@infomed.sld.cu

RESUMEN

La administración de gammaglobulina humana endovenosa es la terapia de elección en los pacientes con inmunodeficiencias primarias por déficit de anticuerpos de tipo IgG. Los anticuerpos aportados consiguen una prevención eficaz frente a infecciones bacterianas, cuya incidencia disminuye notablemente tras la instauración del tratamiento de reemplazo. Se realizó un estudio prospectivo y observacional donde participaron 5 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia variable común que se mantuvieron con terapia sustitutiva con Intacglobin (2,5 g/50mL) a una dosis media de 389 mg/kg a intervalos de 3 o 4 semanas durante un año. Se consideró dosis adecuada la que logró mantener niveles de IgG en cifras superiores a 6 g/L de manera estable. Las principales variables de medición de respuesta fueron el número de infecciones padecidas y los valores de IgG sérica antes y después de la instauración del tratamiento. El número de infecciones padecidas por los pacientes antes de comenzar la terapia fue de 27 y de 3 después de instaurada la misma. Los niveles de IgG previos fueron de 1,18 g/L y de 6,66 g/L posterior al tratamiento. Los eventos adversos notificados fueron fiebre y sudación en solo 2 pacientes. El tratamiento de reemplazo con gammaglobulina humana endovenosa es seguro y eficaz para el enfermo con deficiencia de IgG. Se corrobora la disminución del número de episodios infecciosos con el uso de esta terapia. No se reportaron reacciones adversas graves al medicamento. Los enfermos y padres refieren mejor calidad de vida.

Palabras clave: inmunodeficiencia variable común, gammaglobulina humana endovenosa, Intacglobin, inmunodeficiencia primaria.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias por déficit predominantemente de anticuerpos se caracterizan por una disminución parcial o total de anticuerpos, con fallas en la producción de anticuerpos específicos, lo que se refleja en una susceptibilidad incrementada a infecciones bacterianas, principalmente de la vía respiratoria.^{1,2}

La administración de gammaglobulina humana endovenosa (GGIV) es la terapia de elección en los pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) con deficiencia de IgG, que requieren de un tratamiento sustitutivo durante toda la vida.²

En estos casos, los anticuerpos aportados consiguen una prevención eficaz frente a infecciones bacterianas, cuya incidencia disminuye notablemente tras la instauración del mismo.^{2,3} Está comprobado que la terapia de remplazo con IgG reduce la frecuencia y la gravedad de las infecciones agudas y crónicas, reduce las enfermedades autoinmunes sistémicas, los días de hospitalización y el uso de antibióticos.³

Los efectos adversos asociados con la administración de GGIV ocurren incluso en 25 % de todas las infusiones realizadas y afectan a 10 % de los pacientes que reciben esta terapia de sustitución.⁴

La dosis de este tipo de terapia debe ser personalizada y en búsqueda de las dosis que para cada enfermo permita una mejor calidad de vida.⁵

OBJETIVOS

1. Evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento con GGIV en un grupo de pacientes con deficiencias de IgG demostrada que nunca habían recibido terapia de remplazo de manera estable o permanente.
2. Describir el comportamiento de las variables de medición de respuesta: número de infecciones padecidas y los valores de IgG sérica antes y después de la instauración del tratamiento.
3. Determinar la dosis de remplazo adecuada para cada paciente.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo y observacional.

Muestra: Se incluyeron 5 pacientes (1 niño y 4 adultos) con diagnóstico de inmunodeficiencia variable común (IDVC) de acuerdo a los criterios de la European Society Immunodeficiencies¹, que requerían tratamiento sustitutivo de IgG y que nunca habían recibido terapia de reemplazo de manera estable o permanente. Los pacientes procedían del Hospital Universitario Camilo Cienfuegos y el Hospital Pediátrico Provincial José Martí Pérez de Sancti Spíritus. El seguimiento se mantuvo durante 1 año, desde noviembre de 2015 hasta noviembre de 2016.

Paciente #1. Masculino, 14 años con IDVC con afectación en los 3 isotipos de Igs + déficit cuantitativo de células NK.

Paciente #2. Masculino, 26 años con IDVC con afectación en los 3 isotipos de Igs + enfermedad inflamatoria intestinal.

Paciente #3. Femenino, 53 años con IDCV con afectación en dos isotipos de Igs, IgM normal + LEDC+ Miastenia gravis.

Paciente #4. Masculino, 44 años con IDCV con afectación en los tres isotipos de Igs + bronquiectasia.

Paciente #5. Femenino, 62 años con IDCV con afectación en los tres isotipos de Igs + Enfermedad de Crohn.

Criterios de exclusión: Pacientes con tratamiento concomitante con drogas inmunosupresoras y antecedentes de reacciones de anafilaxia con hemoderivados.

Medición de variables: Se seleccionaron diferentes variables como: número de infecciones bacterianas graves (neumonía, meningitis, sepsis, osteomielitis, abscesos profundos), número de otras infecciones no bacterianas, número de episodios febriles, niveles de IgG (g/L) séricos previo a la administración del medicamento según ciclo individual de cada paciente, número de eventos adversos y tipo de reacción adversa.

Las principales variables de medición de respuesta fueron el número de infecciones padecidas y los valores de IgG sérica antes y después de la instauración del tratamiento.

Reactogenicidad de los eventos adversos: Para su evaluación se clasificaron según su intensidad, gravedad y causalidad con la administración del producto.

Técnica y procedimientos:

Preparación de GGIV, técnica de infusión y dosis de tratamiento.

Se utilizó el preparado farmacéutico de IgG humana normal, de producción nacional, (Intacglobín) con una concentración de 2,5 g en 50 mL. Las dosis a administrar se calcularon de manera individual, teniendo en cuenta las dosificaciones de IgG previas a la administración del medicamento. Se consideró dosis adecuada la que logró mantener niveles de IgG en cifras superiores a 6 g/L de manera estable y mantener al paciente libre de infecciones y oscilaron en el rango de 300-600 mg/kg cada 21 a 30 días.

La infusión se realizó por vía EV, sin diluir el Bbo, comenzando a velocidad lenta (0.01 mL/min) en los primeros 30 min, se incrementa el ritmo de infusión hasta 1mL/min (20-30 gotas/min) hasta administrar la dosis total. Se premedicó con difenhidramina 1 amp + dipirona 2 amp vía IM, 30 min antes de comenzar la administración. Se controlaron los signos vitales previo, durante y hasta 30 min después de finalizada la infusión. Siempre la administración del medicamento se realizó en el hospital por personal de enfermería entrenado y en presencia del médico tratante. Se constató la presencia o no de reacciones adversas, y las mismas fueron tratadas con epinefrina, hidrocortisona y medidas generales. Se egresa el paciente 30 min después de terminada la administración del medicamento.

Determinaciones 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, C₃ y C₄, coagulograma, evaluación de anticuerpos contra hepatitis viral B y C y VIH. Se calculó el filtrado glomerular de cada paciente.

Previo a la administración de cada ciclo de Intacglobín se realizaron cuantificaciones séricas de IgG y pruebas de función renal y hepática.

Análisis estadístico: Se elaboró una base de datos a partir de los datos de la historia clínica de cada paciente que incluyó: identificación, diagnóstico, tipo de infecciones y frecuencia, tratamiento recibido, esquema y dosis de tratamiento de GGIV, estudios evolutivos y sus resultados. Se evaluaron cualitativamente los síntomas clínicos y evolución, la frecuencia de los

síntomas, signos y otras alteraciones asociadas, así como cuantitativamente los resultados de los estudios inmunológicos de acuerdo a los valores de referencia. Los valores de IgG (g/L) se expresaron como media \pm desviación estándar ya que su distribución es normal. Los niveles de IgG sérica antes del tratamiento fueron comparados con la media y desviación estándar de los niveles alcanzados previo a la administración de los ciclos durante el estudio. 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 estudio.

Procedimientos éticos: A los pacientes adultos y a los padres o tutores de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio se les solicitó el consentimiento informado de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos. En este documento se expusieron detalladamente los beneficios individuales y sociales que se obtienen con la investigación, la ausencia de perjuicios para el paciente y las posibles reacciones adversas. Se brindó información escrita sobre la terapia con GGIV y las características y procedimientos del estudio. El estudio fue evaluado para su aprobación por el Consejo Científico y el Comité de Ética del hospital.

RESULTADOS

En todos los enfermos, se observó una disminución del número de episodios infecciosos con la administración del esquema de reemplazo propuesto, el número de infecciones padecidas antes de comenzar la terapia fue de 27 y de solo 3 después de instaurada la misma, las que fueron leves y con buena respuesta al tratamiento, sin necesidad de hospitalizar al paciente ni el uso de antibióticos parenterales. De significativa importancia fueron las neumonías complicadas que en el año anterior al inicio de la terapia se reportaron 12, no reportándose ningún cuadro de este tipo después de instaurado el tratamiento.

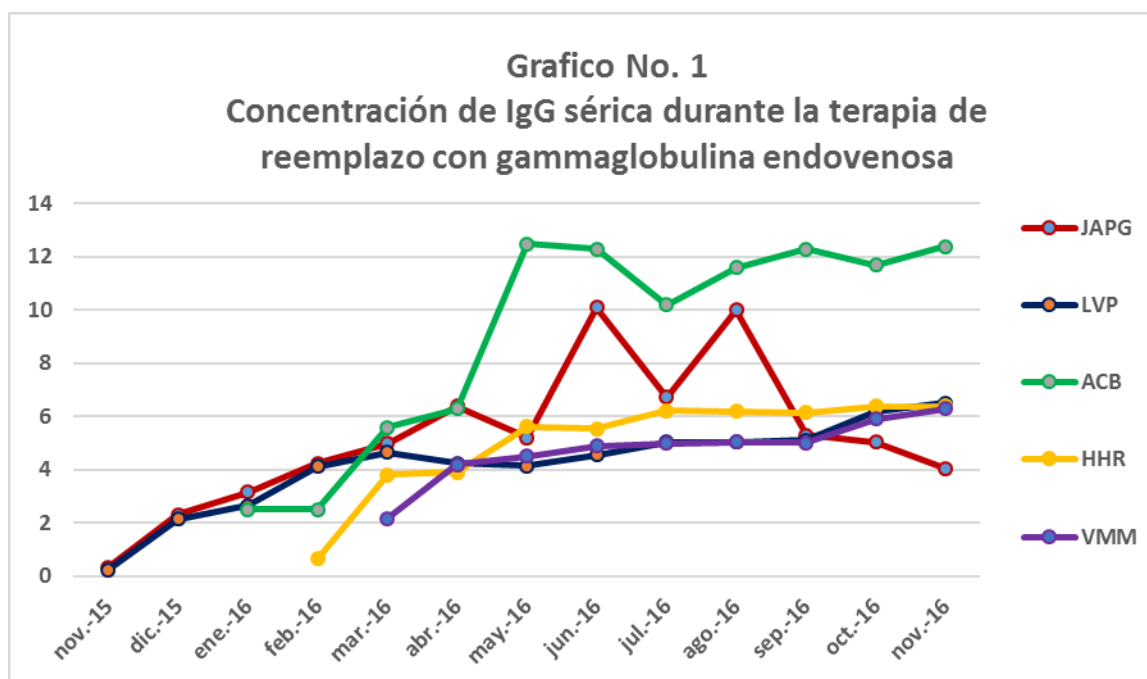
Tabla 1. Concentracion de IGG sérica antes y durante de la terapia con gammaglobulina

Paciente	Previo a iniciar Tto	Durante Tto (Valor Promedio)	Dosis de reemplazo
1	0,34 g/L	4,32 g/L	600 mg/kg c/ 21 d
2	0,24 g/L	6,85 g/L	425 mg/kg c/ 21 d
3	2,5 g/L	10,2 g/L	350 mg/kg c/ 30 d
4	0,65 g/L	6,19 g/L	300 mg/kg c/ 21 d
5	2,17 g/L	5,75 g/L	270 mg/kg c/ 21 d
Promedio	1,18 g/L	6,66 g/L	389 mg/kg c/ 21- 30 d

Se constató que el tratamiento con GGIV fue efectivo y seguro. Los niveles de IgG sérica alcanzaron valores normales de acuerdo al rango de edad, Los pacientes no estaban recibiendo tratamiento sustitutivo de manera estable y presentaban valores muy disminuidos de IgG sérica 1,18 g/L antes de comenzar el esquema de reemplazo propuesto, posterior al tratamiento alcanzaron valores promedios de 6,66 g/L, solo un paciente no logro mantener valores por encima de 6 g/L de manera estable, a pesar de mantenerse con dosis máxima de reemplazo. Las dosis se calcularon de manera individual teniendo en cuenta las dosificaciones previas de IgG sérica y la ausencia de infecciones, la dosis media fue de 389 mg/kg a intervalos de 3 o 4 semanas.

Los eventos adversos notificados fueron fiebre y sudación en solo 2 pacientes fueron leves, en las primeras infusiones y de duración corta. Los enfermos estudiados recibieron esta infusión por primera vez de manera estable, las reacciones locales fueron de moderadas a leves lo que permite evaluar el tratamiento de GGIV con seguridad favorable.

El análisis de las entrevistas mostró que el 100 % de los entrevistados, enfermos y padres, expresan mayor aceptación al tratamiento de reemplazo de manera estable, evolución favorable de salud y una disminución en la frecuencia de enfermedades con una mejoría favorable de su calidad de vida. Actualmente, todos los enfermos mantienen la terapia de reemplazo propuesta con una buena respuesta.



CONCLUSIONES

El tratamiento de reemplazo con GGIV es seguro y eficaz para el enfermo con IDP con deficiencia de IgG.

Se observó una disminución del número de episodios infecciosos y los valores séricos de IgG se mantuvieron como promedio por encima de 6 g/L de manera estable.

La dosis media de reemplazo fue de 389 mg/Kg a intervalos de 3 o 4 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chapel H. Classification of primary immunodeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS). Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011. Clin Exp Immunol 2012; 168(1): 58-9.doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04561.x.
2. Suez D, Stein M, Gupta S, Hussain I, Melamed I, Paris K, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a Novel Human Immune Globulin Subcutaneous, 20 % in Patients with

Primary Immunodeficiency Diseases in North America. *J Clin Immunol* 2016 Oct;36(7):700-12. doi: 10.1007/s10875-016-0327-9.

3. Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG. Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015 Sep; 11:27. doi: 10.1186/s13223-015-0092-y.
4. Rodríguez-Mireles KA, Galguera-Sauceda A, Gaspar López A, López-Rocha EG y col. Efectos adversos de la aplicación ambulatoria de inmunoglobulina intravenosa en adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alergia Méx*. 2014; 61:131-40.
5. Bonagura VR. Dose and outcomes in primary immunodeficiency disorders. *Clin Exp Immunol*. 2014 Dec; 178 Suppl 1:7-9. doi: 10.1111/cei.12492.