Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

An Pediatr (Barc). 2009;**70(2)**:111–119

ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr

ORIGINAL

Gammaglobulina subcutánea en inmunodeficiencia común variable. Primera experiencia en España

M. Maroto Hernando[a], P. Soler Palacín[b,*], A. Martín Nalda[b], M. Oliveras Arenas[a], T. Español Boren[c] y C. Figueras Nadal[b]

[a]*Servei de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España*
[b]*Unitat de Malalties Infeccioses i Immunodeficiències Pediàtriques, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España*
[c]*Unitat d'Immunologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España*

Recibido el 25 de septiembre de 2008; aceptado el 5 de noviembre de 2008

PALABRAS CLAVE
Inmunoglobulinas;
Inyección subcutánea;
Inmunodeficiencia común variable;
Calidad de vida;
Evaluación farmacoeconómica

Resumen

Introducción y objetivo: la autoadministración semanal de gammaglobulina subcutánea (GGSC) domiciliaria es una alternativa en el tratamiento de las inmunodeficiencias primarias con déficit de producción de anticuerpos. El objetivo es comparar y evaluar la eficacia, la seguridad, la calidad de vida y el coste anual de GGSC y gammaglobulina intravenosa (GGIV) en nuestro medio.

Material y métodos: estudio observacional y descriptivo de los pacientes pediátricos con inmunodeficiencia común variable (IDCV) que reciben GGSC en nuestro centro (noviembre 2006-abril 2008), en comparación con el último año de GGIV.

Resultados: se incluyó a 11 pacientes afectos de IDCV. Mediana de edad, 15 años. Mediana de IgG plasmática valle con GGIV, 622 mg/dl. En los pacientes en que se mantuvo o se disminuyó la dosis de GGSC respecto a la de GGIV previa (7/8), la mediana de IgG fue 850 mg/dl ($p < 0{,}0005$). Tasa de infección/paciente/año de 2,22, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a GGIV ($p = 0{,}212$). Se produjeron 58 reacciones adversas (45 locales, 13 sistémicas) en 41/506 infusiones. Las reacciones adversas locales más frecuentes fueron dolor y picor y como sistémicas, la cefalea. Todos los pacientes refirieron una mejora en su calidad de vida. El tratamiento con GGSC supuso un importante ahorro económico.

Conclusiones: la terapia subcutánea es una alternativa coste-efectiva a la GGIV con una eficacia similar y un aumento de calidad de vida en los pacientes con IDCV. Las concentraciones plasmáticas valle de IgG obtenidas son iguales o mayores. Las reacciones adversas locales son frecuentes, pero leves y autolimitadas.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónicoes: psoler@vhebron.net, 34660psp@comb.es (P. Soler Palacín).

1695-4033/$ - see front matter © 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.anpedi.2008.11.014

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

KEYWORDS
Immunoglobulin;
Subcutaneous injection;
Common variable immunodeficiency;
Quality of life;
Pharmacoeconomic evaluation

Subcutaneous gammaglobulin in common variable immunodeficiency. First experience in Spain

Abstract
Introduction and aim: Weekly home-based subcutaneous immunoglobulin (SCIg) therapy is an alternative to intravenous immunoglobulin (IVIg) in the treatment of patients with primary antibody deficiencies. The objective of this study was to investigate the efficacy, safety, related quality of life and cost effectiveness of SCIg in our area.
Materials and methods: Observational and descriptive study including paediatric patients with common variable immunodeficiency (CVID) receiving SCIg in our hospital (November 2006 to April 2008). Obtained data were compared with those from the last year with IVIg.
Results: Eleven patients with CVID were included. Median age was 15 years. The median trough serum IgG level was 622 mg/dl with IVIg. In patients in whom the SCIg dose was maintained or reduced compared to IVIg, the median trough serum IgG level was 850 mg/dl ($p<0.0005$). Annual rate of infection was 2.22 per patient-year, without significant differences to IVIg ($p=0.212$). There were 58 treatment-related adverse events (AE) reported with SCIg (45 local AE and 13 systemic AE). The most frequent treatment-related adverse event was infusion-site reaction. Switching to home-based subcutaneous IgG treatment led to significant improvements in quality of life and substantial cost savings.
Conclusions: We conclude that subcutaneous administration of 16% SCIg is a safe and cost-effective alternative to IVIg for replacement therapy of primary antibody deficiencies. Median trough serum IgG levels were higher with SCIg. Local AE were common but mild and the incidence decreased over time. Quality of life is significantly improved.
© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y objetivos

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades determinadas genéticamente, causadas por la alteración cuantitativa y/o funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria. Afectan aproximadamente a 1/10.000 recién nacidos (RN), y el déficit de inmunoglobulina A (IgA) es el más frecuente (1/700 RN de etnia caucásica). La prevalencia de la inmunodeficiencia común variable (IDCV) es de 1,2 a 5/100.000 habitantes[1]. Clínicamente, se caracteriza por una predisposición aumentada a las infecciones, principalmente del tracto respiratorio, enfermedades autoinmunitarias y procesos neoplásicos. El diagnóstico, según criterios de la European Society for Immunodeficiencies (ESID, www.esid.org), se establece por un descenso de IgG, IgA y/o IgM por debajo de los valores de normalidad para cada edad y por la falta de respuesta a vacunas previamente administradas en pacientes mayores de 2 años, excluidas otras causas de hipogammaglobulinemia. Su tratamiento es la terapia sustitutiva con gammaglobulina (GG) inespecífica humana para obtener una concentración plasmática de IgG similar a los valores fisiológicos.

La gammaglobulina por vía intravenosa (GGIV) ha sido hasta ahora el tratamiento estándar en estos pacientes[2]. Una pauta de 200–600 mg/kg cada 21–28 días permite alcanzar concentraciones plasmáticas valle de IgG $\geqslant$ 600 mg/dl[3]. En ocasiones, el difícil acceso venoso y los efectos secundarios sistémicos potencialmente graves limitan su uso[4].

A partir de 1991, se empieza a utilizar la gammaglobulina subcutánea (GGSC) en Europa y Estados Unidos. La administración de 100 mg/kg/semana o 200 mg/kg/14 días[5–11] permite alcanzar concentraciones de IgG similares a las obtenidas con GGIV. Los valores de IgG obtenidos con GGSC son más estables, ya que la administración semanal de dosis menores evita máximos de concentración y concentraciones plasmáticas mínimas por catabolismo rápido de las dosis administradas[12].

Se ha evaluado la eficacia de la GGSC en varios estudios en adultos[5,7,8,13,14] y niños menores de 13 años[13] sin demostrar diferencias estadísticamente significativas respecto al número y la gravedad de las infecciones durante el tratamiento[7,13].

El perfil de seguridad de la GGSC es diferente, con un menor porcentaje de reacciones adversas (RA) sistémicas graves ($<$3,3%)[5,7,11,13,15,16]. Por el contrario, las RA locales (dolor, eritema, induración, picor, etc.) se manifiestan en la mayoría de los pacientes al inicio del tratamiento; habitualmente son de carácter leve y autolimitadas[5,7,8,13,15–18].

La GGSC ofrece, además, la posibilidad de aplicación por el propio paciente en el domicilio familiar, lo que supone una mejora de la calidad de vida del paciente y su familia. Este aspecto se ha evaluado mediante diversos índices y cuestionarios validados, como el índice de calidad de vida (LQI), el Child Health Questionnaire-Parenteral Form 50

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

(CHQ-PF50) para pediatría y su versión resumida para adultos (SF-36)[3,13,19–21].

Diversos estudios económicos realizados[6,8,15,22,23] demuestran que el tratamiento domiciliario con GGSC conlleva un ahorro anual importante respecto al tratamiento previo con GGIV.

En noviembre de 2006, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios registró una gammaglobulina subcutánea (Vivaglobin®; CSL Behring GmbH, Malburg, Alemania, Alemania) para el tratamiento de IDP, mieloma y leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes[10]. A partir de ese momento, se inició su administración en pacientes pediátricos diagnosticados de IDP en nuestro centro.

Los objetivos primarios del estudio fueron: comparar los valores valle de IgG con GGIV y GGSC, determinar la incidencia y la gravedad de las infecciones y valorar la seguridad de la GGSC. Respecto a lo objetivos secundarios, se valoró el grado de satisfacción y calidad de vida con GGSC en domicilio y se comparó el coste anual por paciente con GGIV y GGSC.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal de carácter retrospectivo. En cada paciente, se evaluó el último año de tratamiento con GGIV y desde el inicio con GGSC hasta abril de 2008, con visitas de seguimiento pasados 1, 3, 6 y 12 meses del cambio a GGSC durante el primer año. Los datos demográficos, analíticos y clínicos se recogieron de manera retrospectiva a través de la historia clínica (HC). Una vez iniciado el tratamiento subcutáneo se realizaron dos entrevistas a paciente y/o familiares.

Pacientes

Se incluyó a los pacientes con GGSC desde noviembre de 2006 hasta abril de 2008 y que durante el último año hubieran recibido GGIV. Los criterios de inclusión fueron: *a)* pacientes menores de 18 años y peso $<$70 kg; *b)* diagnóstico confirmado de IDCV, y *c)* buen nivel sociocultural para entender los procedimientos y el manejo adecuado en caso de aparición de efectos adversos con GGSC. Criterios de exclusión: *a)* pacientes mayores de 18 años; *b)* incapacidad para comprender el procedimiento; *c)* discrasias sanguíneas graves; *d)* alteraciones cutáneas que impidan la administración de GGSC; *e)* embarazo, y *f)* negativa del paciente y/o familiares para entrar en el estudio.

Los familiares y el propio paciente (si era mayor de 16 años) recibieron información oral y escrita sobre el cambio de terapia de GGIV a GGSC, y firmaron el consentimiento informado de administración de GGSC. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro.

Medicación, dosis y técnica de administración de GGIV y GGSC

Todos los pacientes recibieron Vivaglobin® al 16% (160 mg/ml).

La dosis mensual total (DMT) de GGIV (Endobulin®) se calculó a partir de la dosis y la frecuencia de administración de las últimas 3 dosis recibidas de GGIV y se dividió por 4 para establecer la dosis inicial de GGSC semanal. El tratamiento con GGSC semanal se inició una semana después de la última dosis de GGIV.

La GGSC se administró con una bomba de infusión portátil (modelo Infusa T1, de Medis). Dosis superiores a 20 ml se dividieron en dos lugares de punción. El lugar de punción fue la pared abdominal y la velocidad de administración de 10–22 ml/h[10].

Antes de iniciar la terapia en el domicilio, se realizaron 8 sesiones de entrenamiento en el hospital. Se informó sobre el manejo de la bomba y la técnica de perfusión, la importancia de escribir un diario de tratamiento y la técnica de administración de adrenalina intramuscular en caso de aparición de RA grave. Se realizaron visitas de seguimiento pasados 1, 3, 6 y 12 meses de iniciar GGSC.

Determinaciones analíticas

Se realizaron analíticas periódicas cada 3 meses para conocer la evolución plasmática de IgG, IgA e IgM mediante técnicas nefelométricas.

Infecciones

Se registró cualquier infección desde el último año con GGIV hasta abril de 2008. Las infecciones se clasificaron según su localización: *a)* infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS): rinitis, faringitis, laringitis, catarro de vías altas (CVA), conjuntivitis, sinusitis y otitis media aguda (OMA); *b)* infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI): bronquitis y neumonía; *c)* infecciones gastrointestinales, y *d)* otras infecciones. Las infecciones que requirieron ingreso hospitalario se consideraron graves (meningitis, neumonía, sepsis, osteomielitis y abscesos viscerales).

Seguridad

Para evaluar la seguridad biológica de GGSC, 3 meses antes y 3 meses después de iniciar GGSC, se verificó la ausencia de infección viral por hepatitis B (HbsAg mediante EIA), hepatitis C (ARN-VHC mediante PCR a tiempo real, sistema Tacqman-Roche®) y carga viral de VIH (NASBA). Enfermería registró en la HC, y el paciente en su diario, cualquier signo o síntoma relacionado con una RA sistémica o local derivado de la medicación. La RA se consideró grave si requirió la hospitalización del paciente.

Grado de satisfacción y calidad de vida con GGSC

Para valorar el grado de aceptación de la GGSC, se diseñaron dos entrevistas para este procedimiento (no adaptadas a los cuestionarios LQI o CHQ-PF50 validados para pediatría). La primera entrevista se realizó una vez finalizado el periodo de formación de los pacientes en el hospital y la segunda a los 4 meses de iniciar la GGSC.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Evaluación económica anual de GGIV y GGSC

Se comparó el coste anual del último año de tratamiento con GGIV (Endobulin®) y el primer año o siguientes con GGSC (Vivaglobin®). El precio de venta al laboratorio (PVL) más IVA de la medicación y accesorios se obtuvo del laboratorio fabricante de cada especialidad farmacéutica (consulta, abril de 2008).

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS (V15.0) y Excel. Se estudiaron las siguientes variables: *a)* eficacia: IgG plasmática valle, rendimiento de cada GG, número de infecciones; *b)* seguridad: reacciones adversas locales y sistémicas, infecciones virales (VHB, VHC, VIH); *c)* grado de satisfacción según los cuestionarios administrados, y *d)* coste: gasto anual por paciente.

Para determinar la eficacia con la concentración plasmática valle de IgG se obtuvo un término de rendimiento para cada tipo de GG utilizada, dividiendo la concentración plasmática valle de IgG (mg/dl) entre la dosis de GG recibida [mg/(kg/semana)] [unidades del rendimiento: (kg/semana)/dl]. La comparación del rendimiento entre ambos grupos se realizó con una comparación de medias para muestras no apareadas. La influencia de las variables «IgG basal en el momento del diagnóstico» y «vía de administración» en la concentración plasmática de IgG obtenida (mg/dl) se evaluó por regresión lineal múltiple. Se compararon las tasas de infección y las proporciones de RA sistémicas y locales por paciente durante el tratamiento con GGIV y GGSC con la prueba no paramétrica t de Wilcoxon. Los valores de las variables edad, peso e IgG plasmática del paciente, dosis y frecuencia de GG se expresaron con la mediana y la amplitud intercuartílica.

Resultados

Población estudiada

Se incluyó a 11 pacientes (7 niños y 4 niñas) diagnosticados de IDCV según los criterios de la ESID, excluidos otros diagnósticos según la práctica clínica habitual. No se perdió a ningún sujeto durante el estudio. La tabla 1 recoge los datos demográficos y clínicos más importantes. Los 3 pacientes diagnosticados antes de los 2 años presentaban manifestaciones clínicas y antecedentes familiares de IDC, y en todos los casos se corroboró este diagnóstico en edades más avanzadas.

Dosis de GG administrada y concentraciones plasmáticas de IgG

Durante el último año con GGIV, la mediana de dosis administrada fue 124 mg/kg/semana (amplitud intercuartílica, 107–172 mg/kg/semana). La frecuencia de administración presentó una mediana de 26 (21–29) días. Antes de iniciar GGSC, 5 pacientes presentaban una IgG < 600 mg/dl.

Al iniciar GGSC, la DMT de GGSC, respecto a la GGIV, se redujo en 6 pacientes, en 4 se mantuvo y en 1 caso se aumentó, según los valores valle de IgG (objetivo, 600–800 mg/dl) y el volumen a infundir. Durante el tratamiento con GGSC, en 5 pacientes se ajustó la dosis (4 reducciones y 1 aumento). La mediana de la dosis de GGSC administrada fue 102 (98–125) mg/kg/semana. En los pacientes en que se mantuvo o disminuyó la dosis de GGIV a GGSC, la mediana de IgG durante el último año con GGIV y el primer año con GGSC (se excluyó a los pacientes 9, 10 y 11 por llevar menos de 1 año de tratamiento con GGSC hasta abril de 2008) fue 622 (558–706) mg/dl para GGIV frente a 850 (730–1.013) mg/dl con GGSC (fig. 1).

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes

Pacientes	11
Varones/mujeres	7/4
Edad al inicio de GGSC (años)	15,7 (12,8–16,7)
Peso al inicio de GGSC (kg)	57 (46,3–59,9)
Edad al diagnóstico de IDCV (años)	6,8 (1,9–11,4)
Familiares primer grado con IDP	
Sí	5
Padre/madre	1/1
Hermano/hermana	3/4
No	6
Familiares segundo grado con IDP	
Sí	1
No	10

GGSC: gammaglobulina subcutánea; IDCV: inmunodeficiencia común variable.Los datos expresan mediana (amplitud intercuartílica) o pacientes, n.

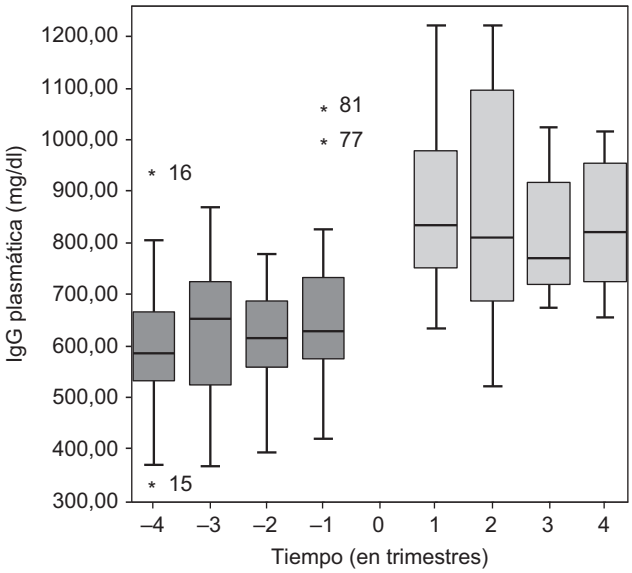

Figura 1 Evolución de la concentración plasmática valle de inmunoglobulina G (IgG) antes y después del inicio del tratamiento con gammaglobulina subcutánea (t = 0). El diagrama de caja de cada trimestre queda representado por la mediana (línea horizontal) y el percentil 25 y 75 (márgenes de la caja).

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

El rendimiento de la concentración valle obtenida con GGSC fue 8,5 kg/semana/dl frente a 5,5 con GGIV ($p < 0{,}0005$; intervalo de confianza [IC] del 95% de la diferencia media, 1,35–4,64). La concentración plasmática de IgG basal y la vía de administración influyeron en la concentración de IgG según la ecuación de la recta de regresión lineal múltiple obtenida ($r^2 = 0{,}498$). La tabla 2 recoge la evolución analítica de los 11 pacientes.

Número, tipo y gravedad de las infecciones

Durante el último año de tratamiento con GGIV (3.934 días observados) se registraron 21 episodios infecciosos (7/11 pacientes), con una tasa de 2,74 infecciones/paciente/año. Con GGSC (3.675 días observados) fueron 17 casos (8/11 pacientes) y la tasa fue 2,22. Las ITRS fueron las más frecuentes en ambos casos (2,62 infecciones/paciente/año con GGIV y 2,18 con GGSC). No se produjo ninguna infección grave con GGIV ni con GGSC (fig. 2).

Se registraron 15 episodios de fiebre con GGIV (8/11 pacientes) y 8 con GGSC (5/11 pacientes). Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se pudo recoger de forma completa los episodios infecciosos que necesitaron tratamiento antibiótico ni los días de duración.

Reacciones adversas

Se administró un total de 153 infusiones de GGIV (3.934 días observados) y 506 infusiones de GGSC (3.675 días observados).

Con GGIV se registraron 13 RA en el 5,23% (8/153) de las infusiones evaluadas, 12 sistémicas (6 casos de fiebre, 2 cefaleas, 2 temblores y 2 escalofríos (fig. 3)) y 1 local. No hubo ninguna RA grave.

En 3 pacientes (4, 6 y 7) se administró premedicación (antihistamínicos, paracetamol) antes de cada infusión de GGIV por haber manifestado, anteriormente al periodo de estudio, alguna reacción sistémica grave. Aun así, los pacientes 4 y 7 presentaron RA sistémicas.

Con GGSC se produjeron un total de 58 RA en el 8,10% (41/506) de las infusiones evaluadas. Las RA locales fueron mucho más frecuentes que las sistémicas (45/58 eventos). Las más relevantes por orden decreciente fueron: RA locales sin especificar, dolor, picor, induración, edema y eritema en la zona de infusión (fig. 3).

De los 8 pacientes que presentaron RA locales, en 4 de ellos desaparecieron a las 4-6 semanas del inicio de GGSC. No se observó ningún caso de lipodistrofia del tejido subcutáneo. Las RA sistémicas fueron cefalea (12/13) y fiebre (1/13). Tampoco se produjo ninguna RA grave con GGSC.

La diferencia en las RA locales fue estadísticamente significativa ($p = 0{,}008$). Por el contrario, la diferencia de RA sistémicas con ambos tratamientos no mostró significación ($p = 0{,}08$).

Las pruebas analíticas para evaluar la seguridad viral de GGSC resultaron negativas en todos los pacientes.

Aceptación de la terapia domiciliaria con GGSC

Se entrevistó a 7 de 11 pacientes al acabar el periodo de formación hospitalario. Todos ellos valoraron favorablemente los aspectos cuestionados. La percepción de los pacientes sobre la información recibida en cada sesión fue satisfactoria, indicando que fue comprensible y adecuada a las necesidades de cada paciente.

En la segunda entrevista, que evaluaba la satisfacción y las mejoras con la GGSC, los pacientes expresaron una mejor calidad de vida (escala 1-5), con una puntuación de 4-5 en 8 pacientes y 11 familiares; 7 pacientes manifestaron mayor comodidad con esta terapia ($\geqslant 8$ puntos) (escala 1-10); 10 de los 11 pacientes percibieron mayores flexibilidad y libertad con GGSC, así como mayor independencia familiar y del personal sanitario.

Siete de los 11 pacientes y familiares refirieron una disminución del número de días perdidos en la escuela y el trabajo (3 pacientes no contestaron y 1 paciente recibía GGIV en domicilio).

Los pacientes y/o familiares expresaron cierta incomodidad con la necesidad de refrigeración de la GGSC y con la pauta semanal en periodos vacacionales.

Evaluación económica

Con GGIV, la frecuencia de administración fue 26 días (mediana), y determinó unas 14 visitas al año. Con GGSC, la frecuencia de administración fue semanal y los pacientes durante el primer año de tratamiento acudieron a 8 sesiones de entrenamiento más 4 visitas de seguimiento en el hospital, que sumaron 12 visitas/año. A partir del segundo año, se realizaron 6 visitas de seguimiento.

El ahorro anual con el cambio de GGIV hospitalaria a GGSC en domicilio, incluidos gastos directos e indirectos, fue aproximadamente del 13% (1.921–2.089 euros) durante el primer año de tratamiento, y del 27% (4.029–4.197 euros) a partir del segundo año, en el que todas las administraciones de GGSC se realizan en el domicilio (tabla 3).

Discusión

En nuestro estudio el tratamiento con GGSC supuso un incremento en la IgG valle del 37% (649 a 889 mg/dl). El coeficiente de determinación (r^2) 0,498 significó que un 49,8% de la variación de la IgG plasmática era explicado por la concentración basal plasmática de IgG y la vía de administración utilizada. Es importante destacar que, además, 6 pacientes recibieron una dosis mensual total de GGSC inicial inferior que la GGIV y que en 4 se redujo la dosis de GGSC durante el primer año de tratamiento.

El incremento de IgG obtenido en nuestro estudio fue mayor o similar al publicado hasta el momento, que oscila en el 5–49% en adultos y el 18% en niños[5–8].

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa general de infección anual con GGIV (2,74) y GGSC (2,22) ($p = 0{,}212$) ni en la tasa de ITRS por paciente, aunque sí fueron menores con GGSC. No se produjo ninguna infección grave durante la infusión de GGSC, por lo que resultó un buen indicador de la eficacia de la dosis de GGSC administrada. Estos datos son inferiores a los publicados[5,7,13] con una tasa de infección anual de 0,04 episodios graves por paciente, una tasa anual general de infección de 4,43, y una tasa de ITRS de 3,6.

Tabla 2 Evolución analítica de los once pacientes

Paciente/ sexo	Edad del diagnóstico (años)	Valor de Ig al diagnóstico (mg/dl)				Peso (kg)[a]	Dosis GGIV[b]	Años con GGIV	Valor de IgG al inicio GGSC[c] (mg/dl)	Edad al inicio GGSC (años)	Dosis GGSC (g/semana) y mes cambio de dosis[d]				Valor de IgG (mg/dl) y dosis (mg/kg/semana)	Valor de IgG durante GGSC[e] (mg/dl)	Años con GGSC
		IgG	IgA	IgM		(g/mes)	(mg/kg/semana)				Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 12			
1/M	12	440	52	105	59,4	23,9	100,5	1,2	802	16	6→5 (mes 3)→4,5 (mes 12)	1.222 (106,6)	1.208 (89,3)	964[f] (378,8)	1.009 (75,8)	1.101	1,4
2/V	12	387	96	55	56,5	25,6	113,3	3,7	574	16	6,0	835 (104,9)	814 (101)	698[f] (101)	706 (101)	763	1,4
3/M	5	530	28	39	53,5	14,7	68,5	6,8	756	12	5,4→5 (mes 3)	1.089 (100,6)	1.089 (87,7)	1.023[f] (84,7)	1.016 (85,5)	1.054	1,4
4/M	9	326	28	95	34	14	102,7	1,2	664	11	3,5→2,5 (mes 13)	979 (98)	1.223 (98,6)	917[f] (352,1)	822 (70,4)	1.009	1,4
5/H	0	210	NC	NC	56	42,6	190,1	16,3	511	16	5,6	685 (98,3)	657 (98,3)	718 (98,3)	–	687	1,1
6/M	14	141	<10	27	60	27,3	113,2	3,4	885	17	5,6→4,2 (mes 7)	1.108 (93,3)	975 (93,3)	742 (70,7)	899 (70,7)	931	1,1
7/V	0	158	NC	NC	42,7	21,8	127,5	12,7	548	13	5,4	697 (126,2)	733 (126,2)	755 (126,2)	–	710	1
8/V	0	251	NC	NC	26,5	19,7	185,8	8,3	583	8	4,2	865 (155,6)	720 (155,6)	811 (155,6)	–	784	1
9/V	6	436	16	40	61,6	33,6	136,2	9,9	712	16	6,2	751 (101,5)	804 (102,7)	674 (103,3)	–	743	0,9
10/V	3	367	NC	NC	62,3	27,9	120	11	682	15	6,4	761 (101,6)	847 (94)	783 (94,4)	–	797	0,8
11/V	10	40	<10	27	49,7	37,4	188,1	3,1	525	13	6,2→8 (mes 7)	633 (125)	541 (125,3)	521 (161,6)	–	565	0,6

GGIV: gammaglobulina intravenosa; GGSC: gammaglobulina subcutánea; M: mujer; NC: no consta; V: varón.

[a]Peso (kg): media de las tres últimas administraciones de GGIV.

[b]Dosis mensual GGIV (g): media de las tres últimas administraciones de GGIV.

[c]Concentración plasmática de IgG (mg/dl): media de IgG en el último año.

[d]Modificaciones en la dosis de GGSC hasta abril de 2008.

[e]Concentración plasmática de IgG (mg/dl): media durante el tratamiento con GGSC.

[f]Pacientes que recibieron una dosis puntual de GGIV en verano (motivos vacacionales).

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

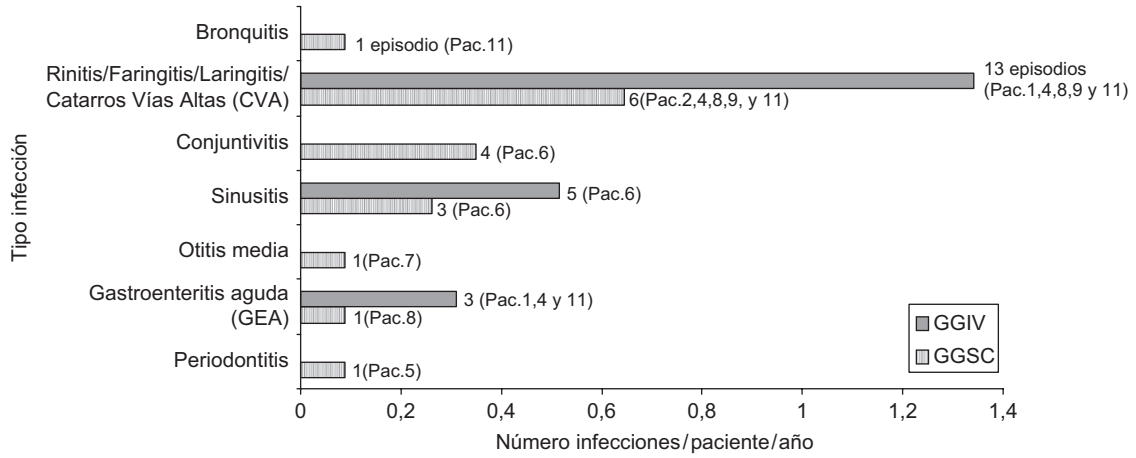

Figura 2 Tasa de infecciones según la vía de administración de gammaglobulina. GGIV: gammaglobulina intravenosa; GGSC: gammaglobulina subcutánea.

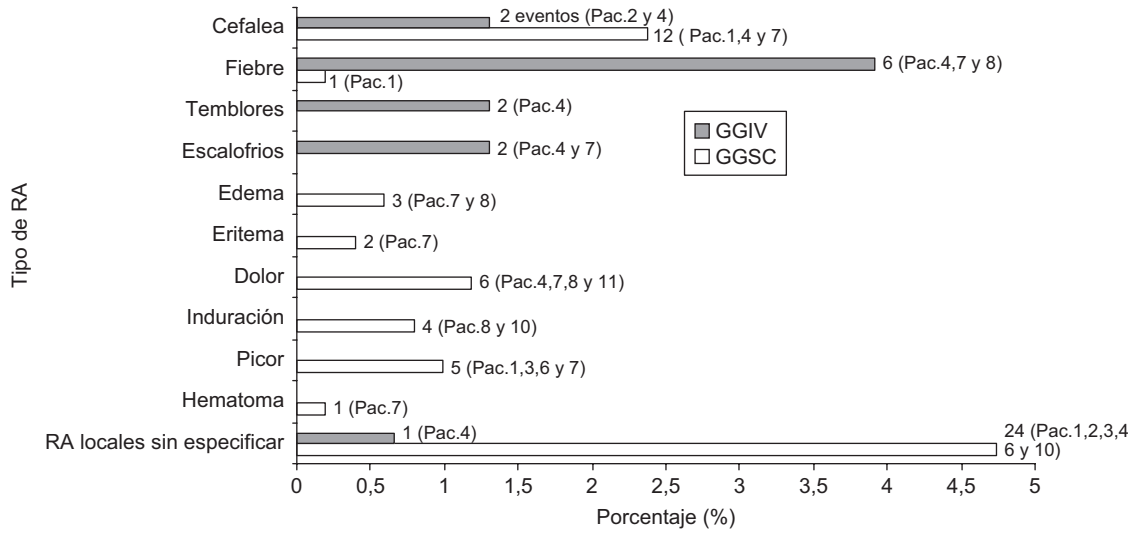

Figura 3 Reacciones adversas (RA) con gammaglobulina intravenosa (GGIV) (153 infusiones) y gammaglobulina subcutánea (GGSC) (506 infusiones).

Las diferencias de RA sistémicas por paciente con GGIV y GGSC no tuvieron significación estadística ($p = 0{,}08$). No hubo ninguna RA sistémica grave con GGIV, aunque es importante destacar que 3 pacientes recibían premedicación intravenosa antes de cada infusión de GGIV. Con la GGSC tampoco se produjo ninguna RA sistémica grave, resultados que coinciden con los publicados hasta el momento[5,7,11,13,15,16].

El aumento de RA locales con GGSC fue estadísticamente significativo ($p = 0{,}008$). El dolor, la induración y el picor constituyeron el 33% y fueron, en la mayoría de los casos, autolimitados, lo que reflejó una buena tolerancia del fármaco.

En el 8,1% de las infusiones con GGSC se manifestó algún tipo de RA. El resultado es similar a los publicados hasta el momento (2,1–10,4%)[7,17].

La aceptación del cambio de tratamiento a GGSC domiciliaria fue unánime. La mayoría de los pacientes y familiares manifestaron una mejora de calidad de vida, comodidad, flexibilidad e independencia respecto al tratamiento intravenoso. Usar cuestionarios sin validar no permitió la comparación directa con los resultados publicados, que coinciden en un aumento de la satisfacción del paciente y de los índices de calidad de vida[3,14,16,19,21].

El cambio de GGIV en el hospital a GGSC domiciliaria supuso un ahorro aproximado de 2.000 euros/paciente/año el primer año y de 4.000 euros los siguientes años de tratamiento con GGSC, incluidos los costes relacionados con absentismo laboral o escolar y transporte de los pacientes. La reducción del coste anual por paciente con GGSC domiciliaria fue del 13 al 27%. Nuestros resultados son bastante similares a los publicados hasta el momento, que reflejan un ahorro anual de 10.100 dólares por paciente[8] o bien de 2.000–5.000 euros[15], la reducción de costes a la mitad con GGSC[22] o bien un ahorro anual de 17–77 millones de euros si el 60% de los pacientes con IDP recibieran tratamiento subcutáneo[23].

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 3 Comparación del coste anual con gammaglobulina intravenosa y gammaglobulina subcutánea en población pediátrica

Presentación	Endobulin®	Vivaglobin®
Lugar de administración	Hospital	Domicilio (con bomba infusión)
N.º administración GG en hospital/año	14 (13–17)	1.er año: 8 (periodo de entrenamiento)
N.º administración GG en casa/año	–	1.er año: 44 (10 meses). A partir del 2.º año: 52 (12 meses)
Coste de medicación		
Precio vial (PVL+IVA), euros	16,41 (0,5 g); 154,7 (5 g); 309,4 (10 g)	53,25 (1,6 g)
Precio medio de 1 g de GG, euros	30,94	33,28
Dosis GG (g/kg)/administración	0,459 (0,371–0512) g/kg/cada 26 días	0,102 (0,098–0,125) g/kg/cada 7 días
Frecuencia de administración GG	26 (21–29) días	7 días
Peso paciente	57 (46–60) kg	57 (46–60) kg
Coste GG/administración, euros	812 (457–1.323)	194 (150–250)
Total: coste anual medicación, euros	11.403 (7.941–16.649)	10.061 (7.801–12.979)
Otros costes anuales sanitarios directos, euros		
Coste del hospital de día	2.734 (2.538–3.319)	1.er año: 1.562 (periodo de entrenamiento). A partir del 2.º año: 0
Bomba de infusión	–	100
Kit de infusión	–	670
Total: coste anual otros costes sanitarios	2.734 (2.538–3.319)	1.er año: 2.332. A partir del 2.º año: 770
Costes anuales no sanitarios directos, euros		
Coste del traslado al hospital (taxi o ambulancia)[a]	826 (767–1.003)	1.er año (8 sesiones entrenamiento+4 visitas seguimiento): 708. A partir 2.º año (6 visitas seguimiento): 354
Coste del paciente y familiar en el periodo de entrenamiento[b]	–	1.er año: 192. A partir 2.º año: 0
Tiempo y coste del paciente y familiar durante la administración del fármaco	3–5 h/26 días[a]. Con infusión 3 h: 252 (234–306) euros. Con infusión 5 h: 420 (390–510) euros	1–2 h/7 días. 0 euros[c]
Total: coste anual costes no sanitarios, euros	Con infusión 3 h: 1.078 (1.001–1.309). Con infusión 5 h: 1.246 (1.277–1.513)	1.er año: 959. A partir del 2.º año: 354
Total anual, euros	Con infusión 3 h: 15.214 (11.480–21.278). Con infusión 5 h: 15.382 (11.756–21.482)	1.er año: 13.294 (11.033–16.211). A partir del 2.º año: 11.185 (8.925–14.103)

[a]Se consideraron 4 h para desplazamiento y visita de seguimiento clínico (6 euros/h) y 35 euros del transporte por visita.
[b]El paciente acudió a 8 sesiones de entrenamiento en el hospital (4 h/sesión), donde se autoadministró la GGSC. Este tiempo incluye el tiempo de administración de GGSC (1–2 h). Se consideraron nulas las pérdidas económicas derivadas de la falta de asistencia del niño a la escuela.
[c]Se asumió que la infusión de GGSC en el domicilio se realizaba durante el tiempo libre del paciente y el familiar.

Como conclusión, queremos señalar:

- La dosis de GGSC necesaria para obtener IgG plasmática valle de 600–800 mg/dl fue igual o menor que la dosis de GGIV.
- No se manifestó ninguna infección grave durante el tratamiento con GGSC.
- Las RA sistémicas manifestadas con GGSC son poco frecuentes. Sin embargo, las RA locales son más frecuentes, pero de carácter leve y autolimitado. Este aspecto podría determinar el uso de la vía subcutánea en los pacientes en que la dependencia hospitalaria trastorna su escolarización u otros aspectos familiares.
- Los pacientes expresan mayores comodidad, calidad de vida y flexibilidad horaria con GGSC.
- El cambio de GGIV a GGSC es coste-efectivo para el sistema sanitario.

Debido al bajo número de pacientes incluidos en el estudio, es difícil establecer conclusiones con respecto a la población, por lo que es necesario aumentar el tamaño muestral para obtener una validez externa mayor. Para ello,

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

sería útil crear un registro estatal centralizado donde recoger los datos de los pacientes en tratamiento con GGSC.

Agradecimientos

A la enfermera Ana Álvarez Roig por llevar a cabo todo el trabajo de educación sanitaria del proyecto y especialmente a todos los pacientes y sus familias.

Aclaración

Este estudio fue presentado en el 53 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Valencia, 21–24 de octubre de 2008.

Bibliografía

1. Gardulf A. Subcutaneous administration of immunoglobulins – What are the advantages? Clin Immunother. 1996;6:108–16.
2. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. N Engl J Med. 1991;325:110–7.
3. 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 immunedeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. J Clin Immunol. 2006;26:65–72.
4. CSL Behring GmbH. Monografía de producto: Vivaglobin®. Mayo 2006.
5. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Carvalho BC, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies – A prospective, multi-national study. J Clin Immunol. 2006;26:177–85.
6. Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:630–3.
7. Chapel HM, Spickett GP, 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.
8. Gardulf A, Hammarström L, Gustafson R, Nyström T, Smith CIE, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. Lancet. 1995;345:365–9.
9. 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.
10. Ficha técnica de Vivaglobin® [citado Mar 2008]. Disponible en: www.agemed.es.
11. 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.
12. Helbert M, Farragher A. Subcutaneous immunoglobulin for patients with antibody deficiency. Br J Hosp Med. 2007;68: 206–10.
13. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol. 2006;26:265–73.
14. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jäger B, Schmidt RE. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. J Clin Immunol. 2006;26:400–5.
15. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. Clin Immunol. 2004;112:1–7.
16. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. Arch Dis Child. 1998; 79:48–51.
17. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. Pediatrics. 1996;98: 1127–31.
18. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. BioDrugs. 2007;21:105–16.
19. 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.
20. Gardulf A, Nicolay U. Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006;6:434–42.
21. 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;114:936–42.
22. Gardulf A, Möller G, Jonsson E. A comparison of the patient-borne costs of theraphy with gamma-globulin given at the hospital or at home. Int J Technol Assess Health Care. 1995;11: 345–53.
23. Hogy B, Keinecke H, 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;6:24–9.