

Tratamiento con inmunoglobulina G subcutánea en enfermos con inmunodeficiencias primarias: resultados preliminares del estudio multicentrico cubano

Treatment with subcutaneous immunoglobulin G in patients with primary immunodeficiencies: preliminary results of cuban multicenter study

Consuelo Macías-Abraham¹, Miriam Sánchez Segura², Concepción Insua Arregui¹, María del Carmen García Nieblas³, Gueimy Hernández Flores¹, Ada Arce Hernández¹, Julio César Merlín Linares¹, Raúl Martínez Triana¹

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

² Hospital Pediátrico Universitario "William Soler", La Habana, Cuba.

³ Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción y la Pedraja, Holguín, Cuba

RESUMEN

Introducción : Estudios previos muestran que la infusión de inmunoglobulina G (IgG) subcutánea (SC) presenta una eficacia similar a la IgG endovenosa (EV) para prevenir las infecciones en enfermos con inmunodeficiencias primarias (IDP), predominantemente de anticuerpos con deficiencias de IgG y que este tratamiento es seguro y bien tolerado.

Objetivo : Evaluar la seguridad, efectividad y tolerancia del tratamiento con IgG SC en un grupo de pacientes con IDP con deficiencias de IgG demostrada, previamente tratados con IgG EV.

Métodos : Se realizó un estudio multicéntrico de remplazo en la administración de IgG EV (Intacglobin, de producción nacional) a IgG SC (Gammanorm, Octhapharma) en pacientes con IDP con deficiencia de IgG. Se incluyeron 6 enfermos; 3 niños y 3 adultos, procedentes de diferentes instituciones del país. La dosis de IgG SC fue similar a la dosis global mensual previa de IgG EV, administrada en 4 dosis divididas con valor promedio de 108 mg/kg (rango entre 100-200) semanal, durante 36 semanas.

Resultados : En los enfermos que no recibieron tratamiento con IgG EV y presentaban valores muy disminuidos, los niveles de IgG sérica alcanzaron valores normales para la edad. En el resto de los pacientes, que llevaban tratamiento con IgGEV en la semana anterior al estudio, 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; durante el período de infusión de IgG SC, la tasa de infección disminuyó de 1.7 infecciones/sujeto/año 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.

Conclusiones: El tratamiento de remplazo es bien tolerado y constituye una alternativa terapéutica efectiva para los enfermos con IDP.

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

ABSTRACT

Introduction: Previous studies have shown that infusion of subcutaneous (SC) Immunoglobulin G (IgG) shows similar efficacy to intravenous IgG (IV) to prevent infections in IgG deficiency of primary immunodeficiencies (PID) patients and this treatment is safe and well tolerated.

Objective: To evaluate the safety and effectiveness of treatment with SC IgG in a group of PID patients demonstrated deficient IgG, IgG pretreated with EV.

Methods : This is the first multicenter study of SC (Gammanorm, Octapharma) versus Intravenous (Intacglobín, national production) replacement therapy in PID patients in Cuba, 6 patients were included; 3 children and 3 adults, from different institutions in the country. SC IgG dose was similar to the previous month's overall dose of IgG IV, 4 doses divided, with a range of 108mg/ kg (range 100-200) administered weekly for 36 weeks.

Results: Patients who were not receiving treatment IgG IV with serum IgG levels greatly diminished reached normal values according to age range. In the patients who had treatment IgG IV in the week before the study, serum IgG levels were increased or superior to 7g/L. All the patients decreased the frequency and severity of infections, the infection rate of 1.7 infections / subject / year during the administration of IV IgG decreased to 0.5 during the infusion period of SC IgG infections and responded very well to treatment. All patients maintained the administration of SC IgG at home with a good answer.

Conclusions: The SC IgG replacement therapy in PID patients is well tolerated and effective therapeutic alternative for patients with PID.

Keywords : immunoglobulin subcutaneous therapy, Gammanorm, primary immunodeficiencies.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) incluyen un grupo de más de 250 enfermedades, genéticamente determinadas, que afectan el desarrollo, la función del sistema inmune, o ambos. Tienen una manifestación fenotípica heterogénea que depende de la variabilidad en la intensidad del defecto genético y de su expresión, así como de las interacciones entre los factores genéticos y ambientales ¹⁻³.

Las IDP se clasifican de acuerdo al componente del sistema inmune que esté primariamente afectado ¹⁻³. Las inmunodeficiencias humorales o predominantemente

de anticuerpos (Acs) 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 ⁴.

En Cuba, no existen datos exactos sobre la prevalencia de las IDP, los resultados divulgados por el Registro Cubano de IDP entre los años 2011-2014 muestran que las inmunodeficiencias humorales, representan el 60 % del total de estas enfermedades^{5,6}.

La deficiencia selectiva de IgA (1/700 nacidos vivos) y la inmunodeficiencia variable común (IDVC) (1/25000 nacidos vivos) son las IDP más frecuentes, las otras formas de IDP son poco frecuentes con una prevalencia global de 1/10000 nacidos vivos. Sin embargo, este índice aumenta en poblaciones con elevada consanguinidad ^{2,4}.

Bruton y cols introdujeron la gammaglobulina humana como terapia de remplazo en pacientes con agammaglobulinemia desde hace más de 50 años ⁷. Este tratamiento es de por vida y consiste en la infusión de inmunoglobulina G humana (IgG) policlonal, extraída de plasma purificado de donantes sanos, por vía endovenosa (EV) o subcutánea (SC), en distintos intervalos de tiempo, a fin de lograr niveles plasmáticos de IgG en rango fisiológico para población sana.

Está comprobado que la terapia de remplazo con IgG reduce la frecuencia y la gravedad de las infecciones agudas y crónicas si se mantienen niveles séricos de IgG superiores a 750 mg/dL ⁸ y con niveles mayores que 800 mg/dL se previene la meningoencefalitis por enterovirus ⁹⁻¹⁵.

La primera vía de administración de gammaglobulina utilizada fue la intramuscular. Sin embargo, por no alcanzar niveles protectores de IgG plasmática, mantenidos o en meseta, fue remplazada por la vía de administración EV⁹⁻¹¹.

En la actualidad, la vía EV es la forma de infusión más utilizada para el tratamiento de pacientes con IDP ^{8,9}. Sin embargo, esta resulta difícil para pacientes con pobre acceso venoso y aquellos que presentan reacciones adversas en forma recurrente. Además, requiere hospitalización al menos de medio día, los pacientes requieren transportarse cada 30 días o menos y deben 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 subcutánea de IgG (IgSC) en pacientes con IDP ¹⁶⁻²². Para ello, se utiliza una presentación de IgG polivalente humana en solución, en una concentración de 16 % (16 mg/mL), que suele administrarse semanalmente; a diferencia de la Ig EV que suele presentarse al 5 % o 10% y se infunde cada 2 a 5 semanas.

La evidencia disponible en relación a la administración SC comparada con la EV muestra que la primera se asocia con niveles plasmáticos de IgG más elevados y estables durante todo el intervalo interdosis y con una menor incidencia de reacciones sistémicas adversas ^{23,24} lo que posiblemente se deba a que su tasa de absorción es más lenta. Con la administración SC han sido descritas reacciones locales, leves y autolimitadas, que reducen su ocurrencia a lo largo del tratamiento ²³. Además, diversos análisis reportan que los costos de la terapia SC son inferiores a los de la infusión parenteral ^{22,25,26}.

Desde que comenzó a utilizarse la IgG SC en el año 1991, se ha incrementado su uso, lo que permite que un mayor número de pacientes realicen esta forma de terapia en su domicilio, con mejora de la calidad de vida de ellos y sus familias; reduce el

ausentismo escolar/laboral y minimiza los costos de hospitalización en las instituciones de salud ^{17-20,24-26}.

La eficacia en la prevención de infecciones de IgG SC respecto a la EV, ha sido evaluada en unos pocos estudios comparativos, en adultos y niños, no se encuentran diferencias significativas en la gravedad y el número de infecciones por paciente y por año durante ambos tratamientos ^{17,24,26}.

Se sugiere que el uso de la vía SC mejora la morbilidad en pacientes con IDP, al reducir los períodos con bajos niveles séricos de IgG, hacia el final del intervalo interdosis; sin embargo, existen escasos resultados disponibles que permitan comparar a largo plazo los efectos de las vías de administración SC y EV en el desarrollo, persistencia o progresión de sinusitis crónica o bronquiectasias u otros cambios en la tomografía pulmonar ^{24,26}.

El objetivo de este trabajo es evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento con IgG SC en un grupo de pacientes pediátricos y adultos con IDP con deficiencias de IgG demostrada, previamente tratados con IgG EV (Intacglobín); así como la reducción de las infecciones, las reacciones adversas y la posible mejoría en la calidad de vida y preferencias de los enfermos.

MÉTODOS

Muestra

Se incluyeron 6 pacientes, 3 niños (media de edad 8,3 años) y 3 adultos (media de edad 34 años) con diagnóstico de IDP predominantemente de anticuerpos de acuerdo a los criterios de la *European Society Immunodeficiencies (ESID 2007, www.esid.org)*: 2 IDVC, 2 agammaglobulinemia ligada al X (XLA) y 2 hipogammaglobulinemia congénita que requieren tratamiento sustitutivo de IgG; que no habían tenido buena respuesta al tratamiento con gammaglobulina EV, habían presentado reacciones adversas y mal acceso venoso que no les permitía continuar este tratamiento. Los pacientes procedían del Instituto de Hematología e Inmunología, del Hospital Pediátrico Docente William Soler y del Hospital Pediátrico Provincial "Octavio de la Concepción y la Pedraja" de Holguín. El seguimiento se mantuvo durante 36 semanas.

Criterios de exclusión

Se excluyeron de este estudio las mujeres en edad fértil que estuvieran embarazadas, los enfermos con alteraciones cutáneas que impedían la administración de IgG SC, historia de infecciones por hepatitis (A, B o C) o HIV, trastornos de la coagulación o trombocitopenia, tratamiento concomitante con drogas inmunosupresoras y antecedentes de reacciones de anafilaxia con hemoderivados.

Evaluación de respuesta o efectividad

Se seleccionaron diferentes variables como: número de infecciones bacterianas graves (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.

Reactogenicidad de los eventos adversos

Para su evaluación se clasificaron según su intensidad, gravedad y causalidad con la administración del producto.

Entrenamiento

Antes de iniciar la terapia en el domicilio se realizaron 4 a 6 sesiones de entrenamiento en el hospital. Se informó sobre el manejo de la técnica de perfusión, la importancia de escribir un diario durante el tratamiento y la técnica de administración de difenhidramina o hidrocortisona intramuscular o EV en caso de aparición de reacción adversa grave. Se realizaron consultas de seguimiento en las semanas 8, 16, 24 y 36 del tratamiento.

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 de IgG EV recibidas por cada paciente. La dosis mensual total se dividió entre 4, y se estableció la dosis inicial de IgGSC semanal, cuya media semanal fue de 108 mg/kg, rango entre 100 a 200 mg/kg/semana.

La infusión por vía SC se realizó mediante jeringuillas, con una velocidad de 10 a 20 mL/hora y un volumen máximo de 20 mL por sitio de infusión durante 1 hora aproximadamente. Dosis superiores se dividieron en dos lugares de punción, en la pared abdominal.

La primera infusión de IgG SC se administró en el hospital, por personal de enfermería entrenado del IHI, en presencia del médico tratante, a los 7 días de la última infusión de IgEV. Se premedicó con difenhidramina 1 amp, vía IM, 30 min antes. Se controlaron los signos vitales previo, durante y hasta 30 min después de finalizada la infusión. Se constató la presencia o no de reacciones adversas. Posterior a la cuarta dosis de IgG, todos los pacientes y su familia estaban en condiciones de iniciar la autoadministración domiciliaria.

En las semanas 8, 16, 24 y 36 el paciente fue evaluado clínicamente y se consideraron los datos registrados. Se realizó evaluación psico-socio-cultural, realizada por el Departamento de Psicología del IHI para establecer si el paciente y su familia reunían las condiciones necesarias para la práctica de la autoinfusión domiciliaria y evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. Para ello, se utilizaron como instrumentos dos cuestionarios el PedQL²⁷ para pacientes pediátricos y el SF36²⁸ para adultos aplicados a 5 pacientes en alguna de las visitas de las primeras 4 semanas y al finalizar las 36 semanas de tratamiento.

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, luego de la aplicación de gammaglobulina, se cuantificaron los niveles de IgG sérica.

Previo al estudio y en las semanas 8 y 24 se realizó la prueba de embarazo en muestra de orina a la paciente en edad fértil.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró una base de datos a partir de los datos de la historia clínica y diario de cada paciente que incluyó: identificación, diagnóstico, tipo de infecciones y frecuencia, tratamiento recibido, esquema y dosis de tratamiento de IgG SC, 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 en las 4, 8, 16, 24 y 36 semanas, 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 registro.

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 el cambio de terapia de IgG EV a SC y las características y procedimientos del estudio. El estudio fue evaluado para su aprobación por el Consejo Científico y el Comité de Ética del IHI.

RESULTADOS

Se constató que el tratamiento con IgG SC fue efectivo y seguro. Los niveles de IgG sérica alcanzaron valores normales de acuerdo al rango de edad, en los dos enfermos que no estaban recibiendo tratamiento con IgG EV y presentaban valores muy disminuidos. 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 (tabla 1).

Tabla 1. Concentración de IgG sérica antes y durante la terapia de remplazo con gammaglobulina subcutánea

PACIENTES	Concentración de IgG sérica (g/L)	
	DIA 0	X ± DS 4, 8, 16, 24 y 36 semanas
JPME	12, 1	8,64 ± 2,19
LYGF	1,6	6,40 ± 0,66
LPF	12,1	10,67±1,45
HPM	4,76	8,53 ±1,12
PJAM	2	6,26 ± 0,98
CARV	6,4	10,55±0,96

En todos los enfermos, se observó una disminución del número de episodios infecciosos con la administración SC, la tasa de infección disminuyó de 1,7 infecciones/sujeto/año, durante la administración de IgGEV o la no administración por reacciones adversas, a 0,5 durante el período de infusión de IgGSC (tabla 2) y las infecciones fueron leves con buena respuesta al tratamiento.

Tabla 2. Infecciones reportadas antes y durante el tratamiento de remplazo con gammaglobulina subcutánea (IgG SC)

Infecciones	Episodios durante el tratamiento	
	Antes	Durante
Neumonías bacterianas	5	0
Infecciones respiratorias altas bacterianas	12	3,5
Bronquiectasia infectada	7	2
Tasa de infección de infecciones/sujeto/año	1,7	0,5

Las reacciones adversas fueron de leves a moderadas, fundamentalmente locales, en las primeras infusiones y de duración corta (tabla 3).

Tabla 3. Eventos adversos durante el tratamiento con gammaglobulina G subcutánea

Tipo de evento adverso	Número de episodios
Dolor local	1
Eritema local	3
Prurito local	1
Pápula local	2
Cefalea	1 (2 días única vez)
Crisis vagal	1 (cada vez durante 4 dosis)
Síntomas gastrointestinales	1 (dos días primera dosis)
Total de eventos	10

El análisis de las entrevistas mostró 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. Actualmente, todos los enfermos mantienen la administración de IgG SC domiciliaria con una buena respuesta.

DISCUSIÓN

Este trabajo refleja los resultados iniciales del tratamiento con IgG SC en Cuba para enfermos con diagnóstico de IDP con deficiencia de IgG, que requieren de un tratamiento sustitutivo durante toda la vida, por lo que los beneficios se relacionan no solamente con los efectos conocidos de mantener niveles estables de IgG en sangre y la reducción de enfermedades autoinmunes, sino también con la eliminación del acceso venoso, el uso de jeringuillas comunes y el tratamiento domiciliario.

Los enfermos y padres aprendieron fácilmente la administración del medicamento, que realizan en el hogar y todos mostraron preferencia por esta alternativa terapéutica, lo que corresponde con estudios de calidad de vida que demuestran que esto es crucial para la satisfacción de los enfermos ^{16,18}.

La infusión local del medicamento produce reacciones en el sitio de inyección que se reportan durante este tipo de terapia, particularmente en el inicio, lo que corresponde con lo observado en estos pacientes ^{9,15,29-31}. Los enfermos estudiados recibieron esta infusión por primera vez y las reacciones locales fueron de moderadas a leves lo que permite evaluar el tratamiento de IgG SC con seguridad favorable.

Resulta de interés, que en este estudio al igual que en otros previos, donde se utiliza una dosis equivalente a la IgG EV en el remplazo de tratamiento por vía SC, se corrobora que no es necesario incrementar la dosis para mantener los niveles de IgG en la prevención de las infecciones graves³². Se conoce que los niveles de IgG sérica que se alcanzan con el tratamiento de IgSC en las dosis recomendadas son protectores en pacientes con hipogammaglobulinemia contra infecciones sistémicas²; se ha demostrado que el uso de dosis más elevadas minimizan la frecuencia y gravedad de las infecciones, reducen las enfermedades autoinmunes sistémicas³³, los días de hospitalización y el uso de antibióticos³⁴, por lo que el futuro de este tipo de terapia podría ser más personalizada y en búsqueda de las dosis que para cada enfermo permita una mejor calidad de vida. Estos resultados demuestran que las infecciones disminuyeron en un período de 36 semanas y ningún paciente estuvo hospitalizado ni presentó complicaciones asociadas.

Por todo lo anterior, se concluye de manera preliminar que el remplazo de tratamiento de la IgG EV (Intaglobín) con la IgG SC (Gammanorm) es eficaz para el enfermo con IDP con deficiencia de IgG, ya que se observa una disminución del número de episodios infecciosos, que su aplicación es segura porque las reacciones adversas fueron de leves a moderadas, fundamentalmente locales, en las primeras infusiones y de duración corta, lo que corresponde con lo observado en estudios de otros países³⁵ y que los enfermos y padres refieren mayor aceptación al tratamiento ambulatorio domiciliario y mejor calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunologic disorders: General considerations. Filadelfia: WB Saunders; 2004. p. 289-35.
2. Notarangelo LD, Fisher A, Geha MD. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:1161-78.
3. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2010; 125(suppl 2):S182-94.
4. 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.
5. Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics*. 2012; 6:277-87. doi: 10.2147/BTT.S25188
6. Berger M, Cupps TR, Fauci AS. Immunoglobulin replacement therapy by slow subcutaneous infusions. *Ann Intern Med*. 1980; 93:55-6.
7. Berger M. Subcutaneous Administration of IgG. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008; 28: 779-802.
8. 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.
9. 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 Argentina. *Clin Exp Pharmacol*. 2014(4): 148. doi: 10.4172/2161-1459.1000148
10. Bhole Mailin V, Burton J, Chapel H. Self-infusion Programmes for Immunoglobulin Replacement at Home: Feasibility, Safety and Efficacy. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008; 28:821-32.
11. Maroto Hernando M, Soler Palacin P, Nalda M, Oliveras Arenas M, Español Boren T, Figueras Nadal C. Gammaglobulina subcutánea en inmunodeficiencia común variable. Primera experiencia en España. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(2): 111-9. doi: 10.1016/j.anpedi.2008.11.011.
12. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*. 2006; 26:265-73.
13. 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: 94-100.
14. Borte M, Bernatowska E, Ochs HD, Roifman CM. Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exper Immunol*. 2011; 1-8.

15. Gardulf A, Hansen S, Johansson K. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy in children and adults-20 years of clinical experience. VII Meeting of the Spanish group for Primary Immunodeficiencies. *Inmunología* 2005; 24(4): 392-5.
16. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Carvalho BC, 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: 177-85.
17. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J Clin Immunol.* 2010; 30: 301-7.
18. Conley MF, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immuno deficiencies). *Clin Immunol.* 1999; 93: 190-7.
19. Orange J. Clinical Update in Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases. *Clinical Focus on Primary Immunodeficiencies.* 2011; 14: 1-9.
20. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child.* 1998; 79: 48-51.
21. Björkander J, Chapel H, Spickett G. Comparison of the efficacy and safety of immunoglobulin given subcutaneously versus intravenous immunoglobulin in the prevention of infection in patients with primary antibody deficiency syndromes. *Moll Immunol.* 1998; 35: 11-2.
22. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2004; 112: 1-7.
23. 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.
24. Bonagura VR. Dose and outcomes in primary immunodeficiency disorders. *Clin Exp Immunol.* 2014 Dec; 178 Suppl 1: 7-9. doi: 10.1111/cei.12492.
25. 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.
26. Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman CM, 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: 65-72.
27. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care.* 1999 Feb; 37(2): 126-39.
28. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *GacSanit.* 2005; 19(2): 135-50.

29. Koterba AP, Stein MR. Initiation of immunoglobulin therapy by subcutaneous administration in immunodeficiency patients naive to replacement therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10:63-7.
30. Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin MA, 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(5):734-45. doi: 10.1007/s10875-010-9423-4.
31. Fadeyi M, Pharm D, Tran T. Calculating the Dose of Subcutaneous Immunoglobulin for Primary Immunodeficiency Disease in Patients Switched From Intravenous to Subcutaneous Immunoglobulin Without the Use of a Dose-Adjustment Coefficient. *PT* 2013;38(12):768-70.
32. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra((R)) in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol.* 2011;141(1):90-102. doi: 10.1016/j.clim.2011.06.002.
33. Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG. Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015 Sep 29;11:27. doi: 10.1186/s13223-015-0092-y.
34. Haddad E, Berger M, Wang EC, Jones CA, Bexon M, Baggish JS. Higher doses of subcutaneous IgG reduce resource utilization in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32(2):281-9. doi: 10.1007/s10875-011-9631-6.
35. 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.

Recibido: diciembre 21, 2015.

Aceptado: mayo 03, 2016.

DrC. Consuelo Macías Abraham . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: rchematologia@infomed.sld.cu