TROVARE
Repositorio Institucional
Instituto Universitario y Hospital Italiano de Buenos Aires

Angarola, Ernestina

Hipogammaglobulinemia secundaria en adultos: cohorte retrospectiva

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2022

Cita sugerida: *Angarola E. Hipogammaglobulinemia secundaria en adultos: cohorte retrospectiva. [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2022 [citado AAAA MM DD]. 57 p. Disponible en: https:// trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20220802125528/tesis-angarola-ernestina.pdf*

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/

HOSPITAL ITALIANO de Buenos Aires

Esta obra está bajo licencia 2.5 de Creative Commons Argentina
Acceda a la licencia completa:
http://creativecommong.org/licenses/legal.htm

Maestría en Investigación Clínica
Instituto Universitario del Hospital Italiano

Hipogammaglobulinemia secundaria en adultos. Cohorte retrospectiva

Año de ingreso: 2019

Autora: Ernestina Angarola - Hospital Italiano de Buenos Aires
Directora: Diana Inés Liberatore - Hospital Italiano de Buenos Aires
Tutora: Verónica Andrea Peuchot - Hospital Italiano de Buenos Aires

Junio 2022

Índice

Resumen	**2**
Introducción	**3**
Materiales y métodos	**6**
Resultados	**8**
Discusión	**13**
Figuras	**21**
Tablas	**24**
Bibliografía	**28**
Anexos	**33**

Resumen

Introducción: la hipogammaglobulinemia genera propensión a eventos infecciosos, principalmente sinopulmonares por bacterias extracelulares capsuladas. El uso de inmunoglobulina sustitutiva en inmunodeficiencias primarias ha cambiado drásticamente la evolución de estos pacientes, mientras que la información en hipogammaglobulinemia secundaria es insuficiente y discordante. No hay estudios en la región que analicen globalmente la hipogammaglobulinemia secundaria en adultos. El objetivo de este trabajo es conocer las características clínicas, factores asociados a la evolución y tratamiento de los pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria en nuestro centro.

Materiales y métodos: cohorte retrospectiva dinámica entre enero de 2001 a julio de 2021 de adultos con proteinograma con fracción gammaglobulina <0.6 y un dosaje de inmunoglobulinas coincidente en ausencia de diagnóstico de inmunodeficiencia primaria y con patología o tratamiento que expliquen el descenso de inmunoglobulinas.

Resultados: se incluyeron 1012 pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria con una media de seguimiento de 5,8 años (DE 4,1). El 95% tenía patología hematológica asociada y el 58% había recibido drogas inmunosupresoras. El 65% tenía más de un factor etiológico que explicara la hipogammaglobulinemia. El 69% de la cohorte presentó algún tipo de infección, el 48% tuvo infecciones respiratorias y el 17% presentó infecciones graves. La mayor frecuencia de infecciones graves se observó en pacientes con trasplante de órgano sólido, seguidos por aquellos con linfoma, uso de rituximab y trasplante de precursores hematopoyéticos. Se registró un 29% de muertes, llegando hasta el 41% en el subgrupo con mieloma múltiple con asociación a la edad al diagnóstico, número de infecciones y recaída. Se demostró asociación significativa entre la presencia de infecciones respiratorias y severas con el diagnóstico de mieloma múltiple, linfoma y uso de rituximab. La cantidad de factores etiológicos asociados demostraron asociación con infecciones respiratorias en el grupo con mieloma múltiple y uso de rituximab y la neutropenia mantuvo la asociación para la presencia de infecciones graves en los tres subgrupos. En los pacientes con MGUS, se evidenció menor presencia de infecciones y muerte respecto de las otras etiologías. En la cohorte global, sólo el 18,7% utilizó gammaglobulina humana, indicada en el 72% de los casos por infecciones, especialmente entre los pacientes que utilizaron rituximab, con LLC o trasplante de precursores hematopoyéticos. El 4,6% de los pacientes utilizaron gammaglobulina en forma sostenida con intervalos variables. Entre ellos se evidenció una disminución significativa de la media de infecciones totales y respiratorias al utilizar gammaglobulina ($p<0.001$), que se mantuvo en los subgrupos de pacientes con linfoma y MM, pero sin diferencia estadísticamente significativa en cuanto a infecciones graves.

Conclusión: la hipogammaglobulinemia secundaria se asoció en nuestro análisis a más de un factor etiológico y con una alta frecuencia de infecciones. La indicación del tratamiento sustitutivo con gammaglobulina fue irregular. Se plantea la necesidad de considerar el dosaje de inmunoglobulinas previo a tratamientos que puedan conducir a hipogammaglobulinemia secundaria, su monitoreo y ,eventualmente, la indicación de tratamiento de reemplazo con gammaglobulina y/o profilaxis antibiótica.

Palabras clave: deficiencia de anticuerpos - oncohematología- neumonía - trasplante- inmunosupresión

Introducción

Las inmunoglobulinas son glicoproteínas que pueden encontrarse como receptores de membrana de linfocitos B o liberadas como moléculas solubles. Existen 5 isotipos: IgG (4 subclases de 1 a 4), IgA (1 y 2), IgM, IgD e IgE. Las tres primeras ejercen efecto frente a agentes infecciosos mediante neutralización de antígenos, opsonización de bacterias extracelulares o efecto bactericida por activación de la vía clásica del complemento o citotoxicidad directa mediada por anticuerpos[1].

La hipogammaglobulinemia se define como un descenso en las concentraciones séricas mayor o igual a 2 desvíos estándar de al menos 1 de los 3 isotipos principales (G, M o A)[2]. Otros autores la definen en adultos con niveles séricos de IgG menores a 0.6 g/dL[3]. Se clasifica en primaria o secundaria, siendo esta última la más frecuente en adultos. Las inmunodeficiencias primarias o errores innatos de la inmunidad responden a defectos genéticos y su clasificación se realiza según la propuesta por la International Union of Immunological Societies (IUIS)[4]. Dentro de las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, se destaca la inmunodeficiencia común variable como entidad más frecuente en adultos, con una prevalencia estimada de 1 en 10000 a 50000 habitantes [5]. Las deficiencias secundarias de anticuerpos son hasta 30 veces más frecuentes que las primarias[6] . Entre las principales causas secundarias se encuentran neoplasias y drogas. Las neoplasias que más se asocian a esta entidad son la leucemia linfocítica crónica (LLC), mieloma múltiple (MM) y el linfoma no Hodgkin. Aunque se ha considerado que el timoma, presentado como síndrome de Good, constituye una causa secundaria de hipogammaglobulinemia, según la última clasificación de la IUIS se incluye dentro de los errores innatos de la inmunidad [4]. Las neoplasias oncohematológicas pueden generar hipogammaglobulinemia per se por diferentes mecanismos: disfunción o reemplazo de linfocitos B no clonales por células neoplásicas, supresión de plasmocitos por interacción con células B-LLC a través de CD95L/CD95, aumento del antígeno de maduración B soluble que secuestra el factor activador B (BAFF) y evita la señalización y producción de inmunoglobulinas, o alterando la regulación normal por linfocitos T con descenso de linfocitos helper y aumento de supresores [7-10]. A esto se suma el efecto de los tratamientos utilizados. Las drogas que usualmente generan hipogammaglobulinemia son los anticuerpos monoclonales anti CD20 que tienen como diana a los linfocitos B (fundamentalmente rituximab), corticoides, otros inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, micofenolato, ciclofosfamida, tacrolimus), inhibidores de tirosinkinasa (imatinib, dasatinib, ibrutinib) y anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina)[10]. Es importante reconocer diversas patologías asociadas a la pérdida de proteínas (síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, grandes quemados), que también presentan hipogammaglobulinemia[11]. Otro subgrupo lo constituyen los pacientes trasplantados, quienes además del efecto de las drogas inmunosupresoras que reciben antes, durante y después del trasplante, en el caso de los trasplantes de órgano sólido, también se ha descrito que el uso de dispositivos de asistencia ventricular o membrana de oxigenación extracorpórea también se asocia con la deficiencia secundaria de anticuerpos[12,13].

La hipogammaglobulinemia genera susceptibilidad a eventos infecciosos, principalmente sinopulmonares por bacterias extracelulares capsuladas (Streptococcus pneumoniae y

Haemophilus Influenzae). El retraso diagnóstico tanto en inmunodeficiencias primarias como secundarias puede extenderse por años. Este retraso evitable puede resultar en hospitalizaciones reiteradas y complicaciones irreversibles como bronquiectasias[14].
El tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina en inmunodeficiencias primarias ha cambiado drásticamente la evolución de estos pacientes, reduciendo significativamente la incidencia de eventos infecciosos y aumentando su sobrevida hasta alcanzar la edad adulta [11].
Respecto de las hipogammaglobulinemias secundarias hay información insuficiente y discordante acerca de su incidencia e implicancia clínica. Resulta complejo diferenciar el efecto directo de la deficiencia secundaria de anticuerpos en la evolución y sobrevida de estos pacientes de aquél dado por la condición clínica subyacente. Si bien la reposición de inmunoglobulina en hipogammaglobulinemia secundaria se ha difundido, el manejo suele extrapolarse de la experiencia en inmunodeficiencias primarias, siendo la exposición de estos pacientes a la misma muy variable.
Algunos estudios han explorado la evolución de pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria a patologías en particular y la utilidad del tratamiento sustitutivo con reportes disímiles. Se han emitido recomendaciones referidas a la indicación de gammaglobulina en LLC en pacientes con IgG disminuida e historia de infecciones con grado de evidencia IIb A basadas en estudios realizados hace más de dos décadas[15-17]. Recientemente, otras entidades sugieren el uso de gammaglobulina en inmunodeficiencias secundarias sólo en pacientes que hayan tenido infecciones graves o recurrentes, con tratamientos antibióticos profilácticos inefectivos y falla de respuesta de anticuerpos o niveles de IgG <4 g/L[18].
De todos modos, en pacientes con LLC, si bien se ha demostrado una disminución en eventos infecciosos leves o moderados, no se ha demostrado disminución de infecciones severas o muerte[19], mientras que un ensayo clínico en pacientes con MM se demostró la utilidad de la infusión mensual de inmunoglobulina en la reducción de infecciones severas, independientemente de los niveles séricos de inmunoglobulinas[20]. En un metaanálisis que consideró pacientes con LLC y MM se demostró una reducción significativa de infecciones totales y graves pero sin demostrar beneficios en sobrevida[21].
Respecto de la hipogammaglobulinemia asociada a rituximab, se ha descrito un riesgo incrementado de infecciones en pacientes que lo utilizaron por neoplasias hematológicas, no así en enfermedades autoinmunes[22].
En cuanto a los pacientes trasplantados de órgano sólido, un metaanálisis demostró que al año post trasplante, los pacientes con hipogammaglobulinemia presentaron mayor frecuencia de infecciones respiratorias, infecciones fúngicas invasivas y enfermedad por CMV, así como aumento de mortalidad por cualquier causa[23]. Por otro lado, en pacientes con mieloma múltiple que realizaron trasplante autólogo de médula ósea, no se hallaron diferencias significativas en la frecuencia de infecciones al usar gammaglobulina; y en una revisión en pacientes con neoplasias linfoproliferativas o trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH), se demostró reducción de infecciones con el uso de inmunoglobulina en neoplasias pero no en TCPH[24,25].
No hay estudios que analicen los efectos a largo plazo de la hipogammaglobulinemia en pacientes que utilizan anticomiciales de forma crónica o en aquellos que padecen enfermedades con pérdida de proteínas.
No existen cohortes publicadas en la región que analicen globalmente la hipogammaglobulinemia secundaria en adultos, por lo que resulta necesario determinar en primera instancia cuáles son las condiciones más comunes asociadas a dicha entidad,

severidad de la misma y cuál es la evolución de los pacientes con esta alteración en nuestro medio.

El número de pacientes que utilizan drogas inmunosupresoras está en aumento, y a su vez las tasas de sobrevida de aquellos con neoplasias, enfermedades autoinmunes o trasplantes han mejorado por tratamientos más efectivos; mientras que la bibliografía referida al tratamiento sustitutivo con gammaglobulina en estos pacientes aún es controvertida.

Por esto el objetivo de nuestro trabajo es, en primer lugar, describir las etiologías más frecuentes, características clínicas y epidemiológicas de los adultos con hipogammaglobulinemia secundaria. Como objetivo secundario se plantea caracterizar complicaciones infecciosas y explorar factores asociados a su desarrollo por subgrupos de etiologías más frecuentes, y por último, describir la utilización de tratamiento con gammaglobulina y su asociación con infecciones.

Materiales y métodos

El **diseño** consistió en una cohorte cautiva retrospectiva dinámica entre enero de 2001 a julio 2021 , con fecha de ingreso administrativa a la correspondiente al primer proteinograma con fracción de gammaglobulinas < 0.6 g/dL y fecha de egreso correspondiente a la fecha de muerte o fecha de último contacto en la historia clínica. Como **criterio de inclusión** se consideró: mayores de 18 años atendidos y seguidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires sede central y San Justo con hipogammaglobulinemia en ausencia de diagnóstico de inmunodeficiencia primaria y con patología o tratamiento que expliquen el descenso de inmunoglobulinas. Como **criterios de exclusión** se contemplaron: pacientes con dosaje de hipogammaglobulinemia intermitente con normalización posterior sin tratamiento sustitutivo y aquellos con seguimiento menor a los 12 meses posteriores al diagnóstico, por falta de contacto del paciente con el sistema de salud.

Definición de caso: se consideró caso a la presencia de proteinograma en laboratorio realizado en el hospital con fracción de gammaglobulinas < 0.6 g/dL y niveles de IgG coincidentes menores al límite inferior de la normalidad (800 mg/dL). Se consideraron sólo aquellos pacientes con al menos 3 dosajes seguidos con hipogammaglobulinemia.

El **ámbito** corresponde al Hospital Italiano de Buenos Aires, centro de derivación de alta complejidad, tanto del hospital central , como de su sede en San Justo (provincia de Buenos Aires). Cuenta con un Servicio de Clínica Médica perteneciente al Departamento de Medicina Interna con diversas secciones, de las cuales se destacan para este proyecto Hematología, Oncología, Reumatología e Infectología, y también es centro nacional de trasplante. Además, cuenta con un Departamento de Investigación que tiene un Área de Gestión de datos que recolecta la información sobre los pacientes atendidos que es almacenada bajo un vocabulario controlado en la historia clínica electrónica. Por otra parte, el hospital cuenta con su propio laboratorio de alta complejidad, cuyos resultados son cargados y almacenados a la historia clínica electrónica, permitiendo su fácil relevamiento posterior.

Para la captura de casos, se solicitó al área de gestión de datos (previamente mencionada) un listado de todos los pacientes con dosaje de gammaglobulinas < 0.6 g/dL en laboratorio que tuvieran 18 años o más al momento del dosaje. La validación de verdaderos casos, se realizó a partir de la revisión de historias clínicas y verificación por especialista.

Análisis estadístico: para el objetivo primario, se utilizó estadística descriptiva, para las variables numéricas continuas se utilizaron medias o medianas como medidas de resumen y desvíos estándar o intervalos intercuartil, respectivamente como medidas de dispersión, según distribución observada. Las variables categóricas o numéricas discretas, se resumieron como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). En cuanto a los objetivos secundarios, se realizó análisis bivariado mediante chi cuadrado para variables categóricas para identificar factores etiológicos asociados a infecciones o muerte. Aquellos con asociación estadísticamente significativa, se incorporaron en el análisis de regresión logística multivariada para variables de respuesta dicotómicas. Se realizaron likelihood ratio tests para elegir los modelos con mayor parsimonia. Por último, se utilizó t-test para variables cuantitativas para identificar diferencias en la frecuencia de episodios infecciosos en relación al uso de gammaglobulina. Se consideraron estadísticamente significativos los p

valores menores a 0.05. Para los cálculos se utilizó el software Stata 15 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) del Hospital Italiano de Buenos Aires (proyecto número 5384).

Se utilizó la guía STROBE para cohortes para la redacción del manuscrito científico.

Se confeccionó un Manual de operaciones y procedimientos inherente al protocolo (ver Anexo 4).

Resultados

Descripción de factores etiológicos, características clínicas y epidemiológicas de los adultos con hipogammaglobulinemia secundaria

De un total de 5845 pacientes elegibles por proteinogramas con fracción gammaglobulina menor a 0.6 g/dL, se incluyeron 1012 pacientes con diagnóstico de hipogammaglobulinemia secundaria. Los pacientes excluidos se describen en el diagrama de flujo presentado en la Figura 1.

De la población incluida, la mediana de edad al diagnóstico de los pacientes fue de 68,6 años (DS 12.5) y el 56% (567) correspondió al sexo femenino. El tiempo global de seguimiento fue de 5,8 años (DS 4,1), y la patología más frecuente fue la hematológica en el 95,3%(964) de los pacientes. La mortalidad global en esta cohorte fue del 29,3% (296). El resto de las características se muestran en la Tabla 1.

En cuanto los potenciales factores etiológicos asociados, al no ser excluyentes, hemos detectado la siguiente frecuencia de combinación (patología hematológica, drogas inmunosupresoras, neoplasias de órgano sólido o trasplante): el 41,5% (420) tuvo dos factores, el 37% (374) tuvo un único factor, el 19,5% (197) presentó 3 factores combinados y el 1,6% (16) tuvo hasta 4 factores asociados. En la Tabla 2 se describe el número de pacientes con las distintas combinaciones de potenciales factores etiológicos asociados.

El 95,3%(964) de los pacientes presentaron patología hematológica. Entre las más frecuentes se describen MGUS en el 37,2%(359), MM en el 34,1%(329), linfoma en el 16,5%(160) y LLC en el 7,3%(70). El detalle de otros 119 pacientes se describe en la Tabla 5 del Anexo 1.

Al mismo tiempo, entre los pacientes que utilizaron drogas inmunosupresoras, las más frecuentemente utilizadas fueron corticoides en el 52,3%(529), ciclofosfamida en el 32,9%(333), bortezomib en 18,8%(191), rituximab en el 18,7%(189) y lenalidomida en 12,5%(127). Otros grupos utilizados a destacar fueron los fármacos inhibidores de calcineurina en un 5,7%(58), inhibidores de síntesis de nucleótidos en 4,9%(50) e inhibidores de tirosinkinasa en el 1,5%(15). El resto de las drogas utilizadas se detallan en la Tabla 6 del Anexo 1.

La frecuencia de pacientes que presentaban la exposición a algún potencial factor etiológico asociado y de manera concomitante recibieron un trasplante fue del 14,2%(144), correspondiendo el 19,3% (28) a trasplante de órgano sólido y el 80,7%(117) a precursores hematopoyéticos (TCPH). Entre los pacientes con trasplante de órgano sólido, el 50%(14) fueron trasplantes renales, el 32,1%(9) trasplantes hepáticos, el 10,7% (3) pulmonares y el 7,1%(2) cardíacos. Entre los pacientes que recibieron TCPH, se registraron 123 procedimientos: 78,9% (97) fueron autólogos y 21,1% (26) alogénicos.

Se registraron enfermedades perdedoras de proteínas en 22(22%) pacientes, principalmente secundario a síndrome nefrótico en 18(1,8%) pacientes y a enteropatías perdedoras de proteínas en 4 (0,4%).
El 3%(30) de los pacientes utilizaron anticomiciales. A continuación se enumeran por frecuencia de uso las diferentes drogas: 8 pacientes(26,7%) ácido valproico, 7(23,3%) pacientes levetiracetam, 7(23,3%) lamotrigina, 6(20%) pacientes fenitoína, 1 (3,3%) paciente carbamazepina y 1 (3,3%) fenobarbital.

Las neoplasias de órganos sólidos más frecuentes en esta cohorte fueron cáncer de mama en el 3,8% (38), cáncer de próstata en el 2,8%(28) y cáncer colorrectal y urotelial en el 1,7% (17). El resto de las neoplasias se detallan en la Tabla 7 del Anexo 1.

Entre las patologías autoinmunes registradas, el 1,5%(15) de los pacientes tenían polimialgia reumática/arteritis de células gigantes, el 0,9% (9) artritis reumatoidea y el 0,6% (6) vasculitis o lupus eritematoso sistémico cada uno. El resto se detalla en la Tabla 8 del Anexo 1.

Dosajes de inmunoglobulinas

A continuación, en la Tabla 3, se describen los dosajes de inmunoglobulinas registrados en la cohorte.

Se observó un descenso únicamente de IgG en el 32,6%(330) de los pacientes, descenso en 2 isotipos en el 42,2% (427) y en los 3 isotipos en el 25,2%(255).

Se detectó una fracción de gammaglobulina al momento de infección grave de 0,33 g/dL (IIQ 0,18- 0,42) y concomitantemente un dosaje de IgG al momento de infección grave de 541 mg/dL (IIQ 445 -750).

Caracterización de las complicaciones infecciosas y exploración por subgrupos de factores etiológicos asociados a su desarrollo.

El 69,4% (703) de los pacientes presentaron algún tipo de infección, con una media de 2,4 (DE 2,7) infecciones. El 47,9% (485) tuvieron infecciones respiratorias (sinusitis, bronquitis con utilización de antibióticos y neumonía), con una media de 1,3 (DE 1,8) infecciones. El 43,9% (213) de los pacientes con infecciones respiratorias tuvieron rescate de microorganismos: 25% (54) gérmenes capsulados, 30% (64) otras bacterias y 45% (95) otros gérmenes (virus, hongos). El detalle de los tipos de infecciones y agentes etiológicos se encuentran en la Tabla 9 del Anexo 1.
El 47,2% (478) de los pacientes requirieron en algún momento de su evolución hospitalización por infecciones con una media de 2,3 (DE 1,7) hospitalizaciones. Del total de internados, el 36,2% (173) tuvieron infecciones graves definidas como requerimiento de ingreso a unidad de cuidados intensivos o muerte. En el 24,3% (42) de estos pacientes se documentó neutropenia al momento del diagnóstico de infección grave. El 38,5% (114) de los fallecidos presentaron infecciones graves.

Respecto a la presentación de bronquiectasias, el 86%(876) de los pacientes presentaron al menos una tomografía de tórax durante su seguimiento. Entre ellos la frecuencia de bronquiectasias fue del 7,2%(63).

Dada la presencia de factores etiológicos heterogéneos ligados a la hipogammaglobulinemia, se realizó un análisis por subgrupos a fin de describir la distribución de características principales y la potencial asociación con infecciones según las etiologías más frecuentes. Las características principales se reportan en la Tabla 4.
Dentro de los factores etiológicos menos frecuentes cabe mencionar otros 3 subgrupos: los pacientes que utilizaron inhibidores de tirosinkinasa con un 86,6% de infecciones respiratorias, la menor proporción de infecciones respiratorias en un 27,2% en pacientes con enfermedades perdedoras de proteínas, y un mayor porcentaje de infecciones graves del 43,3% en pacientes que recibieron anticomiciales.

Dentro del análisis de los factores etiológicos más frecuentes, se realizó análisis bivariado para evaluar asociación con la presencia de infecciones y muerte (ver Tabla 10, Anexo 1). Al explorar la asociación entre los diferentes factores etiológicos y la presencia de infecciones totales, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para destacar.
Sin embargo, hemos encontrado asociación significativa en el análisis bivariado entre la presencia de infecciones respiratorias y el diagnóstico de mieloma múltiple (OR 1,38, IC95%, 1,05-1,81, p 0,01), linfoma (OR 1,71, IC95% 1,2 -2,45, p 0,002), uso de rituximab (OR 1,8, IC95% 1,29 - 2,52, p 0,0003) y TCPH (OR 2,2, IC95% 1,45-3,38, p <0,0001). En el caso de pacientes con MGUS, se evidenció menor presencia de infecciones respecto de las otras etiologías (OR 0,5, IC95% 0,39-0,67, p <0,0001).
En el análisis multivariado ajustando por sexo, edad, uso de gammaglobulina profiláctica (excluyendo la indicación por infecciones), la cantidad de factores etiológicos y los niveles nadir de IgG, las infecciones respiratorias sólo se asociaron con la presencia de dos o más factores etiológicos en los subgrupos con mieloma múltiple, (OR 1,62, IC95% 1,18- 2,22, p 0,003) y rituximab (OR 3,42, IC95% 1,67- 7,01, p 0,001).(ver Tabla 11, Anexo 1)

En cuanto a infecciones severas, se encontró asociación estadísticamente significativa con mieloma múltiple (OR 1,48, IC95% 1,04 -2,11, p 0,02), linfoma (OR 1,59, IC95% 1,02-2,42, p 0,03) y uso de rituximab (OR 1,63, IC95% 1,08-2,43, p 0,01). En los pacientes con MGUS, se evidenció menor presencia de infecciones respecto a las otras etiologías (OR 0,42, IC95% 0,27-0,62, p <0,0001).
En el análisis multivariado ajustando por sexo, edad, uso de gammaglobulina profiláctica (excluyendo la indicación por infecciones), la cantidad de factores etiológicos, los niveles de IgG y neutropenia durante la infección, la presencia de infecciones severas se asoció a neutropenia en los tres subgrupos: mieloma múltiple (OR 24,9, IC95% 6,5-95,5, p<0.01), linfoma (OR 39, IC95% 6,7- 227,4, p <0,001) y rituximab (OR 94, IC95% 12,3- 720.3, p <0,0001). (ver Tabla 12, Anexo 1)

En cuanto a mortalidad, el MM se asoció de manera estadísticamente significativa OR 2,3 (IC95% 1,74-3,12, p <0,001) en el análisis bivariado. En el análisis multivariado independientemente del sexo, del uso de gammaglobulina profiláctica (excluyendo la

indicación por infecciones) y de los niveles nadir de IgG, se asociaron con la muerte la edad, tener dos o más factores etiológicos asociados, el número de infecciones totales y las recaídas (OR 1,1, IC95% 1,07-1,14, p<0,0001; OR 1,6, IC95% 1,06-2,42, p 0,03; OR 1,13, IC95% 1,02- 1,25, p 0,02 y OR 2,6 - IC95% 1,43-4,62, p 0,002, respectivamente). En el análisis bivariado de los pacientes con MGUS se encontró una menor asociación con la muerte respecto a las otras etiologías (OR 0,49, IC95% 0,36-0,68, p <0,0001). En el análisis multivariado independientemente del sexo, del uso de gammaglobulina profiláctica (excluyendo la indicación por infecciones), y de los niveles nadir de IgG, se asociaron con la muerte la edad, tener dos o más factores etiológicos asociados y el numero de infecciones totales (OR 1,14, IC95% 1,09-1,19, p <0,0001; OR 2,88, IC95% 1,8-4,62, p <0,0001 y OR 1,3, IC95% 1,14-1,47, p <0,0001, respectivamente) (ver Tabla 13, Anexo 1)

Análisis del uso de gammaglobulina y su asociación con infecciones

El 18,5% (187) de los pacientes recibieron inmunoglobulina humana. En el 4,5% (46) de los casos, se utilizó por un período mayor a 6 meses. Se grafica en la Figura 2 la distribución de uso de gammaglobulina. Luego de constatada la hipogammaglobulinemia, el tiempo medio hasta la indicación de la infusión fue de 3,3 años (DE 3,5). La mediana de dosis utilizada fue de 441 mg/kg ($IIQ_{25-75\%}$ 400-500)
El motivo de utilización de gammaglobulina fue por valor absoluto de IgG en el 13,4% (25) de los pacientes que la recibieron. 3 (25%) de ellos la recibieron por al menos 6 meses. El 75,4% (141) de los pacientes recibieron gammaglobulina durante o después de haber presentado un evento infeccioso, de los cuales 41 (29%) recibieron más de 6 infusiones. Por su parte, se utilizó gammaglobulina como inmunomoduladora en el 11,2% (21) de los pacientes y entre ellos, 2 (9,5%) la recibieron por más de 6 meses.
Entre los pacientes que utilizaron gammaglobulina, el 12,3%(23) tenían un factor etiológico asociado, el 52,4% (98) dos factores, el 33,2% (62) tres , y el 2,1% (4) cuatro factores. En la Figura 3 se grafica el uso de gammaglobulina según factores etiológicos y motivo de indicación. En cuanto a isotipos, entre los pacientes que recibieron gammaglobulina, el 42,8%(80) tenían descenso de IgG, IgA e IgM, 42,2%(79) tenían dos isotipos disminuidos y el 15%(28) tenían sólo IgG disminuida
Sólo 9 (4,8%) pacientes tuvieron eventos adversos leves (cefalea o mialgias) con la administración. En dos casos (1%) se utilizó gammaglobulina subcutánea.
El 34,7%(60) de los pacientes que presentaron infecciones graves utilizaron alguna vez gammaglobulina, mientras que el 8,4%(14) de estos pacientes la utilizaron de forma crónica. Del total de pacientes, el 30%(304) utilizaron profilaxis con antibióticos. El 57,2%(107) de los pacientes que utilizaron gammaglobulina y el 47,8%(22) de los que la usaron en forma crónica recibieron también profilaxis antibiótica.

Se analizaron los pacientes que utilizaron gammaglobulina por un período mayor a 6 meses. Entre los 41 pacientes que recibieron gammaglobulina sostenida por causa infecciosa, a lo largo de un seguimiento con una mediana de 67 meses (IIQ25-75% 43-130) se registró que los intervalos de administración y duración del tratamiento fueron variables con una mediana de infusiones de 3 por año (IIQ25-75% 2,6-5,5). La dosis consignada tuvo una mediana de 429 mg/kg (IIQ25-75% 386-485). Previo a la indicación de gammaglobulina, los pacientes habían presentado una media de 4,2 (DE 2,3) infecciones

totales; 2,1 (DE 1,8) infecciones respiratorias y el 22% (9) habían tenido previamente infecciones graves.
Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de infecciones totales y respiratorias, según el paciente estuviese bajo tratamiento con gammaglobulina o no contara con infusiones en los 3 meses previos a la infección. En la Figura 4 se grafica el número de infecciones estando o no bajo tratamiento con gammaglobulina y la diferencia de medias del número de infecciones por grupo. No se encontró diferencia significativa en cuanto a infecciones graves sin versus bajo tratamiento (0,27 versus 0,32, p 0,7).
Entre los 3 pacientes que recibieron gammaglobulina sostenida indicada sólo por valor absoluto de inmunoglobulina, en 2 pacientes se registró un evento respiratorio fuera del período en el que recibieron inmunoglobulina. En el paciente restante, no se registraron infecciones antes ni después de haber recibido gammaglobulina.
Los 2 pacientes que utilizaron dosis sostenida de gammaglobulina en dosis inmunomoduladora no presentaron infecciones mientras la recibieron y en ambos casos tuvieron infecciones posteriores fuera del periodo en que fue administrada(1 y 4 infecciones respiratorias en cada caso)
Al analizar el número de infecciones en subgrupos según factor etiológico, la media de infecciones totales en pacientes con linfoma (n=11) se redujo de 5,3 (DE 0,7) a 1,2 (DE 0,4) en pacientes bajo tratamiento con gammaglobulina con diferencia de medias de 4,1 (IC95% 2,3- 5,9, p<0,001). En MM (n=18) la reducción fue de 4,8 (DE 0,6) a 1,2 (DE 0,4) con diferencia de medias de 3,7 (IC95% 2,3- 5,1, p<0,001). En LLC (n=5) se registró disminución de 4 infecciones (DE 0,6) a 1,4 (DE 0,5) con diferencia de medias de 2,6 (IC95% 0,7 -4,5, p 0,01).
En relación a las infecciones respiratorias, en pacientes con linfoma se redujeron de 2,7 (DE 0,6) a 0,5 (DE 0,2) en pacientes bajo tratamiento con gammaglobulina con diferencia de medias de 2,3 (IC95% 1-3,5, p 0,002). En pacientes con MM 2,8 (DE 0,4) a 0,7 (DE 0,3) con diferencia de medias de 2,1 (IC95% 1,1-3,1, p 0,001). Por último, en pacientes con LLC, se evidenció reducción de 2,2 (0,8) a 0,8 (0,4) pero con diferencia de medias de 1,4 que no resultó estadísticamente significativa (IC95% 0,6-3,4, p 0,15). No se demostraron diferencias en subgrupos para infecciones graves.
Entre los 41 pacientes que recibieron gammaglobulina por infecciones, con un total de 253 episodios infecciosos, en el 40,7% (103) de estos episodios se registró un dosaje de IgG. La mediana de IgG en infecciones totales fue de 607 mg/dL (IIQ25-75% 416,8 - 837,5), en infecciones respiratorias se registró una cifra similar de 604 mg/dL (IIQ25-75% 421-839) y en infecciones graves fue de 553 mg/dL (IIQ25-75% 437,5 - 886,5).

Discusión

A diferencia de las publicaciones disponibles que abordan la hipogammaglobulinemia secundaria en relación a patologías o tratamientos específicos, este trabajo propone considerar globalmente al paciente con diversos factores etiológicos asociados desde la perspectiva del inmunólogo. Nuestros pacientes han sido seguidos en el mismo hospital y se tomaron resultados de laboratorio realizados siempre en el mismo centro, utilizando los mismos métodos y puntos de corte. El tiempo de seguimiento con una mediana de 5 años ofrece un parámetro útil para evaluar fundamentalmente evolución en el tiempo frente a cohortes previamente publicadas con seguimientos más acotados[21,26,27,28].

La distribución por sexo con predominio femenino fue similar en los subgrupos, destacándose un predominio de sexo masculino en los subgrupos con LLC y trasplante de órgano sólido. La media de edad fue menor en los subgrupos de pacientes trasplantados y mayor en el subgrupo de pacientes con MGUS. Prácticamente la totalidad de los pacientes de esta cohorte tenían algún diagnóstico subyacente de patología hematológica. Esto puede atribuirse a que la principal causa de déficit secundario de anticuerpos son los trastornos hematológicos, pero también debería considerarse un sesgo de selección dado que estos son los pacientes que más frecuentemente se estudian y tienen dosajes de inmunoglobulinas. Asimismo, el 63% de los pacientes presentaron una combinación de más de un factor etiológico. Es frecuente que los pacientes asocien más de una patología y diferentes tratamientos, y resulta complejo determinar el impacto de cada uno de estos factores aisladamente en el desarrollo de la hipogammaglobulinemia. Los factores más frecuentemente asociados fueron los diferentes tratamientos inmunosupresores y el trasplante de precursores hematopoyéticos en pacientes con neoplasias oncohematológicas, así como el diagnóstico de neoplasias de órgano sólido en pacientes con mieloma múltiple con sus respectivos tratamientos quimioterápicos.

El 64% de las pacientes no contaban con un proteinograma previo al diagnóstico de la patología o a la utilización del tratamiento que se pretende asociar con la hipogammaglobulinemia. Esta situación podría representar un sesgo a la hora de interpretar la hipogammaglobulinemia como secundaria a ciertas entidades. De todos modos, esto es frecuente en la práctica, tal es el caso del trabajo publicado por Barmettler et al en el que evaluaron hipogammaglobulinemia con el uso de rituximab y el 85% de los pacientes que lo recibieron no tenían dosajes de inmunoglobulinas previos a la infusión [29]

Alrededor del 70% de los pacientes presentó algún tipo de infección y cerca del 50% tuvo infecciones respiratorias, entendiendo que estas últimas son las que principalmente involucran gérmenes capsulados y en las que la hipogammaglobulinemia tendría un rol preponderante. El 21% de las infecciones respiratorias tuvieron rescate microbiológico con rescate en un 55% de bacterias, de las cuales la mitad fueron gérmenes capsulados. Los pacientes que presentaron infecciones de cualquier tipo predominaron en los subgrupos con MM, uso de rituximab y linfoma. Por otro lado, el 65% de los pacientes con TCPH presentaron infecciones respiratorias, mientras que los pacientes con MGUS tuvieron la menor frecuencia en un 37%.

En cuanto a la frecuencia de infecciones según el factor etiológico en el caso de los pacientes con **LLC** en nuestra cohorte, la mitad presentaron infecciones respiratorias, con una menor frecuencia de infecciones graves. Esto difiere del estudio publicado por Itala et al

que reportó que un 56% de los pacientes con hipogammaglobulinemia tuvieron infecciones severas [30]. Sin embargo, el estudio de Keating et al realizado en pacientes con LLC que utilizaron esquemas con ciclofosfamida, fludarabina y rituximab, reportó una frecuencia del 33,5% de hipogammaglobulinemia y una frecuencia de infecciones graves menor (2,6%) a la encontrada por este grupo de investigadores [31]. Dentro de esta entidad, entre las drogas de utilización reciente asociada al desarrollo de hipogammaglobulinemia se destaca el ibrutinib. El trabajo publicado por Sun et al con una mediana de seguimiento de 2 años, reporta una menor frecuencia de infecciones respiratorias (65%) pero con mayor frecuencia de infecciones graves (29%) que en nuestro trabajo[28].Por otro lado, un tercio de los pacientes con LLC de nuestra cohorte fallecieron, sin embargo no se pudo atribuir asociación entre el diagnóstico, las infecciones y la muerte, a diferencia del estudio publicado por Dhalla et al en donde entre un 25 a un 50% de las muertes de los pacientes con LLC e hipogammaglobulinemia se asociaron con infecciones[32]

Entre los pacientes con **MM** en nuestra cohorte, el 72% presentó algún tipo de infección y la mitad presentaron infecciones respiratorias. En diferentes publicaciones se reportan complicaciones infecciosas entre el 41 al 65% de los pacientes con MM y neumonías en el 23 al 28%, pero sin discriminar el análisis según tengan hipogammaglobulinemia o no [33,34]. En nuestra cohorte, se evidenció asociación entre los pacientes con MM y la presencia de infecciones respiratorias, infecciones graves y muerte. En cuanto a infecciones respiratorias, se asociaron con la presencia de dos o más factores etiológicos, sin evidenciar efecto gradiente de 2 a 4 factores. Por otra parte, hemos encontrado en este subgrupo la asociación independiente entre el desarrollo de neutropenia e infecciones graves, que representa otro defecto de la inmunidad en estos pacientes con predisposición a eventos infecciosos. Respecto a la muerte, el MM fue el subgrupo de mayor frecuencia de fallecidos, con una mortalidad del 41%, lo cual se acerca a lo reportado en la literatura con una mortalidad global del 50% en pacientes con mieloma múltiple asociada a infecciones [35]. En nuestro trabajo, respecto a los factores asociados a la mortalidad, la edad, tener dos o más factores etiológicos asociados, el número de infecciones totales y las recaídas mantuvieron la asociación con la muerte.

En los pacientes con **MGUS**, si bien tuvieron la media de edad más alta, presentaron la menor mortalidad entre subgrupos con la mayor mediana de seguimiento. En cuanto a infecciones respiratorias y graves, fue el subgrupo que presentó la menor frecuencia, pudiendo esta observación explicar una menor frecuencia de muerte en este subgrupo. Existe escasa evidencia en cuanto a hipogammaglobulinemia en MGUS. La hipogammaglobulinemia se ha reportado en un 20 a un 30% de los pacientes con MGUS y representa un factor de riesgo para transformación maligna.[36] Frente a controles sanos, los pacientes con MGUS tendrían un riesgo relativo aumentado en 2 a 3 veces de presentar infecciones bacterianas o virales, sin considerar el impacto de la hipogammaglobulinemia [37]. En una serie de casos de 5 pacientes con MGUS e hipogammaglobulinemia, dos de ellos presentaron infecciones [38]. En nuestro análisis bivariado, al explorar la asociación de los diferentes factores etiológicos con la muerte y las infecciones, el MGUS se presentó como un factor de protección. Esta observación no implica que la presencia de MGUS proteja respecto a dichos desenlaces, sino que corresponde a la documentación desde el análisis de la diferencia marcada en las frecuencias de los desenlaces por subgrupo, que al

ser notablemente baja en MGUS aparenta ser un factor de protección respecto de los otros factores etiológicos.

Los pacientes con **linfoma,** presentaron un 59% de infecciones respiratorias y estuvieron entre los subgrupos con mayor frecuencia de infecciones severas. Respecto a la exploración de factores potencialmente asociados con la presencia de infecciones respiratorias y severas en este grupo, sólo hemos encontrado la asociación de las infecciones graves y neutropenia. Una particularidad de este subgrupo es que los linfomas pueden desarrollarse en pacientes con inmunodeficiencias humorales primarias [39], como en el caso de la inmunodeficiencia común variable con una frecuencia reportada de linfomas entre 3 y 8%[40]. Por lo tanto, no es posible por diseño descartar que algunos de estos pacientes podrían en realidad padecer una inmunodeficiencia primaria no diagnosticada y en qué medida esto podría explicar la mayor frecuencia de infecciones severas en este subgrupo.

Existen reportes variables en cuanto a la asociación del uso de **rituximab** y el riesgo aumentado de infecciones. Se ha reportado que entre el 14 al 38% de los pacientes que recibieron rituximab desarrollaron hipogammaglobulinemia [41,42]. En un metaanálisis, se describió que el 8% de los pacientes con linfoma que recibieron rituximab presentaron infecciones, pero sin especificar cuántos de ellos tenían hipogammaglobulinemia [42]. En nuestra cohorte, los pacientes que utilizaron rituximab tuvieron la mayor frecuencia de infecciones totales alcanzando un 73% y estuvieron entre los subgrupos con mayor frecuencia de infecciones severas. En nuestra cohorte, se demostró asociación significativa con la presencia de infecciones respiratorias y graves frente a otros factores etiológicos. Las infecciones respiratorias se asociaron con la presencia de dos o más factores etiológicos, y en cuanto a las infecciones graves, la neutropenia fue la única variable explicativa que mantuvo la asociación independiente.

Respecto a la frecuencia de infecciones, una publicación en Argentina, describió una frecuencia del 31% de infecciones sin eventos fatales en pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria y linfoma no Hodgkin tratados con rituximab [43]. En este trabajo se destaca una mediana de seguimiento de apenas un año y una media de edad de los pacientes 12 años menor a la de este subgrupo en nuestra cohorte. Por otro lado, la revisión de Vidal et al, reportó un riesgo incrementado de infecciones en pacientes con linfoma folicular, siendo aún mayor para infecciones grado 3-4 (RR 2.90, 95% CI 1.24–6.76) [44]. Por otro lado, si bien en nuestra cohorte se registró una baja frecuencia de patologías autoinmunes, cabe destacar que en este grupo de pacientes tratados con rituximab el reporte de la frecuencia de infecciones ha sido variable en la literatura, ya que algunas cohortes describen un aumento de infecciones graves en pacientes con hipogammaglobulinemia asociada mientras que otras no lo han evidenciado, teniendo en cuenta la exposición a dosis variables de rituximab en los pacientes incluidos [22,45,46].

Respecto a los **corticoides** se utilizaron en más de la mitad de los pacientes de la cohorte, tanto en patologías oncohematológicas como autoinmunes o trasplantes, y en prácticamente la totalidad de los pacientes se utilizaron asociados a otras drogas. Respecto a la contribución de los corticoides en el desarrollo de infecciones, no hemos encontrado en ningún subgrupo asociación significativa para reportar. Esta droga se consideró para el

análisis ya que, como monodroga, su asociación con hipogammaglobulinemia se ha demostrado en estudios con diferentes patologías. En pacientes con polimialgia reumática, el 58% de los pacientes que recibieron corticoides presentaron deficiencia de anticuerpos, mientras que en la mitad de ellos fue persistente [47]. En pacientes con asma se evidenció hipogammaglobulinemia asociada al uso de corticoides, pero no se demostró asociación con aumento del número de infecciones [48].

Los pacientes **trasplantados de órgano sólido** fueron el subgrupo con la menor media de edad al diagnóstico, teniendo en cuenta la edad límite de trasplante. La mitad de estos pacientes, presentaron infecciones respiratorias y tuvieron la mayor frecuencia de infecciones severas entre subgrupos. Un metaanálisis publicado por Florescu et al en el año 2013, reportó en estos pacientes durante el primer año postrasplante, una mayor asociación de infecciones y mortalidad en aquellos con IgG <400 mg/dL para infecciones respiratorias, CMV y micosis en comparación con aquellos que presentaban dosaje de IgG superiores [23]. Por otro lado, el trabajo de Fujino et al que incluyó pacientes que recibieron un trasplante cardíaco, reportó que más de la mitad de los pacientes con IgG nadir <450 mg/dL presentaron infecciones al año del trasplante frente al 23% de los pacientes con IgG >700 mg/dL [49].

En cuanto a los pacientes con **TCPH** tuvieron la menor mediana de seguimiento y presentaron el mayor porcentaje de infecciones respiratorias así como estuvieron entre los subgrupos con mayor frecuencia de infecciones graves. En estos pacientes la frecuencia de infecciones totales fue menor a la reportada en otros trabajos, tal es el caso de Brioli et al que describió un 79% de infecciones en trasplantes autólogos y hasta un 93% en alogénicos sólo en pacientes con MM, fundamentalmente bacteriemias e infecciones asociadas a catéter. Respecto de las infecciones respiratorias, el mismo trabajo reportó una frecuencia notoriamente menor a la nuestra con un 8% de neumonías en pacientes post trasplante autólogo y de un 15% en alogénicos[34], pero sólo fue especificada esta frecuencia durante el primer episodio infeccioso.

En cuanto a los anticomiciales, se ha reportado la asociación del uso de anticomiciales con déficit de inmunoglobulinas (en especial IgA) pero hay información insuficiente respecto de la frecuencia de infecciones en estos pacientes[50,51]. En nuestra cohorte, todos los pacientes tenían déficit de IgG y el 23% presentaba déficit concomitante de los 3 isotipos. En ellos se documentó un 60% de infecciones, dentro de las cuales el 43% fueron graves. Se destaca que la mayoría de los pacientes que utilizaron anticomiciales tenían patología hematológica asociada y más de la mitad había utilizado drogas inmunosupresoras, no pudiendo calcular por diseño la contribución, de existir, de los anticomiciales en la interacción de estos factores etiológicos para el desarrollo de infecciones.

En relación a las enfermedades perdedoras de proteínas, si bien se ha postulado que la pérdida de anticuerpos conlleva un menor riesgo de infecciones que en patologías con defectos en la producción de los mismos, en nuestra cohorte se registró una proporción similar a otros subgrupos de infecciones totales y graves, pero con una menor proporción de infecciones respiratorias en un 27%[6]. Cabe mencionar que la mitad de las enfermedades perdedoras de proteínas en esta cohorte tenían patología hematológica subyacente y la mayoría utilizaron drogas inmunosupresoras.

Con respecto a las secuelas pulmonares, en nuestra cohorte se describieron bronquiectasias en los pacientes evaluados por tomografía computada en una frecuencia de un 7%, observando el doble de dicha frecuencia entre los pacientes con trasplante de órgano sólido. En un trabajo se observó que los pacientes trasplantados renales que utilizaron micofenolato mofetilo y tuvieron infecciones pulmonares recurrentes con consecuentes bronquiectasias presentaban niveles séricos de IgG bajos [52]. En otra serie de pacientes con artritis reumatoidea tratados con rituximab, el 8,5% tenían bronquiectasias y el aumento de exacerbaciones se asoció a niveles bajos de IgG [53]. En cuanto a la presencia de bronquiectasias en pacientes con neoplasias oncohematológicas, la mitad se asociaron a hipogammaglobulinemia, el 60% habían recibido un TALO y el 27% de estos pacientes tenían ambas condiciones [54]. Las bronquiectasias pueden asociarse a hipogammaglobulinemia secundaria, desarrolladas incluso dentro del año del diagnóstico de la patología de base[54]. Las bronquiectasias se producen en el escenario de hipogammaglobulinemia y eventos infecciosos por lo que resulta importante considerar su aparición y revisar la indicación de gammaglobulina sustitutiva y/o la profilaxis antibiótica entre estos pacientes.

En cuanto a los niveles de IgG y su relación con eventos infecciosos, la evidencia disponible es discrepante. En una serie, el 65% de las infecciones bacterianas ocurrieron con niveles de IgG <300 mg/dL[55]. En otras cohortes, los dosajes de IgG no se asociaron con infecciones severas o recurrentes en pacientes con LLC y mieloma múltiple, mientras que sí lo hicieron con bajos niveles de anticuerpos antineumocóccicos (78%)[20,26,28]. En nuestro análisis, los niveles de IgG nadir fueron similares en los diferentes subgrupos, con una mediana superior entre pacientes con MGUS. Al ajustar por los niveles de IgG sérica nadir, no demostraron asociación significativa con infecciones o muerte en los diferentes subgrupos. La respuesta a antígenos polisacáridos antineumocóccicos no fue medida como práctica habitual en esta cohorte por lo que se plantea considerar su presencia y relación con la evolución en deficiencias de anticuerpos secundarias en investigaciones futuras. Por otro lado, en nuestra cohorte, entre los pacientes que recibieron gammaglobulina, la mitad de los episodios infecciosos coincidieron con dosajes de IgG menores a 600 mg/dL, lo cual se condice con la variabilidad existente en la práctica habitual en cuanto a la indicación y ajuste del tratamiento con gammaglobulina guiado por los niveles séricos de IgG.

Respecto a la infusión con gammaglobulina, en la cohorte global casi la mitad de los pacientes tuvieron infecciones respiratorias, que si bien constituyen la principal indicación, solo el 19% de los pacientes recibieron dicho tratamiento y un 4,6% la recibió por al menos 6 meses. Dentro del subgrupo de trasplantados de órgano sólido predominó su indicación como inmunomoduladora.
Según registros farmacéuticos en Europa, Norteamérica y Australia, la inmunoglobulina humana se indicó principalmente en pacientes con LLC o MM que representan entre el 39 al 55% de los pacientes con déficit secundario de anticuerpos [56]. En nuestra cohorte, la utilización de gammaglobulina sustitutiva se dio principalmente entre los pacientes que utilizaron rituximab, con TCPH y LLC. En la literatura se encuentran recomendaciones de dosis con amplia variabilidad, que van desde 200 hasta 800 mg/kg[27,57,58]. En nuestra cohorte la dosis promedio usada correspondió a un poco más del doble de la dosis mínima

reportada. Las recomendaciones en cuanto a la indicación de inmunoglobulina oscilan desde una infección que ponga en riesgo la vida hasta la presencia de al menos 3 infecciones graves respiratorias, gastrointestinales o urogenitales [59]. En concordancia con esta heterogeneidad en las recomendaciones, en nuestra cohorte, los pacientes recibieron gammaglobulina luego de una media de 4 infecciones totales; 2 infecciones respiratorias y en el 22% luego de infecciones graves. Por otro lado, en el subgrupo de pacientes que recibieron gammaglobulina sostenida indicada sólo por valores bajos de IgG, 2 de 3 pacientes presentaron infecciones al suspender las infusiones. Si bien es un muy pequeño subgrupo, plantea igualmente la duda de si se debe esperar un primer evento infeccioso para indicar gammaglobulina supletoria o no.

En cuanto a la utilidad de la inmunoglobulina sustitutiva en hipogammaglobulinemia secundaria, la evidencia surge de estudios realizados en grupos de pacientes con determinadas patologías o tratamientos. En LLC, si bien se ha demostrado una disminución en eventos infecciosos leves o moderados, no se ha demostrado disminución de infecciones graves o muerte[19]. De todos modos, estos estudios en LLC han sido realizados hace más de dos décadas, y dado que los esquemas terapéuticos han cambiado, sería deseable contar con nuevos estudios en este área.

Por otro lado, existe un ensayo clínico randomizado sobre uso de inmunoglobulina sustitutiva en 82 pacientes con mieloma múltiple, en el que se registró un 45% de infecciones graves en el grupo placebo y 23% en los que recibieron gammaglobulina mensual, evidenciando también efecto protectivo contra infecciones recurrentes y aquellos con escasa respuesta a antígenos antineumocóccicos fueron los más beneficiados con gammaglobulina sustitutiva[20]. Sin embargo, en otro estudio retrospectivo de 2557 pacientes con mieloma múltiple, la hipogammaglobulinemia no demostró asociación significativa con infecciones[60]. De todos modos, en el metaanálisis que consideró pacientes con LLC y mieloma múltiple no se demostraron beneficios en sobrevida pero sí una reducción significativa de infecciones totales y graves con el uso de gammaglobulina [21].

En la revisión sistemática acerca del uso de inmunoglobulina en pacientes con neoplasias linfoproliferativas o TCPH, no se demostró utilidad en trasplante pero sí en neoplasias con reducción de infecciones [25]. En un estudio retrospectivo de 231 pacientes con mieloma múltiple que realizaron TAMO, el 90% presentó hipogammaglobulinemia pre trasplante y la mitad recibió gammaglobulina endovenosa en los 30 días peritrasplante. No se demostraron diferencias en cuanto a infecciones pero la mayoría de los que recibieron gammaglobulina endovenosa la recibieron por única vez y sólo el 19% como parte de régimen regular [24]. Se destaca que en el caso de los pacientes que recibieron TCPH, la vida media de la gammaglobulina endovenosa peri trasplante puede ser tan corta como de 6 días [61]

En nuestra cohorte, entre los pacientes que recibieron gammaglobulina de forma sostenida, aún con factores etiológicos e intervalos de administración variables, se evidenció una disminución significativa en las infecciones totales y respiratorias al utilizar gammaglobulina, sin diferencia en cuanto a infecciones graves.

Respecto del uso de profilaxis antibiótica en pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria, en nuestra cohorte, la indicación de profilaxis antibiótica predominó entre pacientes trasplantados. Al ser este un estudio retrospectivo, no se pudo por diseño

explorar la asociación entre el tiempo o el régimen de cumplimiento con la aparición o prevención de infecciones. Los estudios que evalúan la utilidad de la gammaglobulina en la prevención de infecciones suelen excluir a los pacientes que utilizan profilaxis antibiótica [19,26]. En un estudio australiano que revisó el manejo de la hipogammaglobulinemia secundaria a neoplasias hematológicas, el 21% de los hematólogos utilizaron profilaxis antibiótica y sólo el 3% reportaron prescribirlos antes de iniciar gammaglobulina sustitutiva [62]. En nuestra cohorte, cerca del 50% de los pacientes que recibieron gammaglobulina también recibieron tratamiento antibiótico profiláctico. Este escenario plantea la necesidad de reconocer el impacto de la profilaxis antibiótica y su potencial interacción con el efecto de la gammaglobulina entre los pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria.

La fortaleza de este trabajo es que se trata de una cohorte que incluye pacientes con todo el espectro de comorbilidades y tratamientos que coexisten habitualmente y con una mediana de seguimiento superior a otras cohortes publicadas.

Entre las limitaciones, ubicamos en primer lugar el subregistro de hipogammaglobulinemia. En esta cohorte se excluyó un gran número de pacientes con proteinogramas anormales sin dosaje de inmunoglobulinas dado que no es posible determinar el tipo o magnitud de afección de cada isotipo, así como pacientes con un único proteinograma alterado con dosaje de inmunoglobulinas disminuido en los que no se puede determinar si es en realidad un hallazgo aislado. De ser estos pacientes casos, podríamos estar sub o sobre estimando la frecuencia de los eventos reportados. Pero a su vez, el ser rigurosos en la definición de casos permite tratar el sesgo de selección que la incorporación de estos pacientes excluidos hubiese generado.

Otro escenario que en la práctica favorece el subregistro y al ser el trabajo retrospectivo no hemos podido abordar, es el insuficiente estudio de algunos pacientes, tal es el caso de aquellos sin diagnóstico de patología secundaria y sin estudios suficientes para definir su etiología, así como también la falta de estudio en aquellos que utilizan drogas como el rituximab fuera del ámbito de la hematología o reumatología. En este punto, se destaca la importancia de una correcta evaluación ante un proteinograma alterado así como la solicitud de dosajes de inmunoglobulinas ante patologías o fármacos asociados a hipogammaglobulinemia para un registro más fidedigno de estos hallazgos y una estimación más acertada de su impacto en la predisposición a infecciones.

Por otro lado, el manejo variable del tratamiento sustitutivo con gammaglobulina dificulta la interpretación de su influencia en la evolución de los pacientes, remarcando una baja utilización aún en pacientes que habían sufrido infecciones graves previamente.

Conclusión

A partir de los resultados de este trabajo, es posible visibilizar que los pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria en su mayoría presentan más de un diagnóstico subyacente que la explique. Asimismo, es complejo identificar el impacto de cada uno de ellos en la predisposición a infecciones y mortalidad dado que cada uno de ellos pueden afectar también tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa.

La hipogammaglobulinemia secundaria es una entidad subdiagnosticada que se produce por factores concurrentes y se asocia muy frecuentemente a infecciones que aumentan la morbimortalidad. Es menester disminuir la variabilidad en la práctica en cuanto a la pesquisa de hipogammaglobulinemia en pacientes con patologías o tratamientos

asociados, su seguimiento, y la indicación de tratamiento sustitutivo con gammaglobulina y/o quimioprofilaxis antibiótica para la prevención y manejo de infecciones.

Conflicto de intereses

Los investigadores de este trabajo declaran no presentar conflicto de intereses

Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de pacientes de la cohorte

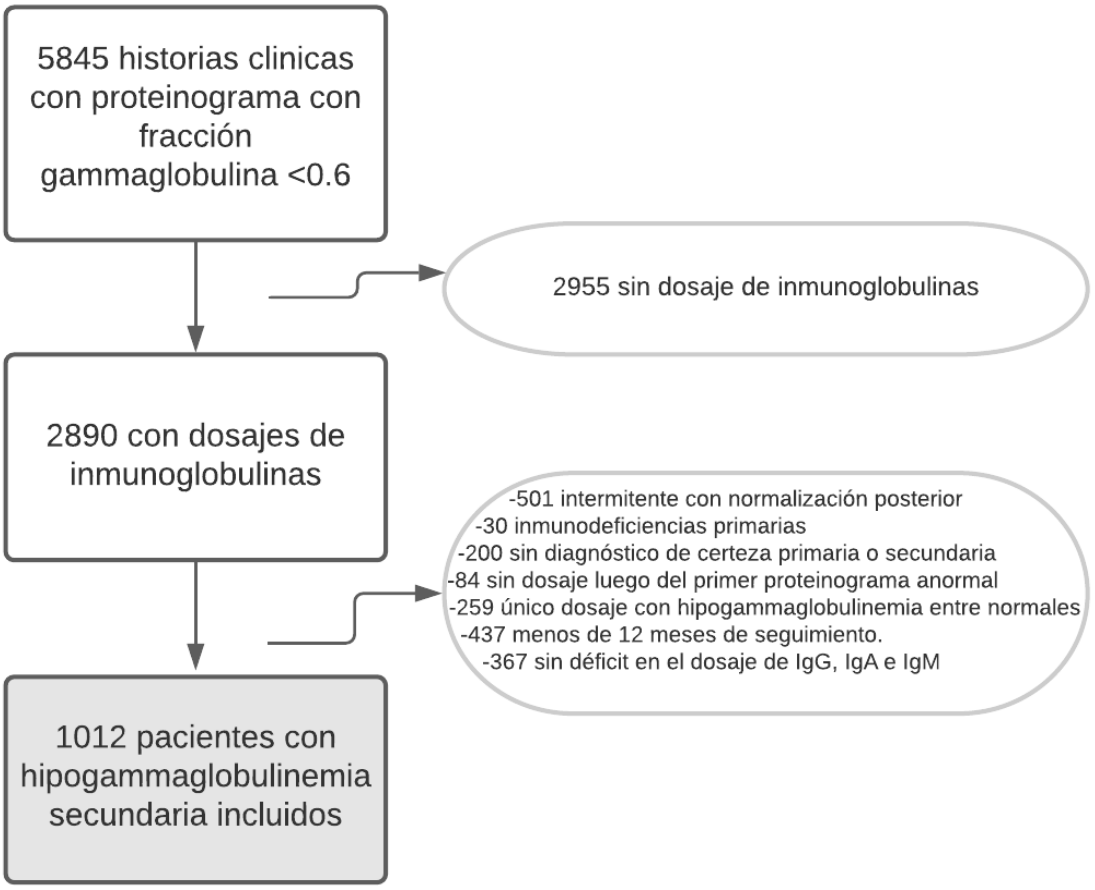


Figura 2. Uso de gammaglobulina

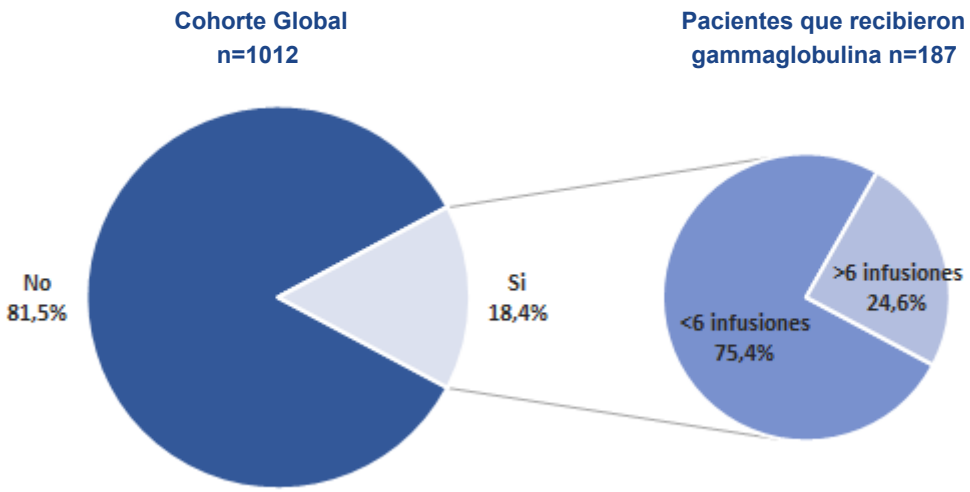
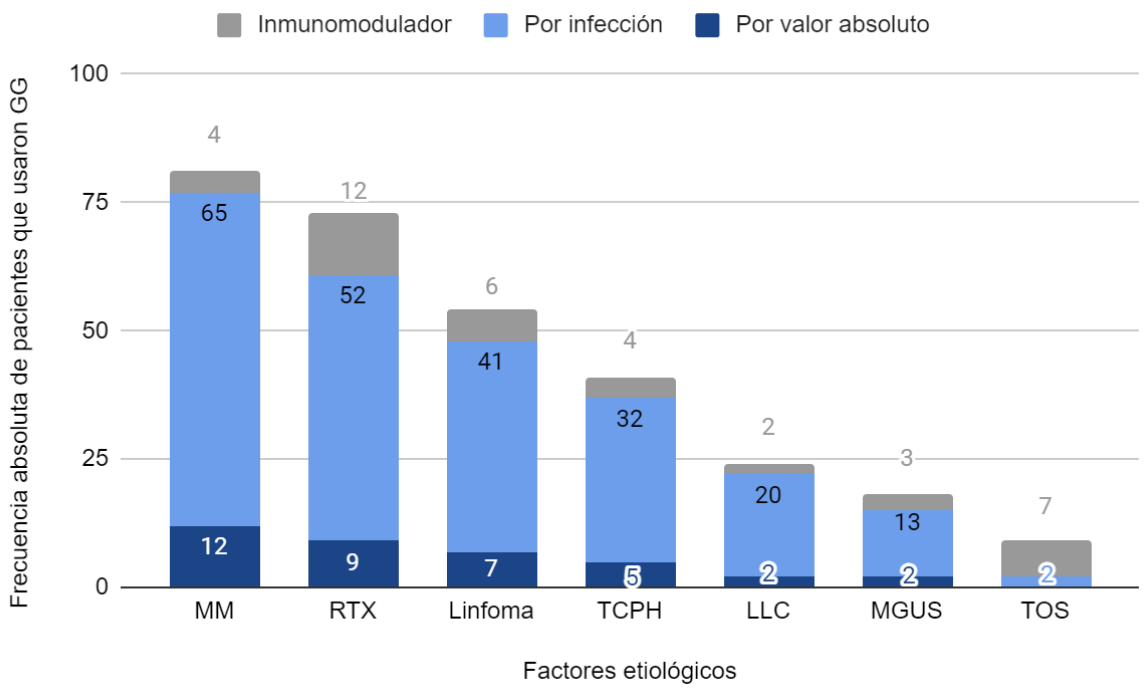
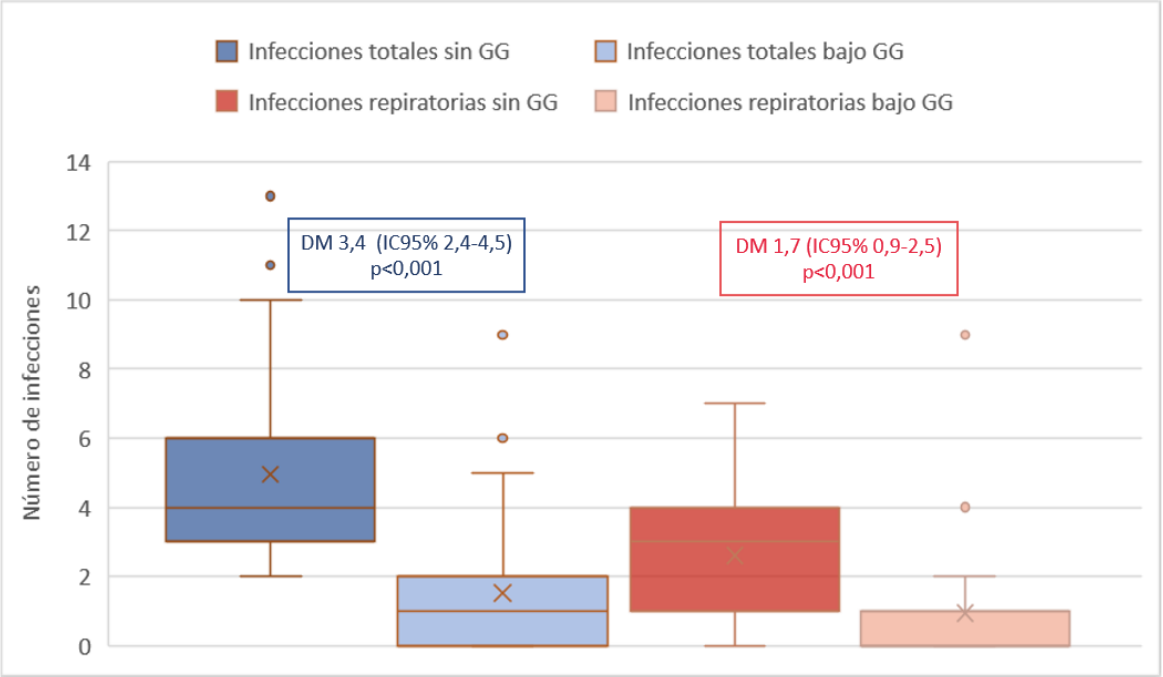


Figura 3. Uso de gammaglobulina endovenosa según factores etiológicos y motivo de indicación



MM: mieloma múltiple. RTX: Rituximab. TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. LLC: leucemia linfocítica crónica. MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto. TOS: trasplante de órgano sólido

Figura 4. Número de infecciones totales bajo y sin tratamiento con gammaglobulina y número de infecciones respiratorias bajo y sin tratamiento con gammaglobulina



DM: diferencia de media

Tablas

Tabla 1. Características de los pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria (n=1012)	
Proteinograma normal previo*	369 (36,5%)
Patología hematológica*	964 (95,3%)
Drogas inmunosupresoras*	587 (58%)
Anticomiciales*	30 (3%)
Enfermedades perdedoras de proteínas*	22 (2,2%)
Neoplasias órganos sólidos*	174 (17,2%)
Enfermedades autoinmunes*	65 (6,4%)
Trasplantados* -Órgano sólido -Precursores hematopoyéticos	144 (14,2%) 28 (2,8%) 118 (11,6%)
Recaída de enfermedad neoplásica*	254 (25,1%)
Infecciones totales*	703 (69,4%)
Número de episodios infecciosos por paciente#	2.4 (2,7)
Infecciones respiratorias*	485 (47,9%)
Número de infecciones respiratorias por paciente#	1,3 (1,8)
Hospitalizaciones*	478 (47,2%)
Infecciones severas*	173 (17,2%)
Neutropenia en infección severa*	42 (24,3%)
Bronquiectasias*	63 (7,2%)
Uso de gammaglobulina*	187 (18,5%)
Uso crónico de gammaglobulina*	46 (4,5%)
Motivo de uso de gamma* -Por valor absoluto -Por infección -Inmunomodulador	 25 (13,4%) 141 (75,4%) 21 (11,2%)
Tiempo al inicio de gammaglobulina desde diagnóstico de hipogammaglobulinemia (años)#	3,3 (3,5)
Profilaxis antibiótica*	304 (30%)
*Frecuencia Absoluta (%) #Media (Desvío Estándar)	

Tabla 2. Tabla de doble entrada con número de pacientes con combinación de potenciales factores etiológicos asociados

	MM	LNF	LLC	MGUS	RTX	GC	EPP	TOS	TCPH	AC	AI	NOS
MM n=329		2			1	261	6	1	75	6	8	58
LNF n=160	2		6		128	132	1	3	30	4	14	20
LLC n=70		6		2	28	26			1	3	6	14
MGUS n=359			2		5	40	2	7		14	29	68
RTX n=189	1	128	28	5		160	5	7	27	6	40	20
GC n=529	261	132	26	40	160		17	28	117	17	65	87
EPP n=22	6	1		2	5	17			4	1	3	1
TOS n=28	1	3		7	7	28			1	3	5	5
TCPH n=117	75	30	1		27	117	4	1		3	10	12
AC n=30	6	4	3	14	6	17	1	3	3		3	4
AI n=65	8	14	6	29	40	65	3	5	10	3		9
NOS n=174	58	20	14	68	20	87	1	5	12	4	9	

Verde: 1-50 pacientes, Amarillo: 50 -100 pacientes, Rojo: >100 pacientes. MM: mieloma múltiple. LNF: linfoma. LLC: leucemia linfocítica crónica. MGUS: gammapatia monoclonal de significado incierto.RTX:rituximab. GC: glucocorticoides. EPP: enfermedades perdedoras de proteínas. TOS: trasplantes de órganos sólidos. TCPH: trasplantes de células precursoras hematopoyéticas. AI: autoinmunes. AC: anticomiciales. NOS: neoplasias de órganos sólidos

Tabla 3. Dosajes de inmunoglobulinas	
Fracción gammaglobulina al diagnóstico g/dL[#]	0,44 (0,3- 0,53)
IgG al diagnóstico mg/dL[#]	628 (474 -790)
IgA al diagnóstico mg/dL[#]	90 (47 - 190)
IgM al diagnóstico mg/dL[#]	48 (25-88)
IgG nadir mg/dL [#]	468 (340 - 595)
IgA nadir mg/dL[#]	56 (26 - 114)
IgM nadir mg/dL[#]	32 (15 - 63)
[#]Mediana (Intervalo intercuartil 25-75)	

Tabla 4. Análisis por subgrupos de factores etiológicos más frecuentes							
	MM (n=329)	**Linfoma (n=160)**	**LLC (n=70)**	**MGUS (n=359)**	**Rituximab (n=189)**	**TOS (n=28)**	**TCPH (n=117)**
Sexo femenino*	177 (53,8%)	91 (56,9%)	31 (44,3%)	210 (58,5%)	110 (58,2%)	13 (46,4%)	59 (50,4%)
Edad al dx#	67.8 (11,1)	65.1 (12,3)	69.9 (8,5)	73.2 (10,4)	63.8 (13,4)	54.8 (15,6)	55.3 (9,8)
Seguimiento+	4 (2-7)	4 (2-8)	5 (3-8)	6 (3-9)	4 (2-8)	4 (2-8)	3 (2-5)
Proteinograma normal previo*	63 (19,1%)	92 (57,5%)	39 (55,7%)	127 (35,4%)	112 (59,3%)	18 (64,2%)	41 (35%)
Pacientes con infecciones*	237 (72%)	113(70,6%)	46 (65,7%)	247(68,8%)	137(72,5%)	17 (60,7%)	79 (67,5%)
N° total de infecciones por paciente#	2,5 (2,6)	3,3 (3)	2,5 (2,6)	1,7 (2,2)	3,4 (3,3)	3,7 (3,1)	3,8 (3,2)
Pacientes con infecciones respiratorias *	175(53,2%)	95 (59,4%)	36 (51,4%)	134 (37,3%)	113 (59,8%)	14 (50%)	76 (65%)
Infecciones severas *	69 (21%)	37 (23,1%)	10 (14,3%)	36 (10%)	44 (23,3%)	8 (28,5%)	27 (23%)
Neutropenia con infección severa *	18 (26,1%)	16 (43,2%)	5 (37,5%)	0	17 (38,6%)	2 (16,7%)	15 (59,3%)
Hospitalizaciones#	161(48,9%)	78 (49%)	28 (40%)	162(45,1%)	90 (47,6%)	16(57,1%)	54(46,2%)
Uso de GG*	81(24,6%)	54 (33,7%)	24 (34,2%)	18 (5%)	73 (38,6%)	9 (32,1%)	41 (35%)
Motivo de uso de GG* -Valor absoluto -Infección -Inmunomodulador	12(14,8%) 65(80,3%) 4 (4,9%)	7 (12.9%) 42(77,8%) 5 (9,3%)	2 (8,3%) 21(87,5%) 1 (4,2%)	2 (11.1%) 13(72.2%) 3 (16.6%)	9 (12,3%) 52 (71,2%) 12 (16,4%)	0 2 (22,2%) 7 (77,8%)	5 (12,2%) 32(78%) 4 (9,8%)
Muerte *	136(41,3%)	53 (33,1%)	20 (28,6%)	73 (20,3%)	47 (24,9%)	6 (21,4%)	36 (30,8%)
Dosaje IgG nadir+	396 (289-536)	459 (350-567)	491 (362- 630)	540 (420- 662)	444 (305-558)	495 (411-587)	369 (237 -506)
BQT*	14 (4,3%)	15 (9,4%)	5 (7,1%)	20 (5,6%)	17 (9,3%)	4 (14,3%)	7 (6%)
Profilaxis ATB*	134(40,7%)	90 (56,2%)	24 (34,2%)	12 (3,3%)	109 (57,7%)	19 (67,8%)	90 (76,9%)

*Frecuencia Absoluta (%) #Media (desvío estándar) +Mediana (Intervalo intercuartil 25-75) . Rojo: más frecuente en la categoría. Verde: menos frecuente en la categoría
MM: mieloma múltiple. LNF: linfoma. LLC: leucemia linfocítica crónica. MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto.RTX:rituximab. TOS: trasplantes de órganos sólidos. TCPH: trasplantes de células precursoras hematopoyéticas. GG: gammaglobulina. BQT: bronquiectasias

Bibliografía

1. Chames P, Van Regenmortel M, Weiss E, Baty D. Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future. British Journal of Pharmacology. 2009. pp. 220–233. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00190.x

2. Grimbacher B, Schäffer AA, Peter H-H. The Genetics of Hypogammaglobulinemia. Current Allergy and Asthma Reports. 2004. pp. 349–358. doi:10.1007/s11882-004-0083-4

3. Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. Immunotherapy. 2018;10: 713–728.

4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol. 2020;40: 66–81.

5. Janssen LMA, Bassett P, Macken T, van Esch J, Pruijt H, Knoops A, et al. Mild Hypogammaglobulinemia Can Be a Serious Condition. Front Immunol. 2018;9: 2384.

6. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. Front Immunol. 2019;10: 33.

7. Dhalla F, Lucas M, Schuh A, Bhole M, Jain R, Patel SY, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: Should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? J Clin Immunol. 2014;34: 277–282.

8. Kay NE. Abnormal T-cell subpopulation function in CLL: excessive suppressor (T gamma) and deficient helper (T mu) activity with respect to B-cell proliferation. Blood. 1981. pp. 418–420. doi:10.1182/blood.v57.3.418.418

9. Dighiero G. An attempt to explain disordered immunity and hypogammaglobulinemia in B-CLL. Nouv Rev Fr Hematol. 1988;30: 283–288.

10. Sanchez E, Gillespie A, Tang G, Ferros M, Harutyunyan NM, Vardanyan S, et al. Soluble B-Cell Maturation Antigen Mediates Tumor-Induced Immune Deficiency in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res. 2016;22: 3383–3397.

11. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin Replacement Therapy in Secondary Hypogammaglobulinemia. Frontiers in Immunology. 2014. doi:10.3389/fimmu.2014.00626

12. Reske A, Reske A, Metze M. Complications of immunosuppressive agents therapy in transplant patients. Minerva Anestesiol. 2015;81: 1244–1261.

13. Yamani MH, Avery R, Mawhorter S, Young JB, McNeill A, Cook DJ, et al. Hypogammaglobulinemia after heart transplantation: impact of pre-emptive use of immunoglobulin replacement (CytoGam) on infection and rejection outcomes. Transpl Infect Dis. 2001;3 Suppl 2: 40–43.

14. Duraisingham SS, Buckland MS, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Secondary antibody

deficiency. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10: 583–591.

15. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2006;117: S525–53.

16. Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. Cost Effectiveness of Prophylactic Intravenous Immune Globulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. New England Journal of Medicine. 1991. pp. 81–86. doi:10.1056/nejm199107113250202

17. Leukemia* ARCCTCGFTS of I in CL, Randomized A, Controlled Clinical Trial Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia*. Intravenous Immunoglobulin for the Prevention of Infection in Chronic Lymphocytic Leukemia. New England Journal of Medicine. 1988. pp. 902–907. doi:10.1056/nejm198810063191403

18. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration. 2018. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf

19. Leukemia* ARCCTCGFTS of I in CL, Randomized A, Controlled Clinical Trial Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia*. Intravenous Immunoglobulin for the Prevention of Infection in Chronic Lymphocytic Leukemia. New England Journal of Medicine. 1988. pp. 902–907. doi:10.1056/nejm198810063191403

20. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. Lancet. 1994;343: 1059–1063.

21. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma. 2009;50: 764–772.

22. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. Int J Infect Dis. 2011;15: e2–16.

23. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What Is the Impact of Hypogammaglobulinemia on the Rate of Infections and Survival in Solid Organ Transplantation? A Meta-Analysis. American Journal of Transplantation. 2013. pp. 2601–2610. doi:10.1111/ajt.12401

24. Blombery P, Miles Prince H, Worth LJ, Main J, Yang M, Wood EM, et al. Prophylactic intravenous immunoglobulin during autologous haemopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma is not associated with reduced infectious complications. Annals of Hematology. 2011. pp. 1167–1172. doi:10.1007/s00277-011-1275-3

25. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2008; CD006501.

26. Griffiths H, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Clin Exp Immunol. 1992;89: 374–377.

27. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiatelli M, Cicoira L, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. Haematologica. 1996;81: 121–126.

28. Sun C, Tian X, Lee YS, Gunti S, Lipsky A, Herman SEM, et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. Blood. 2015;126: 2213–2219.

29. Barmettler S, Ong M-S, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. JAMA Netw Open. 2018;1: e184169.

30. Itala M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. European Journal of Haematology. 2009. pp. 266–270. doi:10.1111/j.1600-0609.1992.tb01805.x

31. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005;23: 4079–4088.

32. Dhalla F, Lucas M, Schuh A, Bhole M, Jain R, Patel SY, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: Should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? J Clin Immunol. 2014;34: 277–282.

33. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. Haematologica. 2015. pp. 107–113. doi:10.3324/haematol.2014.107714

34. Brioli A, Klaus M, Sayer H, Scholl S, Ernst T, Hilgendorf I, et al. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. Ann Hematol. 2019;98: 713–722.

35. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. J Clin Oncol. 2005;23: 9219–9226.

36. Cesana C. Prognostic Factors for Malignant Transformation in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2002. pp. 1625–1634. doi:10.1200/jco.20.6.1625

37. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Blimark C, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. Haematologica. 2012;97: 854–858.

38. Zemble RM, Takach PA, Levinson AI. The relationship between hypogammaglobulinemia, monoclonal gammopathy of undetermined significance and humoral immunodeficiency: a case series. J Clin Immunol. 2011;31: 737–743.

39. Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT, Kirkpatrick P, Grulich AE, Riminton S. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of

immunodeficiency? Blood. 2010;116: 1228–1234.

40. Herber M, Mertz P, Dieudonné Y, Guffroy B, Jung S, Gies V, et al. Primary immunodeficiencies and lymphoma: a systematic review of literature. Leuk Lymphoma. 2020;61: 274–284.

41. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoğlu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma. 2009;50: 357–365.

42. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13: 106–111.

43. Lucía A. Zoppegno, María M Moirano, Maria L Negro,Susana H. Bunzel, Alicia M Gelemur. Impacto del uso de rituximab en los niveles de inmunoglobulinas en pacientes con LNH. HEMATOLOGIA, Vol 16 Nº 1: 3-6. Enero-Abril, 2012.

44. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Shpilberg O. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2009; CD006552.

45. Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. Arthritis Rheum. 2010;62: 2625–2632.

46. Md Yusof MY, Vital EM, McElvenny DM, Hensor EMA, Das S, Dass S, et al. Predicting Severe Infection and Effects of Hypogammaglobulinemia During Therapy With Rituximab in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Rheumatol. 2019;71: 1812–1823.

47. Wirsum C, Glaser C, Gutenberger S, Keller B, Unger S, Voll RE, et al. Secondary Antibody Deficiency in Glucocorticoid Therapy Clearly Differs from Primary Antibody Deficiency. J Clin Immunol. 2016;36: 406–412.

48. D L Hamilos 1, R M Young, J B Peter, M S Agopian, D N Iklé, N Barka. Hypogammaglobulinemia in asthmatic patients. Ann Allergy. 1992;68: 472–481.

49. Fujino T, Kumai Y, Nitta D, Holzhauser L, Nguyen A, Lourenco L, et al. Hypogammaglobulinemia following heart transplantation: Prevalence, predictors, and clinical importance. Clin Transplant. 2020;34: e14087.

50. Ranua J, Luoma K, Auvinen A, Peltola J, Haapala A-M, Raitanen J, et al. Serum IgA, IgG, and IgM concentrations in patients with epilepsy and matched controls: a cohort-based cross-sectional study. Epilepsy Behav. 2005;6: 191–195.

51. Eom T-H, Lee H-S, Jang P-S, Kim Y-H. Valproate-induced panhypogammaglobulinemia. Neurol Sci. 2013;34: 1003–1004.

52. Boddana P, Webb LH, Unsworth J, Brealey M, Bingham C, Harper SJ. Hypogammaglobulinemia and bronchiectasis in mycophenolate mofetil-treated renal transplant recipients: an emerging clinical phenomenon? Clin Transplant. 2011;25: 417–419.

53. Yusof MYM, Iqbal K, Darby M, Lettieri G, Vital EM, Beirne P, et al. Effect of rituximab or

tumour necrosis factor inhibitors on lung infection and survival in rheumatoid arthritis-associated bronchiectasis. Rheumatology. 2020. pp. 2838–2846. doi:10.1093/rheumatology/kez676

54. José RJ, Hall J, Brown JS. De novo bronchiectasis in haematological malignancies: patient characteristics, risk factors and survival. ERJ Open Research. 2019. pp. 00166–02019. doi:10.1183/23120541.00166-2019

55. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. Clinical & Laboratory Haematology. 2008. pp. 75–80. doi:10.1111/j.1365-2257.1995.tb00322.x

56. Adivo Associates. Market Research: immunoglobulin Usage in SID. 2016.

57. Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev. 2007;21: S9–56.

58. Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: update to second edition. 2011. 2011. Available: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf.

59. Na I-K, Buckland M, Agostini C, Edgar JDM, Friman V, Michallet M, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. Eur J Haematol. 2019;102: 447–456.

60. Sørrig R, Klausen TW, Salomo M, Vangsted A, Gimsing P. Risk factors for infections in newly diagnosed Multiple Myeloma patients: A Danish retrospective nationwide cohort study. Eur J Haematol. 2019;102: 182–190.

61. Rand KH, Gibbs K, Derendorf H, Graham-Pole J. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin (Gammagard) in bone marrow transplant patients. J Clin Pharmacol. 1991;31: 1151–1154.

62. Wong J, Wood EM, Crispin P, Weinkove R, McQuilten ZK, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) Supportive Care Group. Managing hypogammaglobulinaemia secondary to haematological malignancies in Australia and New Zealand: a clinician survey. Intern Med J. 2019;49: 358–363.

Anexos

Anexo 1. Tablas

Tabla 5. Distribución de las patologías hematológicas (n= 964)	
Mieloma múltiple*	329 (34,1%)
Linfoma* -No Hodgkin - Hodgkin	160 (16,5%) 153 (15,1%) 7 (0.7%)
Leucemia linfocítica crónica*	70 (7,3%)
Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)*	359 (37,2%)
Waldestrom*	32 (3,3%)
Amiloidosis*	24 (2,5%)
Leucemia mieloide aguda*	12 (1,2%)
Anemia hemolítica autoinmune*	14 (1,5%)
Leucemia mielomonocítica crónica*	8 (0,8%)
Púrpura trombocitopénica inmune*	6 (0,6%)
Leucemia linfoblástica aguda*	5 (0,5%)
Leucemia células plasmáticas*	4 (0,4%)
Mieloproliferativos*	4 (0,4%
Leucemia mieloide crónica*	3 (0,3%)
Mielofibrosis*	2 (0,2%)
Neutropenia autoinmune*	2 (0,2%)
Tricoleucemia*	1 (0,1%)
Micosis fungoide*	1 (0,1%)
Leucemia linfocítica granular*	1 (0,1%)
Leucemia prolinfocítica*	1 (0,1%)
*Frecuencia absoluta (Frecuencia relativa)	

Tabla 6. Distribución de drogas inmunosupresoras (n=587)	
Corticoides*	529 (52,3%)
Anti CD20* -Rituximab -Obinutuzumab	 189 (18,7%) 13 (2,2%)
Inhibidores de calcineurina* - Tacrolimus - Ciclosporina	 46 (7,8%) 12 (2%)
Inh síntesis de nucleótidos* - Azatioprina - Micofenolato	 12 (2%) 38 (6,5%)
Inhibidores tirosinkinasa* - Imatinib - Dasatinib - Ibrutinib	 3 (0,5%) 1 (0,2%) 11 (1,9%)
Alquilantes* -Ciclofosfamida -Ifosfamida -Melfalan -Bendamustina -Clorambucilo -Busulfan -Dacarbazina -Carmustina	 333 (56,7%) 3 (0,5%) 72 (12,3%) 52 (8,9%) 21 (3,6%) 8 (1,4%) 7 (1,2%) 2 (0,3%)
Inhibidor de proteasoma* -Bortezomib -Carfilzomib -Ixazomib	 191 (32,5%) 32 (5,5%) 11 (1,9%)
-Lenalidomida* -Talidomida -Pomalidomida	127 (21,6%) 106 (18%) 16 (2,7%)
Alcaloides de la vinca* -Vincristina -Vinblastina -Vinorelbina	 115 (19,6%) 8 (1,4%) 6 (1%)
Antraciclinas* -Doxorrubicina -Daunorrubicina	 96 (16,4%) 7 (1,2%)
Etopósido*	52 (8,9%)
Anti CD38* -Daratumumab	 49 (8,3%)
Platinos* -Cisplatino -Carboplatino	 46 (7,8%) 8 (1,4%)

-Oxaliplatino	5 (0,9%)
Antimetabolitos* -Metotrexato -Citarabina -Fludarabina -Gemcitabina -5 FU/capecitabina -Pemetrexed	 29 (4,9%) 38 (6,5%) 31 (5,3%) 13 (2,2%) 5 (0,9%) 2 (0,3%)
Enzimas* -Asparaginasa	 12 (2%)
Antracenedionas* -Bleomicina -Mitoxantrona	 7 (1,2%) 5 (0,9%)
Taxanos* -Paclitaxel	 6 (1%)
Infliximab*	5 (0,9%)
Timoglobulina*	4 (0,7%)
*Frecuencia absoluta (Frecuencia relativa)	

Tabla 7. Distribución de neoplasias de órgano sólido (n=174)	
Cáncer de mama*	38 (21,8%)
Cáncer de próstata*	28 (16,1%)
Cáncer colorrectal*	17 (9,8%)
Cáncer urotelial*	17 (9,8%)
Cáncer de tiroides*	16 (9,2%)
Cáncer de pulmón*	13 (7,5%)
Cáncer renal*	11 (6,3%)
Cáncer de útero*	9 (5,2%)
Neuroendocrino*	7 (4%)
Melanoma*	7 (4%)
Cáncer de páncreas*	4 (2,3%)
Sarcoma*	4 (2,3%)
Cáncer hepatobiliar*	4 (2,3%)
Cáncer gastroesofágico*	3 (1,7%)
SNC*	3 (1,7%)
Cáncer de ovario*	2 (1,1%)
Schwanoma*	2 (1,1%)
Cabeza y cuello*	2 (1,1%)
*Frecuencia absoluta (Frecuencia relativa)	

Tabla 8. Distribución de patologías autoinmunes (n=65)	
PMR/ACG*	15 (23%)
Artritis reumatoidea*	9 (13,8%)
Vasculitis*	6 (9,2%)
LES*	6 (9,2%)
Crioglobulinemia*	5 (7,7%)
Hepatitis autoinmune*	4 (6,2%)
Esclerodermia*	4 (6,2%)
Artritis seronegativas*	3 (4,6%)
Pénfigo/penfigoide*	3 (4,6%)
Miastenia gravis*	3 (4,6%)
Sjogren*	2 (3%)
SAF*	2 (3%)
Sarcoidosis*	1 (1,5%)
Colitis ulcerosa*	1 (1,5%)
Esclerosis múltiple*	1 (1,5%)
*Frecuencia absoluta (Frecuencia relativa)	

Tabla 9. Distribución de infecciones (n=703)	
Infecciones respiratorias*	485 (69%)
Rescate microbiológico	
-Neumococo	20 (4,1%)
-H.influenzae	34 (7%)
-COVID-19	16 (3,3%)
-Otros virus respiratorios	64 (13,1%)
-PCP	12 (2,5%)
-Bacilos gram negativos	46 (9,5%)
-Cocos gram positivos	16 (3,3%)
-Hongos	3 (0,6%)
-Micobacterias	2 (0,4%)
ITU*	285 (40,5%)
Infecciones gastrointestinales*	176 (25%)
Infecciones de piel y partes blandas*	179 (25,5%)
Neutropenia febril sin foco*	48 (6,8%)
Asociadas a catéter*	44 (6,3%)
Osteomielitis*	18 (2,6%)
CMV*	18 (2,6%)
Postquirúrgicas*	14 (2%)
Bacteriemia gram positivos*	14 (2%)
Neurológicas*	13 (1,8%)
Bacteriemia gram negativos*	11 (1,6%)
Odontógena*	8 (1,1%)
Endocarditis*	8 (1,1%)
Fungemia*	3 (0,4%)
*Frecuencia absoluta (Frecuencia relativa)	

Tabla 10. Análisis bivariado entre factores etiológicos, infecciones y muerte					
	Mieloma múltiple*		Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	p valor
	SI	NO			
Infecciones totales (n=703)	238	465	1,09	0,8 - 1,49	0,56
Infecciones respiratorias (n=485)	176	308	1,38	1,05 -1,82	0,02
Infecciones graves (n=173)	69	104	1,48	1,04 - 2,11	0,02
Muerte (n=296)	137	159	2,33	1,74 - 3,12	<0,0001
	Linfoma*		Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	p valor
	SI	NO			
Infecciones totales (n=703)	112	591	1,05	0,7 - 1,56	0,84
Infecciones respiratorias (n=485)	94	391	1,71	1,2 - 2,45	0,002
Infecciones graves (n=173)	37	136	1,59	1,02 - 2,42	0,03
Muerte (n=296)	52	244	1,21	0,82 - 1,76	0,3
	LLC*		Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	p valor
	SI	NO			
Infecciones totales (n=703)	46	657	1,02	0,56 - 1,9	0,96
Infecciones respiratorias (n=485)	36	449	1,16	0,69 - 1,95	0,54
Infecciones graves (n=173)	10	163	0,8	0,36 - 1,63	0,53
Muerte (n=296)	20	276	0,96	0,53 - 1,68	0,88
	Rituximab*		Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	p valor
	SI	NO			
Infecciones totales (n=703)	137	566	1,26	0,86 - 1,87	0,22
Infecciones respiratorias (n=485)	113	372	1,8	1,29 -2,52	0,0003
Infecciones graves (n=173)	44	129	1,63	1,08 - 2,43	0,01

Muerte (n=296)	47	249	0,76	0,52 - 1,1	0,13
	MGUS*		Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	p valor
	SI	NO			
Infecciones totales (n=703)	247	456	0,9	0,67 - 1,21	0,46
Infecciones respiratorias (n=485)	134	351	0,5	0,39 - 0,67	<0,0001
Infecciones graves (n=173)	36	137	0,42	0,27 - 0,62	<0,0001
Muerte (n=296)	73	223	0,49	0,36 - 0,68	<0,0001
	Trasplante de órgano sólido*		Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	p valor
	SI	NO			
Infecciones totales (n=703)	17	686	0,74	0,31 - 1,92	0,48
Infecciones respiratorias (n=485)	14	471	1,09	0,48 - 2,49	0,82
Infecciones graves (n=173)	8	165	1,97	0,74 - 4,77	0,1
Muerte (n=296)	6	290	0,65	0,21 - 1,68	0,35
	TCPH*		Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	p valor
	SI	NO			
Infecciones totales (n=703)	79	624	0,85	0,55 - 1,34	0,46
Infecciones respiratorias (n=485)	76	409	2,2	1,45 - 3,38	0,0001
Infecciones graves (n=173)	27	146	1,57	0,94 - 2,53	0,06
Muerte (n=296)	36	260	1,08	0,69 - 1,67	0,71

*Frecuencia absoluta. LLC: leucemia linfocítica crónica. MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto. TCPH: trasplante de precursores hematopoyéticos.

Tabla 11. Análisis multivariado entre factores etiológicos e infecciones respiratorias

	OR ajustado	p valor	IC 95%	
Mieloma múltiple				
Sexo femenino	0.82	0.40	0.48	1.20
Edad al diagnóstico	1.02	0.11	0.99	1.03
GG profiláctica	1.76	0.28	0.64	4.95
Cantidad de factores	**1.62**	**0.003**	**1.18**	**2.22**
IgG nadir	1.00	0.88	0.99	1.00
Rituximab				
Sexo femenino	0.59	0.12	0.31	1.15
Edad al diagnóstico	0.98	0.16	0.96	1.01
GG profiláctica	0.43	0.10	0.16	1.18
Cantidad de factores	**3.42**	**0.001**	**1.67**	**7.01**
Linfoma	0.92	0.83	0.44	1.92
Autoinmunidad	1.06	0.60	0.86	1.31
Linfoma				
Sexo femenino	0.59	0.15	0.29	1.21
Edad al diagnóstico	0.97	0.06	0.94	1.01
GG profiláctica	0.43	0.21	0.11	1.63
Cantidad de factores	1.26	0.53	0.62	2.58
IgG nadir	0.99	0.001	0.99	1.00
TCPH				
Sexo femenino	0.58	0.19	0.26	1.30
Edad al diagnóstico	1.00	0.92	0.96	1.05
GG profiláctica	3.79	0.23	0.44	32.6
Cantidad de factores	2.17	0.28	0.54	8.74
IgG nadir	0.99	0.57	0.99	1.00
MGUS				
Sexo femenino	1.00	0.99	0.64	1.56
Edad al diagnóstico	1.02	0.04	1.00	1.05
GG profiláctica	1.13	0.89	0.18	6.99
Cantidad de factores	1.21	0.29	0.85	1.70
IgG nadir	0.99	0.18	0.99	1.00

Referencias: OR odds ratio, IC intervalo de confianza, GG gammaglobulina, IgG inmunoglobulina G

Tabla 12. Análisis multivariado entre factores etiológicos e infecciones graves

	OR ajustado	p valor	IC 95%	
Mieloma múltiple				
Sexo femenino	0.70	0.23	0.39	1.26
Edad al diagnóstico	1.04	0.01	1.01	1.07
GG profiláctica	0.52	0.39	0.11	2.33
Cantidad de factores	1.34	0.17	0.88	2.06
IgG infección severa	1.00	0.30	0.99	1.00
Neutropenia infección severa	**24.88**	**0.001**	**6.49**	**95.45**
Linfoma				
Sexo femenino	1.85	0.23	0.68	5.02
Edad al diagnóstico	1.01	0.51	0.97	1.06
GG profiláctica	0.39	0.37	0.05	3.08
Cantidad de factores	0.47	0.97	0.39	2.49
IgG infección severa	1.00	0.02	0.99	1.00
Neutropenia infección severa	**38.97**	**0.001**	**6.68**	**227.43**
Rituximab				
Sexo femenino	1.95	0.16	0.76	5.02
Edad al diagnóstico	1.05	0.01	1.01	1.09
GG profiláctica	0.21	0.08	0.04	1.23
Cantidad de factores	1.61	0.29	0.67	3.92
IgG infección severa	1.01	0.01	1.00	1.01
Autoinmunidad	0.97	0.81	0.72	1.29
Linfoma	0.64	0.37	0.24	1.69
Neutropenia infección severa	**94.03**	**0.001**	**12.27**	**720.31**
MGUS				
Sexo femenino	0.68	0.30	0.33	1.41
Edad al diagnóstico	1.04	0.08	0.99	1.08
GG profiláctica	1			
Cantidad de factores	1.87	0.01	1.14	3.07
IgG infección severa	1			
Neutropenia infección severa	1			

Referencias: OR odds ratio, IC intervalo de confianza, GG gammaglobulina, IgG inmunoglobulina G

Tabla 13. Análisis multivariado entre factores etiológicos y muerte

	OR ajustado	p valor	IC 95%	
Mieloma múltiple				
Sexo femenino	1.64	0.06	0.99	2.73
Edad al diagnóstico	**1.10**	**0.001**	**1.07**	**1.14**
GG profiláctica	1.62	0.37	0.57	4.61
Cantidad de factores	**1.60**	**0.03**	**1.06**	**2.42**
IgG nadir	1.00	0.20	0.99	1.00
Número de infecciones	**1.12**	**0.02**	**1.02**	**1.25**
Recaída	**2.57**	**0.002**	**1.43**	**4.62**
MGUS				
Sexo femenino	0.68	0.21	0.37	1.24
Edad al diagnóstico	**1.14**	**0.001**	**1.09**	**1.19**
GG profiláctica	1			
Cantidad de factores	**2.88**	**0.001**	**1.80**	**4.62**
IgG nadir	1.00	0.58	0.99	1.00
Número de infecciones	**1.30**	**0.001**	**1.14**	**1.47**

Referencias: OR odds ratio, IC intervalo de confianza, GG gammaglobulina, IgG inmunoglobulina G

Anexo 2. Protocolo de investigación

1.Pregunta

¿ Cuáles son las características clínicas y evolutivas de los pacientes con diagnóstico de hipogammaglobulinemia secundaria en nuestro centro?

2. Objetivos

- Describir las etiologías más frecuentes, características clínicas y epidemiológicas de los adultos con hipogammaglobulinemia secundaria.
- Caracterizar complicaciones infecciosas y evolución de los adultos con hipogammaglobulinemia y explorar factores asociados a su desarrollo por subgrupos de etiologías más frecuentes.
- Describir la utilización de tratamiento con gammaglobulina y su asociación con infecciones .

3. Materiales y métodos

3.a. Diseño.

Estudio de cohorte retrospectiva dinámica entre enero de 2001 a julio de 2021, con fecha de ingreso administrativa a la correspondiente al primer dosaje de gammaglobulinas < 0.6 g/dL y fecha de egreso correspondiente a la fecha del óbito o fecha de último contacto en la historia clínica.

3.b. Ámbito

El Hospital Italiano es un centro de derivación de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Cuenta con un Servicio de Clínica Médica perteneciente al Departamento de Medicina Interna que presenta tanto áreas de atención ambulatoria para el seguimiento de los pacientes, como sectores de internación. El servicio cuenta con diversas secciones, de las cuales se destacan para este proyecto las secciones de Hematología, Oncología, Reumatología e Infectología. Asimismo el Hospital Italiano es centro nacional de trasplante renal, cardíaco, hepático, pulmonar y de médula ósea

Además, cuenta con su propio laboratorio de alta complejidad, el cual depende del Departamento de Diagnóstico y Tratamiento. Se destacan las secciones de Química, Inmunología y Microbiología. Se utiliza un Sistema Informático de Laboratorio (SIL) por lo que todos los resultados son cargados a la historia clínica electrónica y están disponibles en formato tabla permitiendo su fácil relevamiento posterior.

Respecto de la historia clínica electrónica, constituye un sistema de almacenamiento de la información de todos los pacientes atendidos en el hospital centrado en el cargado de problemas y en campos estructurados que posibilitan recuperar la información a través del Área de Gestión de datos dependiente del Departamento de Investigación (problemas, las comorbilidades, la medicación, los procedimientos y toda la información sobre el paciente se almacenan y codifican utilizando un vocabulario controlado).

3.c. Población

Adultos con hipogammaglobulinemia en ausencia de diagnóstico de inmunodeficiencia primaria y con patología o tratamiento que expliquen el descenso de inmunoglobulinas entre enero de 2001 hasta julio de 2021.
Adultos con fracción gamma <0.6 y un dosaje de inmunoglobulinas coincidente.

3.d Criterios de elegibilidad

3.d.1. Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Atendidos y seguidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires sede central y San Justo
- Pacientes con laboratorio realizado en Hospital Italiano con proteinograma con fracción de gammaglobulinas < 0.6 g/dL con niveles de IgG menores al límite inferior de la normalidad (800 mg/dL).
- Como mínimo 3 dosajes consecutivos con hipogammaglobulinemia que permitan confirmar un tiempo de seguimiento adecuado para el análisis

3.d.2. Criterios de exclusión

- Dosaje de hipogammaglobulinemia intermitente con normalización posterior sin tratamiento sustitutivo
- Pérdida de seguimiento dentro de los 12 meses del diagnóstico por causa distinta de muerte.

4. Tamaño muestral

Al no contar con datos de prevalencia de esta entidad y tratarse de una cohorte cautiva, se incluirán a todos los pacientes del periodo descrito que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

5. Análisis estadístico

Para el objetivo primario, se utilizará estadística descriptiva, para las variables numéricas continuas se utilizaron medias o medianas como medidas de resumen y desvíos estándar o intervalos intercuartil, respectivamente como medidas de dispersión, según distribución observada. Las variables categóricas o numéricas discretas, se resumirán como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). En cuanto a los objetivos secundarios, se realizará análisis bivariado mediante chi cuadrado para variables categóricas para identificar factores etiológicos asociados a infecciones o muerte. Aquellos con asociación estadísticamente significativa, se incorporan en el análisis de regresión logística multivariada para variables de respuesta dicotómicas. Para la selección de variables a ajustar que se incluyan en el modelo multivariable se consideran las variables con significancia estadística en análisis bivariado y aquellas que según el conocimiento del especialista pueden predisponer a la presencia de infecciones. Para esto se contemplarán factores etiológicos frecuentemente asociados para evitar multicolinealidad. Por último, se utilizará t-test para variables cuantitativas para identificar diferencias en la frecuencia de episodios infecciosos en relación al uso de gammaglobulina. Se considerarán estadísticamente significativos los p valores menores a 0.05. Para los cálculos se utilizará el software Stata 15 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

6. Logística

Se confeccionó un Manual de operaciones y procedimientos inherente al protocolo (ver Anexo 4).

Para la captura de casos, se solicita al área de Gestión de datos de Departamento de Investigación del hospital un listado de todos los pacientes con dosaje de gammaglobulinas < 0.6 g/dL en laboratorio que tuvieran 18 años o más al momento del dosaje.

La validación de verdaderos casos, se realizará a partir de la revisión de historias clínicas y verificación por especialista.

La revisión de historias clínicas, armado y llenado de la base de datos y el análisis posterior estará a cargo del investigador principal como miembro del Servicio de Clínica Médica y el área de Investigación en Clínica Médica.

7. Consideraciones éticas.

Es un estudio observacional, retrospectivo, donde se utiliza como base secundaria la historia clínica electrónica institucional del Hospital Italiano de Buenos Aires, en donde los pacientes han firmado de forma voluntaria y certificada el consentimiento informado para la utilización de sus datos al momento de enrolarse. Todos los datos del estudio serán tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio, de acuerdo con la normativa legal vigente, Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26.529 /09.

También este protocolo fue desarrollado en total concordancia con la normativa nacional e internacional vigente: la Declaración de Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y enmiendas posteriores y las guías de Buenas Prácticas Clínicas de la de Conferencia Internacional de Armonización ICH.

Ante la posibilidad de detectar pacientes con hipogammaglobulinemia que no hayan sido adecuadamente estudiados, el equipo investigador se compromete a activar los recursos necesarios para contactar al paciente ya sea notificando a su médico tratante para que tome la decisión más oportuna, o notificando al paciente ofreciéndole la posibilidad de ser visto por el equipo del servicio de Inmunología en el caso de no tener médico de cabecera.

8. Cronograma

	Meses			
	1 -2	3 -8	8-12	12- 15
Búsqueda bibliográfica y redacción de Protocolo. Presentación al CEPI				
Construcción de la base de datos y generación de listado de pacientes a revalorar y revisión de HC				
Análisis estadístico				
Redacción del manuscrito				

9.Financiamiento

El proyecto se llevará a cabo íntegramente por la investigadora principal sin requerir financiamiento externo para su ejecución. Los gastos de recurso administrativo corresponden al Servicio de Clínica Médica.

10. Conflicto de intereses

Los investigadores de este trabajo declaran no presentar conflicto de intereses

Anexo 3. Aprobación del protocolo de investigación por Comité de Ética

INSTITUTO UNIVERSITARIO DEL HOSPITAL ITALIANO

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

MIEMBROS DEL COMITE

Coordinador:

DR. AUGUSTO PÉREZ
Médico

DR. ANIBAL ARIAS
Médico

DR. JORGE BORETTO
Médico

DR. CARLOS BURGE
Abogado

DRA. PAOLA CASCIATO
Médica

DR. OSCAR MAZZA
Médico

DRA. LUCRECIA PIÑEIRO
Dra. en Química

SRA. MARIA E. SAHORES
Lego

DRA. PAULA SCIBONA
Médica

DRA. DEBORA SZEINMAN
Médica

DRA. JULIETA TRINKS
Médica

APROBACIÓN DEL PROTOCOLO Nº 5384

Buenos Aires, 12 de diciembre de 2019.

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación* del Hospital Italiano de Buenos Aires ha evaluado y aprobado el protocolo **"HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA EN ADULTOS. COHORTE RETROSPECTIVA"**. Se aprueba la realización del estudio en este Hospital a cargo de **ERNESTINA ANGAROLA,** no requiere la aprobación de ANMAT----------

[APROBADO EN REUNIÓN DEL 12 DE DICIEMBRE DE 2019, SEGÚN CONSTA EN LIBRO DE ACTAS Nº 14, FOLIO 12]

**Este Comité funciona de acuerdo con las normativas establecidas por el I.C.H. (F.D.A., -EEUU, Comunidad Europea, Japón)*

IRB00010193

**El Consentimiento que se adjunta, con firma y sello de este Comité, es el que corresponderá fotocopiar para entregar a los pacientes enrolados en el Hospital Italiano.
***No se podrá enrolar pacientes en el estudio hasta que este Comité no reciba la aprobación de ANMAT del Protocolo, del Centro y del Consentimiento Informado (si lo hubiera).

IMPORTANTE[1]:
Los investigadores deberán presentar a este Comité los formularios adjuntos, en el caso que corresponda:
1- Copia de la aprobación del protocolo por la ANMAT
2- Comunicación de inicio de la investigación (reclutamiento del 1º paciente)
3- Informe sobre la marcha del protocolo dentro del año de inicio del mismo:
- ✓ El progreso del protocolo con los pacientes reclutados y datos parciales si los hubiese, una vez por año, (salvo que este Comité decida que el informe deba ser más frecuente).
- ✓ Los eventos adversos informados por el patrocinante o detectados por Uds. mismos.
- ✓ Otras modificaciones al protocolo no se podrán aplicar sin ser antes evaluadas por este Comité, salvo en casos de riesgo de vida para el paciente.
- ✓ En caso de suspensión del protocolo, la comunicación deberá ser inmediata.

4- Comunicación de finalización de la investigación

De este documento se emiten tres copias: una para el archivo del Comité otra para el investigador y otra para el patrocinante (en el caso que corresponda).

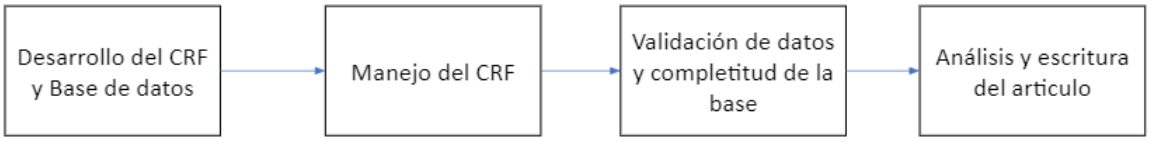
[1] Ver Plan de seguimiento de protocolo en página 3 de este documento

CEPI | Juan D. Perón 4190 - 4192, Capital Federal, (C1199ABB) | Av.Pte.Perón 2231 - B1754AZK San Justo
TEL: (005411) 4959-0200 int. 8425
e-mail:cepi@hospitalitaliano.org.ar | www.hospitalitaliano.org.ar

Anexo 4. Manual de operaciones

1.Diagrama del diseño del estudio

Flowchart de alto grado de proyecto Validación Herramienta AKI



2. Integrantes del estudio y funciones

Nombre y Apellido	Rol Hospitalario	Rol Protocolo	Tareas	Certificación / Entrenamiento
Ernestina Angarola	Especialista en clínica médica	Investigador principal (IP)	- Responsable global de la investigación -Validación de casos -Armado de la base -Análisis de los datos	Médica Clínica Alumno avanzado de la Maestría de Investigación en Clínica Médica Residente de Inmunología Entrenamiento en Buenas Prácticas Clinicas (E6 de ICH) Procedimientos operativos estándar del Área de Investigación en Medicina Interna a- Llenado y manejo del CRF B- Rechequeo o navajeo

3. Gestión de datos.

3.1. Primera etapa. Generación de lista cruda

- El investigador principal (IP) mediante la intranet del Hospital Italiano activa una mesa de ayuda y solicita un listado de pacientes potencialmente elegibles al área de gestión de la información del Departamento de Investigación
- La solicitud enviada incluye:
- Criterios de inclusión: Todos los pacientes desde enero de 2001 hasta julio de 2021 con proteinograma con fracción de gammaglobulinas < 0.6 g/dL en laboratorio con discriminación de dosaje de inmunoglobulina G, que tengan 18 años o más al momento del dosaje. Atendidos tanto en el hospital central como en San Justo.

- De estos pacientes se solicitan las variables de interés (ver apartado 8. Operacionalización de variables)
- Desde el Área de Gestión de la información se devuelve al IP la información en tablas excel protegidas por contraseña: una tabla principal en la que figuran los pacientes que cumplen criterios de inclusión y tablas secundarias con las diferentes variables de medición.

3.2. Segunda etapa. Generación de lista validada

- El IP revisa la historia clínica de los casos elegibles a partir del ID de los pacientes facilitados por el área de gestión de la información.
- Para el ingreso de la historia clínica electrónica (HCE), el IP se encuentra entrenado en el manejo de la misma y habilitados por la institución al ingreso de la misma por ser personal en ejercicio.
- Al ingresar a las HCE, el IP clickea como motivo de ingreso “Monitor de protocolo”
- Dado que el diagnóstico de hipogammaglobulinemia se realiza a partir de un resultado de laboratorio, el proceso de selección de los participantes está diseñado de manera tal que sean capturados todos los pacientes con determinado valor en al menos un proteinograma con el objetivo de obtener la mayor sensibilidad en esta búsqueda. Posteriormente, los investigadores revisan en forma secuencial cada una de las historias clínicas seleccionadas para aumentar la especificidad de la búsqueda evaluando criterios de inclusión y de exclusión.
- El IP una vez que ingresa a la HCE del paciente valida que el paciente cumpla los criterios de inclusión (definidos en el pedido de datos) y evalúa que no cumplan los de exclusión: “pacientes con dosaje de hipogammaglobulinemia intermitente con normalización posterior y aquellos con seguimiento menor a los 12 meses posteriores al diagnóstico, por falta de contacto del paciente con el sistema de salud”. Cabe destacar que se revisará minuciosamente que el paciente forme parte de la población en estudio y tenga una causa secundaria identificada que explique la hipogammaglobulinemia, quedando fuera aquellos con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria o que no tengan diagnóstico.
- Si el paciente cumple criterios de exclusión se coloca un 1=SI en la variable “Excluido”
- El caso revisado e incluido se carga a través del formulario en la Tabla ”Hipogammaglobulinemia base validada”.

4. Recolección de datos

El IP construirá un formulario especialmente diseñado para el protocolo. El formulario será completado con los datos de los pacientes validados como caso. El investigador completará los formularios a través de Google Form con la información obtenida de las tablas de excel facilitadas por el área de gestión de la información y por revisión de la historia clínica electrónica. Se restringirán los campos a completar para evitar omisión de llenado o valores erróneos. También se reforzará la codificación de la variable al momento del llenado con un breve epígrafe. Una vez completado el formulario se revisará su correcto registro en la tabla de excel “Hipogammaglobulinemia base validada”. El investigador principal evalúa cada 15 días un formulario al azar con el objetivo de evaluar la calidad de los datos registrados. Las variables consideradas críticas serán aquellas incluidas en el segmento

etiología, infecciones respiratorias, hospitalizaciones, utilización de inmunoglobulina y dosajes de inmunoglobulina G (ver apartado 8. Operacionalización de variables). Al identificar un error en el formulario el IP revisa nuevamente la historia clínica para intentar corregir o completar el dato.

5. Verificación/Cargado de datos

El cargado de los datos estará a cargo del IP. El IP mismo verifica la completitud, coherencia y ausencia de errores de las fichas quincenalmente. En caso de que surjan dudas en la clasificación de casos, las mismas se discutirán en reuniones de investigación con la Directora del proyecto que se realizarán periódicamente a tal fin. Con el objetivo de mantener la confidencialidad, sólo los investigadores del estudio tendrán acceso a la historia clínica del paciente. Cada error e inconsistencia será corregido con revisión de la historia clínica nuevamente. Se ordenan todas las variables de la base para detectar los datos faltantes, duplicados y los valores extremos. Los valores extremos se verifican. Se corrigen los datos de la base según la información encontrada. En caso de no encontrar el dato faltante se analiza cómo dato vacío. En la creación de nuevas variables en la base de datos se chequea y re-chequea los procesos y códigos que crean nuevas variables, chequeando con cálculo manual.

Al finalizar el proceso de validación de la base se cierra la misma para analizar, previa realización de backup en excel guardado en la computadora del IP.

6. Circuito de control de calidad

La seguridad y la calidad en el desarrollo de este trabajo está contemplada en el desarrollo de todos los procesos en cada apartado del manual (entrenamiento, gestión de datos, recolección de datos, verificación, etc) .

El IP lleva adelante el monitoreo de indicadores de proceso inherentes al desarrollo de las tareas, buscando reducir los errores y optimizar tiempos a través de procesos estandarizados (carga de datos a través de formulario y revisión sistemática de HCE) y revisión periódica de los datos (mediante revisión de formularios quincenal, identificación de errores en variables críticas y reuniones periódicas que garanticen la correcta clasificación de casos)

7. Reporte de datos

Se reportará a los responsables de la entrega de datos del sistema hospitalario un resumen de lo encontrado. Se generará una tabla en excel con los pacientes mal clasificados de acuerdo a los criterios utilizados. En la misma se incluirán los ID de los pacientes y la causa de error de la clasificación. Se guardará la tabla excel con código de seguridad para protección de los datos. Se enviará la tabla a los responsables de la entrega de datos del sistema hospitalario con el fin de mejorar la clasificación de los pacientes a través de la historia clínica electrónica y bases de datos hospitalarias.

8. Operacionalización de variables

Sintaxis	**Código** (módulo+número de variable). **Nombre de variable** (nombre de variable en base de datos): Tipo de variable/Rol en estudio. Descripción, definición operativa, procedimiento de medición. Unidad/Rangos posibles/Codificación (si aplica). Fuente de origen de la información.

A Datos Generales
a1. ID paciente: Numérica. **ID**. Identificador único según aparece en la historia clínica electrónica del Hospital Italiano. Historia clínica electrónica.
a2. Sexo femenino: Nominal dicotómica. **sexo_fem** .Según sexo biológico original del paciente. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica.
a3. Fecha de nacimiento: Fecha. **fecha_nac** . Según figura en la historia clínica electrónica. Historia clínica electrónica.
a4. Edad: Numérica continua. **edad**. Años resultantes de la diferencia entre la fecha del diagnóstico de hipogammaglobulinemia y la fecha de nacimiento. Historia clínica electrónica.
a5. Fecha de diagnóstico de hipogammaglobulinemia. Fecha de primer proteinograma con gammaglobulinas < 0.6 g/L. **fecha_dxhipogamma** . Según figura en la solapa de laboratorio de la historia clínica electrónica. Historia clínica electrónica
a6. Excluido. Nominal dicotómica. **excluido.** Paciente que cumple criterios de inclusión pero presenta criterio de exclusión. Historia clínica electrónica.

B Datos clínicos - Etiología
b1. Neoplasias oncohematológicas: nominal dicotómica. **oncohemato**. Diagnosticada por anatomía patológica o evolución de Hematología. 0;No; 1;Si Fuente: evolución de hematólogo, problema cargado en HCE o informe de anatomía patológica
b1.1 Leucemia linfocítica crónica: nominal dicotómica. **llc**. Diagnosticada por anatomía patológica o evolución de Hematología. 0;No; 1;Si Fuente: evolución de hematólogo, problema cargado en HCE o informe de anatomía patológica
b1.2 Mieloma múltiple: nominal dicotómica.**mm**. Diagnosticado según evolución de Hematología o anatomía patológica [59]. 0;No;1;Si. Fuente: evolución de hematólogo, problema cargado en HCE o informe de anatomía patológica. En los casos dudosos se definirá por revisión de criterios por un médico clínico.
b1.3 Linfoma: nominal dicotómica. **linfoma**. Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante o anatomía patológica. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica
b1.4 Otras neoplasias oncohematológicas: texto libre. **otrasoncohemato**. Otra droga utilizada como inmunosupresor. Historia clínica electrónica.

b2. Neoplasias de órgano sólido: nominal dicotómica. **neoplasiasolido**. Diagnosticada por anatomía patológica o evolución de Oncología. 0;No; 1;Si Fuente: evolución de oncólogo, problema cargado en HCE o informe de anatomía patológica

b3. Drogas inmunosupresoras: nominal dicotómica. **inmunosupresores**. Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante o indicaciones médicas en episodio de guardia o internación o farmacia. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica

b3.1 Rituximab: nominal dicotómica. **rituximab**. Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante o indicaciones médicas en episodio de guardia o internación. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica

b3.2 Corticoides: Nominal dicotómica. **ctc** .Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante o indicaciones médicas en episodio de guardia o internación o farmacia . 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica.

b3.3 Inhibidores de calcineurina: categórica nominal. **inhcalcineurina** .Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante o indicaciones médicas. 0;No;1;Tacrolimus; 2; ciclosporina. Historia clínica electrónica.

b3.4 Inhibidores de síntesis de nucleótidos: categórica nominal. **inhnucleotidos** .Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante o indicaciones médicas. 0;No;1; Azatioprina; 2; Micofenolato. Historia clínica electrónica.

b3.5 Otros inmunosupresores: texto libre. **otrosinm**. Otra droga utilizada como inmunosupresor. Historia clínica electrónica.

b4. Inhibidores de tirosinkinasa: categórica nominal. **inhtsk** .Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante o indicaciones médicas. 0;No;1; Imatinib; 2; Dasatinib; 3; otros . Historia clínica electrónica.

b5. Anticomiciales: categórica nominal. **anticomiciales** .Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante o indicaciones médicas. 0;No;1; Fenitoina; 2; Valproico; 3; carbamazepina; 4 otros . Historia clínica electrónica.

b6. Enfermedades perdedoras de proteínas: categórica nominal. **perdedoras_proteinas** .Según conste en la historia clínica por evolucion del médico tratante, problema activo o laboratorio de proteinuria o clearence de alfa 1 antitripsina cuando corresponda. 0;No;1; síndrome nefrótico; 2; enteropatía; 3; quemados; 4 otros . Historia clínica electrónica.

b7. Enfermedad autoinmune: categórica nominal. **autoinmune**.Según conste en la historia clínica por evolución del médico especialista (reumatólogo o inmunólogo), problema activo o laboratorio correspondiente. 0;No ;1; Lupus eritematoso sistémico;2; Artritis reumatoidea; 3; Sjogren; 4; Enfermedad mixta del tejido conectivo; 5;Esclerodermia; 6; Otros. Historia clínica electrónica.

b8. Trasplantados de órgano sólido: Nominal dicotómica. **txsolido**. Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante o problema activo. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica.categorías x órgano

b9. Trasplantados de precursores hematopoyéticos: Nominal dicotómica. **txmo**.Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante o problema activo. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica.

b10. Factores etiológicos: numérica discreta. **fact_etiologicos.** Número de factores combinados: patología hematológica, drogas inmunosupresoras, neoplasias de órgano sólido o trasplante. Historia clínica electrónica.

C Datos Clínicos - Complicaciones

c1. Infecciones respiratorias: nominal dicotómica. **infeccionesresp.** Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante o por exámenes complementarios (radiografía o tomografía de tórax o senos paranasales) la presencia de neumonía o sinusitis desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia (a5) . 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica.

c1.1 Rescate microbiológico en infecciones respiratorias: categórica nominal.**rescateresp.** Según conste en la historia clínica por presencia en muestra biológica en infecciones desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia. 0;No;1;Neumococo; 2; H. Influenzae; 3; otros. Historia clínica electrónica.

c2. Otras infecciones: categórica nominal. **otrasinfecciones.** Según conste en la historia clínica por evolucion del médico tratante desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia (a5). 0; No; 1; genitourinarias; 2; gastrointestinales; 3; piel y partes blandas; 4; sistema nervioso central; 5; osteomielitis; 6; otras. Historia clínica electrónica.

c3. Infecciones severas/graves: nominal dicotómica. **infeccionesseveras.** Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante las infecciones detalladas en c1 y c2 que requieran hospitalización en unidad de cuidados críticos. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica.

c4. Hospitalizaciones cuantitativa discreta. **hospitalizaciones**. Número de hospitalizaciones por infecciones detalladas en c1 y c2 en sala general o en unidad de cuidados críticos desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia . Historia clínica electrónica.

c5. Número de episodios infecciosos totales. cuantitativa discreta. **ninfecciones**. Número total de infecciones detalladas en c1 y c2 desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia . Historia clínica electrónica.

c6. Número de episodios infecciosos respiratorios. cuantitativa discreta. **ninfeccionesresp**. Número total de infecciones detalladas en c1 desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia . Historia clínica electrónica.

c7. Número de episodios infecciosos totales sin gammaglobulina. cuantitativa discreta. **ninftotalsin**. Número total de infecciones detalladas en c1 y c2 desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia sin haber recibido gammaglobulina en los 3 meses previos. Historia clínica electrónica.

c8. Número de episodios infecciosos totales bajo tratamiento con gammaglobulina. cuantitativa discreta. **ninftotalbajo**. Número total de infecciones detalladas en c1 y c2 desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia bajo tratamiento con gammaglobulina dentro de los 3 meses previos . Historia clínica electrónica.

c9. Número de episodios infecciosos respiratorios sin gammaglobulina. cuantitativa discreta. **ninfrespsin**. Número total de infecciones detalladas en c1 desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia sin haber recibido gammaglobulina en los 3 meses previos. Historia clínica electrónica.

c10. Número de episodios infecciosos respiratorios bajo tratamiento con gammaglobulina. cuantitativa discreta. **ninfrespbajo**. Número total de infecciones detalladas en c1 desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia bajo tratamiento con gammaglobulina dentro de los 3 meses previos . Historia clínica electrónica.

c11. Bronquiectasias: nominal dicotómica.**bronquiectasias.** Según conste en la historia clínica por presencia en tomografía o evolución del médico tratante desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica.

c12. Recaída: nominal dicotómica. **recaída.** Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica.

c13. Muerte: nominal dicotómica. **muerte**. Fin de la vida. 0,No ; 1,Si. Historia clínica electrónica.

c14. Fecha de muerte. Fecha. **Fecha_muerte**. Según figura en la historia clínica electrónica. Historia clínica electrónica

c15. Tiempo desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia a la muerte: Numérica continua. **tpoamuerte**. Años resultantes de la diferencia entre la fecha del fallecimiento y la fecha de diagnóstico de hipogammaglobulinemia. Historia clínica electrónica.

c16. Fecha de último seguimiento. Fecha. **Fecha_ultseg** . Según figura en la historia clínica electrónica fecha de último contacto con la institución. Historia clínica electrónica

D Datos Clinicos - Tratamiento

d1. Utilización de inmunoglobulina: Nominal dicotómica. **usogamma** .Según conste en la historia clínica por evolucion del médico tratante o indicación médica en episodio de guardia o internación. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica.

d2.Utilización crónica de inmunoglobulina: Nominal dicotómica. **usogammacronico** .Según conste en la historia clínica por evolucion del médico tratante o indicación médica en episodio de guardia o internación por más de 6 meses. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica.

d3. Motivo de utilización de inmunoglobulina: Nominal dicotómica. **motivousogamma** .Según conste en la historia clínica por evolucion del médico tratante. 0; Sólo por valor absoluto;1;Por evento clínico ; 2; Como inmunomodulador . Historia clínica electrónica.

d4. Fecha de inicio de reposición de inmunoglobulina. Fecha de primera infusión de inmunoglobulina para reposición. **Fecha_iniciogamma** . Según figura en episodio de guardia o internación. Historia clínica electrónica

d5. Efecto adverso a inmunoglobulina: Nominal dicotómica. **adversogamma** .Según conste en la historia clínica por evolución del médico tratante. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica.

d6. Dosis de inmunoglobulina: cuantitativa continua. **dosisgg**. Según conste en indicaciones farmacológicas en episodio de guardia o internación. Historia clínica electrónica.

d7. Número de infusiones de inmunoglobulina: cuantitativa discreta. **nroinfusiones**. Según conste en indicaciones farmacológicas en episodio de guardia o internación. Historia clínica electrónica.

d8. Uso de profilaxis antibiótica: nominal dicotómica. **profilaxisatb.** Según conste en la historia clínica por evolucion del médico tratante tanto primaria como secundaria desde el diagnóstico de hipogammaglobulinemia. 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica.

E Datos de laboratorio

e1. Dosaje de gammaglobulinas por proteinograma totales al diagnóstico. cuantitativa continua. g/dL. **dosaje_igtotaldx**. Primer valor registrado en la historia clínica electrónica realizado en laboratorio propio

e2. Dosaje de inmunoglobulina G al diagnóstico. cuantitativa continua. mg/dL. **dosaje_iggdx**. Primer valor registrado en la historia clínica electrónica realizado en laboratorio propio

e3. Dosaje de inmunoglobulina A al diagnóstico. cuantitativa continua. mg/dL. **dosaje_igadx**. Primer valor registrado en la historia clínica electrónica realizado en laboratorio propio

e4. Dosaje de inmunoglobulina M al diagnóstico. cuantitativa continua. mg/dL. **dosaje_igmdx**. Primer valor registrado en la historia clínica electrónica realizado en laboratorio propio

e5. Dosaje de inmunoglobulina G nadir. cuantitativa continua. mg/dL. **dosaje_iggnadir**. Valor más bajo registrado en la historia clínica electrónica realizado en laboratorio propio

e6. Dosaje de inmunoglobulina A nadir. cuantitativa continua. mg/dL. **dosaje_iganadir**. Valor más bajo registrado en la historia clínica electrónica realizado en laboratorio propio

e7. Dosaje de inmunoglobulina M nadir. cuantitativa continua. mg/dL. **dosaje_igmnadir**. Valor más bajo registrado en la historia clínica electrónica realizado en laboratorio propio

e8. Dosaje de gammaglobulinas totales al momento del diagnóstico de infección severa. cuantitativa continua. g/dL. **dosaje_igtotalinfeccion**. Valor registrado en la historia clínica electrónica realizado en laboratorio propio asociado a variable c3 (primer evento).

e9. Dosaje de inmunoglobulina G al momento del diagnóstico de infección severa. cuantitativa continua. mg/dL. **dosaje_igginfeccion**. Valor registrado en la historia clínica electrónica realizado en laboratorio propio asociado a variable c3 (primer evento)

e10. Dosaje de gammaglobulinas totales al inicio de reposición con inmunoglobulina. cuantitativa continua. g/dL. **dosaje_igtotaltto**. Valor registrado en la historia clínica electrónica realizado en laboratorio propio

e11. Dosaje de inmunoglobulina G al inicio de reposición con inmunoglobulina. cuantitativa continua. mg/dL. **dosaje_iggtto**. Valor registrado en la historia clínica electrónica realizado en laboratorio propio

e12. Neutropenia al momento del diagnóstico de infección severa: nominal dicotómica. **neutropenia**. Recuento absoluto de neutrófilos < 1000 células/ul al momento del diagnóstico de variable c3 (primer evento). 0;No;1;Si. Historia clínica electrónica

e13. Anticuerpos para Streptococcus pneumoniae: nominal dicotómica. **acneumococo**. Dosaje de anticuerpos antipolisacárido capsular para Streptococcus pneumoniae > 113 mg/L luego de ser vacunado con vacuna antineumocócica polisacárida realizado en laboratorio propio . 0;No;1;Si; 2; no dosado. Historia clínica electrónica

e14. Isotipos: numérica discreta. **isotipos.** Cantidad de isotipos de inmunoglobulinas descendidos. Historia clínica electrónica