

## Chronic kidney disease in adults with primary immunodeficiency diseases in treatment with intravenous immunoglobulin

### Enfermedad renal crónica en adultos con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa

Patricia María O'Farrill-Romanillos,<sup>1</sup> Ramón Fabricio Luna-Mújica,<sup>1</sup> Carlos Eduardo Contreras-García,<sup>1</sup> Juan Carlos Anda<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Intravenous immunoglobulin (IVIG) is the treatment of choice for humoral primary immunodeficiency diseases (PIDs). A third of the patients who receive intravenous immunoglobulin have adverse reactions, such as osmotic nephrosis.

**Objective:** To assess the presence of kidney disease in adults with humoral PIDs, in treatment with intravenous immunoglobulin.

**Methods:** A cross-sectional, descriptive, and observational study of patients who belong to the PID Clinic of the Specialties Hospital of the National Medical Center "Siglo XXI", Mexico City, who receive treatment with intravenous immunoglobulin. A questionnaire with demographic information, 24h urine creatinine clearance, serum creatinine, urea, and BUN (Blood Urea Nitrogen) was applied.

**Results:** 35 patients were surveyed; 65.7 % were women; the average age was 34 years; 51.4 % of the patients presented kidney damage. Those with > 5 years of treatment with intravenous immunoglobulin presented chronic kidney disease (CKD) with more frequency (55.6 %) according to the KDOQI scale.

**Conclusions:** Chronic kidney disease occurs in 51 % of adult patients with PID who have been treated with intravenous immunoglobulin for more than 5 years; which is why these patients require periodic evaluations of their kidney function, and the use of sugar-free immunoglobulin in order to reduce the risk.

**Key words:** Common variable immunodeficiencies; Humoral immune response; Intravenous immunoglobulin; Chronic renal failure

Este artículo debe citarse como: O'Farrill-Romanillos PM, Luna-Mújica RF, Contreras-García CE, Anda JC. Enfermedad renal crónica en adultos con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):25-33

#### ORCID

Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372; Ramón Fabricio Luna-Mújica, 0000-0002-8996-0985; Carlos Eduardo Contreras-García, 0000-0002-3860-6791; Juan Carlos Anda, 0000-0003-0290-2078

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Patricia María O'Farrill-Romanillos. patyfrizenwalden@hotmail.com

Recibido: 2019-11-12  
Aceptado: 2019-12-26  
DOI: 10.29262/ram.v67i1.707



## Resumen

**Antecedentes:** La inmunoglobulina intravenosa es el tratamiento de elección para inmunodeficiencias primarias (IDP) humorales. Un tercio de los pacientes que reciben inmunoglobulina intravenosa presenta reacciones adversas, como nefrosis osmótica.

**Objetivo:** Evaluar la presencia de enfermedad renal en adultos con IDP humorales y en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

**Métodos:** Estudio transversal, descriptivo y observacional de pacientes pertenecientes a la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, que reciben tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Se les aplicó un cuestionario con datos demográficos, depuración de creatinina en orina de 24 horas, creatinina sérica, urea y análisis de nitrógeno ureico en sangre.

**Resultados:** Se encuestó a 35 pacientes, 65.7 % fue del sexo femenino; la edad promedio fue de 34 años; 51.4 % presentó daño renal, con mayor frecuencia enfermedad renal crónica (55.6 %) cuando tenían más de cinco años de tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, de acuerdo con la escala de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

**Conclusiones:** La enfermedad renal crónica se presenta en 51 % de los pacientes adultos con IDP en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa por más de cinco años, por lo que esta población requiere evaluación periódica de la función renal y utilización de inmunoglobulina sin azúcares para reducir el riesgo.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencia común variable; Respuesta inmune humoral; Inmunoglobulina intravenosa; Falla renal crónica

## Abreviaturas y siglas

IDCV, inmunodeficiencia común variable  
IDP, inmunodeficiencias primarias

IgG, inmunoglobulina G  
IgIV, inmunoglobulina intravenosa  
XLA, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

## Antecedentes

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son trastornos hereditarios heterogéneos ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico.<sup>1</sup> El comité de expertos de IDP de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología, en junio de 2017 propuso una clasificación por grupos que facilita las investigaciones clínicas y los estudios comparativos; 50 % de las IDP corresponden al grupo III: deficiencia predominantemente de anticuerpos.<sup>2,3,4,5</sup>

Las inmunodeficiencias humorales sintomáticas más frecuentes en pacientes adultos son la inmunodeficiencia común variable (IDCV), la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y la deficiencia de subclases de inmunoglobulina G (IgG).<sup>5,6,7,8</sup>

El tratamiento de elección para las IDP humorales es la administración de 400 a 600 mg/kg/3-4

semanas de inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV), hasta 800 mg/kg en paciente que cursen con procesos infecciosos.<sup>8,9,10,11</sup>

Los eventos adversos leves más frecuentes reportados con la administración de IgIV son cefalea, dolor abdominal o de espalda, náuseas, vómito, rinitis, asma, fiebre, escalofrío y mialgias, que suelen ceder con la administración de analgésico oral. Las reacciones adversas graves son poco comunes: eventos tromboembólicos, hemólisis, anemia hemolítica, así como lesión renal aguda y nefrosis osmótica asociadas al tipo de estabilizadores que contienen las IgIV,<sup>12,13</sup> entre ellos sacarosa, glucosa, maltosa, D-sorbitol, manitol, glicerina y L-prolina (cuadro 1).<sup>13,14,15,16</sup>

La falla renal asociada a IgIV ocurre predominantemente en pacientes con condiciones preexistentes o con riesgo mayor para reacciones adversas

a fármaco. Estos factores asociados son enfermedad renal crónica previa, diabetes mellitus tipo 2, edad > 65 años, depleción de volumen (deshidratación o hipervolemia), sepsis, paraproteinemia o uso concomitante de otros fármacos relacionados con toxicidad renal.<sup>17,18</sup>

Gaspar *et al.* mostraron que la determinación de la tasa de filtración glomerular obtenida con la ecuación CKD-EPI tiene una correlación adecuada con la depuración de creatinina en orina de 24 horas, calculada por medio del coeficiente de correlación interclase, por lo que se recomienda su uso rutinario en pacientes con IDCV y sospecha de afección

renal secundaria. El método elegido en este estudio para evaluar la función renal fue la medición directa de la tasa de filtrado glomerular a través de la recolección de orina de 24 horas, considerada el estándar de oro.<sup>12</sup> La presencia de múltiples episodios de lesión renal aguda puede llevar a enfermedad renal crónica.<sup>19,20,21,22</sup>

Existe escasa información sobre la frecuencia de la enfermedad renal crónica en pacientes adultos con IDP humorales que reciben tratamiento con IgIV.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la presencia de enfermedad renal crónica en pacientes con IDP humorales en tratamiento con IgIV.

Cuadro 1. Inmunoglobulinas actualmente disponibles en el mercado y sus propiedades

Marca	Fabricante/ distribuidor	Estabilizador	Sodio	Osmolaridad	pH	Concentración IgA
Formulación intravenosa						
Kiovig 10 %	Shire	Glicina	No	240-300 mOsmol/kg	4.6-5.1	Máximo 0.14 mg/mL
Octagam 10 %	Octapharma	Maltosa	< 0.03 mmol/L	240 mOsmol/kg	4.5-5.0	< 0.4 mg/mL
Flebogamma 10 %	Grifols	D-Sorbitol	< 3.2 mmol/L	342 ± 7.2 mOsmol/kg	5.5 ± 0.1	< 0.003 mg/mL
Tegeline 10 %	LFB	Manitol	No	270-330 mOsmol/kg	4.0-7.4	Máximo 0.022 mg/mL
Higlobin 10 %	CSL Behring	Prolina	< 1 mmol/L	320 mOsmol/kg	4.8	0.025 mg/mL
Octagam 5 %	Octapharma	Maltosa	< 0.015 mmol/L	310-380 mOsmol/kg	5.1-6.0	< 0.2 mg/mL
Flebogamma 5 %	Grifols	D-Sorbitol	< 3.2 mmol/L	32 ± 4.5 mOsmol/kg	5.6 ± 0.1	< 0.003 mg/mL
Tegeline 5 %	LFB	Manitol	No	270-330 mOsmol/kg	4.0-7.4	Máximo 0.022 mg/mL
Kedrigamma	Kedrion	Glicina				
Vigam 5 %	Meizler	Sacarosa	< 160 mmol/L	> 240 mOsmol/kg	—	< 100 µg/mL
Intratec 5 %	Biotest	Glicina	—	—	—	1800 µg/mL
Sandoglobulin 6 %	CSL Behring	Sacarosa	—	690 mOsmol/kg	—	Máximo 40 mg/g de proteína
Formulación subcutánea						
Subglobin 16 %	Octapharma	Glicina	Presentación: 3.3 g en 20 mL			

## Métodos

Estudio transversal, observacional y analítico realizado en la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. Se incluyeron todos los pacientes adultos con IDP humorales en tratamiento con IgIV. Fueron excluidos quienes no desearon participar en el estudio y quienes contaban con antecedente de enfermedad renal crónica antes del inicio de la administración de la IgIV.

Para el diagnóstico se utilizaron los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias.

A todos los pacientes se les realizó cuestionario con datos demográficos, así como la determinación de la tasa de filtración glomerular por medio de depuración de creatinina en orina de 24 horas (norma ISO 9000), además de creatinina sérica, urea y análisis de nitrógeno ureico en sangre.

Los pacientes accedieron a participar mediante carta de consentimiento informado. El estudio fue considerado de riesgo mínimo de acuerdo con el artículo 64 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación; se apegó, además, a la Sexagésima Cuarta Declaración de Helsinki y al Informe Belmont, siguiendo los principios de beneficencia, justicia y respeto. La investigación fue sometida y aprobada por el Comité de Ética local, con el número F-2019-3601-023.

Los resultados se analizaron con estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con el tipo de variable; además, se realizó un análisis bivariado y el tipo de prueba fue acorde con el tipo de variable. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22.0.

## Resultados

Se incluyeron 35 pacientes, 65.7 % fue del sexo femenino y la edad promedio, de 34 años; el diagnóstico de la IDP se realizó en promedio a los  $28.14 \pm 18.28$  años.

Respecto a las características somatométricas, la talla promedio fue de  $1.59 \pm 0.1$  m; la media del peso, de  $62.3 \pm 18.37$  kg; y la media del índice de masa corporal de  $24.09 \pm 5.56$ . De acuerdo con el tipo de IDP humoral, 26 tuvo diagnóstico de IDC, cinco de AXL y cuatro por deficiencia de subclases de IgG.

El tiempo de administración de la inmunoglobulina en promedio fue de ocho años para IDC, cinco años para AXL y tres años para deficiencia de subclases de IgG (cuadro 2).

El promedio de la depuración de creatinina fue de  $93.61 \pm 32.34$  mL/minuto y 51.4 % de los pacientes presentó algún grado de enfermedad renal crónica: 25.7 % en estadio 1, 17.1 % en estadio 2 y 8.6 % en estadio 3, de acuerdo con la clasificación de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (cuadro 3).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de enfermedad renal crónica y el tipo de IDP de los pacientes.

Según el tiempo de administración de la IgIV, los pacientes se clasificaron en dos grupos: con administración menor que cinco años y con administración mayor de cinco años. En el grupo que recibió IgIV por más de cinco años se observaron más casos de enfermedad renal crónica: 55.6 % *versus* 44.4 % en el grupo con menos de cinco años en tratamiento con IgIV. Es importante subrayar que la edad de diagnóstico de la IDP fue más temprana en el grupo con más de cinco años: 17.5 años *versus* 31 años (cuadro 4).

Las infecciones de vías urinarias fueron más frecuentes en los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 ( $p = 0.076$ ).

Se encontró que la inmunodeficiencia por deficiencia de subclases de IgG presentó el valor más bajo de depuración de creatinina ( $71.15 \pm 18.12$ ); además, se relacionó con diagnóstico más tardío (40.75 años) y, por lo tanto, con el inicio de la inmunoglobulina en edades más tardías (cuadro 2).

## Discusión

Las IDP son un grupo de enfermedades heterogéneas cuya incidencia se ha incrementado en los últimos 10 años, como consecuencia del incremento del diagnóstico, con lo cual ha sido posible estudiar su tratamiento y complicaciones. La enfermedad renal crónica en pacientes con IDP humorales puede ser una complicación asociada al tratamiento con IgIV, hecho estudiado ampliamente, sin embargo, es conocido que una de las complicaciones establecidas es la lesión renal aguda, la cual si se repite constantemente podrían ocasionar enfermedad renal crónica.

En este estudio encontramos que la enfermedad renal crónica como complicación en pacientes con

Cuadro 2. Análisis bivariado por tipo de inmunodeficiencia primaria humoral							
Variable	IDCV (n = 26)		AXL (n = 5)		Deficiencia de subclases IgG (n = 4)		p
	Media ± DE*		Media ± DE*		Media ± DE*		
Edad actual (años)	38.27 ± 17.79		28.8 ± 8.10		43.5 ± 20.48		0.412
Peso (kg)	60.78 ± 19.8		67.34 ± 12.27		66.25 ± 16.54		0.704
Talla (m)	1.58 ± 0.20		1.67 ± 0.05		1.59 ± 0.03		0.221
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23.78 ± 5.83		24.04 ± 4.07		26.19 ± 6.20		0.734
Edad al diagnóstico (años)	27.53 ± 18.47		21.2 ± 12.65		40.75 ± 20.93		0.273
Creatinina sérica (mg/dL)	0.72 ± 0.16		0.88 ± 0.16		0.73 ± 0.05		0.145
Urea sérica (mg/dL)	23.8 ± 6.24		28.8 ± 7.32		32 ± 18.56		0.134
BUN (mg/dL)	11.31 ± 2.92		13.32 ± 3.82		14.97 ± 8.73		0.182
Depuración de Cr (mL/minuto)	95.17 ± 32.45		103.48 ± 37.65		71.15 ± 18.12		0.301
Creatinina en orina (mg/dL)	46.6 21.7-145.9		69.01 31.3-152.9		36.55 16.9-46.5		0.156
	Mediana (rango)**		Mediana (rango)**		Mediana (rango)**		
Infecciones de vías urinarias/año	0 (0-5)		0		0		0.137
Tiempo de uso de Ig (años)	8 (0-35)		5 (1-17)		3 (1-5)		0.066
Proteínas en orina de 24 horas (g/24 horas)	0.10 (0.10-0.40)		0.10 (0.10-0.20)		0.10 (0.10-0.40)		0.607
	n***	%	n***	%	n***	%	
Sexo							
Masculino	7	26.9	5	100	0	0	0.053
Femenino	19	73.1	0	0	4	100	
Comorbilidades autoinmunes							
Sí	9	34.6	0	0	1	25	0.352
No	17	65.38	5	100	3	75	
Comorbilidades metabólicas							
Sí	2	7.6	0	0	2	50	0.053
No	24	92.4	5	100	2	50	

\*Anova. \*\*Kruskal-Wallis. \*\*\* $\chi^2$  asociación lineal por lineal. IMC = índice de masa corporal, Cr = creatinina. BUN = *Blood urea nitrogen*.

IDP humoral fue de 51.4 %. En el estudio realizado por Gaspar *et al.* se observó que, en una población de 19 pacientes, 35.7 % presentó enfermedad renal crónica leve. En la investigación que presentamos, el porcentaje de enfermedad renal crónica en este tipo de pacientes fue mayor: 25.7, 17.1 y 8.6 % en estadio 1, 2 y 3, respectivamente, lo que en los 35 pacientes representó más de 50 %.

El tiempo de administración de la IgIV y sus complicaciones renales crónicas han sido un parámetro poco estudiado. Con la división categórica de menos y más de cinco años de recibir tratamiento con inmunoglobulina no se encontró diferencia estadísticamente significativa, solo se determinó que existe una tendencia en los pacientes con más de cinco años a presentar algún grado de enfermedad renal crónica.

Lo anterior puede atribuirse a que hace más de cinco años en los estabilizadores de las inmunoglobulinas se empleaban azúcares como el D-sorbitol y la sacarosa, los cuales están relacionados con nefrosis osmótica, que puede ocasionar lesión renal aguda, cuya repetición a mediano o largo plazo puede llevar a enfermedad renal crónica. El grupo con enfermedad renal crónica en estadio 2 fue el que más se relacionó con enfermedades autoinmunes, lo cual podría deberse al uso de fármacos concomitantes (inmunosupresores) que ocasionan mayor falla renal.

No se encontraron diferencias significativas al realizar un análisis comparativo entre las tres IDP estudiadas (IDCV, AXL y déficit selectivo de subtipos de IgG), lo que indica que pertenecen a un grupo homogéneo y el tipo de enfermedad no interfiere en el grado o la presencia de enfermedad renal crónica.

Cuadro 3. Análisis bivariado por grado de enfermedad renal crónica

Variable	Estadio de enfermedad renal crónica				p
	Normal	1	2	3	
	Media ± DE*	Media ± DE*	Media ± DE*	Media ± DE*	
Edad al diagnóstico	21.88(± 12.19)	30.66(± 15.03)	32.98(± 23.61)	46.33(± 35.64)	0.132
Tiempo de uso de la Ig	10.17(± 9.13)	7.33(± 3.7)	8.83(7.49)	4.66(± 2.51)	0.613
Creatinina urinaria (mg/dL)	80.4(± 40.15)	37.6(± 11.62)	53.1(± 33.03)	38.5(± 26.41)	0.018
	Mediana (rango)**	Mediana (rango)**	Mediana (rango)**	Mediana (rango)**	
Edad actual (años)	27 (16-72)	42 (17-60)	37.5 (22-67)	42 (21-88)	0.694
Infecciones vías urinarias	0 (0-5)	0 (0-2)	0 (0)	1 (0-5)	0.076
	n***	n***	n***	n***	
Comorbilidades autoinmunes					
Sí	3	3	4	0	0.366
No	14	6	2	3	
Comorbilidades metabólicas					
Sí	1	2	1	0	0.762
No	16	7	5	3	

\*Anova. \*\*Kruskal-Wallis. \*\*\* $\chi^2$  asociación lineal por lineal. Ig = inmunoglobulina.

Cuadro 4. Análisis bivariado por tiempo de uso de inmunoglobulina			
Variable	Tiempo < 5 años (n = 13)	Tiempo > 5 años (n = 22)	p
Cr en orina (mg/dL)*	48.98 ± 23.16	68.39 ± 42.22	0.089
Depuración de Cr (mL/minuto)*	86.16 (± 30.13)	98.01 (± 33.46)	0.302
	Mediana (rango)**	Mediana (rango)**	
Edad al diagnóstico (años)	31 (14-86)	17.5 (9 meses-55 años)	0.091
Infección de vías urinarias en un año	0 (0-1)	0 (0-5)	0.353
Proteínas (g/24 horas)	0.10 (0.10-0.40)	0.15 (0.10-0.40)	0.113

\*Media ± DE, Anova. \*\*Kruskal-Wallis. Cr = creatinina.

Los pacientes con deficiencia de subclases de IgG presentaron un diagnóstico tardío y, por lo tanto, el inicio de la inmunoglobulina fue a edad más tardía, de ahí que la depuración de creatinina en orina de 24 horas fuera más baja que el promedio (71.15 *versus* 93.61 mL/minuto), debido a que la función renal disminuye con la edad.

Se puede inferir que el tiempo de administración de la inmunoglobulina está relacionado con la presencia de enfermedad renal crónica: a mayor tiempo de administración, más alta la probabilidad de haber recibido preparaciones con estabilizadores que emplean azúcares, lo que ocasiona falla renal.

Las recomendaciones para disminuir el riesgo de daño renal en pacientes con IDP es evitar el uso de las IgIV que contengan sacarosa o D-sorbitol como estabilizadores y preferir aquellas con aminoácidos como glicina o L-prolina. Asimismo, es importante valorar el uso de preparaciones con menor volumen, con concentraciones a 10 %, en los pacientes con daño renal establecido o con complicaciones cardiovasculares.

Como limitante del estudio debe señalarse que el tamaño de la muestra no permitió obtener valores estadísticamente significativos, además de que no existen estudios en México con los cuales pueda realizarse una comparación.

## Conclusión

En este estudio se determinó que los pacientes adultos con inmunodeficiencias humorales en tratamiento con IgIV tienen una presencia elevada de enfermedad renal crónica (51.8 %), relacionada con el uso de estabilizadores formulados con azúcares, principalmente D-sorbitol y sacarosa. Por ello, es importante mantener un seguimiento estrecho de los pacientes, especialmente de quienes han recibido IgIV por más de cinco años.

Es importante tomar medidas que impacten en la evolución de la enfermedad renal crónica y evitar su progresión. Por lo tanto, es recomendable el uso de IgIV con estabilizadores a base de aminoácidos como L-prolina y glicina, que tienen mayor concentración (10 %) y menor volumen.

Se requieren estudios con un número mayor de pacientes para obtener resultados estadísticamente significativos que respalden las recomendaciones para el uso de IgIV en pacientes con IDP.

## Agradecimientos

A todos los pacientes que decidieron participar en esta investigación, así como a todo el personal de laboratorio del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## Referencias

- Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(2):180-189. DOI: 10.29262/ram.v63i2.146

2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby-Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018;(38):129-143. DOI: 10.1007/s10875-017-0465-8
3. Fischer A, Rausell A. What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses? *Semin Immunol.* 2018;(36):13-16. DOI: 10.1016/j.smim.2017.12.001
4. Srinivasa BT, Alizadehfar R, Desrosiers M, Shuster J, Pai NP, Tsoukasa CM. Adult primary immune deficiency: What are we missing? *Am J Med.* 2012;125(8):779-786. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.02.015
5. European Society for Primary Immunodeficiencies. ESID Registry-Working definitions for clinical diagnosis of PID. Italia: ESID; 2019. Disponible en: [https://esid.org/content/download/16628/452872/file/ESIDRegistry\\_ClinicalCriteria.pdf](https://esid.org/content/download/16628/452872/file/ESIDRegistry_ClinicalCriteria.pdf)
6. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, Espinosa-Rosales FJ, et al. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38-59. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.025
7. Aucouturier P, Mariault M, Lacombe C, Preud'homme JL, Frequency of selective IgG subclass deficiency: A reappraisal. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992;63(3):289-291. DOI: 10.1016/0090-1229(92)90236-h
8. Herrod HG, Clinical significance of IgG subclasses. *Curr Opin Pediatr.* 1993;5(6):696-699. DOI: 10.1097/00008480-199312000-00010
9. Espinosa-Rosales FJ, Bergés-García A, Coronado-Zarco IA, Dávila-Gutiérrez G, Faugier-Fuentes E, García-Campos JA, et al. Consenso mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación. *Acta Pediatr Mex.* 2018;39(2):134-171. DOI: 10.18233/apm39no2pp134-1711574
10. Ballou M. Practical aspects of immunoglobulin replacement. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(4):299-303. DOI: 10.1016/j.anai.2017.07.020
11. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou 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(Suppl 4):S525-S553. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.015
12. Goudouris ES, Rego Silva AM, Ouricuri AL, Grumece AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(1):1-16. DOI: 10.1590/S1679-45082017AE3844
13. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol.* 2013;38(4):275-284. DOI: 10.1159/000354893
14. Kaveri SV, Lecerf M, Saha C, Kazatchkine MD, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulin and immune response. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(Suppl 1):94-96. DOI: 10.1111/cei.12526
15. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01299
16. Caress JB, Kennedy BL, Eickman KD. Safety of intravenous immunoglobulin treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(6): 971-979. DOI: 10.1517/14740338.2010.484419
17. Marie I, Cherin O, Michaellet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, et al. Management of adverse effects related to human immunoglobulin therapy: recommendations for clinical practice. *Rev Med Interne.* 2017;38(5):312-319. DOI: 10.1016/j.revmed.2016.10.390
18. Levine AA, Levine TD, Clarke K, Saperstein D. Renal and hematologic side effects of long-term intravenous immunoglobulin therapy in patients with neurologic disorders. *Muscle Nerve.* 2017;56(6):1173-1176. DOI: 10.1002/mus.25693
19. Lin RY, Rodríguez-Baez G, Bhargava GA, Lin H. Intravenous gammaglobulin-associated renal impairment reported to FDA: 2004-2009. *Clin Nephrol.* 2011;76(5):365-372. DOI: 10.5414/cn106824
20. Rodríguez-Mireles KA, Galguera-Sauceda A, Gaspar-López A, López-Rocha EG, Campos-Romero FH, del Rivero-Hernández LG, et al. Efectos adversos de la aplicación ambulatoria de inmunoglobulina intravenosa en adultos con inmunodeficiencia común variable, *Rev Alerg Mex.* 2014;61(3):131-140. DOI: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v61i3.37>

21. Gaspar-López A, Miranda-Novales MG, López-Rocha EG, Rodríguez-Mireles KA, Segura-Méndez NH. Estimación de la tasa de filtración glomerular en adultos con inmunodeficiencia común variable tratados con inmunoglobulina intravenosa. ¿Qué fórmula utilizar? *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):45-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v61i2.25>
22. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, de Francisco ALM, Griffith KE, et al. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73