

Trabajo Fin de Grado

Inmunoglobulinas subcutáneas en pacientes adultos con inmunodeficiencias primarias. Primera experiencia en Aragón.

Subcutaneous immunoglobulin in adults with primary immunodeficiencies. First experience in Aragon.

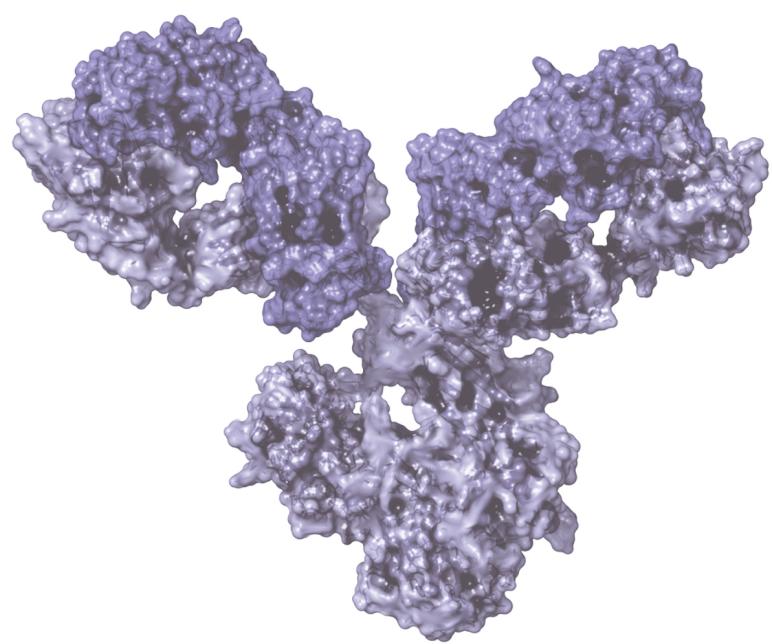
Autor

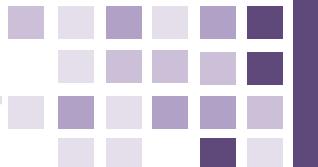
Alberto Alegre Bailo

Directoras

Ana María Bielsa Masdeu
María Pilar Figueras Villalba

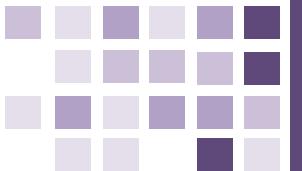
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.
2019





ÍNDICE

ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	9
Diseño del estudio	9
Pacientes	9
Medicación, dosis y técnica de administración de las inmunoglobulinas	9
Determinaciones analíticas	10
Evaluación económica	10
Seguridad	10
Grado de satisfacción y calidad de vida	10
Análisis estadístico	11
RESULTADOS	13
Población estudiada	13
Pacientes que han permanecido en tratamiento con IgIV	14
Pacientes que han cambiado de IgIV a IgSC	17
Pacientes que han iniciado el tratamiento con IgSC directamente	22
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	29
ANEXO	31
BIBLIOGRAFÍA	33



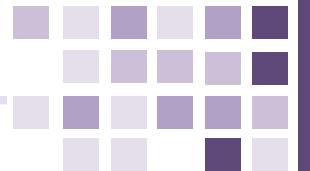
ABSTRACT

ES En mayo de 2018 se aprobó en Aragón el empleo de inmunoglobulinas por vía subcutánea para el tratamiento sustitutivo de las inmunodeficiencias primarias, completando la alternativa disponible hasta la fecha por vía intravenosa. Las inmunoglobulinas subcutáneas presentan como ventajas una mayor estabilidad en los niveles de IgG entre administraciones, una menor presencia de efectos secundarios, la administración domiciliaria y la posibilidad de reducción de dosis, abaratando el consumo de recursos. En este estudio se ha analizado cómo se han comportado las inmunoglobulinas tras su primera aplicación en adultos en Aragón, tomando como referencia su eficacia, su seguridad, la mejora de la calidad de vida que ha supuesto para nuestros pacientes y el beneficio económico que se ha podido obtener y comparándolo con la administración intravenosa. Este estudio refuerza el hecho de que la decisión de aprobación de las inmunoglobulinas subcutáneas en nuestra Comunidad ha resultado positiva para los pacientes y para nuestro Sistema de Salud.

Palabras clave: Inmunodeficiencias primarias, tratamiento sustitutivo, inmunoglobulina subcutánea, IgSC, inmunoglobulina intravenosa, IgIV

EN *The use of subcutaneous immunoglobulin was approved in Aragon in May 2018 as replacement therapy in primary immunodeficiency diseases, complementing the products used in intravenous infusion available to date. Subcutaneous immunoglobulin offers several benefits over intravenous one such as more steady IgG levels between administrations with fewer adverse effects, home-based infusion and the chance of reducing the dose used in each patient, cutting down on resources consumption. In this study, we analyzed the behavior of subcutaneous immunoglobulin after its implementation for adults in Aragon, taking as reference its efficacy, its security, the improvement in quality of life for our patients and the economic benefit which subcutaneous immunoglobulin means and comparing it to intravenous infusion. This study backs up the fact that the resolution of approval of the subcutaneous immunoglobulin in our Community turns out to be beneficial for our patients and our Health System.*

Keywords: Primary immunodeficiency diseases, replacement therapy, subcutaneous immunoglobulin, SCIG, intravenous immunoglobulin, IVIG.



INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades determinadas genéticamente, con más de 350 entidades descritas, causadas por la alteración cuantitativa y/o funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria¹. Afectan aproximadamente a 1/10.000 recién nacidos (RN) vivos, siendo el déficit selectivo de inmunoglobulina A (IgA) la IDP más frecuente (1/700 RN de etnia caucásica). Este cuadro presenta un curso clínico asintomático u oligoasintomático en la mayoría de los casos^{2, 3}. La IDP sintomática más frecuente es la inmunodeficiencia común variable (IDCV), cuya prevalencia se estima en 1,2-5/100.000 habitantes. Ambos cuadros se incluyen dentro del grupo de IDP con déficit predominante de anticuerpos (AC), junto con otras patologías como el déficit selectivo de subclases de IgG, la agammaglobulinemia de Bruton o el síndrome de Good¹. Este grupo es el más frecuente e incluye a más de la mitad de los pacientes de IDP^{1, 3-5}.

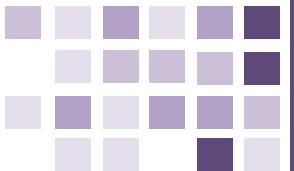
El síntoma más frecuente de las IDP es el desarrollo de infecciones con una mayor predisposición que la población general a tener una evolución tórpida, con una mayor tasa de recurrencias y mayor tendencia a la cronicidad. Las infecciones respiratorias (especialmente aquellas que afectan a vías aéreas superiores), gastrointestinales y de piel-anejos son las más comunes. Otros síntomas que acompañan a las IDP consisten en el desarrollo de procesos autoinmunes, entre los que se encuentran citopenias hematológicas tales como anemia, neutropenia o trombocitopenia⁶. En los pacientes con IDCV en los que aparece trombocitopenia autoinmune, esta puede ser la primera manifestación de la enfermedad hasta en el 20% de los casos⁷. Además, a largo plazo, los pacientes de IDP tienen un mayor riesgo para desarrollar enfermedades linfoproliferativas y diversos tipos de cánceres sólidos⁶.

Los pacientes sintomáticos con déficit cuantitativo o funcional de AC, tanto por enfermedades primarias como secundarias, deberán llevar tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas humanas polivalentes. El objetivo de tratamiento es la obtención de una concentración plasmática de IgG similar a los valores fisiológicos que conlleven el control clínico de la enfermedad. El tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas se puede realizar por vía intravenosa (IgIV), administrada en el hospital, o por vía subcutánea (IgSC), autoadministrada en el propio domicilio^{4, 8, 9}.

La terapia sustitutiva con IgIV ha sido el tratamiento de elección clásico en este grupo de pacientes. Las pautas estándar de administración son 200-600 mg/kg cada 21-28 días, ajustándose según la evolución clínica y la concentración plasmática de IgG mínima, antes de la infusión (nivel valle)¹⁰⁻¹². En general, se aceptan como objetivo niveles valle de IgG de 700-800 mg/dL. No obstante, existen situaciones, como la presencia de bronquiectasias, en los que se recomienda alcanzar concentraciones de 1000 mg/dL, ya que disminuye el riesgo de reinfecciones y mejora el pronóstico de estos pacientes^{12, 13}.

A partir de 1991, se comienza a utilizar las IgSC en Europa y Estados Unidos (EEUU)⁹. La administración de 100 mg/kg/semana o 200mg/kg/14 días permite alcanzar concentraciones de IgG similares a las obtenidas con IgIV^{14, 15}. Los valores de IgG obtenidos con IgSC son más estables debido a diferencias farmacocinéticas, ya que la administración semanal de dosis menores evita la aparición de picos máximos y valles mínimos de concentración sérica de IgG debido a un proceso paulatino de absorción linfática desde el tejido celular subcutáneo, que deriva en un catabolismo más lento de las dosis administradas^{16, 17}.

La eficacia clínica de los preparados de IgIV y de IgSC en el manejo de los pacientes con IDP es comparable. Ambos han demostrado ser altamente eficaces para prevenir infecciones bacterianas,



incluyendo infecciones bacterianas graves, tales como neumonía bacteriana, bacteriemia/sepsis, osteomielitis, artritis séptica, meningitis aguda bacteriana o abscesos viscerales^{9, 18-21}.

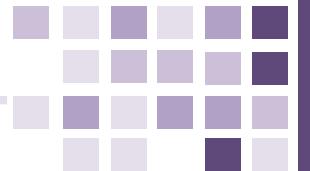
Los efectos secundarios sistémicos son menos frecuentes y menos graves cuando se usa la vía subcutánea^{4, 9, 22, 23}. La frecuencia de efectos adversos sistémicos en los pacientes con IgIV se ha descrito en un 5-87% de los pacientes, frente al 0-3% en el caso de las IgSC. Los efectos sistémicos más frecuentes con la infusión IV de Ig son: cefalea, fiebre, náuseas y vómitos, malestar general, artralgias, dolor u opresión en el pecho, rash, hipotensión y mialgias²⁴⁻²⁶. Debido al desarrollo de efectos secundarios, buena parte de los pacientes en tratamiento con IgIV precisan de la administración de premedicación profiláctica previa a la infusión para evitar su aparición^{25, 26}. En cuanto a reacciones locales, en el punto de infusión, estas son más comunes con la administración de IgSC, siendo frecuentes y habitualmente leves (dolor, eritema, prurito, induración, etcétera), y con una tendencia a la reducción en intensidad y frecuencia con administraciones sucesivas²⁶⁻³⁰.

Mientras que las IgIV precisan de un acceso venoso y de personal cualificado para su administración, las IgSC pueden ser administradas por el propio paciente tras un periodo de instrucción en el manejo. Esto permite que las IgSC puedan ser administradas en el propio domicilio, sin la necesidad de traslado a un centro sanitario¹⁶. Todo ello se traduce en una mayor independencia, con una menor pérdida de horas laborales y escolares, y una percepción de mejor calidad de vida cuando se administran IgSC^{4, 9, 22, 23, 31}. Este aspecto ha sido evaluado en diferentes estudios con cuestionarios validados, tanto en niños como en adultos^{11, 32-34}.

Por otro lado, las IgSC han demostrado alcanzar niveles valle de IgG mayores que las IgIV a igualdad de dosis^{9, 35}. Esto permite reducir las dosis de inmunoglobulina administrada, con el consiguiente ahorro económico. Diversos estudios económicos realizados demuestran que el tratamiento domiciliario con IgSC conlleva un importante ahorro anual respecto a la administración hospitalaria por vía venosa^{13, 36-38}, demostrando una mayor costo-efectividad^{9, 22}.

A pesar de la existencia de una gran evidencia que demuestra las ventajas de la vía subcutánea frente a la intravenosa^{11, 14, 22, 31, 32} y de que su implantación en Europa y EEUU se ha ido consolidando año tras año^{2, 20, 31, 36, 39-40}, la difusión en los hospitales españoles se ha resistido de forma casi generalizada. En noviembre de 2006, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios registró por primera vez un preparado de IgSC (Vivaglobin®; CSL Behring GmbH, Malburg, Alemania) para el tratamiento de IDP, mieloma múltiple y leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes, que más tarde fue retirado. Posteriormente, se registraron preparados de IgSC al 20% (Hizentra®) y de IgSC facilitada al 10% (flgSC, Hyqvia®) en 2011 y 2016 respectivamente con las mismas indicaciones de tratamiento sustitutivo que las IgIV (a excepción del SIDA congénito)^{41, 42}. En mayo de 2018, se incluyen ambas especialidades en la Guía Farmacoterapéutica de los Hospitales de Aragón, siendo candidatos para su uso los pacientes con efectos secundarios importantes con el uso de la vía IV, dificultad para el acceso venoso, dificultad para acudir al Hospital de Día, mal control clínico con la vía IV o con infecciones frecuentes pese al tratamiento adecuado⁴³.

Apenas existen datos en comunicaciones y Congresos oficiales que recojan cuál es la prevalencia del uso de las IgSC en España y la evidencia arrojada por el uso de estos productos en nuestro medio es escasa. Hasta la fecha, solo se encuentran disponibles dos publicaciones españolas que comparan las diferencias en el uso de ambas vías en los términos apuntados anteriormente^{4, 9}. Ambos estudios fueron llevados a cabo en el Servicio de Pediatría del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, con una muestra de 23 pacientes. Nuestro estudio, por tanto, corresponde al primer análisis comparativo de la eficacia, seguridad y aceptación de las IgSC en adultos en nuestro país.



OBJETIVOS

- a) Evaluación económica de las IgSC. Valorar el consumo de inmunoglobulinas en gramos semanales comparando los niveles valle de IgG alcanzados y comparar el uso de recursos hospitalarios según la vía empleada en tres grupos de pacientes (tratados exclusivamente con IgIV, en tratamiento con IgSC tras tratamiento con IgIV y tratados directamente con IgSC).
- b) Valoración de la seguridad de las IgSC. Describir los efectos secundarios según la vía utilizada.
- c) Valoración del grado de satisfacción de los pacientes con las IgSC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal de carácter retrospectivo.

En cada paciente, se evaluó desde el inicio de tratamiento (máximo los últimos 24 meses) hasta el 31 de marzo de 2019. Los datos demográficos, analíticos y clínicos se recogieron de manera retrospectiva a través de la Historia Clínica de cada paciente y los evolutivos de enfermería del Hospital de Día del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), Zaragoza. Se realizó una encuesta telefónica para recoger los datos sobre la aceptación del tratamiento.

Pacientes

Se incluyeron a todos los pacientes adultos en tratamiento con IgIV o IgSC en seguimiento en las consultas monográficas de IDP del servicio de Medicina Interna del HUMS de Zaragoza.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes adultos (>18 años de edad) en seguimiento de las consultas monográficas de IDP del Servicio de Medicina Interna del HUMS,
2. Diagnóstico confirmado de IDP con déficit predominante de AC y
3. Presencia de infecciones graves o de repetición o cualquier otra clínica grave secundaria al déficit inmunológico.

Criterios de exclusión:

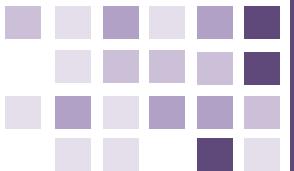
1. Duración del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas menor de 3 meses.

Los pacientes recibieron información sobre el cambio de terapia de IgIV a IgSC. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) y clasificado como “Estudio posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD)” por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado de participación en él.

Medicación, dosis y técnica de administración de las inmunoglobulinas

La metodología llevada a cabo durante el estudio se guía según la práctica habitual.

Los pacientes que no iniciaron tratamiento con IgSC continuaron con sus pautas y seguimiento habituales de IgIV.



Todos los pacientes que iniciaron tratamiento con IgSC recibieron Hizentra® (IgSC al 20%, 200 mg/mL). En los pacientes en tratamiento previo con IgIV, la dosis mensual total (DMT) de IgIV se calculó a partir de las dosis y la frecuencia de administración de la última dosis recibida de IgIV y se dividió entre 4 para establecer la dosis de IgSC semanal. El tratamiento con IgSC semanal se inició una semana después de la última dosis de IgIV. Para los pacientes que iniciaron directamente el tratamiento sustitutivo con IgSC al 20%, se comenzó administrando una dosis de 0,1 mg/kg/semana.

La administración de IgSC se llevó a cabo con una bomba de infusión portátil (modelo Crono S-PID50, de la casa farmacéutica CLS Behring) y dividida en dos puntos de punción. El lugar de punción fue la pared abdominal y la velocidad de administración se estableció entre 30 y 50 ml/h.

Antes de iniciar la terapia en domicilio, se les facilitó material audiovisual en el que se muestra el funcionamiento de la bomba y la técnica para realizar la infusión. Además, se llevaron a cabo un número variable (entre 1 y 3) de sesiones de instrucción presencial guiadas por sanitarios del Hospital de Día del HUMS en las que se capacita para el manejo de los elementos necesarios para la infusión y la metodología, así como la importancia de escribir un diario de tratamiento. Los pacientes fueron invitados a traer un acompañante a los procesos de formación. Se realizaron visitas de seguimiento pasados 1, 3 y 5 meses desde el inicio del tratamiento con IgSC, con una periodicidad posterior variable en dependencia de la necesidad del paciente según aparición de efectos secundarios, variación de niveles valle IgG, estabilidad clínica u otras circunstancias médicas.

Determinaciones analíticas

Se realizan determinaciones plasmáticas de IgG a los 1 y 2 meses del inicio del tratamiento con IgSC y posteriormente cada 3-4 meses según se haya alcanzado la estabilidad en los niveles valle de IgG o no.

Evaluación económica

Se comparó el consumo medio semanal en gramos durante el periodo de tratamiento con IgSC con la media de consumo de IgIV del mismo número de meses previos al tratamiento subcutáneo en cada paciente, así como el consumo total anual en gramos y el coste anual en ambos tratamientos. El precio de venta al laboratorio (PVL) más IVA se obtuvo del vademécum de iDoctus.

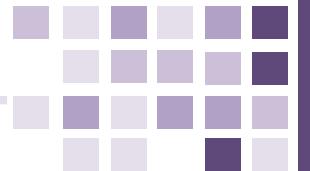
Se evaluaron el número de horas de estancia en Hospital de Día con el tratamiento IV y se calculó la media por paciente. Se calculó el ahorro en horas anuales de hospitalización.

Seguridad

Los datos acerca de los efectos secundarios y la necesidad de premedicación durante el tratamiento con IgIV e IgSC se extrajeron de las historias clínicas. Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) se clasificaron según su distribución en sistémicas o locales. Las RAM que requirieron hospitalización se consideraron graves.

Grado de satisfacción y calidad de vida

Para valorar el grado de aceptación de las IgSC, satisfacción con la información y formación recibida y la mejora en la calidad de vida se llevó a cabo un cuestionario telefónico (anexo 1). Cada apartado recibe una valoración de 0 a 5, siendo 0 totalmente insatisfecho y 5 totalmente satisfecho. Esta encuesta no se adapta al Life Quality Index Questionnaire (LQI), por lo que no es un cuestionario validado.

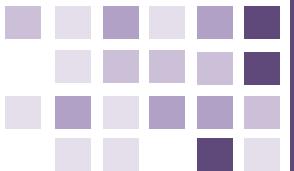


Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con Excel. Los valores de la variable de edad se expresaron mediante rango y media. Los valores de las variables de dosis, concentración plasmática de IgG y horas de infusión se expresaron en media, mediana y rango intercuartílico.

Los gráficos empleados para la representación de las variables fueron: diagrama de flujo (distribución de los pacientes en los grupos de tratamiento), diagrama de sectores (distribución por sexos, ocupación y diagnóstico motivo de inclusión), scatter plot (dosis y concentración plasmática de IgG en cada paciente), diagrama de cajas (dosis y concentración plasmática de IgG según vía de administración en los pacientes que cambiaron de tratamiento), diagrama de barras (RAM según vía de administración), diagrama de barras acumulativas (consumo en gramos de inmunoglobulinas según vía de administración) y diagrama de barras apiladas 100% (resultados de la encuesta según ítems).

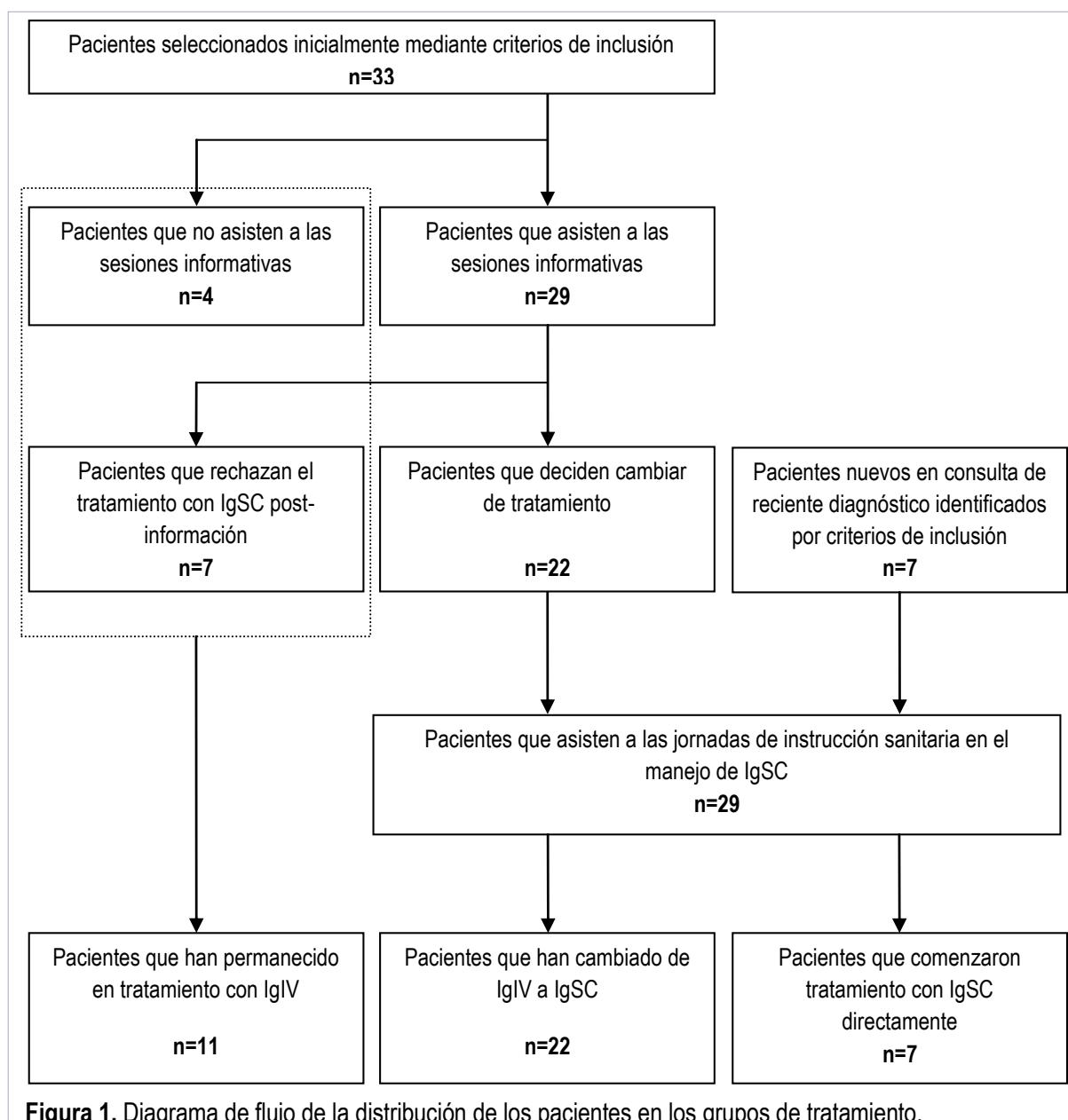
La obtención del grado de significación estadística de la reducción de dosis con el cambio de tratamiento se llevó a cabo mediante comparación de datos apareados con t de Student (contraste de medias paramétrico) previa demostración de la normalidad de la distribución con Test D'Agostino. La determinación de la asociación entre la aparición de RAM y la vía de administración se realizó a través de un test de independencia mediante χ^2 y para el cálculo del grado de correlación de ambas se empleó el coeficiente de contingencia de Pearson.

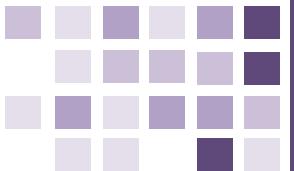


RESULTADOS

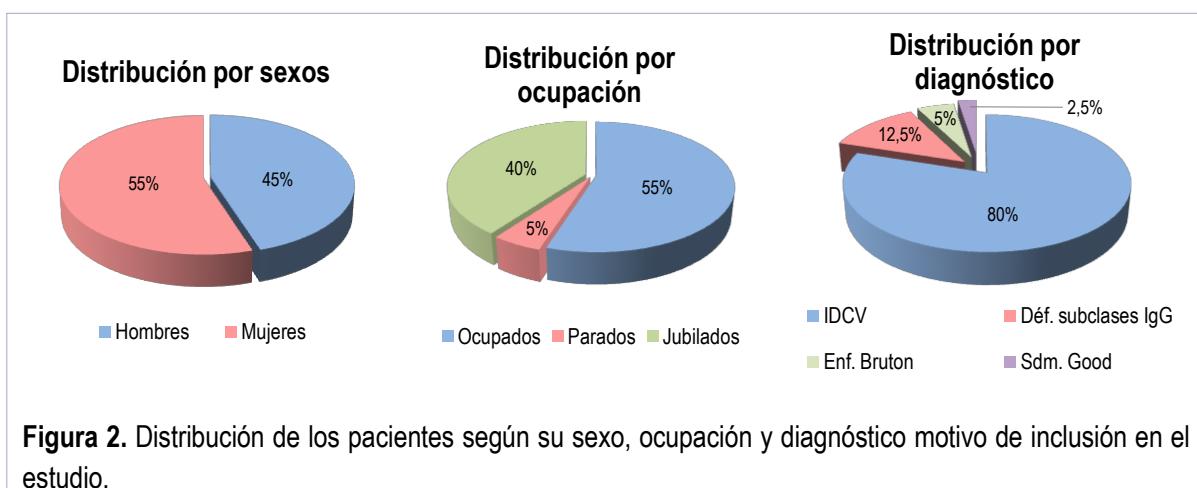
Población estudiada

Inicialmente se incluyeron 33 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, que fueron invitados a asistir a las sesiones informativas, a las que acudieron 29 pacientes. De ellos, 17 ya habían decidido cambiar de tratamiento de IgIV a IgSC con la información recibida en las consultas, antes de la sesión, mientras que 5 que todavía no estaban seguros tomaron la decisión tras la sesión. A estos 22 pacientes que cambiaron de tratamiento de IgIV a IgSC se suman otros 7 pacientes recogidos en consulta, cuyo diagnóstico de IDP es posterior a la sesión informativa y que, por ello, no habían iniciado tratamiento. De esta forma, nuestro estudio (n=40) recoge al total de los pacientes de las consultas, los cuales están subdivididos en dos grupos: 11 pacientes (27,5%) que han continuado en tratamiento con IgIV y 29 pacientes (72,5%) que inician tratamiento con IgSC. La figura 1 recoge el diagrama de flujo de la distribución de los pacientes.





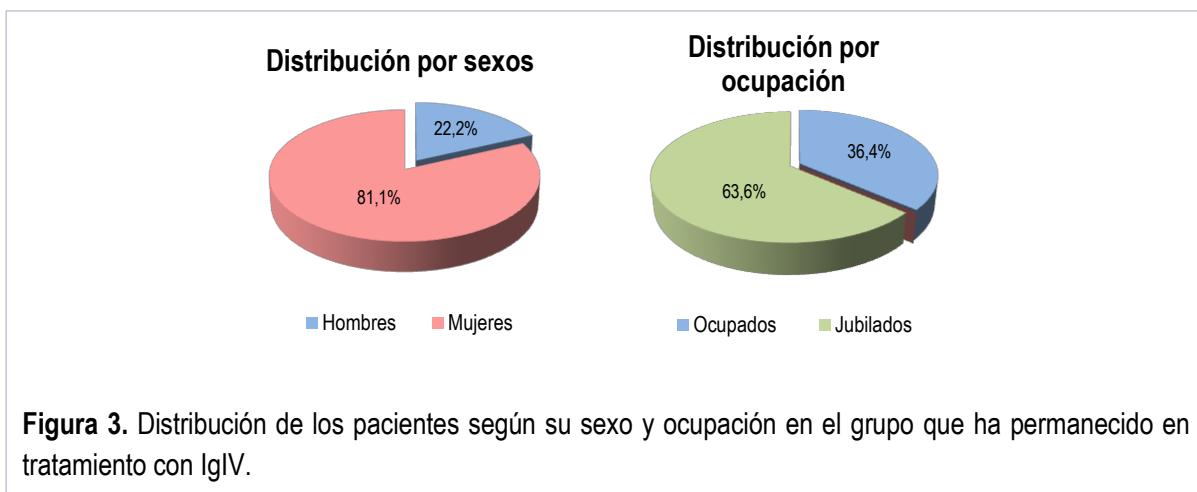
Nuestro grupo de pacientes presenta un rango de edad entre 23 y 80 años, con una edad media de 51,9 años. Se distribuye en un total de 18 varones (45%) y 22 mujeres (55%). Agrupados por ocupación laboral, nuestros pacientes se dividen en 22 ocupados (55%), 2 desempleados (5%) y 16 jubilados (40%). El diagnóstico motivo de inclusión en el estudio más frecuente fue IDCV (32 sujetos, 80%), seguido por déficit de subclases de IgG sintomático (5 sujetos, 12,5%), agammaglobulinemia de Bruton (2 sujetos, 5%) y síndrome de Good (1 sujeto, 2,5%). La figura 2 muestra la distribución de los pacientes según características demográficas y clínicas.

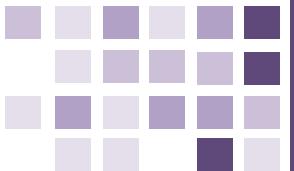


Pacientes que han permanecido en tratamiento con IgIV

De los 40 pacientes recogidos en el estudio, 11 no iniciaron el tratamiento con IgSC, por lo que continuaron con sus pautas habituales de IgIV. El motivo de permanencia en el tratamiento IV fue la preferencia de administración hospitalaria del tratamiento en 8 de los pacientes. El paciente nº2 no pudo iniciar el tratamiento por incapacidad para el manejo manual de los dispositivos necesarios por artrosis severa, el paciente nº8 presentaba una enfermedad autoinmune ampollosa (que contraindican la administración de IgSC) y el paciente nº11 presentaba patología abdominal que podía aumentar el riesgo de complicaciones en la administración SC.

En este grupo, la edad media fue de 56,6 años (rango entre 25 y 80) y está distribuido en 2 varones (22,2%) y 9 mujeres (81,8%). 4 pacientes (36,4%) se encontraban en situación de empleo mientras que 7 (63,6%) eran jubilados (Figura 3).





Dosis de inmunoglobulinas administrada y concentraciones plasmáticas de IgG.

El periodo ventana retrospectivo de estudio en este grupo fue de entre 8 y 22 meses (media de 15,9 meses) desde la fecha del análisis. La dosis media al inicio del periodo de estudio de cada paciente fue de 7,55 g/semana (mediana de 6,75 g/semana, recorrido intercuartílico de 6,5 – 8,38). La dosis media al final del periodo de estudio fue de 7,70 g/semana (mediana de 7,5 g/semana, recorrido intercuartílico de 6,5 – 8,375)

Durante este periodo, 4 pacientes (36,36%, pacientes nº4, 7, 9 y 10) precisaron un aumento de dosis para mantener niveles valle de IgG estables (aumento medio de 0,88 g/semana) por mal control de la enfermedad, mientras que el paciente nº11 pudo reducir la cantidad semanal administrada en 1,5 g/semana por estar asintomático y con un nivel valle elevado (Figura 4).

Al comienzo del periodo de seguimiento, 3 pacientes (27,3%, pacientes nº1, 2 y 8) presentaban concentraciones séricas IgG < 800 mg/dL y el nivel valle medio en el grupo era de 818 mg/dL (mediana de 822 mg/dL, recorrido intercuartílico de 728– 924). Al final del periodo de seguimiento, únicamente el paciente nº9 presentaba niveles valle < 800 mg/dL (749 mg/dL, nivel previo de 808) y el nivel valle medio de IgG fue de 901 mg/dL (mediana de 917, recorrido intercuartílico de 885 – 941) (Figura 4).

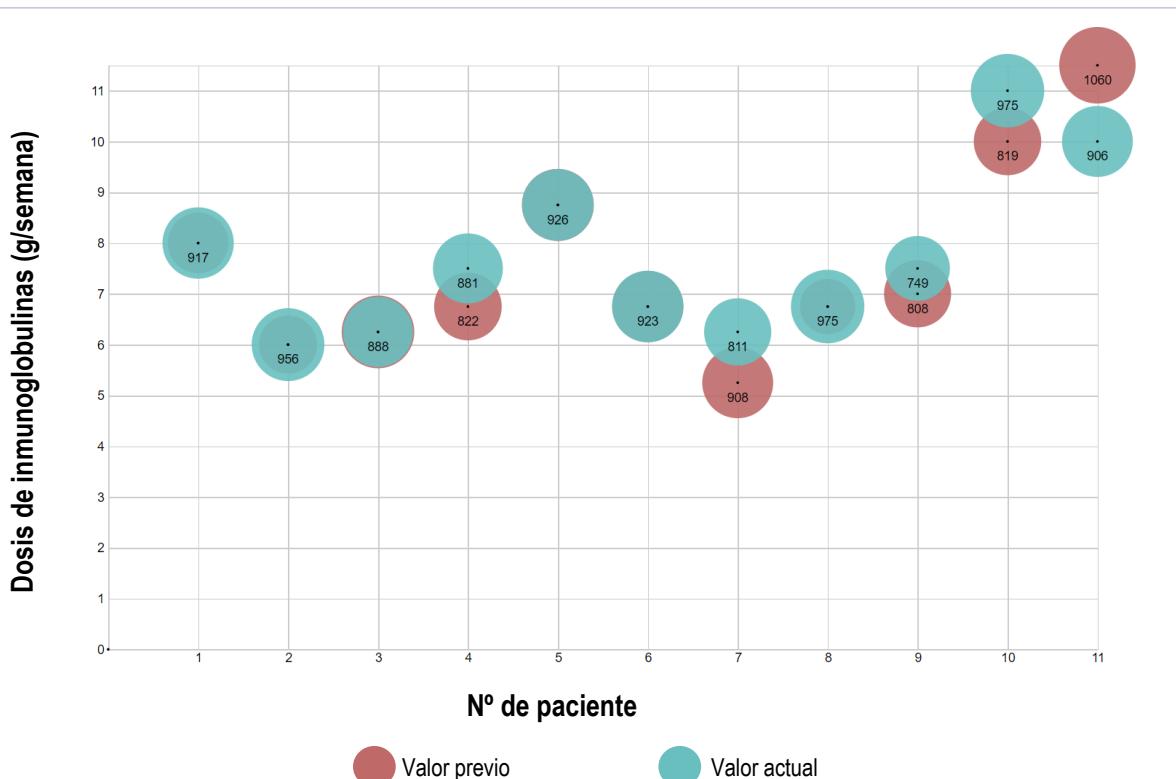
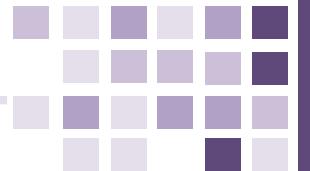


Figura 4. Evolución de las dosis de Ig administradas y los niveles valle en los pacientes que han permanecido en sus pautas habituales de IgIV. Cada círculo representa una determinación analítica, en el que el área es proporcional al nivel valle IgG (indicado numéricamente en mg/dL).



Reacciones adversas.

De los 11 pacientes de este grupo, 7 (63,6%) desarrollaron RAM. Se produjeron 13 eventos de RAM, todos ellos sistémicos: cefalea (3 eventos), disnea (2), sibilancias (2), temblor (2), náuseas (1), vómitos (1), escalofríos (1), insuficiencia respiratoria (1).

La paciente nº2 requería vigilancia especial en Hospital de Semana.

En este grupo de pacientes, 6 (54,55%) requieren tratamiento para la prevención de efectos secundarios consecuencia de las infusiones IV de Ig. De ellos, la mitad presentaron RAM a pesar del tratamiento (Tabla 1).

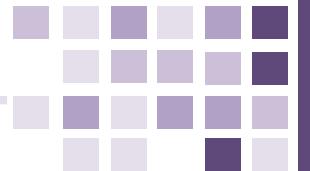
Nº pte	Premedicación	RAM	Control con premed
1	Dexclorfeniramina	Cefalea, náuseas, vómitos	Sí
2	Dexclorfeniramina + metilprednisolona	Disnea, sibilancias	No
3	-	Cefalea	-
4	Metilprednisolona	Escalofríos	Sí
5	-	-	-
6	Metilprednisolona + paracetamol	Temblor generalizado prolongado	No
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	-	-
10	Dexclorfeniramina + metilprednisolona	Disnea, insuficiencia respiratoria, sibilancias, temblor	No
11	Dexclorfeniramina + Metilprednisolona	Cefalea	Sí

Tabla 1. RAM en los pacientes que permanecieron en tratamiento con IgIV.

Evaluación económica

En cuanto a la frecuencia de administración, 9 pacientes (81,81%) llevan una pauta cada 4 semanas. De ellos, el paciente nº11 pudo reducir su frecuencia de administración de 3 a 4 semanas. Los dos pacientes restantes llevan pautas cada 3 y cada 2 semanas. Esto corresponde a un total de 160,33 sesiones anuales en esta categoría, con una media de 14,6 sesiones por año y paciente. Teniendo en cuenta los pacientes en situación laboral activa de este grupo (4 pacientes, 36,4%), como consecuencia de la asistencia al Hospital de Día para la administración IV del tratamiento sustitutivo, se produce una pérdida total de 52 jornadas laborales cada año.

La duración media de las sesiones es de 3,86 horas (mediana de 3,6 horas, recorrido intercuartílico de 3,23 – 4,23), que se traduce en un total de 624,1 horas de ocupación de sillón o cama en Hospital de Día anuales entre los pacientes de esta porción del estudio.



Pacientes que han cambiado de IgIV a IgSC

Este grupo se encuentra compuesto por 22 pacientes que, tras un periodo variable con IgIV, han comenzado tratamiento con IgSC.

En este grupo, la edad media fue de 47,1 años (rango entre 23 y 77) y está distribuido en 13 varones (59,1%) y 9 mujeres (49,9%). 14 pacientes (63,6%) se encontraban en situación de empleo, 2 (9,1%) en paro y 6 (27,3%) eran jubilados (Figura 5).

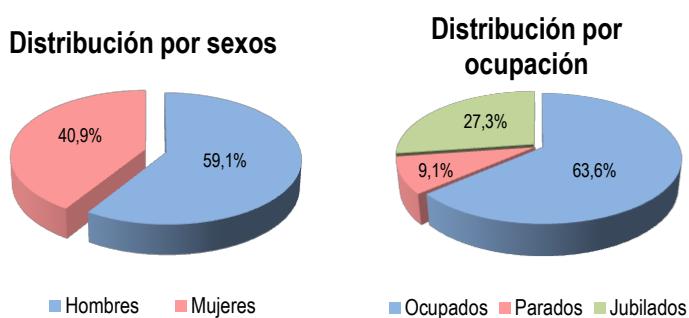


Figura 5. Distribución de los pacientes según su sexo y ocupación en el grupo que han cambiado de tratamiento de IgIV a IgSC.

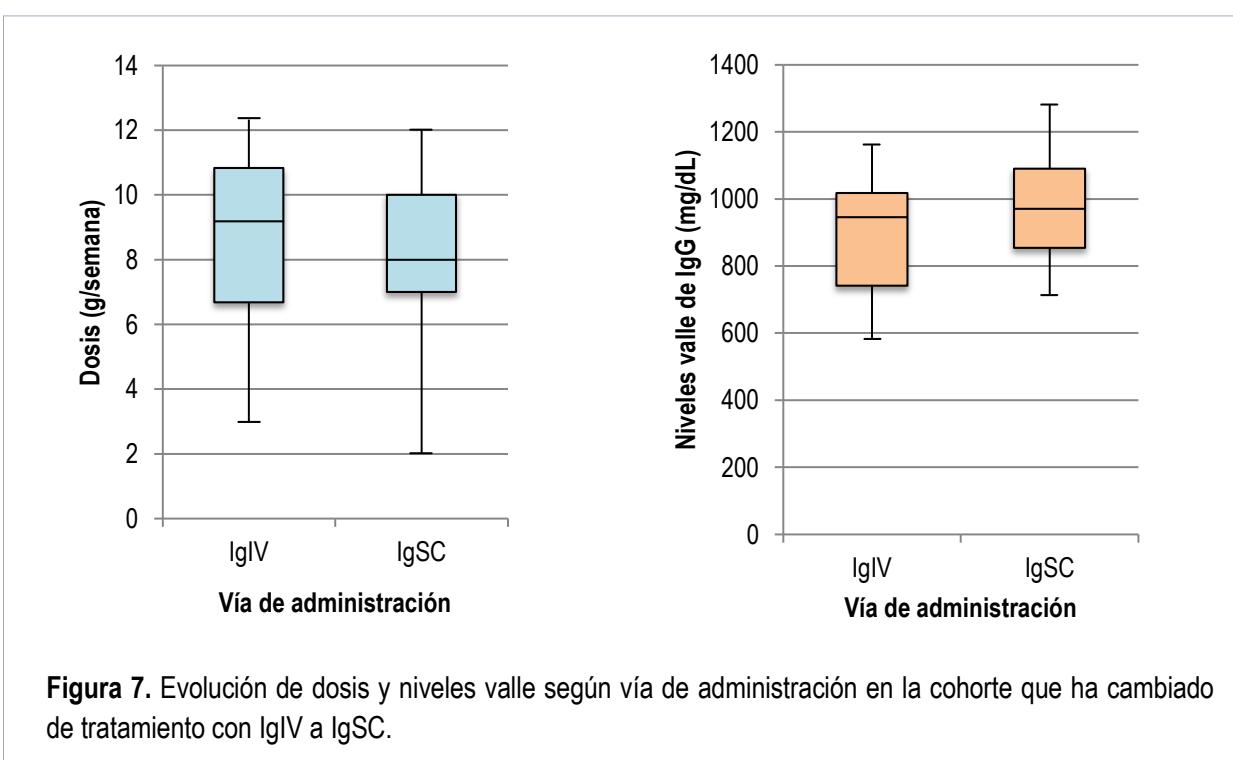
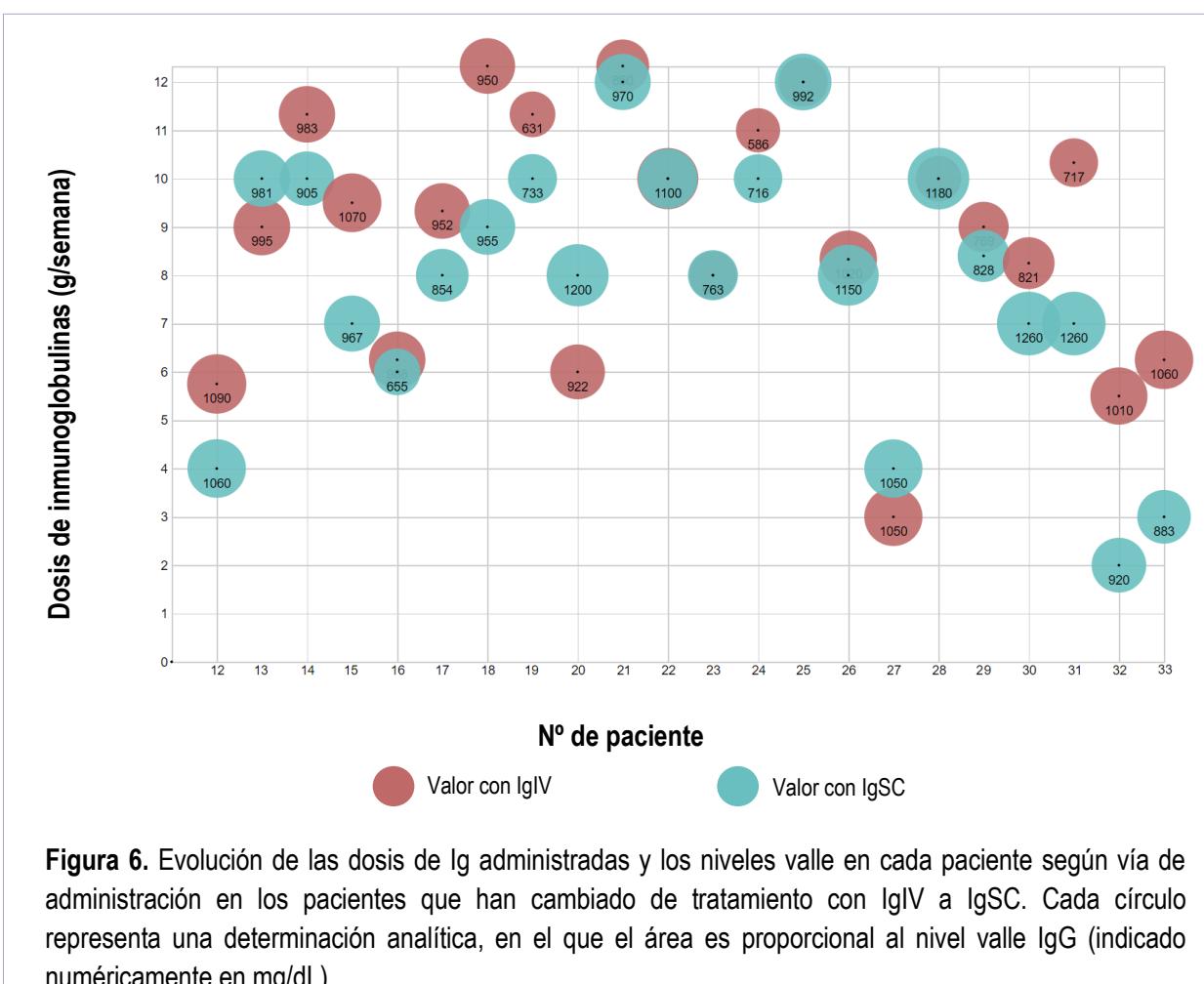
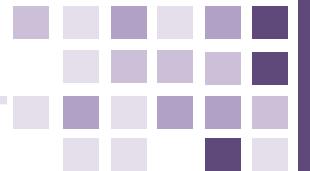
Dosis de inmunoglobulinas administrada y concentraciones plasmáticas de IgG.

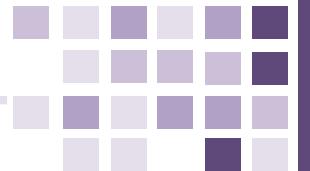
Durante el tratamiento con IgIV, la dosis media administrada fue de 8,9 g/semana (mediana de 9,2 g/semana, recorrido intercuartílico de 6,7 – 10,8). Las frecuencias de administración eran cada 3 semanas en 12 pacientes (54,5%) y cada 4 en 10 pacientes (45,5%).

Antes de comenzar el tratamiento con IgSC, 7 pacientes (31,8%, pacientes nº19, 23, 24, 25, 28, 29 y 31) presentaban niveles valle de IgG < 800 mg/dL. Los niveles valle de IgG medios durante el tratamiento con IgIV fueron de 894 mg/dL (mediana de 951 mg/dL, recorrido intercuartílico de 741 – 1018).

Con el cambio de tratamiento a IgSC, 21 pacientes (95,45%) eligieron la administración de IgSC en pauta semanal (Hizentra® 20%), mientras que el paciente nº29 comenzó con una pauta administrada cada 10 días. Tras un periodo de seguimiento de entre 6 y 9,5 meses (seguimiento medio de 8,3 meses) desde el cambio de tratamiento, la dosis semanal de IgSC con respecto a la dosis de IgIV se redujo un total de 25,41 g/semana en 15 pacientes, se mantuvo en 4 (pacientes nº22, 23, 25 y 28) y aumentó un total de 4g/semana en 3 (pacientes nº13, 20 y 27) según los niveles valle de IgG (objetivo de 700-800 mg/dL) y el desarrollo de procesos infecciosos. El paciente nº33, manteniendo dosis por sesión, redujo la frecuencia de administración semanal a cada dos semanas (reducción de DMT a la mitad) (Figuras 6 y 7).

La dosis de IgSC media administrada fue de 7.9 g/semana (mediana de 8 g/semana, recorrido intercuartílico de 7 – 10). Los niveles valle de IgG medios durante el tratamiento con IgSC fueron de 972 mg/dL (mediana de 968 mg/dL, recorrido intercuartílico de 862 – 1090). Tras el periodo de seguimiento, 4 pacientes (18,2%, nº16, 19, 23 y 24) presentaban concentraciones de IgG < 800 mg/dL (Figuras 6 y 7).





Reacciones adversas.

De los 22 pacientes de este grupo, mientras se encontraban en tratamiento con IgIV, 10 tuvieron RAM (45,5%). Se registraron 26 eventos de RAM. Todos ellos fueron sistémicos: exantema (4 casos), cefalea (4), disternia (3), escalofríos (2), rubor (2), disnea (2), malestar general (2), astenia (1), febrícula (1), mareo (1), fotosensibilidad (1), edema agudo de pulmón (EAP,1), urgencia hipertensiva (UH, 1), broncoespasmo (1).

De estos eventos, 3 (EAP, UH y broncoespasmo) fueron graves. El paciente nº14 requirió ingreso en UCI por UH y broncoespasmo severo (Figuras 8 y 9. Tabla 2).

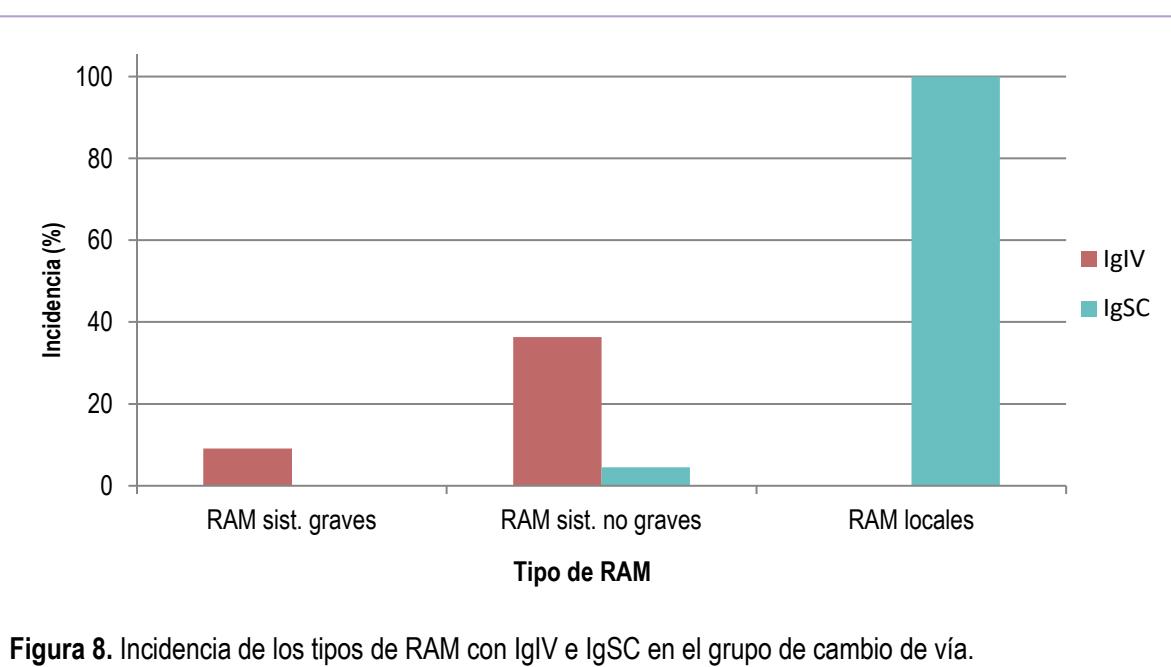
El fenómeno de fotosensibilidad ocurrió en el paciente nº12, que se encontraba en tratamiento simultáneo con un preparado de calcifediol. Los eventos de fotosensibilidad se encuentran descritos en ambos preparados.

Durante el periodo de administración de IgIV, 12 pacientes (54,55%) de este grupo precisaron pautas de premedicación profiláctica (dexclorfeniramina, metilprednisolona y/o AINE) debido a la presencia de efectos secundarios sistémicos en sesiones previas. Sin embargo, 8 de ellos experimentaron RAM sistémicas a pesar de dicho tratamiento.

Con la administración de IgSC, todos los pacientes experimentaron algún síntoma de inflamación local en el punto de infusión (lo más frecuente eritema, edema y/o prurito) al comienzo del tratamiento. El paciente nº 17 desarrolló nódulos subcutáneos en el punto de administración, mientras que el paciente nº25 desarrolló complicaciones infecciosas locales (celulitis y absceso cutáneo).

Ocurrieron 3 eventos de RAM sistémica: prurito generalizado (1), lesiones urticiformes (1), eccema en manos tipo dermatitis de contacto (1). Las reacciones sistémicas ocurrieron en un único paciente (4,5%, nº32), cedieron con una administración de 10 días de dexclorfeniramina y no volvieron a repetirse (Figuras 8 y 9. Tabla 2).

Ningún otro paciente requirió de tratamiento ni profilaxis de efectos secundarios sistémicos durante el tratamiento con IgSC. No hubo reacciones sistémicas graves.



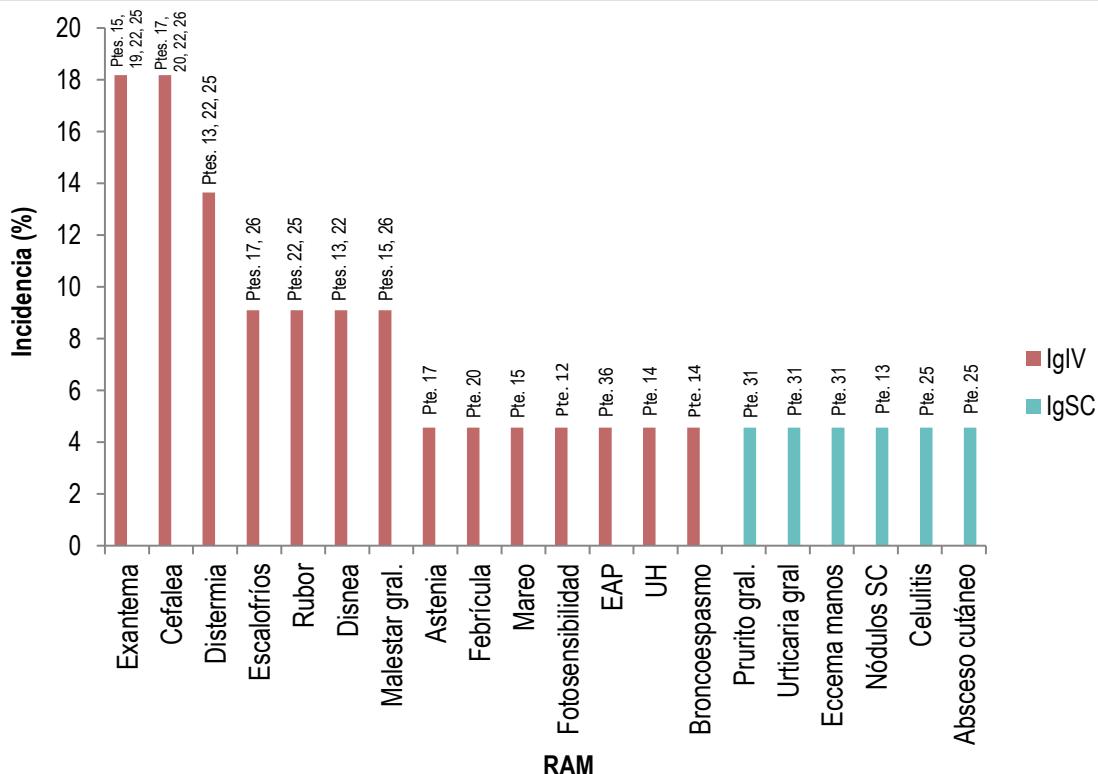
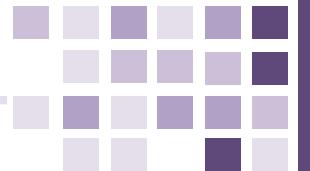


Figura 9. Incidencia de cada evento de RAM y vía de administración con la que ocurrió. Se han eliminado los síntomas locales secundarios a la inflamación.

Nº de pte	RAM con IgIV	RAM con IgSC
12	Fotosensibilidad facial	Inflamación local al inicio
13	Disnea, distermia	Inflamación local al inicio
14	Broncoespasmo, UH	Inflamación local al inicio
15	Mareo, exantema, malestar general	Inflamación local al inicio
16	-	Inflamación local al inicio
17	Cefalea, escalofríos, astenia	Inflamación local al inicio
18	-	Inflamación local al inicio
19	Exantema	Inflamación local al inicio Nódulos subcutáneos
20	Cefalea, febrícula, malestar general	Inflamación local al inicio
21	-	Inflamación local al inicio
22	Distermia, rubor, exantema, cefalea, disnea	Inflamación local al inicio
23	-	Inflamación local al inicio
24	-	Inflamación local al inicio
25	Distermia, rubor, exantema, cefalea	Inflamación local al inicio Celulitis, abscesos cutáneos
26	Cefalea, escalofríos, malestar general	Inflamación local al inicio
27	-	Inflamación local al inicio
28	-	Inflamación local al inicio
29	-	Inflamación local al inicio
30	-	Inflamación local al inicio
31	-	Inflamación local al inicio Prurito y urticaria generalizados, eccema de manos
32	-	Inflamación local al inicio
33	-	Inflamación local al inicio

Tabla 2. RAM por paciente y vía de administración.



Evaluación económica.

El consumo acumulativo de estos pacientes fue de 194,81 g/semana durante el tratamiento con IgIV y de 173,4 g/semana con IgSC. Esto equivale a una reducción total de 21,41 g/semana debido al cambio de tratamiento (Figura 10).

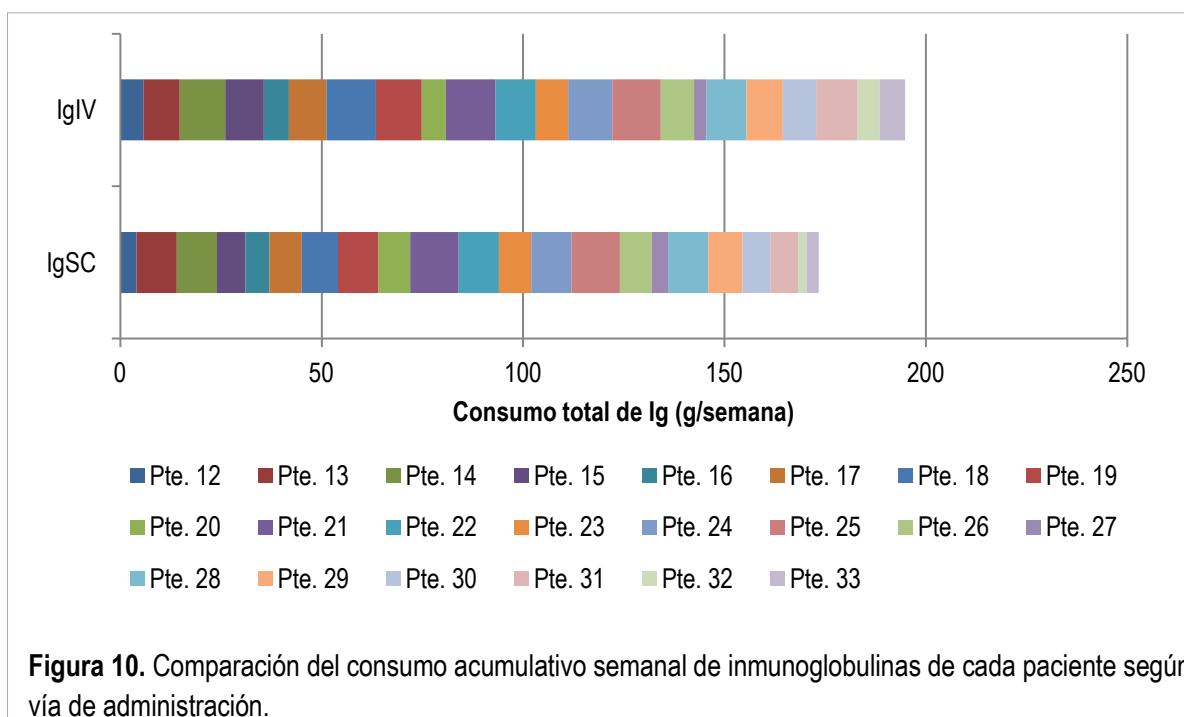


Figura 10. Comparación del consumo acumulativo semanal de inmunoglobulinas de cada paciente según vía de administración.

Las pautas de IgIV se administraban cada 3 semanas (12 pacientes, 54,5%) o cada 4 semanas (10 pacientes, 45,5%), que equivalen a un sumatorio de 338 sesiones anuales en estos 22 pacientes (una media de 15,4 sesiones/año por paciente). En los 14 pacientes (63,6%) que se encuentran en situación de empleo, se produjo una pérdida total de 212,3 jornadas laborales anuales.

La duración media de cada sesión de infusión IV era de 3,61 horas (mediana 3,44 horas, rango intercuartílico de 3,05 – 3,96). Fueron necesarias un total de 1242,3 horas de ocupación de sillón de Hospital de Día anuales para poder administrar las pautas IV de estos pacientes.

Grado de satisfacción y mejoría de la calidad de vida con el tratamiento con IgSC.

Se entrevistó a 21 de los 22 pacientes al acabar el periodo de seguimiento del estudio. La percepción acerca de la información recibida en las sesiones y sobre la formación en los materiales y la técnica de autoadministración resultó ‘totalmente satisfactoria’ (valoración de 5 puntos sobre 5) en la totalidad de los pacientes.

El 66,7% de los pacientes afirma estar ‘totalmente satisfecho’ (valoración de 5 puntos sobre 5) con la mejora en la calidad de vida con el cambio de IgIV a IgSC.

Ningún paciente informó estar ‘muy poco’ o ‘nada satisfecho’ (valoración de 0 o 1 puntos sobre 5) en ninguno de los aspectos anteriores (Figura 11).

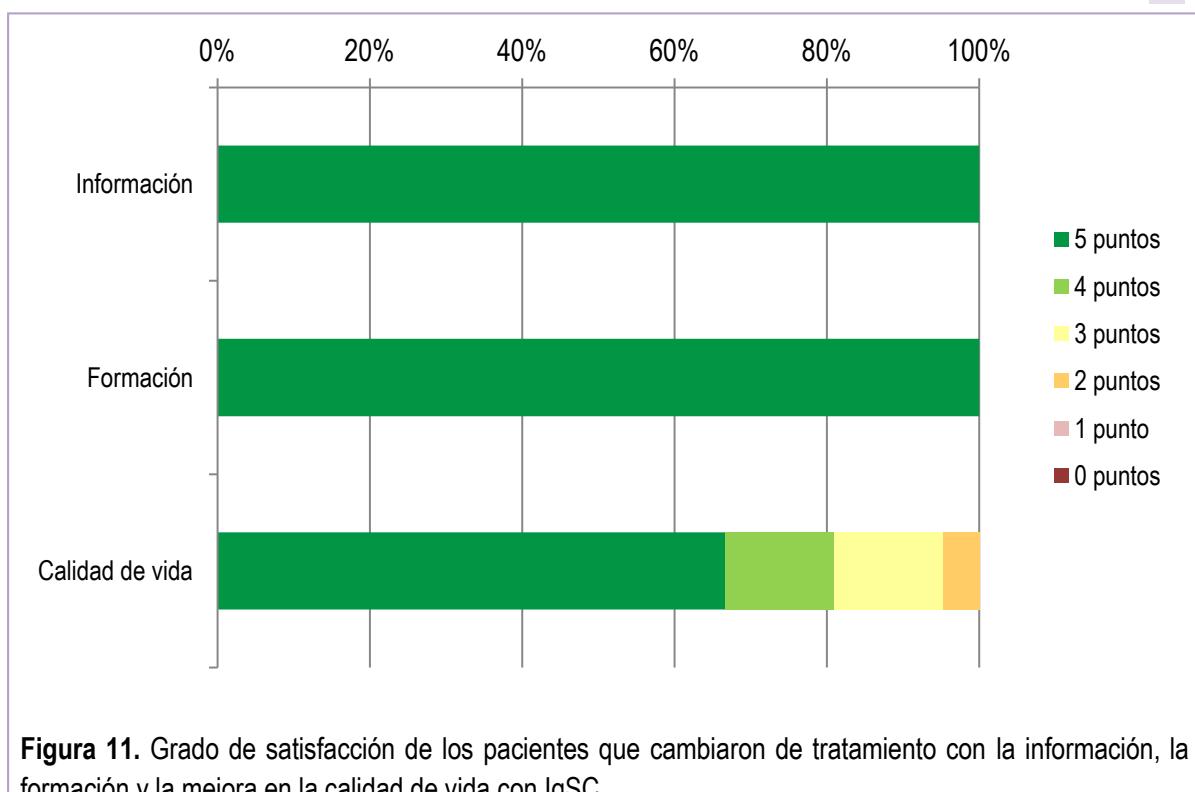
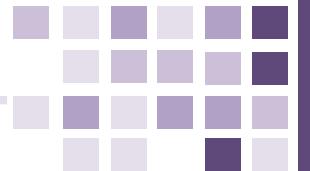


Figura 11. Grado de satisfacción de los pacientes que cambiaron de tratamiento con la información, la formación y la mejora en la calidad de vida con IgSC.

2 pacientes de este grupo (9,1%) han abandonado el tratamiento con IgSC para volver las infusiones con IgIV: el paciente nº25, mecánico de profesión, por las RAM (abscesos cutáneos, celulitis) y el paciente nº13 por motivos ajenos al tratamiento de su IDP (síndrome depresivo reactivo que causa inseguridad en la autoadministración del tratamiento)

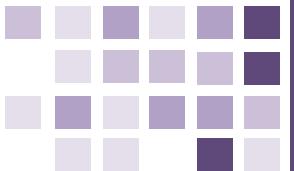
Pacientes que han iniciado IgSC sin tratamiento previo

Desde su inclusión en la Guía Terapéutica de Aragón, 7 pacientes han comenzado tratamiento con IgSC directamente, sin cambiar desde un tratamiento previo con IgIV.

Dosis de inmunoglobulinas administrada y concentraciones plasmáticas de IgG.

En estos pacientes se inicia con una dosis de 0,1 g/Kg/semana. La dosis inicial administrada media fue de 7,3 g/semana (mediana de 8, rango intercuartílico de 6,5 – 8). Tras un periodo de seguimiento de entre 3,25 y 10 meses (seguimiento medio de 6,4 meses), el paciente nº36, manteniendo dosis por sesión, redujo la frecuencia de administración semanal a cada dos semanas (reducción de la DMT a la mitad). Los pacientes nº37 y nº39 precisaron un aumento de dosis de 1 g/semana por infecciones respiratorias debido a su enfermedad pulmonar de base.

Antes de iniciar el tratamiento con IgSC, todos los pacientes se encontraban en unos niveles valle de IgG < 800 mg/dL. El nivel valle de IgG medio antes del comienzo de las dosis de IgSC era de 675 mg/dL (mediana de 728, rango intercuartílico de 724 – 753).



Tras el tratamiento con IgSC, solo el paciente nº39 presentaba niveles valle IgG < 800 mg/dL. Este paciente desarrolló neumonía bacteriana el mes previo a la última determinación. El nivel valle de IgG medio al final del periodo de observación fue de 973 mg/dL (mediana de 1030, rango intercuartílico de 847 – 1105) (Figura 12).

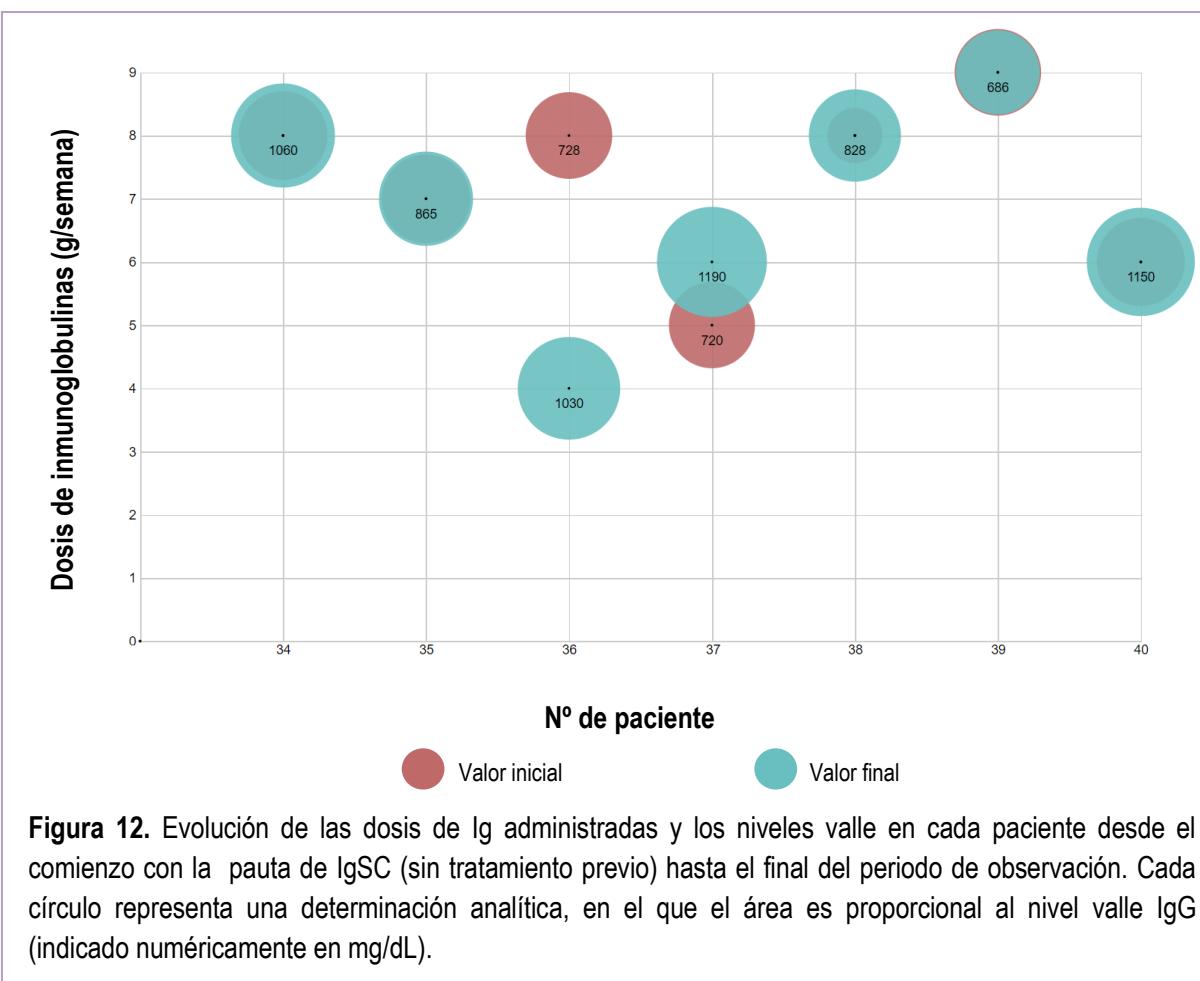


Figura 12. Evolución de las dosis de Ig administradas y los niveles valle en cada paciente desde el comienzo con la pauta de IgSC (sin tratamiento previo) hasta el final del periodo de observación. Cada círculo representa una determinación analítica, en el que el área es proporcional al nivel valle IgG (indicado numéricamente en mg/dL).

Reacciones adversas.

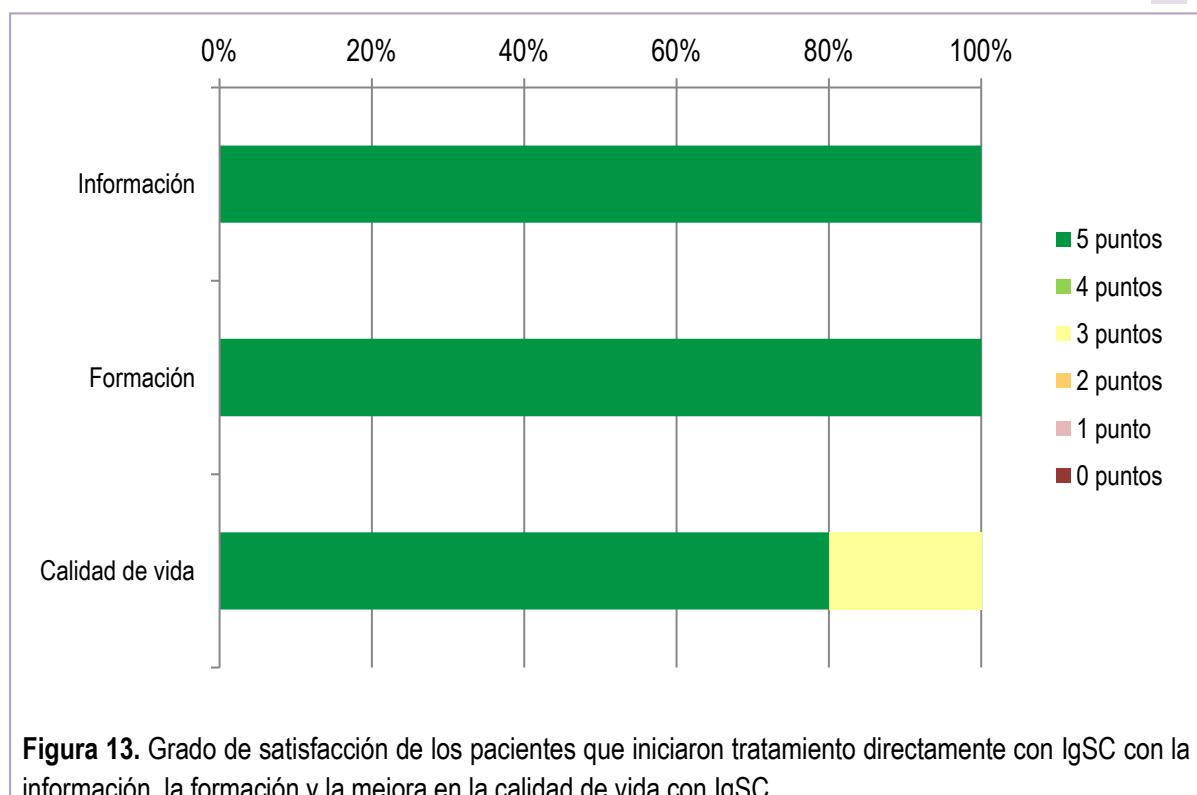
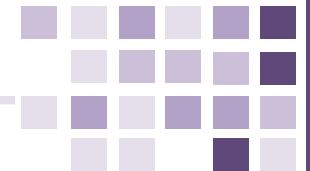
Ningún paciente sufrió reacciones sistémicas durante el periodo de observación en tratamiento con IgSC. Todos los pacientes desarrollaron algún tipo de síntoma de reacción inflamatoria local durante las primeras dosis.

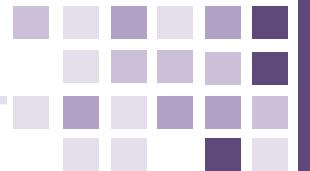
Grado de satisfacción y mejoría de la calidad de vida con el tratamiento con IgSC.

Se entrevistó a 5 de los 7 pacientes al acabar el periodo de seguimiento del estudio. La percepción acerca de la información recibida en las sesiones y sobre la formación en la técnica de autoadministración resultó ‘totalmente satisfactoria’ (valoración de 5 puntos sobre 5) en la totalidad de los pacientes.

El 80% de los pacientes afirma estar ‘totalmente satisfecho’ (valoración de 5 puntos sobre 5) con la mejora en la calidad de vida con el inicio de tratamiento con IgSC.

Ningún paciente informó estar ‘poco’, ‘muy poco’ o ‘nada satisfecho’ (valoración de 0, 1 o 2 puntos sobre 5) en ninguno de los aspectos anteriores (Figura 13).





DISCUSIÓN

El número de pacientes incluidos en el estudio es representativo en comparación con otras publicaciones sobre IDP^{4, 9, 20, 21}. No obstante, en nuestro estudio se ha observado una mayor proporción de mujeres frente a hombres en las consultas monográficas de IDP del HUMS. Este hecho no coincide con los datos epidemiológicos de otros estudios del mismo campo, en los que el número de pacientes varones es mayor que el de mujeres^{4, 9, 20, 21}. Esto se achaca a un posible sesgo diagnóstico en las consultas, con infradiagnóstico en el caso de pacientes varones.

Con el cambio de tratamiento de IgIV hospitalarias a IgSC domiciliarias pudo reducirse dosis en 15 pacientes (68,2%). En este grupo, pudo observarse un ahorro en el consumo de inmunoglobulinas del 10,99%. Esto equivale a una reducción de costes de 46.698,08€ anuales (2.122,64 €/paciente/año) únicamente como consecuencia de la reducción del consumo de preparados de Ig, excluyendo los costes debidos al absentismo laboral y escolar, y la necesidad de personal y material sanitarios.

Respecto a ello, la administración en Hospital de Día de IgIV en los 22 pacientes del grupo de cambio de tratamiento supuso un total de 338 sesiones de un total de duración 1242,3 horas al año. Con la administración domiciliaria de IgSC, estas sesiones pudieron ser eliminadas, con la consiguiente reducción de los costes indirectos del tratamiento.

Es importante destacar que 2 pacientes (nº13 y 20) de los 3 en el grupo de cambio de tratamiento que precisaron un aumento de dosis semanal presentaban patologías respiratorias obstructivas, tales como asma y bronquiectasias (*Bronchiectasis Severity Index -BSI-* de 12 puntos en ambos casos, que se corresponden con un score de bronquiectasias grave). La prevalencia de bronquiectasias en los pacientes con IDP es mayor y presentan un curso obstructivo más grave y más rápidamente evolutivo que en la población normal, con peor respuesta a los tratamientos con Ig^{31, 44, 45}. Estos pacientes han precisado de ingresos hospitalarios por dichas patologías y han presentado un mal manejo previamente al cambio de vía de Ig, por lo que no se puede afirmar que dicho cambio haya constituido una condición *sine qua non* para el aumento de dosis en estos pacientes.

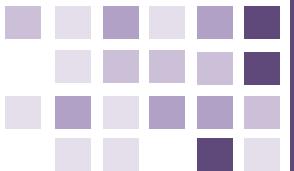
Excluyendo estos dos casos, se habría podido esperar una disminución del consumo de hasta el 13,58%.

Las diferencias de dosis administradas de IgIV e IgSC en los pacientes que cambiaron de tratamiento han resultado significativas ($p<0,05$). Estos resultados son congruentes con otras publicaciones acerca de la posibilidad de reducción de dosis consecuencia del aumento de los niveles séricos de IgG con el cambio de administración de Ig por vía IV a vía SC a dosis 1:1^{20, 21, 46}.

Los datos obtenidos del ahorro económico en nuestro estudio son equiparables a los emitidos en otros análisis económicos de las vías de administración, que afirman una reducción del consumo anual de inmunoglobulinas del 13-27% o de 2.000-5.000€/paciente^{9, 25}.

En nuestro estudio, el tratamiento con IgSC supuso un aumento de los niveles valle medios IgG del 8,72% en los pacientes en tratamiento previo con IgIV (de 894 a 972 mg/dL) y del 44,1% en los pacientes sin tratamiento anterior (de 675 a 973 mg/dL). En el caso de los pacientes que permanecieron en tratamiento con IgIV, se observó un aumento del 10,14% de los niveles valle medios (de 818 a 901 mg/dL).

Los incrementos observados de niveles valle en los pacientes que cambiaron de vía de administración fueron similares a los observados en otros estudios publicados hasta el momento, que se encuentran entre el 5 y el 49% en pacientes adultos^{14, 33, 47, 48}.



La incidencia de RAM con las IgIV fue de 51,5%. Se observó una reducción de la incidencia de RAM sistémicas como consecuencia del cambio de vía (del 45,5% con IgIV al 4,55% con IgSC). La incidencia RAM sistémicas con IgIV observada en este análisis fue similar a la descrita en otros estudios (5-87%), mientras que se observó una incidencia mayor en el caso de las IgSC (0-3%)^{24, 26-30}.

La incidencia de eventos graves con IgIV fue de 6,06%. No hubo reacciones sistémicas graves con la vía SC, tal y como se refleja en los datos publicados hasta la fecha en adultos y en niños^{9, 18, 25, 33, 48-50}.

La paciente nº 36 presenta miocardiopatía dilatada, que condicionó el desarrollo de EAP secundario a la sobrecarga de volumen ocurrida con la infusión de IgIV. Esto motivó la suspensión del tratamiento con IgIV y permaneció sin tratamiento durante más de 5 años, hasta iniciar pautas con IgSC. Por este motivo, esta paciente fue incluida en el grupo que inició tratamiento con IgSC directamente.

En el caso de las RAM locales, fueron más frecuentes que las sistémicas en la vía SC (todos los pacientes desarrollaron algún tipo de fenómeno local) y aparecieron con más frecuencia que en la vía IV (no se describió ningún evento local con IgIV). El evento local más frecuente fueron los procesos de reacción inflamatoria locales, con tendencia a la reducción de intensidad, coincidiendo con los datos disponibles en la literatura²⁶⁻³⁰.

El paciente nº25 abandonó el tratamiento con IgSC para comenzar de nuevo con IgIV debido a dichas reacciones locales. Estas consistieron en abscesos cutáneos y celulitis que requirieron tratamiento antibiótico. Fueron los únicos eventos de infección del sitio de punción en toda la serie. La profesión de este paciente (mecánico) puede estar relacionada con el desarrollo de estos procesos, debido a que un entorno contaminado aumenta el riesgo infección del punto de infusión.

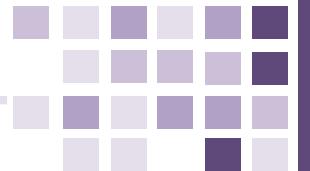
Las RAM observadas en el estudio aparecieron a pesar de que más de la mitad de los pacientes (54,55%) recibían premedicación antes de la infusión durante el periodo de tratamiento con IgIV. La proporción de pacientes con medicación profiláctica fue equivalente en el grupo que mantuvo tratamiento con IgIV y en el grupo que cambió a IgSC. Tras el cambio de vía a IgSC, únicamente fue necesaria la administración temporal de tratamiento de RAM en un paciente (4,55%), pudiendo ser retirado posteriormente.

Estos hechos confirman que el desarrollo de RAM y la vía de administración de inmunoglobulinas están asociadas ($p<0.05$), con un grado de correlación entre ambas variables muy alto ($r > 0.9$)

La mayor parte de los pacientes en tratamiento con IgSC manifestó una mejora en la calidad de vida con respecto al tratamiento IV. Es destacable que todos los pacientes valoraron de forma totalmente satisfactoria la información recibida acerca de las IgSC, así como todo el proceso de aprendizaje e instrucción en el manejo de los materiales y la técnica de infusión. Esto se apoya en otros estudios de aceptación de las IgSC, que afirman que la satisfacción con el tratamiento depende en gran medida de un proceso de información e instrucción adecuados^{20, 51}.

Por otro lado, la distribución por sexos y por sector laboral observada fue distinta en los pacientes que permanecieron en tratamiento con IgIV (mayor proporción de mujeres y de jubilados) que los que cambiaron de IgIV a IgSC (mayor proporción de varones y en situación de empleo). Es posible que ambos factores estén relacionados con la elección de vía de administración, especialmente en el caso de la situación laboral en la que se encuentre el paciente.

La tasa de abandono del tratamiento con IgSC fue del 13,8%. Los pacientes nº6 y nº10 abandonaron el tratamiento tras 1 y 3 dosis de IgSC respectivamente, por lo que no pudo realizarse un análisis de sus

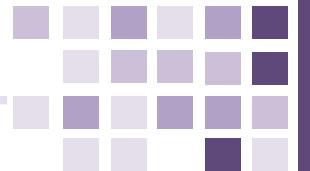


datos con este producto. Por este motivo, fueron incluidos en el grupo de pacientes que permanecieron en tratamiento con IgIV.

Nuestros datos acerca de la aceptación de las IgSC no son comparables directamente con otros estudios que han empleado cuestionarios validados, pero son congruentes con los resultados obtenidos, que afirman una mayor satisfacción y una mejora de la calidad de vida. En este sentido, la administración domiciliaria de IgSC se muestra como la opción que menos interfiere con las actividades del paciente y menos distorsiona su vida diaria^{11, 20, 23, 31, 34, 52, 53}.

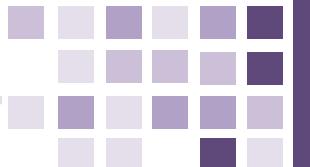
En nuestro estudio se ha observado que los pacientes, cuando pueden elegir entre el tratamiento con IgIV o con IgSC, optan preferentemente por la vía SC, como ocurre en otros estudios^{22, 30}. Sin embargo, se ha podido observar que, de los pacientes que al comienzo del estudio se encontraban en tratamiento con IgIV, el 27,7% ha preferido mantener sus pautas habituales de infusión IV. El motivo más frecuente fue la preferencia personal del paciente en detrimento de motivos médicos, lo cual ya ha sido observado en otras series españolas pediátricas⁴.

La presencia de una proporción de pacientes significativa que prefiere la vía de administración hospitalaria es común a todas las cohortes, por lo que la elección de las pautas debe realizarse de manera individualizada y consensuada con el paciente^{4, 20, 23, 51}.



CONCLUSIONES

1. Para conseguir niveles plasmáticos de IgG similares, la dosis de IgSC necesaria fue menor que la de IgIV.
2. El cambio de IgSC a IgIV es una medida costo-eficiente en el tratamiento de IDP de adultos.
3. Las IgSC permiten reducir los costes sanitarios directos en forma de reducción de gramos de inmunoglobulinas administrados y los costes sanitarios indirectos en forma de horas de sillón y jornadas laborales necesarias para su administración.
4. El desarrollo de RAM en el tratamiento de las IDP en adultos no depende del paciente ni de las inmunoglobulinas, sino de la vía de administración.
5. Las IgIV presentan una mayor incidencia de RAM y una mayor proporción de RAM sistémicas, pudiendo ser algunas de ellas graves. Las IgSC poseen una mayor incidencia de RAM locales.
6. Los pacientes eligen preferentemente el tratamiento con IgSC frente a las IgIV.
7. La mayoría de los pacientes perciben una mejoría significativa en la calidad de vida con el tratamiento con IgSC.
8. El proceso de información y aprendizaje acerca de las IgSC llevado a cabo en nuestro centro ha sido idóneo para la totalidad de los pacientes.



ANEXO

Anexo 1. Cuestionario telefónico para evaluación del grado de satisfacción y calidad de vida.

Respecto a la INFORMACIÓN recibida antes de iniciar el aprendizaje para infundirse las inmunoglobulinas,

valore de 0 a 5 su grado de satisfacción, siendo 0 nada satisfecho y 5 totalmente satisfecho:

0 1 2 3 4 5

Respecto a la FORMACIÓN recibida para el aprendizaje de infusión de las inmunoglobulinas,

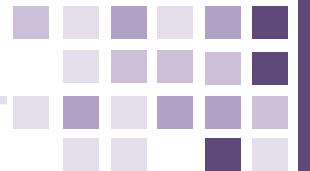
valore de 0 a 5 su grado de satisfacción, siendo 0 nada satisfecho y 5 totalmente satisfecho:

0 1 2 3 4 5

Respecto a la MEJORA EN SU CALIDAD DE VIDA obtenida con la administración de inmunoglobulinas en su propio domicilio,

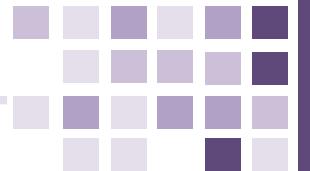
valore de 0 a 5 su grado de satisfacción, siendo 0 nada satisfecho y 5 totalmente satisfecho:

0 1 2 3 4 5

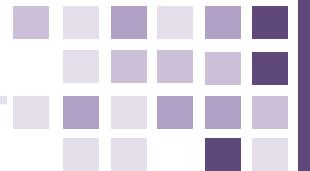


BIBLIOGRAFÍA

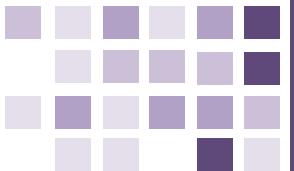
1. Picard C, Al Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35:696-726.
2. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. *Clin Exp Immunol.* 2018;192:284-91.
3. Durandy AH, Kracker S, Fischer A, Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:519-33.
4. Soler-Palacín P, Gasó-Gago I, Fernández-Polo A, Martín-Nalda A, Oliveras M, Martínez-Cutillas J, Figueras C. Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin replacement: a Two-Way Road. Optimizing Healthcare Quality in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2014;34(8):1015-7.
5. Gardulf A. Subcutaneous administration of immunoglobulins – What are the advantages? *Clin Immunother.* 1996;6:108-116.
6. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2, Suppl 2):182-94.
7. Sèze P, Broussolle C, Pavic M. Primary immunodeficiencies presenting with autoimmune cytopenias in adults. *Rev Med Interne.* 2013;34(3):148-53.
8. Pecoraro A, Crecenzi L, Granata F, Genovese A, Spadaro G. Immunoglobulin replacement therapy in primary and secondary antibody deficiency: the correct clinical approach. *Int Immunopharmacol.* 2017; 52:136-42.
9. 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.* 2009;70(2):111-19.
10. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med.* 1991;325:110-7.
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. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Sep 12;14(Suppl 2):61.
13. Janssen WJM, et al. IgG trough levels and progression of pulmonary disease in pediatric and adult common variable immunodeficiency disorder patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jul;140(1):303-306.



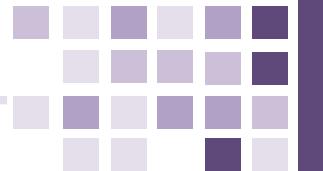
14. Gardulf A, Hammarström L, Gustafson R, Nyström T, Smith CIE, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet.* 1995;345:365-9.
15. Gustafson R, Gardulf A, Hansen S, Leibl H, Engl W, Lindén M, et al. Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol.* 2008;152:274-9.
16. Krivan G, Jolles S, Lopes-Granados E, Paolantonacci P, Ouaja Rm Alfa-Cissé O, Bernatowska E. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. *J Clin Exp Immunol.* 2017;6(5):76-83.
17. Helbert M, Farragher A, Subcutaneous immunoglobulin for patients with antibody deficiency. *Br J Hosp Med.* 2007;68:206-10.
18. 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;26:265-273.
19. Berger M. Subcutaneous administration of IgG. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008; 28:779-802.
20. Vultaggio A, Azari C, Ricci A, Martire B, Palladino V, Gallo V, Pecoraro A, Pignata C, Spadaro G, Graziani S, Moschese V; Trizzino A, Boggia GM, Matucci A. Biweekly Hizentra® in Primary Immunodeficiency: a Multicenter, Observational Cohor Study (IBIS). *J Clin Immunol.* 2018; 38:602-9.
21. Jolles S, Rojavin MA, John-Philip L, Nelson R Jr, Wasserman RL, Borte M, Tortorici MA, Imai K, Kanegane H. Long-term efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency in Japan, Europe, and the United States: a review of 7 phase 3 trials *J Clin Immunol.* 2018; 38(8):864-75.
22. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs.* 2013;73(12):1307-19.
23. Bienvenu B, Cozon G, Hoarau C, Pasquet P, Cherin P, Clerson P, Hachulla E, Crave JC, Delain JC, Jaussaud R. Does the route of immunoglobulin replacement therapy impact quality of life and satisfaction in patients with primary immunodeficiency? Insights form the French cohort 'Visages'. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:83.
24. Sorensen R. Expert opinion regarding clinical and other outcome consideration in the formulary review of immune globulin. *J Manag Care Pharm.* 2007;13:278-283.
25. Berger M. Subcutanous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2004;112:1-7.
26. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299.



27. Gelfand EW. Critical decisions in selecting an intravenous immunoglobulin product. *J Infus Nurs.* 2005;28:366-74.
28. Durandy A, et al. Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency disease: maximizing success. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;136:217-29.
29. García JM, Español T, Gurbindo MD, Casas CC. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. *Allergil Immunopathol.* 2007;35(5):194-92.
30. Marie I, Chérin P, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave J, et al. Prise en charge des événements indésirables chez les patients osus traitement par immunoglobulines: recommandations pour la pratique clinique. *La Revue de Médecine Interne.* 2017;38(5):312-9.
31. Kearns S, Kristofek L, Bolgar W, Seidu L, Kile S. Clinical profile, dosing and quality-of-life outcomes in Primary Immune Deficiency patients treated at Home with Immunoglobulin G: data from the IDEAL patient registry. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy.* 2017; 23(4): 400-406.
32. Gardulf A, Borte M, Ochs HD, Nicolay U. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol.* 2008;126:81-8.
33. Gardulf A, Nicolay U. Replacement IgG therapy and self-theray at home improve the health-related quality of life in patients withg primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:434-42.
34. 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 selfinfusions at home. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:936-42.
35. Haddad É, Barnes D, Kafal A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulins for patients with primary immunodeficiency diseases. *Transfus Apher Sci.* 2012;46(3):315-21.
36. Shillitoe B, Hollingsworth R, Foster M, Garcez T, Guzman D; Edgar JD, Buckland M. Immunoglobulun use in immune deficiency in the UK: a report of the UKPID and National Immunoglobulin Databases. *Clin Med* 2018;18(5):364-370.
37. Gardulf A, Möller G, Jonsson E. A comparison of the patientborne costs of therapy with gamma-globulun given at the hospital or at home. *Int J Technol Asses Health Care.* 1995; 11:345-53.
38. Hogy B, Keinecke H, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deciciencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ.* 2005;6:24-9.
39. Pasquet M, Pellier I, Aladjidi N, Aufrignon A, Cherin P, Clerson P, Cozon GJN, Jaussaud R, Bienvenu B, Hoarau C. A cohort of French Pediatric patients with primary immunodeficiencies: are patient preferences regarding replacement immunotherapy fulfilled in real-life conditions? *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1171-80.



40. Jones GL, Vogt KS, Chambers D, Clowes M, Shrimpton A. What is the burden of immunoglobulin replacement therapy in adult patients with primary immunodeficiencies? A systematic review. *Front Immunol.* 2018;9:130-8.
41. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Hizentra® 200 mg/ml solución para inyección subcutánea (CSL Behring GMBH) [versión online]. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA); 2011 [citado 14 de mayo de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/11687012/FT_11687012.pdf.
42. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Hyqvia® 100 mg/ml solución para perfusión (Baxaltia Innovations GMBH) [versión online]. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA); 2016 [citado 14 de mayo de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113840001/FT_113840001.html.
43. Servicio Aragonés de Salud (SALUD), Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón. Inmunoglobulinas Subcutáneas. En: Servicio Aragonés de Salud (SALUD), Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón. Recomendaciones de posicionamiento terapéutico y protocolos de tratamiento realizados en los Hospitales de Aragón (Mayo 2018). Zaragoza. 2018:7
44. García-Clemente M, Enríquez-Rodríguez AI, Iscar-Urrutia M, Escoabar-Mallada B, Arias-Guillén M, López González FJ, Madrid-Carbajal C, Pérez-Martínez L, González-Budiño T. Severe asthma and bronchiectasis. *J Asthma.* 2019; 20:1-5.
45. Galindo-Pacheco LV, Amaya-Mejía AS, O'Farrill-Romanillos PM, Del Rivero-Hernández LG, Segura-Méndez NH. Quality of life in adults with variable common immunodeficiency and bronchiectasis. *Rev Alerg Mex.* 2013; 60(3):123-128.
46. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol.* 2012;169(2):172-181.
47. Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:630-3.
48. Chapel HM, Spickett GO, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol.* 2000;20:94-100.
49. Hansen S, Gustafson R, Smith CIE, Gardulf A. Express subcutaneous IgG infusions: decreased time of delivery with maintained safety. *Clin Immunol.* 2002;104:237-41.
50. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child.* 1998;79:48-51.
51. Pulvirenti F, Cinetto F, Pecoraro A, Carrabba M, Crescenzi L, Neri R, Bonanni L, Fabio G, Agostini C; Spadaro G, Tabolli S, Farrugia A, Quinti I, Milito C. Health-related quality of life in patients with CVID under different schedules of immunoglobin administration: prospective multicenter study. *J Clin Immunol.* 2019;39(2):159-70.



52. Berger M, Murphy E, Riley , Bergman GE. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *South Med J.* 2010;103(9):856-63.
53. Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J, Peter HH, Belohradsky BH. Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *Eur J Med Res.* 2010;15:238-45.

