

EVENTOS ADVERSOS EN 1395 INFUSIONES CON DIFERENTES PREPARADOS DE GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA

ALEJANDRO MALBRÁN^{1, 2}, BLAS LARRAURI^{1, 2}, MARÍA CECILIA JURI^{1, 2}, DIEGO S. FERNÁNDEZ ROMERO^{1, 2}

¹Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, ²Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Británico de Buenos Aires

Resumen Los procesos de aislamiento y esterilización de la gammaglobulina endovenosa (IVIG) afectan las características del producto terminado y, por lo tanto, su tolerabilidad. Distintos productos tienen diferentes incidencias de reacciones adversas. Este trabajo cuantifica los eventos adversos (EA) inmediatos provocados por distintas preparaciones de IVIG. Analizamos 1395 infusiones en 28 pacientes, con una mediana de 32.5 por sujeto (rango 2-214), utilizando seis preparaciones distintas de IVIG, con una dosis total promedio de 40.3 ± 8.3 g. Analizamos retrospectivamente 1 031 infusiones y 364 prospectivamente. Los pacientes utilizaron una media de 2.68 ± 1.8 IVIG diferentes, con una mediana de 2 (rango 1-6) por persona. El número de marcas comerciales utilizadas se relacionó con el número de infusiones recibidas, $r = 0.73$. En 24 (2.3%) de 1031 infusiones analizadas en forma retrospectiva se registraron EA que afectaron a 11 de los 23 casos incluidos, con una media de 2.18 ± 1.08 EA por afectado. De 24 pacientes y de 364 infusiones prospectivas, en 14 pacientes y en 32 (7.2%) procedimientos se observaron EA. Veinticuatro (42.9%) de 56 EA fueron leves, 31 (55.5%) moderados y uno (1.8%) fue grave. La velocidad de infusión fue de 9.04 ± 4.6 g/h para las que presentaron EA vs. 10.6 ± 4.6 g/h para las que no ($p = 0.31$). La incidencia, la gravedad y la proporción de pacientes afectados con EA para cada marca comercial de IVIG fueron muy diferentes entre sí. Esta información debe ser tomada en cuenta en el momento de selección de la IVIG a utilizar.

Palabras clave: IVIG, eventos adversos, hipogammaglobulinemia

Abstract *Adverse events in 1395 infusions with different intravenous gammaglobulin products.* The processes of isolation and sterilization of intravenous gamma globulin (IVIG) affect the end product characteristics and, therefore, its tolerability. Different products have different incidences of adverse reactions. The aim of this study was to quantify the immediate adverse events (AE) caused by the different IVIG preparations. We analyzed 1 395 infusions in 28 patients, with a median of 32.5 per subject (range 2-214), using six different IVIG preparations, with an average dose 40.3 ± 8.3 g. One thousand and thirty-one infusions were analyzed retrospectively and 364 prospectively. Patients used a mean of 2.68 ± 1.8 different IVIGs, with a median of 2 (range 1-6) per person. The number of trademarks used was related to the number of infusions received, $r = 0.73$. AE presented in 24 (2.3%) of 1 031 infusions retrospectively analyzed, affecting 11 of 23 patients enrolled, with a mean of 2.18 ± 1.08 AE per subject. Of 24 patients and 364 infusions prospectively analyzed, AE were observed in 14 patients and in 32 (7.2%) procedures. Twenty-four (42.9%) of 56 AE were mild, 31 (55.5%) moderate and one (1.8%) severe. The infusion rate was 9.04 ± 4.6 g/h for those presenting AE vs. 10.6 ± 4.6 g/h for those who did not ($p = 0.31$, NS). The incidence, severity and proportion of patients with AE for each brand of IVIG were very different from each other. This information should be taken into account when selecting the IVIG to be used

Key words: IVIG, adverse events, hypogammaglobulinemia

La eficacia terapéutica de la gammaglobulina intramuscular, obtenida por el método de fraccionamiento en alcohol de Cohn, en el tratamiento de la agammaglobulinemia, fue demostrada por Robert A. Good en 1952. La formación de agregados moleculares en estas preparaciones era la regla, y la administración intravenosa producía una activación masiva del sistema complemento, anafilaxia y colapso vascular¹. En las primeras preparaciones de IgG para uso intravenoso (IVIG) se utilizaron proteólisis enzimáticas o reducción del fragmento Fc para

que no activaran complemento. Estos productos perdían las funciones biológicas útiles derivadas de la capacidad de activar el complemento y de la interacción del Fc con su receptor en el proceso de fagocitosis, y exhibían una vida media muy acortada con respecto a la de su par sin modificaciones². Las primeras preparaciones de IVIG de "molécula intacta" se lograron mediante la digestión de los agregados de IgG con cantidades ínfimas de pepsina a pH 4. La remoción de trazas de otras proteínas en la precipitación en alcohol, como la pre-kallicreína, la plasmina, el Factor XII y sus fragmentos, algunas proteínas del complemento, IgA e IgM se realiza mediante un paso adicional de separación en cromatografía de intercambio iónico. Finalmente, para evitar el agregado molecular de la IgG monomérica durante el procesamiento y almacenamiento

Recibido: 26-III-2013

Aceptado: 9-VII-2013

Dirección Postal: Dr. Alejandro Malbrán, Av. Roque Sáenz Peña 1160, 1º "B", 1035 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4382-8302 e-mail: amalbran31@hotmail.com

del producto terminado, se utilizan diferentes sustancias estabilizadoras, incluidos azúcares y aminoácidos³.

Para asegurar que la IVIG esté libre de agentes infecciosos, el plasma de los donadores es cuidadosamente pesquisado por métodos serológicos y de biología molecular, en busca de virus conocidos de transmisión por hemoderivados. Tanto el método de aislamiento por precipitación en alcohol, como la cromatografía de intercambio iónico, excluyen muchos patógenos potenciales, especialmente el HIV. Los métodos físicos adicionales para garantizar la seguridad biológica de la IVIG son el calor, la pasteurización y la filtración y ultrafiltración; y los métodos químicos de esterilización incluyen el tratamiento ácido, detergente y solvente, y el uso de caprilato⁴.

Los procesos de producción y esterilización de la IgG afectan las características del producto terminado, alterando su funcionalidad, composición y pureza y, por lo tanto, su tolerabilidad y eficacia. La tolerabilidad depende de factores como la osmolaridad del producto, el contenido de contaminantes —especialmente de IgA—, la concentración y el agente estabilizante^{5, 6}.

Dada la dinámica ininterrumpida de perfeccionamiento en los procesos de aislamiento, esterilización y estabilización de la IVIG, los pacientes con inmunodeficiencias primarias, que reciben estos medicamentos crónicamente, han estado y están expuestos a diferentes productos comerciales, aislados, esterilizados y estabilizados en distintas formas. La opción forzada sobre qué producto debe utilizar un paciente en cada momento está más sujeta a su precio y disponibilidad, que a su eficacia o frecuencia de reacciones adversas. Pero, a pesar de que todos ellos tienen a la IgG como principio activo, la eficacia del medicamento y la incidencia de reacciones adversas difieren entre ellos⁵⁻⁷.

El objetivo de este trabajo fue cuantificar los eventos adversos (EA) provocados con las distintas preparaciones de IVIG que hemos utilizado o estamos administrando y comparar las diferentes marcas comerciales entre sí.

Materiales y métodos

Para el estudio retrospectivo revisamos las infusiones realizadas desde el 6 de noviembre de 1992 hasta el 21 de diciembre de 2010, y para el prospectivo, aquellas realizadas desde el 22 de diciembre de 2010 hasta el 31 de julio del 2012. En ambos estudios incluimos todos los tratamientos realizados en la Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica (UAAIC) y en el Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Británico de Buenos Aires (HB)⁸. La medicación fue administrada siempre a través de una vena periférica, bajo supervisión médica. Los pacientes fueron evaluados durante la infusión e inmediatamente después de la misma. Asimismo, fueron interrogados sobre eventos adversos posteriores al procedimiento en la visita correspondiente a la siguiente infusión.

Para ambos análisis consignamos el paciente y su diagnóstico, la cantidad de infusiones recibidas, marca comercial y lotes de IGIV utilizada, premedicación eventual, EA y conducta respecto a los mismos. En el estudio prospectivo sumamos

al registro la dosis total recibida, la hora de inicio y finalización de la infusión y estimamos la velocidad de la misma en gramos de IVIG por hora. En los casos en que se interrumpió la infusión por EA, se calculó la velocidad hasta el momento de aparición del EA.

Clasificamos los EA como inmediatos cuando ocurrieron durante la infusión y hasta las 48 horas posteriores a la finalización de la misma y, según su gravedad en leves, moderados o graves. Las reacciones leves son las que desaparecen al disminuir la velocidad de infusión, las moderadas son las leves agravadas y requieren suspender la infusión y/o el uso de medicación. Las graves incluyen la sensación de falta de aire, de garganta cerrada, de opresión torácica o hipotensión, y requieren medicación para su control⁹. También registramos la medicación administrada.

Ingresamos toda la información en una base de datos en formato *Epi Info*™ versión 3.5.3 (*Center for Disease Control*, Atlanta, Georgia), y utilizamos su mismo sistema de programación y paquete estadístico para el análisis de los mismos.

Resultados

Se analizaron 1 395 infusiones en 28 pacientes, 16 mujeres y 12 varones, con una media de 49.8 ± 54.7 y una mediana de 32.5 por sujeto (rango 2-214). La dosis de gammaglobulina promedio administrada fue de 40.3 ± 8.3 g. Los diagnósticos que motivaron la indicación de reposición y el número de infusiones por diagnóstico se ilustran en la Tabla 1. En 22 (1.6%) infusiones no se registró en la historia clínica la marca comercial utilizada. En el resto se utilizaron seis preparados comerciales. Los pacientes utilizaron una media de 2.68 ± 1.8 marcas comerciales diferentes durante su seguimiento, con una mediana de 2 (rango 1-6) por persona. El número de preparados utilizados se relacionó positivamente con el número de infusiones recibidas, con un coeficiente de correlación de 0.73. La frecuencia de uso de las distintas marcas comerciales en ambas fases del estudio y la frecuencia de reacciones adversas inmediatas observadas se ilustra en la Tabla 2.

En 24 (2.3%) de las 1031 infusiones analizadas en forma retrospectiva se registraron EA que afectaron a 11 de los 23 incluidos, con una media de 2.18 ± 1.08 eventos por sujeto. Los EA clasificados por síntomas y por marca comercial se ilustran en la Tabla 3A. En 91 oportunidades y en 12 pacientes se utilizó premedicación con corticoides, anti-histamínicos y/o analgésicos no esteroides para evitar reacciones adversas, en 11 de ellos por historia de reacciones previas y en uno como precaución en la primera infusión de IVIG. En siete (7.7%) de estas infusiones y en cuatro casos (1.75 por sujeto) hubo eventos adversos que incluyeron fiebre en tres, escalofríos, dolor lumbar, cefalea y urticaria en dos y náuseas en uno. Los pacientes que fueron premedicados por haber tenido eventos adversos tuvieron una frecuencia de nuevos EA significativamente más alta que los que no tuvieron EA previos y por lo tanto no habían sido pre-medicados (EA = 7.7% vs. 1.7%, $p < 0.0004$).

TABLA 1.– Número de infusiones realizadas en ambas fases del estudio según el diagnóstico de la hipogammaglobulinemia

Diagnóstico	N = Pacientes	Est. retrospectivo N = Infusiones (%)	Est. prospectivo N = Infusiones (%)	N = Total Infusiones
Déficit funcional de IgG	1	14 (1.4)	18 (4.9)	32
Hiper IgE	1	0 (0)	2 (0.5)	2
Hipogammaglobulinemias secundarias	3	0 (0)	23 (6.3)	23
IDCV	20	706 (68.5)	269 (73.9)	975
Síndrome de Good	1	27 (2.8)	15 (4.1)	42
XLP	2	284 (27.5)	37 (10.2)	321
Total	28	1031 (100)	364 (100)	1395

Hipe IgE: síndrome hiper - IgE, IDCV: inmunodeficiencia común variable, XLP: síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

TABLA 2.– Infusiones y efectos adversos (EA) en ambas fases del estudio según el producto

Nombre comercial	N: Infusiones (%)					
	Est. retrospectivo (N = 1031)		Est. prospectivo (N = 364)		Total (N = 1395)	
	Sin EA	Con EA	Sin EA	Con EA	Sin EA	Con EA
<i>Privigen</i>	-		15	0 (0.00)	15	0 (0.00)
<i>Endobulin SD</i>	370	2 (0.54)	-	-	372	2 (0.53)
<i>Sandoglobulin</i>	87	0 (0.00)	11	1 (8.33)	99	1 (1.00)
<i>Purissimuss</i>	83	4 (4.60)	24	1 (4.00)	112	5 (4.27)
<i>Flebogamma</i>	51	1 (1.92)	42	4 (8.70)	98	5 (4.85)
<i>UNC</i>	153	4 (2.55)	61	10 (14.08)	228	14 (5.79)
<i>Kiovig</i>	244	11 (4.31)	178	16 (8.25)	449	27 (5.67)
No especificado	19	2	1	0 (0.00)	22	2
Total	1007	24 (2.32)	332	32 (7.23)	1395	56 (3.69)

TABLA 3 A.–Tipo y frecuencia de efectos adversos (EA) por marca comercial en el estudio retrospectivo

EA	Nombre comercial							
	<i>Privigen</i>	<i>Endobulin SD</i>	<i>Sandoglobulin</i>	<i>Purissimuss</i>	<i>Flebogamma</i>	<i>UNC</i>	<i>Kiovig</i>	No especificado
Cefalea							1	2
Dolor lumbar							3	
Fiebre				4	1	1	3	
Urticaria		2			1		3	
Rash					2			
Hipotensión							1	
Vía aérea						1	1	
Broncoespasmo								
Escalofríos				1			4	
Náuseas y vómitos						1	1	
Total	0	2	0	5	4	4	17	2

El estudio prospectivo incluyó 364 infusiones en 24 pacientes, utilizando seis preparados comerciales distintos de IVIG. En dos (0,6%) de las infusiones no se registró la marca comercial utilizada (Tabla 2). En 32 (7.2%) procedimientos y en 14 pacientes se observaron

EA inmediatos. Los síntomas más frecuentes por marca comercial se ilustran en la Tabla 3 B. En 46 (16.2%) infusiones se pre-medicó a nueve pacientes de las cuales tres (6.5%) de estas infusiones en dos pacientes presentaron EA.

TABLA 3 B.- Tipo y frecuencia de efectos adversos (EA) por marca comercial en el estudio prospectivo

EA	Nombre comercial							
	<i>Privigen</i>	<i>Endobulin SD</i>	<i>Sandoglobulin</i>	<i>Purissimuss</i>	<i>Flebogamma</i>	<i>UNC</i>	<i>Kiovig</i>	No especificado
Cefalea			1	1	2		7	
Dolor lumbar			2		2		1	
Fiebre			1	1	2	4	3	
Urticaria			1				5	
Rash							1	
Hipotensión							1	
Vía aérea			1				1	
Broncoespasmo			1					
Escalofríos							1	
Náuseas y vómitos								
Total	0	0	7	2	6	4	20	0

De las 56 infusiones que presentaron EA, 24 (42.9%) fueron leves y cedieron bajando el ritmo de infusión de la IVIG, 31 (55.5%) fueron moderadas y requirieron la suspensión de la infusión y medicación y una (1.8%) fue grave, con urticaria generalizada, angioedema faríngeo y dificultad para deglutir. En varias oportunidades los pacientes presentaron urticaria generalizada inmediatamente posterior a la finalización del procedimiento. La gravedad de las reacciones de acuerdo a la marca comercial se describe en la Tabla 4.

La velocidad media de infusión fue de 10.4 ± 4.7 g/h, siendo de 9.04 ± 4.6 g/h para aquellas infusiones que presentaron EA y de 10.6 ± 4.6 g/h para las que no, diferencia estadísticamente no significativa, $p = 0.31$.

El porcentaje de pacientes afectados con EA para cada marca de IVIG fue muy variable y se ilustra en la Tabla 4, mostrando que algunas preparaciones afectaron a importante número de los expuestos y otras fueron más selectivas.

Discusión

Desde 1981 se utiliza IVIG para el tratamiento sustitutivo en las inmunodeficiencias por déficit de anticuerpos¹⁰⁻¹². La IVIG tiene la ventaja de permitir administrar grandes cantidades de inmunoglobulina y alcanzar rápidamente concentraciones séricas eficaces. Los preparados de IVIG no son igualmente tolerados por los pacientes, posiblemente debido a que su composición, métodos de purificación, esterilización y estabilización difieren¹³.

Los factores que influyen en la tolerabilidad de IVIG son sus concentraciones de sales, agentes estabilizadores, pH, osmolaridad y concentración contaminante de IgA¹⁴. El volumen a infundir depende del requerimiento del paciente y de la concentración del preparado de IVIG a utilizar. La concentración de sodio varía de 0 a 1.8%. Los azúcares más usados para estabilizar la preparación son la sucrosa, glucosa, maltosa y sorbitol. Algunos productos

usan aminoácidos como glicina o prolina como estabilizante. La osmolaridad de la solución final varía entre 1250 mOsm/l a 1990 mOsm/l¹⁵. La concentración contaminante de IgA se ha asociado al riesgo de anafilaxia en pacientes totalmente deficientes de esta proteína¹⁶. La IgA es difícil de remover de la preparación sin remover los subtipos IgG 3 y 4 y no hay preparados con 0% de IgA, pero los vestigios remanentes varían de preparado en preparado.

Iniciamos este estudio al percibir que la salida del mercado de una marca de gammaglobulina y su reemplazo por otra del mismo preparador, había provocado un sorpresivo aumento en la frecuencia de reacciones adversas inmediatas. Más aún, nos parecía que afectaba a casi todos los pacientes expuestos. Decidimos evaluar los eventos adversos presentes durante o inmediatamente posteriores a la administración de IVIG. Analizamos entonces las infusiones ya realizadas y diseñamos un estudio prospectivo para mejor recolección de datos. Dejamos de lado a los pacientes inmunocompetentes que recibieron altas dosis de IVIG como tratamiento inmunomodulador, para despejar los problemas propios de la alta concentración plasmática

TABLA 4.- Gravedad de efectos adversos (EA) por marca comercial

Nombre comercial	Gravedad de EA			Total de EA
	Leve	Moderada	Grave	
<i>Privigen</i>	-	-	-	0
<i>Endobulin SD</i>	1	1	-	2
<i>Sandoglobulin</i>	1	0	0	1
<i>Purissimuss</i>	1	3	0	4
<i>Flebogamma</i>	4	1	0	5
<i>UNC</i>	5	9	0	14
<i>Kiovig</i>	9	17	1	27
No especificado	2	0	0	2

de IgG que se logra en estos tratamientos. La prevalencia de EA en nuestro estudio prospectivo es similar a la mostrada en otros anteriores¹⁷.

Observamos una menor incidencia de EA en el estudio retrospectivo que en el prospectivo, resultado esperable dado el mejor registro de datos de los estudios planeados. Evaluamos seis marcas comerciales de IVIG. El *Endobulin SD* ya no estaba en el mercado durante el estudio prospectivo, para permitir continuar con su comparación con el resto de las IVIG. Sin embargo, el análisis del grupo retrospectivo *per se*, que mantiene la misma limitación metodológica para todas las marcas comerciales del mismo, confirmó la sospecha clínica de que *Kiovig* producía un mayor número de reacciones inmediatas comparado con *Endobulin SD* ($p < 0.0011$) y que las mismas afectaban a la mayoría de los pacientes expuestos, 12 de 18. El análisis del estudio prospectivo nos permitió descartar que una rápida velocidad de infusión pudiera ser la responsable de la mayor frecuencia de EA observada, por lo menos para el tiempo promedio de infusión de nuestros centros.

Durante el tiempo analizado en este trabajo, UNC y *Purissimus* renovaron sus plantas de producción y aparentemente su metodología de aislamiento. Nosotros desconocemos los cambios introducidos. Quizás podrían explicar la diferencia entre la frecuencia de EA entre ambas fases del estudio para UNC.

Los eventos adversos estudiados fueron, en general, de fácil control, pero una causa de ansiedad para pacientes y médicos. Con la única excepción de un cuadro de dificultad deglutoria en el contexto de angioedema y urticaria generalizada, las reacciones no tuvieron mayor gravedad. Sin embargo, las reacciones moderadas obligaron a extender la estadía en el lugar de infusión hasta la estabilización de las mismas. En dos ocasiones, aparecieron dentro de los 60 minutos posteriores a la finalización del procedimiento, obligando a los pacientes a buscar ayuda ya fuera de la institución. Los eventos se presentaron aleatoriamente en cualquier infusión, no siguiendo un patrón definido de aparición y no pudiendo ser totalmente prevenidos por la administración de combinaciones diversas de corticoides en altas dosis, antihistamínicos y antiinflamatorios no esteroideos, todas características que ya han sido descritas en la literatura^{7, 18}.

Dada la diferencia en la incidencia de los EA de las diferentes marcas comerciales, no solo en su número sino en el porcentaje de pacientes afectados sobre el total de los que recibieron cada una de las mismas, hemos cambiado nuestra forma de prescribir IVIG, tomando en consideración nuestra propia experiencia y seleccionando

el producto a infundir que presente la menor cantidad de EA en nuestros centros.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Samter M, Talmage DW, Frank MM, Austen FK, Claman HN, ed. *Immunological Diseases*. Fourth Edition. Little, Brown and Co. Boston, USA. 1988; 451 and 947-50. Chapter 18: Immunodeficiency Diseases: Primary and Acquired y Chapter 35: Adverse Responses to Immunization.
2. Skvaril F, Gardi A. Differences among available immunoglobulin preparations for intravenous use. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: S43-S48.
3. Turf M. IGIV: contents, properties, and methods of industrial production--evolving closer to a more physiologic product. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 517-22.
4. Hooper JA. Evolution of Commercial IVIG preparations. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008; 28: 765-78.
5. Feldmeyer L, Benden C, Haile S, et al. Not all intravenous immunoglobulin preparations are equally well tolerated. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 494-7.
6. Vo AA, Cam V, Toyoda M, et al. Safety and adverse profiles of intravenous gammaglobulin products for immunomodulation: a single-center experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 844-52.
7. Ameratunga R, Sinclair J, Kolbe J. Increased risk of adverse events when changing intravenous immunoglobulin preparations. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 111-3.
8. Fernández Romero DS, Juri MC, Paolini MV, Malbrán A. Inmunodeficiencias Humorales. Un estudio en tres centros de inmunología clínica de adultos en la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 350-6.
9. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 247-51.
10. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991; 325: 110-7.
11. Yong P, Boyle J, Ballow M, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2010; 135: 255-63.
12. Boshkov L, Kelton J. Intravenous IgG: a new therapeutic tool. *Can Fam Physician* 1988; 34: 2521-6.
13. Ballow M. Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events. *Immunol Res* 2007; 38: 122-32.
14. Shah Sachin. Pharmacy considerations for the use of IGIV therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: S5-11.
15. Siegel J. Safety considerations in IGIV utilization. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 523-7.
16. Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev* 1995; 9: 1-8.
17. Dashti- Khavidaki S, Aghamohammadi A, Farshadi F, et al. Adverse reaction of prophylactic intravenous immunoglobulin; a 13- year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 139-45.
18. Gelfand E. Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 592-9.