

Experiencia con inmunoglobulina subcutánea en inmunodeficiencias humorales

P. García Casas¹, L.I. González-Granado²

¹Unidad de Inmunodeficiencias. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico «San Carlos». ²Unidad de Inmunodeficiencias. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid

Resumen

Introducción: La terapia con inmunoglobulina subcutánea (IgSC) es una alternativa a la terapia intravenosa (IgIV), muy utilizada en el extranjero desde hace varios años para el tratamiento de las inmunodeficiencias humorales. Se presenta la mayor experiencia clínica con este tipo de terapia en un hospital terciario español. Además, se analizan las dos técnicas principales de administración de gammaglobulina por vía subcutánea: bomba de infusión (*pump therapy*) y técnica manual (*push therapy*), de la que no existe experiencia previa en nuestro país.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes en tratamiento sustitutivo con IgSC durante los 2 primeros años tras su implantación en nuestro centro, siguiendo un protocolo basado en la administración de dosis semanales de IgSC equivalentes a las dosis mensuales de IgIV, y se analizaron la eficacia, la seguridad y los costes.

Resultados: La muestra estuvo constituida por 13 pacientes, ocho de ellos varones, con una media de edad de 18 años, y cuya patología de base más frecuente era la inmunodeficiencia común variable (9/13). Con la terapia con IgSC se obtuvo una media de inmunoglobulina G sérica un 37% mayor, mientras que la tasa de infecciones/paciente/año se mantuvo baja, la mayoría leves. No se registraron episodios adversos sistémicos, mientras que las reacciones locales fueron leves y transitorias. La técnica de administración más utilizada fue la técnica manual, o *push-therapy*, más económica que la administración con bomba.

Conclusiones: La terapia sustitutiva con IgSC se ha implantado satisfactoriamente en nuestro centro, con muy buenos resultados de eficacia y seguridad. Según nuestra experiencia, la técnica manual posee algunas ventajas respecto a la administración con bomba de infusión que la hacen preferible en la práctica clínica diaria, si bien son necesarios más estudios controlados con muestras más grandes.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Inmunoglobulina subcutánea, inmunodeficiencias humorales, bomba de infusión, técnica manual de infusión subcutánea

Abstract

Title: Experience with subcutaneous G immunoglobulin in antibody deficiencies

Background and objectives: The subcutaneous G immunoglobulin therapy (SCIg) is a common alternative to intravenous therapy (IVIg) in the treatment of humoral immunodeficiencies in many countries. We present the largest clinical experience with this type of therapy in a tertiary hospital in Spain. The two main techniques for subcutaneous administration are also analyzed: pump therapy, or infusion by pump, and push therapy, or manual infusion, emphasizing that there is no previous experience with the latter in our country.

Patients and methods: A retrospective study was performed of the patients in SCIg therapy during the first two years after the establishment of the therapy in our center, following a protocol based in SCIg weekly doses equal to monthly IVIg doses, analyzing efficacy, security and costs.

Results: 13 patients were recruited, 8 of them males, with a median age of 18, and the most frequent primary disease was CVID (9/13). SCIg therapy resulted in 37% higher seric gammaglobulin trough levels, while the infection rate remained low, most of them mild infections. No systemic adverse events were registered, although local reactions were very common but mild and transient. The most commonly used technique was push therapy, which was more economic than pump therapy.

Conclusions: The subcutaneous IgG replacement therapy has been satisfactorily established in our center, obtaining good results in efficacy and safety. Regarding our experience, the manual technique or push therapy has several advantages compared to the pump therapy that makes it preferable for the daily clinical practice, although larger series, randomized controlled trials are necessary.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Subcutaneous immunoglobulin, humoral immunodeficiencies, pump infusion, manual subcutaneous infusion

TABLA 1	IgIV	IgSC
	<p>Ventajas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusión rápida • Grandes volúmenes • Poca frecuencia de administración (mensual) <p>Desventajas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones sistémicas frecuentes. Premedicación frecuente (no necesaria en preparados al 10%) • Infecciones relacionadas con el acceso vascular • Dificultad en la canalización del acceso venoso (niños) • Peor calidad de vida (dependencia del centro sanitario) 	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia similar a IgIV • No presenta reacciones sistémicas. No es necesario premedicar • Mejor calidad de vida (terapia domiciliaria) <ul style="list-style-type: none"> • Sólo volúmenes pequeños de medicación • Infusiones más lentas • Administración frecuente (semanal) • Reacciones locales frecuentes

IgIV: terapia con inmunoglobulina intravenosa; IgSC: terapia con inmunoglobulina subcutánea.

Introducción

La terapia sustitutiva con gammaglobulina humana inespecífica en las inmunodeficiencias humorales se lleva utilizando desde que, en 1952, el Coronel Dr. Bruton describiera el primer paciente con agammaglobulinemia¹. Desde entonces, inicialmente la vía más usada fue la intramuscular, pero debido a la mala tolerancia y al malestar que producían las inyecciones intramusculares, a partir de la década de 1980 surgió la vía intravenosa, cuya posibilidad de infundir con rapidez grandes volúmenes y con una frecuencia mensual contribuyó al auge de esta vía de administración.

A partir de 1990, a raíz de los inconvenientes de la terapia con inmunoglobulina intravenosa (IgIV), la terapia con inmunoglobulina subcutánea (IgSC) comenzó a considerarse como una alternativa válida (tabla 1), y en 2004 empezó a comercializarse la primera solución para uso exclusivamente subcutáneo.

Desde entonces, múltiples estudios realizados en diversos países han demostrado la eficacia y la seguridad de esta nueva vía rápida subcutánea, tanto en adultos como en niños²⁻¹⁰. El impacto en la calidad de vida de estos pacientes en terapia sustitutiva subcutánea se ha evaluado con resultados favorables^{11,12}. La autoadministración domiciliaria durante el tiempo libre y en horarios flexibles, sin depender de centros ni de personal sanitario, permite una mayor independencia del paciente y evita el absentismo laboral y escolar. Sin embargo, en España existe una escasa experiencia respecto a la terapia con IgSC¹³.

Existen dos técnicas básicas de administración de inmunoglobulina G (IgG) por vía subcutánea: mediante una bomba de infusión (*pump therapy*) y una técnica manual (*push therapy*). De esta última existe poca experiencia en el extranjero¹⁴ y ninguna en nuestro país.

Objetivos

El objetivo fundamental de este estudio era analizar, durante los 2 primeros años de implantación de la terapia con IgSC en nuestro centro, la eficacia (niveles de IgG sérica e infecciones clínicas) y los efectos adversos de esta terapia, así como las características de las dos técnicas principales de administración de IgSC (manual y bomba de infusión). Además, se com-

paran los costes de la terapia con IgSC, en sus dos modalidades, respecto a la terapia con IgIV.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes pediátricos y adultos en terapia con IgSC desde el inicio de la terapia subcutánea en nuestro centro hasta la actualidad, es decir, desde mayo de 2008 hasta agosto de 2010 (periodo de observación del estudio). Para ello, se han revisado las historias clínicas de los pacientes de manera retrospectiva siguiendo los protocolos establecidos en nuestro hospital, y se recogieron los datos a partir de las primeras visitas para la instauración de la terapia IgSC, y posteriormente durante las visitas de seguimiento (a los 3, 6 y 12 meses).

Pacientes

Se ha incluido en el estudio a todos los pacientes en terapia IgSC en seguimiento en nuestra Unidad de Inmunodeficiencias, desde la implantación de esta terapia en nuestro centro, en mayo de 2008, hasta agosto de 2010. Las indicaciones de inicio de terapia IgSC según nuestro protocolo son: a) diagnóstico confirmado de inmunodeficiencia humoral según criterios de la ESID (Sociedad Europea de Inmunodeficiencias)¹⁵, o cualquier inmunodeficiencia humoral que amerite un tratamiento sustitutivo, y b) buen nivel sociocultural del paciente/padres/tutores legales para entender su manejo adecuado. Las contraindicaciones de inclusión en terapia IgSC son: alergia a cualquiera de los componentes del preparado para administración subcutánea, alteraciones graves de la hemostasia o trombopenia grave, negativa del paciente/padres/tutores legales a iniciar la terapia IgSC, o alteraciones cutáneas importantes.

Algunos de los pacientes realizaban el cambio desde la terapia sustitutiva intravenosa; otros iniciaban directamente la terapia subcutánea tras el diagnóstico de su enfermedad. A todos los pacientes se les proporcionó información verbal, visual (a través de un vídeo demostrativo de la técnica) y escrita sobre la terapia sustitutiva subcutánea por parte del personal sanitario, y firmaron el consentimiento informado. En cualquier momento los pacientes podían cambiar a la terapia IgIV por deseo propio o por criterio médico.

Medicación, dosis y técnica de administración

Se utilizó un preparado para administración subcutánea al 16% (Vivaglobin®, 160 mg/mL, CSL Behring, Marburg, Alemania). En los casos de cambio de terapia IgIV a IgSC, la primera infusión subcutánea se realizó una semana después de la última dosis mensual intravenosa, y la dosis de IgSC se calculó en función de la dosis de IgIV mensual (1/4 dosis mensual IgIV= dosis semanal IgSC). En los casos en que el paciente iniciaba tratamiento por primera vez con gammaglobulina, se calculó una dosis empírica subcutánea semanal de 100-150 mg/kg, administrándose la semana previa una dosis estándar de IgIV (400-600 mg/kg). Se realizó un control analítico en el día +21 del inicio del tratamiento, con el fin de reajustar la dosis (aumentando 50-150 mg/kg/semana) si el valor de IgG plasmática era <350 mg/dL, o si el paciente se encontraba sintomático (infecciones de repetición), para mantener un nivel de IgG valle en torno a 700 mg/dL.

Se suministró a los pacientes el material necesario según la técnica subcutánea elegida: agujas verticales de 25-27 G con soporte adhesivo para infusión subcutánea, sistema de tubuladuras, y jeringuillas para la técnica *push therapy* o bombas de infusión subcutánea (modelo Infusa T1, Medis, Milán, Italia) para la técnica *pump therapy*. En la técnica manual, el paciente se administra la medicación empujando lentamente el émbolo de la jeringa, mientras que mediante la bomba de infusión se programa la velocidad de infusión. La velocidad máxima de infusión con bomba era de 60 mL/h (1 mL/min), repartido en uno o varios sitios de infusión, mientras que la velocidad con la técnica manual dependía de la tolerabilidad del paciente. El volumen máximo de infusión por pinchazo fue de 10 mL en niños pequeños y de 25 mL en adolescentes y adultos, según su tolerancia. Las dos o tres primeras infusiones se realizaron bajo supervisión del personal sanitario en el ámbito hospitalario para el entrenamiento y la supervisión del paciente y/o sus cuidadores, y posteriormente las administraciones se realizaron en casa.

Determinaciones analíticas

Se analizaron los valores de IgG plasmática previa al inicio de la terapia subcutánea, en el día +21 para valorar el reajuste de la dosis, y posteriormente durante las visitas de seguimiento, a los 3, 6 y 12 meses.

Infecciones y reacciones adversas

Se recogió el número total de infecciones según las registradas por el paciente y referidas durante sus visitas de seguimiento en la consulta, y se consideraron infecciones graves las que precisaron ingreso hospitalario. Igualmente, los efectos adversos registrados fueron los anotados por los pacientes y referidos durante sus visitas de seguimiento, y adjudicables a la infusión de la medicación: los que se produjeron durante la administración o inmediatamente después. Se recogió la necesidad de premedicación y se consideraron como efectos adversos graves los que requirieron atención médica y/o ingreso hospitalario.

Cálculo de costes

El cálculo económico se realizó en función de los costes directos sanitarios estandarizados en nuestro hospital (hospital de día, material disponible), y los otros costes directos e indirectos (traslados, tiempo infusión/absentismo laboral escolar) se estimaron desde la perspectiva de la infraestructura sociosanitaria española y madrileña.

Análisis estadístico

La base de datos se construyó con el programa Microsoft Office Access, y el análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS v.18.0, calculando una *t* de Student para datos apareados, y se consideró la significación estadística a partir de un valor de *p* <0,05.

Resultados**Población y periodo de seguimiento**

El tamaño de la muestra fue de 13 pacientes, ocho de ellos varones. La mediana de edad fue de 15 años (rango: 5-36). La patología de base más frecuente fue la inmunodeficiencia común variable (IDCV [9/13]), seguida de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (2/13), el síndrome HiperIgM (1/13) y el síndrome de Wiskott-Aldrich (1/13).

El periodo de seguimiento fue de 28 meses en total (desde mayo de 2008 hasta agosto de 2010, ambos meses incluidos), con una mediana de seguimiento de 17 meses (rango: 3-28). Nueve de los 13 pacientes habían recibido previamente terapia sustitutiva intravenosa. Todos los pacientes presentaron un buen cumplimiento del tratamiento en su domicilio.

Técnica de administración subcutánea

El método de administración por vía subcutánea más frecuentemente utilizado fue la técnica manual, o *push therapy* (8/13), y el resto utilizaron una bomba de infusión. Un paciente refirió que se administraba la medicación mediante terapia mixta, con bomba y manualmente, consiguiendo así completar la infusión cuatro veces más rápido.

Dosis

Comparando las dosis medias para todos los pacientes de ambas terapias, se obtuvo una media un 0,5% mayor, no estadísticamente significativa, para la terapia intravenosa, lo que puede explicarse por el redondeo a la baja de la dosis subcutánea.

Ningún paciente requirió un reajuste de la dosis en el día +21 tras el inicio del tratamiento. Sin embargo, durante el seguimiento posterior se realizaron los siguientes reajustes: una paciente precisó, durante su embarazo, un aumento de la dosis semanal por presentar niveles de IgG bajos (<400 mg/dL)¹⁶. Esta paciente se administraba la medicación con bomba de infusión, con buena evolución clínica durante y después de la gestación, pero precisó un aumento de la dosis al presentar niveles bajos de IgG valle durante el segundo trimes-

tre, probablemente secundarios al estado hipercatabólico, y recuperó los niveles adecuados de IgG sérica con terapia subcutánea una vez finalizado el embarazo. Un paciente requirió la administración de IgSC dos veces a la semana para mantener unos niveles adecuados de IgG valle, sin superar en total los 150 mg/kg/semana. Otra paciente requirió una terapia combinada IgSC-IgIV (dosis estándar semanal de IgSC junto con una dosis estándar mensual de IgIV) para mantener unos niveles adecuados de IgG valle y permanecer asintomática. Por el contrario, a un paciente se le disminuyó la dosis subcutánea semanal por presentar niveles superiores a los necesarios (IgG valle >1.400 mg/dL) y no haber tenido infecciones de repetición.

Niveles plasmáticos de IgG sérica

La determinación de los niveles de IgG sérica en todos los pacientes, previo al inicio de la terapia subcutánea, presentaba la distribución recogida en la figura 1, con una mediana de 551 mg/dL (media de 617 mg/dL).

La mediana de IgG sérica a los 3 meses de seguimiento fue de 790 mg/dL (media de 899 mg/dL), lo que supone casi un 46% respecto a la media global, previa al inicio de la terapia subcutánea. Al final del periodo de seguimiento, la mediana fue de 823 mg/dL (media de 846 mg/dL), un 37% mayor respecto a la media inicial (figura 2). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,003$; intervalo de confianza [IC] del 95% de la diferencia de medias: 94,34-363,57). Con la terapia sustitutiva subcutánea, dos pacientes alcanzaron valores medios de IgG sérica >1.200 mg/dL.

Infecciones

La media de infecciones totales para todos los pacientes durante el periodo de seguimiento fue de 1,03 por paciente al año, y 24 de los 27 pacientes de la muestra presentaron infecciones leves del tracto respiratorio superior. Por subgrupos según la edad, los niños (edad <15 años; $n=6$) presentaron una tasa de 1,4 infecciones al año, todas infecciones leves del tracto respiratorio superior. En el subgrupo de adultos (edad ≥ 15 años; $n=7$), la tasa fue de 0,7 infecciones al año (figura 3). En este último subgrupo, 7 de 10 episodios fueron también infecciones leves de las vías respiratorias altas, mientras que se registraron tres infecciones graves en el mismo paciente. Se trataba de un paciente con hipertensión pulmonar grave de base, que presentó una descompensación cardiorrespiratoria secundaria a una infección de las vías respiratorias, y en ese contexto presentó también una infección del tracto urinario (ITU) por *Klebsiella pneumoniae* e ITU por *Pseudomonas aeruginosa*. El paciente acabó falleciendo debido a una insuficiencia cardiopulmonar secundaria a hipertensión pulmonar a los pocos días.

Efectos adversos

Ningún paciente requirió premedicación antes de las infusiones subcutáneas. Tampoco se registraron efectos adversos

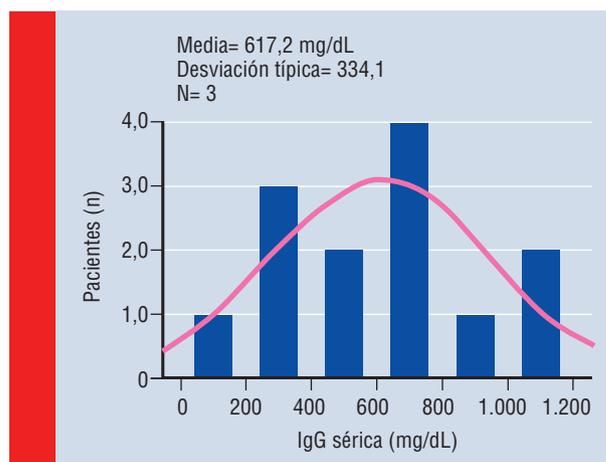


Figura 1. Niveles IgG valle preIgSC

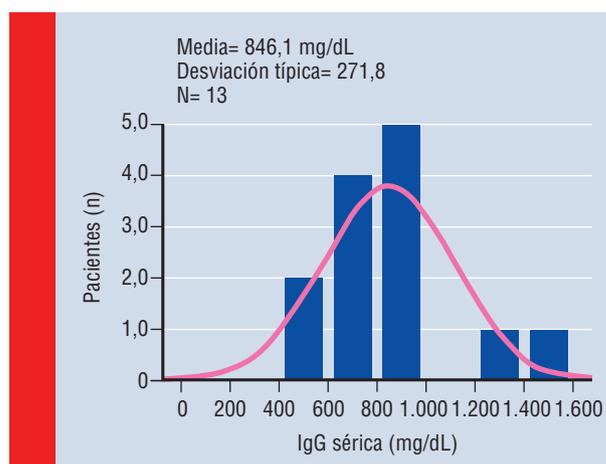


Figura 2. Niveles medios de IgG valle durante el seguimiento en terapia IgSC

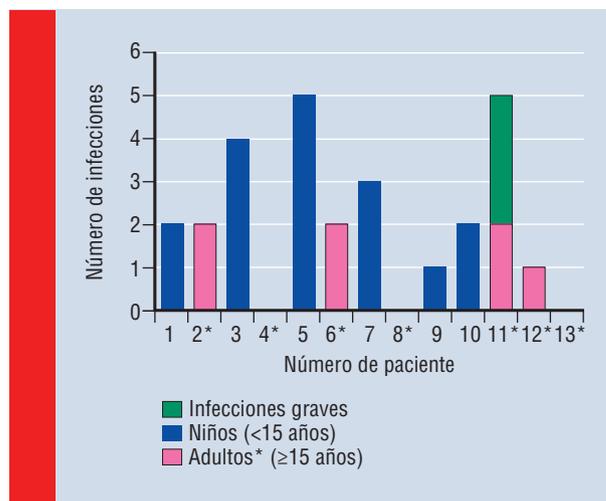


Figura 3. Número y tipo de infecciones por paciente

TABLA 2

		IgIV (hospital)		IgSC (domicilio)	
Nombre y presentaciones		Privigen® (2,5 g/25 mL, 5 g/50 mL, 10 g/100 mL, 20 g/200 mL)		Vivaglobin® (1,6 g/10 mL)	
Precio por gramo (PVL + IVA)		42,54 €		33,28 €	
Dosis estándar en IDP		0,4 g/kg de peso/4 semanas		0,1 g/kg de peso/semana	
Administraciones anuales (1 año= 52 semanas)		13		52	
Gramos por administración		25 kg de peso	50 kg de peso	25 kg de peso	50 kg de peso
Ejemplo		10	20	2,5	5
Coste medicación por administración		425 €	850 €	83 €	166 €
Coste anual de la medicación		5.525 €	11.050 €	4.326 €	8.652 €
Sesión de hospital de día: 200 €. Total anual		2.600 €		-	
Bombas de perfusión (duración 5 años)		-		1.000 €*	
Fungible por sesión: 3-10 €. Total anual		(3 €) 39 €		(10 €) 520 €	
Premedicación: 3 €. Total anual		39 €		-	
Otros costes anuales (estimación tiempo: 6 €/h)	Traslado al hospital (taxi o ambulancia): un paciente= 35 €	455 €		-	
	Tiempo de traslado (3 h)	234 €		-	
	Tiempo de administración del fármaco (absentismo laboral/escolar) Total	4 h cada 4 semanas 312 €		Administración en tiempo libre (0 €) 5 h por 3 sesiones de curso de preparación 72 €**	
Total anual estimado el primer año		9.204 €	14.729 €	5.918 €	10.244 €
Total anual estimado los años posteriores		9.204 €	14.729 €	4.846 €	9.172 €

*No en *push therapy*. **Sólo primer año.

sistémicos en ningún paciente en relación con la infusión. Los efectos adversos locales fueron muy frecuentes (12/13 pacientes), de intensidad leve-moderada. En su totalidad consistieron en eritema y/o edema local, de inicio durante o inmediatamente tras la infusión, y desaparecían en pocos minutos u horas sin necesidad de medicación ni asistencia sanitaria. No se registraron en ningún paciente complicaciones locales crónicas en el lugar de inyección (nódulos, lipodistrofia...).

Costes

El ahorro teórico calculado con la terapia subcutánea el primer año de tratamiento oscila entre 3.200 y 4.500 euros/paciente/año, según el peso del paciente, lo que supone una media de un 33% de ahorro respecto a la terapia intravenosa (tabla 2). En los años posteriores, estas diferencias fueron de 4.300-5.500 euros/paciente/año, respectivamente, lo que supone una media de un 43% de ahorro. El mayor desembolso se realizó en la propia medicación, suponiendo una media del 67% del coste total de la terapia IgIV, y en la terapia subcutánea un 79% el primer año y hasta un 92% en los años siguientes.

En cuanto a las técnicas subcutáneas, la administración *push therapy* resulta desde el inicio 1.000 euros más económica el primer año que la técnica *pump therapy*, al no requerir bomba de infusión.

Discusión

Los resultados del presente análisis muestran unos niveles de IgG valle un 46% mayores inicialmente con la terapia subcutánea respecto a la terapia intravenosa, diferencias algo menores a los 2 años de seguimiento, pero igualmente con un incremento del 37%, estadísticamente significativo (IC del 95%: 94,34-363,57). Para ello, hemos utilizado un protocolo basado en la administración de dosis subcutánea equivalente a la dosis IgIV. Hasta ahora, varios estudios²⁻¹⁰, algunos de ellos exclusivamente realizados en niños^{2,4,9,10}, han demostrado que la administración subcutánea de dosis equivalentes a las utilizadas para la vía intravenosa es eficaz. Diversos estudios farmacocinéticos han revelado que la absorción subcutánea más lenta consigue un mayor equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular, no se producen picos séricos importantes, por lo que no aumenta el catabolismo de la IgG, y la degradación de IgG en el tejido celular subcutáneo es mínima, por lo que la biodisponibilidad es mayor¹⁷. Recientemente, se ha planteado la hipótesis de que la dosis óptima de IgG debe individualizarse para cada paciente, según su fenotipo y las comorbilidades asociadas (p. ej., bronquiectasias), y debe prevalecer el objetivo de mantener al paciente sin infecciones, antes que alcanzar una determinada cifra de IgG sérica¹⁸. Se han investigado otros aspectos, como la frecuencia de la dosis

o la concentración de la dilución. La administración cada 2 semanas parece mantener unos niveles de IgG similares y sin oscilaciones importantes, lo cual supone una ventaja práctica para el paciente¹⁹. Recientemente, se ha evaluado un nuevo preparado de IgG subcutánea al 20%, y los resultados iniciales indican una eficacia y una seguridad similares al preparado al 16%, si bien parece que el perfil de tolerabilidad es algo mejor con la medicación más concentrada²⁰.

La tasa de infecciones observada en nuestro estudio se mantiene baja, en torno a una al año por paciente, y es algo mejor en el subgrupo de adultos. Las tres infecciones graves observadas en el paciente adulto fallecido no son fácilmente interpretables como fallo de la terapia subcutánea, pues se dan en el contexto de una descompensación de una patología concomitante grave, como una hipertensión pulmonar severa.

En cuanto a los efectos adversos, los resultados obtenidos coinciden con lo descrito en la bibliografía²⁻¹⁰. Estos efectos adversos locales se deben, en parte, al gran volumen de medicación que se debe infundir de manera subcutánea, y remiten con el tiempo, lo que sugiere una tolerancia progresiva del paciente a las infusiones subcutáneas. No se han registrado, al igual que lo descrito hasta ahora¹⁴, alteraciones locales crónicas debido al tratamiento subcutáneo (p. ej., lipodistrofia o aparición de nódulos subcutáneos).

En nuestro protocolo, al inicio de la terapia subcutánea se administra una dosis estándar intravenosa; esta estrategia se ha descrito con el fin de alcanzar más rápidamente unos niveles estables de IgG sérica^{21,22}. Alternativamente, se puede administrar la dosis subcutánea de manera diaria durante los primeros 5 días de la terapia. Ambas observaciones están incluidas en la práctica diaria de muchos centros, aunque nosotros hemos preferido la primera opción por considerarla más cómoda para el paciente.

Se han observado varios casos de reajustes de dosis durante el seguimiento. En este estudio se ha contado con el primer caso en España de la primera paciente embarazada en terapia sustitutiva con IgSC, que precisó un aumento de la dosis durante el segundo trimestre de embarazo, probablemente debido al estado hipercatabólico, y recuperó unos niveles adecuados de IgG sérica con dosis estándares una vez finalizado el embarazo¹⁶. Salvo en este caso, no ha sido posible determinar las causas o si el número de pacientes reajustado es significativo, teniendo en cuenta el pequeño tamaño de la muestra.

Existen pocos estudios que comparen el modo manual (*push therapy*) con la bomba de infusión (*pump therapy*)⁴. Nosotros describimos la primera experiencia en nuestro país con *push therapy*. Aunque no se ha podido demostrar, en este estudio se ha observado que mientras la bomba alcanzaba velocidades máximas de infusión de 60 mL/h (1 mL/min), parece que la técnica manual permite al paciente optimizar la velocidad de infusión según su tolerabilidad, como refería un paciente que prefirió utilizar una terapia mixta (manual-bomba) por considerarla subjetivamente más rápida. Independientemente de la disponibilidad de medios, nuestra experiencia revela una aparente preferencia de los pacientes por la técnica manual. Un estudio ha señalado la preferencia de los pacientes por esta técnica, mientras que el análisis comparativo de las cifras de IgG séricas con las dos técnicas subcutáneas no presentaba diferencias estadísticamente significativas¹⁴. Por otro lado, el hecho de que los niños algo mayores sean capaces de administrarse la medicación solos, si la técnica es lo suficientemente sencilla, como la técnica manual, parece importante para que los padres no rechacen la terapia subcutánea domiciliaria a favor de la intravenosa en medio hospitalario⁸. Sería necesario realizar estudios con muestras mayores para poder controlar estos factores entre ambas técnicas subcutáneas.

Según nuestros cálculos, el ahorro económico por paciente y sesión con respecto a la terapia intravenosa es considerable, y las diferencias obtenidas son mayores respecto a lo descrito en otros estudios²³. Al igual que lo observado en otros sistemas sanitarios, los costes directos introducen diferencias menores en la comparación de ambas terapias, y la medicación supone el mayor porcentaje del gasto, seguido del material para la técnica de administración (las bombas utilizadas en nuestro caso son de un precio menor que las usadas en otros países)²⁴⁻²⁷. Sólo se encuentran diferencias cuando se añaden al análisis los costes indirectos: con las dos formas de terapia domiciliaria, los costes que representa el tiempo de infusión se han considerado cero, pues las infusiones se realizan en el tiempo libre del paciente. Esto refleja la comodidad que supone para el paciente la terapia subcutánea.

Al comparar la técnica con bomba y la manual, esta última parece ser la más económica, al ser mínimo el material necesario para la infusión en casa, por lo que sus costes se basan casi exclusivamente en la propia medicación.

Conclusiones

La terapia con IgSC se ha implantado en nuestro centro con buenos resultados de eficacia, en cuanto a niveles de IgG valle (un 37% mayor que con IgIV) y manteniendo una tasa anual de infecciones baja (en torno a una por paciente al año, la mayoría leves), en dosis equivalentes de IgSC respecto a IgIV. Los efectos adversos han sido en su totalidad locales y leves. A esto hay que añadir que la terapia subcutánea resulta más económica que la terapia intravenosa, a expensas fundamentalmente de los costes indirectos, que reflejan una mayor comodidad para el paciente. En este tipo de terapia destaca la técnica subcutánea manual, más barata que la infusión con bomba subcutánea y, al parecer, más sencilla para su utilización domiciliaria.

Las limitaciones más importantes en este estudio a la hora de extraer conclusiones son la escasa muestra de pacientes disponibles (dada la poca frecuencia de la patología estudiada) y la potencial pérdida de información de cada paciente debido

a la recogida retrospectiva de los datos. Sería deseable realizar estudios prospectivos con poblaciones pediátricas más grandes con el fin de obtener resultados más significativos al respecto. ■

Bibliografía

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9: 722-728.
2. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa Carvalho B, 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: 177-185.
3. Ochs H, 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: 265-273.
4. Fasth A, Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr*. 2007; 96: 1.474-1.478.
5. Gardulf A, Hammarström L, Smith C. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet*. 1991; 338: 162-166.
6. Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HD. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6: 1-10.
7. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child*. 1998; 79: 48-51.
8. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl M, Bökander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*. 2000; 20: 94-100.
9. García-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin replacement therapy in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008; 28: 833-849.
10. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa-Carvalho BT, 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: 936-942.
11. 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.
12. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jäger B, Schmidt R. Patient's attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *J Clin Immunol*. 2006; 26: 400-405.
13. Maroto Hernando M, Soler Palacín P, Martín Nalda A, Oliveras Arenas M, Español Boren T, Figueras Nadal C. Gammaglobulina subcutánea en inmunodeficiencia común variable. Primera experiencia en España. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70: 111-119.
14. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J Clin Immunol*. 2010; 30: 301-307.
15. Diagnostic criteria for PID. European Society for Immunodeficiencies (ESID) [citado el 8 de agosto de 2010]. Disponible en: <http://www.esid.org/clinical-diagnostic-criteria-for-pid-73-0>
16. González-Granado LI, Camaño-Gutiérrez I, Navas A, Ruiz-Contreras J. Utilización de inmunoglobulina subcutánea durante el embarazo en déficit humoral. *Clin Invest Gin Obstet*. 2011; 38: 35-36.
17. Waniewski J, Gardulf A, Hammarström L. Bioavailability of gammaglobulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 1994; 14: 90-97.
18. Lucas M, Lee M, Lortan J, López-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 1.354-1.360.
19. Gustafson R, Gardulf A, Hansen S, et al. Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152: 274-279.
20. 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: 734-745.
21. Bonilla FA. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008; 28: 803-819.
22. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*. 2004; 112: 1-7.
23. Beauté J, Levy P, Millet V, Debré M, Dudoit Y, Le Mignot L, et al. French economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. PID study group CEREDIH. *Clin Exp Immunol*. 2010; 160: 240-245.
24. Gardulf A, Hammarström L, Gustafson R, Nyström T, Edvard Smith CI, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995; 345: 365-369.
25. Membe SK, Ho C, Cimon K, Morrison A, Kanani A. Economic assessment of different modalities of immunoglobulin replacement therapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008; 28: 861-874.
26. Hög B, Keinecke HO, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ*. 2005; 6: 24-29.
27. Liu Z, Albon E, Hyde C. The effectiveness and cost effectiveness of immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency and chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and economic evaluation. Birmingham: Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham, 2005. Report N.º 54. ISBN: 07044 25793.