

**INFORME TECNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas, al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas, al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	- Inmunoglobulina Humana 5% Solución Inyectable (ESSALUD) - Inmunoglobulina Humana 10% Solución Inyectable con L-prolina (INCN)
Indicación específica:	- Síndrome de Guillain Barre
Institución que lo solicita:	- Seguro Social de Salud – ESSALUD - Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas-INCN
Número de casos anuales:	- No indica (ESSALUD) - 36 casos como enfermedades neurológicas autoinmunes (INCN)

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Inmunoglobulina Humana
Formulación propuesta para inclusión	Inmunoglobulina Humana 5% Solución Inyectable Inmunoglobulina Humana 10% Solución Inyectable con L-prolina
Verificación de Registro Sanitario¹:	Inmunoglobulina Humana 5% Solución Inyectable (05 RS) Inmunoglobulina Humana 10% Solución Inyectable (02 RS)
Alternativas en el PNUME²:	-----

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓNa. PREGUNTA DE EVALUACIÓN

¿Es efectivo/eficaz el uso de la Inmunoglobulina humana en el tratamiento del Síndrome de Guillain Barré?

¿Es seguro el uso el uso de la Inmunoglobulina humana en comparación a la plasmaféresis en el tratamiento del Síndrome de Guillain Barré?

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2016.

² Resolución Ministerial N°399-2015-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso noviembre 2016.



b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El Síndrome de Guillain Barré (SGB) es una polirradiculoneuropatía aguda, frecuentemente grave y de evolución fulminante, de origen autoinmunitario. Se trata de un síndrome clínicamente definido caracterizada por dificultad motora, ausencia de reflejos tendinosos profundos, parestesia sin pérdida sensitiva objetiva, y aumento del líquido céfalo raquídeo. La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda es la variante más comúnmente encontrada.³ Ocurre a lo largo de todo el año y con frecuencia aproximada de un caso por millón de personas por mes. El riesgo de SGB para los varones es 1.5 veces mayor que para las mujeres, y en los países occidentales la enfermedad afecta a los adultos más a menudo que a los niños.⁴

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

a. FARMACOLOGÍA⁵

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Normalmente se prepara a partir de mezclas de plasma de no menos de 1000 donaciones. La distribución de subclases de la inmunoglobulina G es estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Las dosis suficientes de este producto farmacéutico pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de inmunoglobulina G hasta los valores normales.

³Best Practice. British Medical Journal BMJ [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/>

⁴Stephen L Síndrome de Guillain Barre y otras neuropatías mediadas por mecanismo inmunitarios. En Principios de Medicina Interna de Harrison. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. Edit. Interamericana McGraw Hill. México D. F.

⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FLEBOGAMMA (Inmunoglobulina humana normal) [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.



b. FARMACOCINETICA⁶

Inmediatamente después de su administración intravenosa, la inmunoglobulina está completamente biodisponible en la circulación del paciente. Se distribuye con relativa rapidez entre el plasma y el líquido extravascular, alcanzándose aproximadamente después de 3-5 días un equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED⁷

La inmunoglobulina IV y el recambio plasmático tienen tasas de recuperación similares en los adultos con síndrome de Guillain-Barre (Cochrane Database SystRev 2014)

- Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)
 - La dosis habitual es de 2g/kg administrados durante 5 días.
 - La inmunoglobulina intravenosa es recomendada en adultos, principalmente para los pacientes que requieran ayuda para deambulación dentro de 2 o 4 semanas desde el inicio de los síntomas.
- Intercambio de plasma
 - El intercambio de plasma es recomendada para el Síndrome Guillain Barre (SGB) en pacientes graves con ventilación mecánica o tienen dificultad para caminar sin ayuda y debe ser considerado como SGB leve.
 - El intercambio de plasma reduce el tiempo de recuperación de la marcha en pacientes con SGB.
 - La albumina como fluido de reemplazo durante el intercambio de plasma se asocia con menos efectos adversos que el plasma fresco congelado
 - El intercambio de plasma se asocia con mayor riesgo de efectos secundarios que la inmunoglobulina intravenosa
 - La combinación o tratamiento secuencial del recambio plasmático y la inmunoglobulina intravenosa no es recomendado.

UPTODATE⁸

- Intercambio de plasma.

Grandes ensayos multicéntrico aleatorizados han establecido la eficacia de la plasmaféresis en pacientes con SGB grave. En un meta-análisis publicado en el 2012 de seis ensayos controlados aleatorizados que incluía 649 pacientes con SGB, el tratamiento con intercambio plasmático fue superior a la atención de apoyo.

- El tiempo medio para recuperar el caminar con ayuda fue menor en el grupo con plasmaféresis que con el grupo control en dos ensayos.
- El tiempo de aparición de la recuperación motora en pacientes levemente afectados fue significativamente menor en el grupo de intercambio de plasma en un único ensayo que informo esta medida.

⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FLEBOGAMMA (Inmunoglobulina humana normal) [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁷ GuillainBarresyndrome.DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

⁸ Francine J Vriesendorp, MD. Treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome in adults.UpToDate® (version 19.2).[Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



- Entre las medidas secundarias de resultado, el intercambio de plasma se asoció con un aumento significativo del porcentaje que mejoró en uno o más grados de discapacidad a las cuatro semanas en cinco ensayos. Además el tratamiento con plasmaféresis comparado con el control se asoció con una mejoría significativa según lo evaluado por el tiempo de recuperación para caminar sin ayuda, porcentaje de pacientes que requieren ventilación mecánica, la duración de la ventilación, la recuperación completa de la fuerza muscular después de un año y secuelas severas después de un año.
 - El intercambio de plasma era eficaz cuando se inicia dentro de los siete días de la aparición de los síntomas.
 - Cuatro intercambios eran superior a dos, en pacientes con SGB moderadamente graves. Sin embargo, en un sujeto con enfermedad grave que requiere ventilación mecánica, seis intercambios no eran superior en comparación con cuatro intercambios.
 - La calidad metodológica de los ensayos fue buena en general.
- Inmunoglobulina intravenosa.
 - La inmunoglobulina intravenosa es tan eficaz como el intercambio de plasma para el tratamiento de la SGB. Esta conclusión se hace a partir de una revisión sistemática y meta-análisis del 2014 y en el 2012 por las guías de práctica clínica de la Academia Americana de Neurología, sobre el tratamiento de los trastornos neuromusculares.
 - Como ejemplo de estos informes, un meta-análisis en el 2012 no encontró diferencias significativas en la medida del resultado primario (cambio en una escala de discapacidad de 7 grados a las cuatro semanas) entre inmunoglobulina intravenosa en comparación con el recambio plasmático. Además no hubo diferencias estadísticamente significativas en otras medidas de resultado.
 - No hay ensayos controlados aleatorizados que compararon inmunoglobulina intravenosa con placebo para el tratamiento de SGB, los ensayos compararon inmunoglobulina intravenosa con intercambio de plasma. En un meta-análisis del 2014 se encontró que los pacientes asignados a inmunoglobulina intravenosa fueron significativamente menos probable de interrumpir el tratamiento que los pacientes asignados a la plasmaféresis
 - La combinación inmunoglobulina intravenosa con intercambio de plasma no parece ser beneficioso para los pacientes con SGB.
 - La elección de la terapia
 - Se recomienda el tratamiento con intercambio plasmático o inmunoglobulina intravenosa para pacientes con SGB que no pueden caminar, que se presentan dentro de las cuatro semanas del inicio de los síntomas neuropáticos.
 - La elección entre el intercambio de plasma o inmunoglobulina intravenosa depende de su disponibilidad del tratamiento y sobre los factores de riesgo relacionados con el paciente, contraindicaciones y preferencia. Debido a su facilidad de administración y amplia disponibilidad de la inmunoglobulina intravenosa es con frecuencia el tratamiento preferido.

**BEST PRACTICE⁹**

La inmunoterapia comprende inmunoglobulina intravenosa (IgIV) o plasmaféresis. Ambos han demostrado ser igualmente eficaces. La elección entre ellos es a menudo dependiente de la institución tratante.

- La **plasmaféresis** (intercambio de plasma) ha demostrado ser más eficaz si se inicia dentro de los 7 días de inicio de los síntomas, pero el resultado de la mejoría se ven hasta después de 30 días de iniciado los síntomas. En el SGB leve 2 bolsas de plasma son superiores a 1 o ninguno, en el SGB moderado 4 bolsas de plasma son superiores a 2 y en la SGB grave, en el que el paciente es ventilado mecánicamente, 6 bolsas de plasma no son superiores a 4. El riesgo de la recaída es mayor en el recambio plasmático.

La dosis recomendada por catéter venoso central es de 50 ml/kg de peso corporal.

- El objetivo de la **inmunoglobulina intravenosa** es acelerar la recuperación y reducir la morbilidad a largo plazo. Se recomienda para pacientes ambulatorios dentro de 2 semanas desde el inicio de los síntomas neurológicos. Se recomienda la inmunología intravenosa en pacientes que requieren ayuda para caminar dentro de 2 o 4 semanas a partir de la aparición de los síntomas neurológicos.

MICROMEDEX¹⁰

La dosificación de inmunoglobulina humana normal en adultos para el tratamiento del SDB es de 400 mg/kg IV una vez al día durante 5 días.

b. GUIAS DE PRACTICA CLINICA (INTERNACIONALES)**OMS (2016)¹¹**

La Organización Mundial de la Salud publica la actualización provisional de la guía para la evaluación y manejo del síndrome de Guillain-Barré en el contexto de la infección por el virus Zika. Esta guía, en relación al manejo del SGB señala:

- La inmunoglobulina intravenosa y el intercambio terapéutico de plasma son igualmente eficaces y la selección del tratamiento debe basarse en la disponibilidad, costo y viabilidad de la administración.
- Se requiere entrenamiento en la administración apropiada de inmunoglobulina intravenosa y para el intercambio terapéutico de plasma.
- Antes de la administración intravenosa de inmunoglobulina debe realizarse el muestreo de sangre para el virus Zika y otros flavivirus.

MEXICO (2016)¹²

El Instituto Mexicano del Seguro Social en su guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Guillain-Barré para el segundo y tercer nivel de atención, sobre el tratamiento señala:

⁹ Best Practice. British Medical Journal BMJ [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/>

¹⁰ Truven Health Analytics Micromedex® Solutions. Immune Globulin. (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

¹¹ World Health Organization. Assessment and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus infection. Interim guidance update. Agosto 2016.

¹² Instituto Mexicano de Seguro Social. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento Síndrome de Guillain-Barré. Segundo y Tercer nivel de atención. Actualización 2016



Evidencia

- Una revisión sistemática que incluyó 23 estudios, muestra que la inmunoglobulina intravenosa administrada dentro de las dos primeras semanas del padecimiento acelera la recuperación clínica. De acuerdo con la medida de resultado en esta revisión, se observó cambio en la puntuación de la escala de discapacidad de siete grados a las cuatro semanas, después de la asignación aleatoria. Concluyéndose que la inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis tienen una eficacia similar para acelerar la recuperación del síndrome de Guillain Barré.
- Debido a que el efecto de la inmunoglobulina y plasmaféresis es similar, esta última ha caído en desuso; principalmente, por sus efectos adversos y la necesidad de un equipo especializado y personal calificado.
- En niñas/os, la inmunoglobulina intravenosa acelera la recuperación en comparación con el tratamiento de apoyo, únicamente.
- En un estudio de 962 pacientes, se demostró que la estancia hospitalaria fue mayor en el grupo de pacientes con plasmaféresis que en el grupo con inmunoglobulina intravenosa (20.7 ± 2.7 vs. 14.1 ± 2.3 , respectivamente; $p = 0.001$).
- Al comparar el uso de inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis en pacientes con Guillain Barré se ha demostrado menor estancia en la unidad de cuidados intensivos ($p = 0.03$), retiro temprano del soporte ventilatorio ($p = 0.01$), y recuperación rápida de la movilidad ($p = 0.04$) en el grupo de pacientes que recibió inmunoglobulina intravenosa.
- Las dosis altas de inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg/dosis total) dividida en dos dosis (1 g/kg/día) [diferencia de efecto: 1.28 $p = 0.2$], es el esquema de elección. Sin embargo, no se han observado diferencias en la eficacia del tratamiento entre un esquema de dos o cinco días.
- La administración temprana de inmunoglobulina intravenosa, dentro de los primeros cinco días de iniciados los síntomas reduce la estancia hospitalaria (OR=1,86; CI=0,04-0,63).
- La inmunoglobulina ha mostrado beneficio hasta 4 semanas después del inicio de los síntomas neuropáticos.
- La administración de inmunoglobulina intravenosa posterior a la plasmaféresis no ofrece mayor beneficio en los pacientes con síndrome de Guillain Barré (diferencia de efecto: -1,17, $p = 0.2$).
- Un metaanálisis reportó que la plasmaféresis en pacientes con síndrome de Guillain Barré fue más eficaz cuando se realizó dentro de los 7 días del inicio del déficit motor. Sin embargo, puede tener efectos benéficos hasta los 30 días después del inicio de los síntomas del SGB.
- Se ha demostrado que la plasmaféresis es igual de efectiva que la administración de inmunoglobulina intravenosa en los pacientes con síndrome de Guillain Barré.
- No existen estudios clínicos sobre el uso de la plasmaféresis como tratamiento en pacientes menores de 12 años con síndrome de Guillain Barré.
- Los ensayos clínicos muestran que independientemente de la gravedad, la plasmaféresis tiene un efecto beneficioso en pacientes adultos.
- Los resultados de 2 ensayos clínicos controlados aleatorios realizados en pacientes con síndrome de Guillain Barré, sugieren realizar 4 sesiones de plasmaféresis en los casos de enfermedad moderada o grave (grado de incapacidad 3 a 5 de la escala de Hughes), así como 2 sesiones en quienes padezcan la enfermedad leve (grado de incapacidad 0 a 2 de la escala de Hughes).
- Se propone para el tratamiento, cinco sesiones de plasmaféresis con recambios de 2 a 3 litros de plasma acorde al índice de masa corporal, en el transcurso de 2 semanas.



Recomendación

- Se sugiere utilizar para el tratamiento de los pacientes con síndrome de Guillain Barré inmunoglobulina intravenosa o en casos seleccionados plasmaféresis.
- La inmunoglobulina intravenosa es preferible a la plasmaféresis en las personas adultas mayores, por ser más segura, más conveniente, igual de efectiva y de costo comparable.
- En niñas/os y personas adultas, se recomienda:
 - Administrar inmunoglobulina intravenosa a dosis total de 2g/kg en infusión continua. Dividida en: 1 g/kg/día por 2 días ó 0.4 g/kg/día por 5 días.
 - Elegir el esquema de acuerdo con las condiciones clínicas y comorbilidades.
- Se recomienda que la inmunoglobulina intravenosa se administre en los primeros 5 días después del inicio de los síntomas de la enfermedad; sin embargo, puede considerarse su aplicación hasta 4 semanas después de los síntomas neuropáticos.
- En caso de no disponer de inmunoglobulina intravenosa, se recomienda utilizar como alternativa plasmaféresis en pacientes con síndrome de Guillain Barré.
- Se recomienda que en los casos con grado de incapacidad de 3 a 5 de la escala de Hughes se realicen 4 sesiones de plasmaféresis, y en casos con grados de incapacidad de 0 a 2 de la escala efectuarse 2 sesiones.

Punto de buena practica

- Se sugiere evaluar la utilización de inmunoglobulina, en quienes se observe recuperación tendiente a la resolución, o bien no presenten progresión del cuadro clínico en al menos 3 días y criterios de gravedad (disautonomía o falla respiratoria).
- En caso de no contar con inmunoglobulina para el tratamiento de niñas/os menores de 12 años de edad con síndrome de Guillain Barré, se recomienda considerar como una posible alternativa, la plasmaféresis.

ESPAÑA (2008)¹³

La Asociación Española de Pediatría a través del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario La Paz de Madrid, en su Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Guillain Barré. Indica:

Todo paciente debe ser internado para ser vigilado constantemente en un centro con UCI y experiencia en el manejo de esta patología.

La plasmaféresis y las inmunoglobulinas intravenosas han demostrado similar eficacia.

El análisis de ensayos randomizados muestra que ambas mejoran y aceleran la recuperación respecto al tratamiento conservador en niños y adultos, aunque no disminuyen la mortalidad. El empleo de combinado de ambos tratamientos en un mismo paciente, no proporciona mejores resultados. Puesto que ambas son igualmente caras y efectivas, la elección de una u otra se hará por la experiencia o facilidad de disposición de plasmaféresis. No hay hasta el momento (2008) ensayos randomizados con plasmaféresis en niños menores de 12 años. Un estudio comparativo de IgG IV y plasmaféresis en niños mostro más rápida mejoría con IgG IV. La plasmaféresis tiene un riesgo de complicaciones algo mayor, y es más molesta, por lo que en general, es recomendable comenzar con las inmunoglobulinas, y dejar a la plasmaféresis como una alternativa en caso de fracaso o de recaída.

¹³Asociación Española de Pediatría. Servicio de Neurología Infantil universitario La Paz, Madrid. Síndrome de Guillain Barré. 2008



EEUU (2007)¹⁴

La Academia Americana de Neurología, en su Guía de Práctica Clínica sobre La inmunoterapia para el Síndrome de Guillain-Barré concluye:

- El tratamiento con intercambio de plasma o inmunoglobulina intravenosa aceleran la recuperación del SGB.
- El intercambio de plasma y la inmunoglobulina intravenosa son igualmente eficaces en pacientes con SGB.
- El intercambio de plasma tiene un mayor riesgo de efectos secundarios y es más difícil de administrar.
- No se recomienda la combinación de los dos tratamientos.
- El tratamiento con esteroides no es beneficioso.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS/METANALISIS

R HUGHES et al (2010)¹⁵

Realizaron una revisión sistemática con el objetivo de determinar la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa para el Síndrome de Guillain-Barre.

- Cinco ensayos compararon la inmunoglobulina intravenosa con el intercambio plasmático en 536 pacientes, principalmente adultos afectados gravemente. La diferencia de medidas del cambio en una escala de discapacidad de siete grados después de cuatro semanas no fue significativamente diferente entre los dos tratamientos: una mejoría de 0,02 (IC95% 0.25—0.20) grados más en el grupo de inmunoglobulina intravenosa en comparación con el grupo de intercambio plasmático. tampoco hubo diferencias significativas en las otras medidas consideradas. Tres estudios que incluyeron a un total de 75 niños indicaron que la inmunoglobulina intravenosa acelera significativamente la recuperación en comparación con la atención de apoyo.
- En un ensayo con 249 pacientes que comparó el intercambio plasmático seguido de inmunoglobulina intravenosa versus el intercambio plasmático solo, la mejoría media en grados fue de 0,2 (IC del 95%: -0,14 – 0,54) más en el grupo de tratamiento combinado que en el grupo de intercambio plasmático solo, lo cual no fue significativamente diferente aunque no excluyó la posibilidad de un beneficio adicional significativo.
- Otro ensayo con 37 pacientes que comparó la inmunoabsorción seguida de inmunoglobulina intravenosa versus la inmunoabsorción sola no reveló un beneficio adicional significativo del tratamiento combinado.
- Los ensayos pequeños en niños mostraron una tendencia hacia una mejoría mayor con la inmunoglobulina intravenosa de dosis altas en comparación con la de dosis baja y ninguna diferencia significativa cuando la dosis estándar se administró durante dos días en lugar de 5 días.

Los autores concluyen que en una revisión anterior a demostrado que el intercambio plasmático acelera la recuperación en comparación con el tratamiento de apoyo solo. No hay ninguna comparación adecuada de la inmunoglobulina intravenosa versus placebo en adultos aunque esta revisión proporciona pruebas de calidad moderada de que, en la

¹⁴American Academy of Neurology (AAN) Guideline Summary for Clinicians. Immunotherapy for Guillain Barre Syndrome. 2007

¹⁵ Hughes R, Swan A, van Doorn P. Inmunoglobulina intravenosa para el síndrome de Guillain-Barré. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010



enfermedad grave, la administración de inmunoglobulina intravenosa que comienza en el plazo de las dos semanas desde el inicio acelera la recuperación en la misma medida que el intercambio plasmático. Los eventos adversos no fueron significativamente más frecuentes con ninguno de los tratamientos, aunque es significativamente más probable que el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa se complete, en comparación con el intercambio plasmático. Además, de acuerdo a las pruebas de calidad moderada, la administración de inmunoglobulina intravenosa después del intercambio plasmático no confirió un beneficio adicional significativo. En los niños, de acuerdo a las pruebas de baja calidad, la inmunoglobulina intravenosa probablemente acelera la recuperación comparada con la atención de apoyo sola. Se necesita más investigación sobre las enfermedades leves y en pacientes cuyo tratamiento comienza más de dos semanas después del inicio. También se necesitan estudios de dosis.

b. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Y YE et al (2015)¹⁶

Realizaron un ensayo clínico aleatorizado controlado para observar el efecto curativo clínico y para averiguar si el intercambio plasmático es superior a la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del síndrome de Guillain Barre. El objetivo del estudio fue encontrar el mejor método para el tratamiento del SGB.

Los pacientes con SGB fueron reclutados del departamento de neurología del Hospital of Xi'an Medical University de China entre enero del 2006 y diciembre del 2012. Total fueron incluidos en el estudio 64 pacientes. El diagnóstico del SGB se realizó de acuerdo a los criterios de Asbury y Cornblath, los pacientes fueron mayores de 16 años, con inicio de síntomas neuropáticos en los 14 días anteriores. Se excluyeron del estudio pacientes con formas atípicas de síndrome de Guillain Barre, pacientes con otras enfermedades preexistentes graves o con contraindicaciones para recibir inmunoglobulina intravenosa o intercambio plasmático.

Los pacientes asignados a recibir intercambio plasmático recibieron 5 intercambios de plasma en dosis de 50 ml/Kg, el líquido de reemplazo estaba compuesto de 1600 ml de plasma fresco congelado, albumina líquido 20% (100 ml) y 400 ml de solución de ringer.

Los pacientes asignados a recibir inmunoglobulina intravenosa lo realizaron a una dosis de 0,4 g/Kg durante 5 días.

Los resultados indican que después del tratamiento con intercambio plasmático, el defecto de la función nerviosa parecía mejorar más que con el grupo de inmunoglobulina intravenosa, pero el efecto clínico fue mejor que en el grupo con inmunoglobulina intravenosa.

Las tasas efectivas de tratamiento de los dos grupos después de las 2 semanas fueron 96% para el intercambio plasmático y 79% para la inmunoglobulina intravenosa. Los autores señalan también que el intercambio plasmático y la inmunoglobulina intravenosa pueden reducir significativamente la IgG, IgA, IgM, C3 y C4 de la inmunoglobulina sanguínea de los pacientes con el SGB, pero estos fueron significativamente más bajos en el grupo de intercambio plasmático que en el grupo de pacientes tratados con inmunoglobulina intravenosa. Los porcentajes de fibrinógeno (Fib) y monocitos (MON) fueron significativamente más bajos en el grupo de intercambio plasmático que en el grupo de inmunoglobulina intravenosa.

¹⁶ Y Ye, S Li, Y Li. Comparison on therapeutic effect of plasma Exchange and intravenus immunoglobulin for Guillain- Barre síndrome. Transfusion Medicine, 2015



Table 2. Comparison of neural function defect scale between two groups post-treatment

Variable	1 week				2 weeks			
	PE (n = 32)	IVIg (n = 32)	MD (95%CI)	P value	PE (n = 30)	IVIg (n = 29)	MD (95%CI)	P value
Hughes	3-12 (0-81)	3-37 (0-78)	-0.25 (-0.53, 0.09)	0.162	2-03 (0-95)	2-56 (0-93)	-0.53 (-0.84, -0.16)	0.005
MRC	23-56 (7-25)	21-03 (6-73)	2-53 (-0.45, 5-51)	0.095	29-59 (10-73)	24-62 (10-51)	4-97 (2-13, 7-86)	0.003

MD, mean difference; 95%CI, 95% confidence interval; Hughes, Hughes score; MRC, MRC score; 1 week, 1 week after completion of treatment; 2 weeks, 2 weeks after completion of treatment.

Table 3. Comparison of treatment efficiency between two groups post-treatment

Variable	1 week				2 weeks			
	PE (n = 32)	IVIg (n = 32)	RR (95%CI)	P value	PE (n = 30)	IVIg (n = 29)	RR (95%CI)	P value
Effective	24 (75%)	17 (53%)	1.41 (0.96, 2.07)	0.08	29 (96%)	23 (79%)	1.27 (1.03, 1.58)	0.03
Invalid	8 (25%)	15 (47%)			1 (4%)	6 (21%)		

RR, relative risk; 95%CI, 95% confidence interval.

Table 4. Comparison of laboratory data between two groups post-treatment

Variable	1 week				2 weeks			
	PE (n = 32)	IVIg (n = 32)	MD (95%CI)	P value	PE (n = 30)	IVIg (n = 29)	MD (95%CI)	P value
IgG (g/L)	23-91 (1-18)	24-53 (1-12)	-0.62 (-1.19, -0.20)	0.007	19-02 (3-68)	21-78 (3-76)	-2.76 (-3.51, -0.34)	0.018
IgA (g/L)	1-67 (0-25)	1-77 (0-28)	-0.10 (-0.14, -0.05)	0.001	1-13 (0-34)	1-57 (0-46)	-0.44 (-0.58, -0.08)	0.001
IgM (g/L)	1-82 (0-24)	1-93 (0-37)	-0.11 (-0.14, -0.01)	0.017	1-38 (0-31)	1-65 (0-34)	-0.27 (-0.74, -0.25)	0.003
C3 (g/L)	0-74 (0-10)	0-82 (0-12)	-0.08 (-0.13, -0.02)	0.008	0-46 (0-09)	0-67 (0-15)	-0.21 (-0.26, -0.12)	0.001
C4 (g/L)	0-45 (0-08)	0-55 (0-10)	-0.10 (-0.15, -0.06)	0.001	0-28 (0-06)	0-37 (0-08)	-0.09 (-0.12, -0.03)	0.001
MON (%)	6-91 (0-64)	7-46 (0-76)	-0.55 (-0.91, -0.21)	0.002	6-25 (0-72)	7-03 (0-67)	-0.78 (-0.89, -0.17)	0.004
Fib (g/L)	2-75 (0-45)	2-89 (0-39)	-0.14 (-0.16, -0.06)	0.002	2-53 (0-46)	2-88 (0-42)	-0.35 (-0.57, -0.14)	0.002

MD, mean difference; 95%CI, 95% confidence interval.

A MOHAMMED et al (2011)¹⁷

Realizaron un estudio prospectivo y aleatorizado con el objetivo de comparar los resultados del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y el tratamiento con plasmaféresis en niños con el Síndrome de Guillain Barre que requieren ventilación mecánica.

Se incluyeron 41 niños con SGB que requirieron ventilación mecánica en los 14 días desde el inicio de la enfermedad, la edad de los niños incluidos fue entre los 49 y 143 meses.

Al azar, 20 niños recibieron por 5 días inmunoglobulina intravenosa (0.4g/kg/día) y 21 niños recibieron también por cinco días plasmaféresis un volumen diario.

Los resultados del estudio indicaron que los niños del grupo de plasmaféresis tuvieron un periodo más corto de ventilación mecánica (mediana de 11 días) en comparación con el grupo de inmunoglobulina intravenosa (mediana de 13 días).

Los niños del grupo de plasmaféresis tenían una tendencia de estancia más corta en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrico (UCIP).

Un total de 20/21 (95.2%) en el grupo de plasmaféresis y 18/20 (90%) de niños del grupo inmunoglobulina intravenosa, podían caminar sin ayuda en las cuatro semanas después del alta de UCIP.

Los autores concluyen que en los niños con SGB que requieren ventilación mecánica, la plasmoféresis es superior a la inmunoglobulina intravenosa en cuanto a la duración de la ventilación mecánica, pero no en la estancia en UCIP o el resultado neurológico a corto plazo.

¹⁷A Mohammed et al. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma Exchange in treatment of mechanically ventilated children with GuillainBarré syndrome: a randomized study. Critical Care. 2011



VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. SUMARIOS

MICROMEDEX¹⁸

Efectos Adversos Comunes:

- **Cardiovascular:** soplo del corazón (6,6%), hipertensión (6% a 7%), hipotensión (5% a 22%), aumento de la frecuencia cardiaca (6,4% a 22%), aumentó de la presión arterial sistólica (6,4%), edema periférico (8,2%).
- **Dermatológicos:** reacción en el lugar de la inyección (5% a **98%**), prurito (6% a 8%), erupción (4,1% a 7,8%), urticaria (5% a 8,2%)
- **Metabólico endocrino:** Aumento de la temperatura corporal (9%)
- **Gastrointestinal:** úlcera aftosa de la boca (6,4%), diarrea (6% a 28%), náuseas (5% a 26%), dolor abdominal superior (3,9% a 10,6%), vómitos (6% a 23%)
- **Inmunológico:** Complicación de infusión
- **Musculoesquelético:** artralgia (3,9% a 13%), debilidad muscular (6,8%), mialgia (5% a 20%), dolor en las extremidades (6,4% a 11,5%), el espasmo (6% a 6,8%)
- **Neurológico:** Astenia (5% a 10%), mareos (6% a 13,1%), cefalea (8% a **61%**), letargo (6%), migraña (5% a 6,6%)
- **Otico:** otalgia (6,4% al 18%)
- **Respiratorio:** asma (8,5% a 29%), Tos (6% a 26%), la congestión nasal (10% a 15%), dolor en la garganta (6,4% a 6,8%), faringitis (5% a 10%), faringolaringitis (5% a 15%), sinusitis (2% a 16%), respiración sibilante (9%)
- **Otros:** Deshidratación (6%), fatiga (5,9% a 24%), fiebre (3% a 37%), dolor (6% a 13%), temblor (6% a 13,1 %)

Efectos Adversos Graves:

- **Cardiovascular:** Malestar en el pecho (6,8% a 9%), dolor en el pecho (7% a 11%), infarto de miocardio, taquicardia (22%)
- **Endocrino metabólica:** Hiponatremia
- **Hematológicas:** Hemólisis, anemia hemolítica, Trombosis
- **Hepática:** hepatitis
- **Inmunológico:** Anafilaxia
- **Musculoesqueléticos:** Dolor de espalda (3,9% al 28%)
- **Neurológico:** Meningitis aséptica
- **Renal:** Insuficiencia renal aguda, nefropatía hipocaliémica
- **Respiratorio:** Embolia pulmonar, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

MEXICO (2016)¹⁹

El Instituto Mexicano del Seguro Social en su guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Guillain-Barré para el segundo y tercer nivel de atención, sobre los efectos adversos con el tratamiento de señal:

Evidencia

- Son efectos secundarios por el uso de:
 - Plasmaféresis: neumonía, atelectasia, trombosis y alteraciones hemodinámicas.

¹⁸ Truven Health Analytics Micromedex® Solutions. Immunoglobulin. (version 2.0). [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

¹⁹ Instituto Mexicano de Seguro Social. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento Síndrome de Guillain-Barré. Segundo y Tercer nivel de atención. Actualización 2016



- Inmunoglobulina intravenosa: elevación transitoria de concentraciones de alanina aminotransferasa sérica, fiebre, mialgias, cefalea y urticaria, así como rara vez meningismo y necrosis tubular.
- Se observó que los pacientes que recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa tuvieron menos efectos adversos a diferencia de los tratados con plasmaféresis (diferencia de efecto: 4.01 p=0.0001).
- Algunos expertos clínicos sugieren la administración de inmunoglobulina en un periodo de 5 días, ya que reduce la presencia de efectos adversos.

c. REVISIONES SISTEMÁTICAS/METANALISIS

R HUGHES et al (2010)²⁰

En la revisión sistemática realizada por R Hughes et al, con el objetivo de determinar la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa para el síndrome de Guillain-Barré, señalan sobre los posibles efectos secundarios de la inmunoglobulina intravenosa incluyen fiebre, mialgia, cefalea, hipotensión, meningismo, urticaria, eccema y, rara vez, necrosis tubular renal, eventos tromboembólicos, pancitopenia, alopecia y anafilaxia (Dalakas 2004; Eijkhout 2002; Koch 2000). Dalakas estimó que tales efectos secundarios ocurren en no más del 10% de pacientes. Sin embargo, varias series informan una frecuencia mayor. Bertorini y colegas informaron que 34 de 42 pacientes (81%) con enfermedades neuromusculares tuvieron complicaciones derivadas de la Inmunoglobulina intravenosa, que fueron leves en su mayoría (Bertorini 1996). La más común fue la cefalea en 20 pacientes. En una serie de 54 pacientes, el 11% tuvo meningitis aséptica (Sekul 1994). Ocho (6,7%) de 119 pacientes (287 ciclos) desarrollaron insuficiencia renal en otra serie (Levy 2000). La ausencia de uniformidad en la información de los eventos adversos en los diferentes ensayos dificulta el resumen de sus RR con la Inmunoglobulina intravenosa y el intercambio plasmático. En todos los ensayos que compararon Inmunoglobulina intravenosa con intercambio plasmático con información disponible, hubo más complicaciones en el grupo de intercambio plasmático que en el grupo de Inmunoglobulina intravenosa (Bril 1996; Diener 2001; Nomura 2001; PSGBS-Study Group 1997; van der Meché 1992). El uso de Inmunoglobulina intravenosa conlleva un riesgo teórico de transmisión de infecciones, en particular de virus y quizás de virus u otros agentes que todavía no se han descubierto. Continúa la preocupación sobre la transmisión del agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, que se ha transmitido a través de la transfusión de sangre y puede estar presente en la fracción de plasma (Llewelyn 2004). El mismo puede no manifestarse hasta después de muchos años. Afortunadamente, el riesgo de transmisión de infecciones no se ha hecho realidad y la mayoría de las empresas que elaboran Inmunoglobulina intravenosa han reunido una gran cantidad de datos de seguridad tranquilizadores con respecto a sus productos.

d. VIGIACCESS

La base de datos Vigi-Acces²¹ del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta el 2016, para el medicamento inmunoglobulina humana normal, 59 047 registros de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAMs), siendo los más frecuentes los relacionados con la sangre y el sistema linfático.

²⁰ Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD002063. DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub6

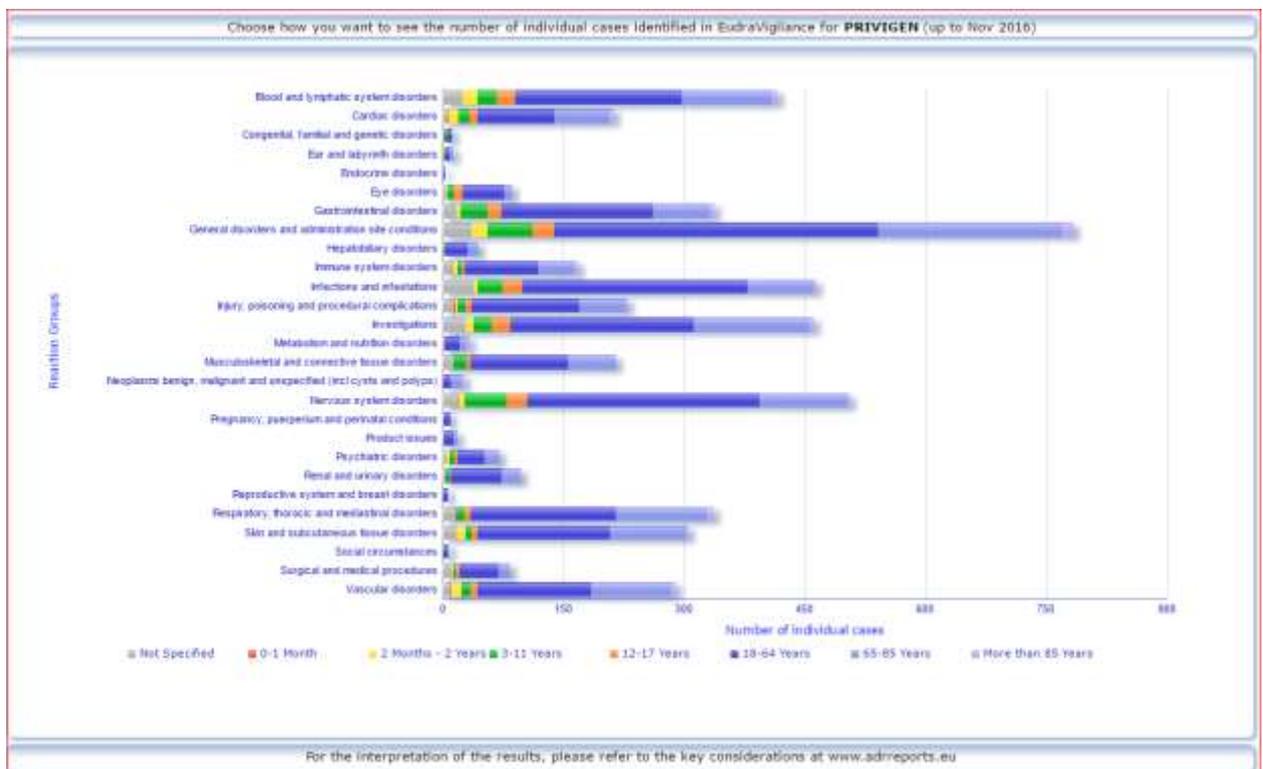
²¹ The Uppsala Monitoring Centre. VigiAcces [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2016]. Url disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



	GRUPOS DE REACCIONES ADVERSAS	CASOS
1	General disorders and administration site conditions	12161
2	Nervous system disorders	6455
3	Skin and subcutaneous tissue disorders	5457
4	Gastrointestinal disorders	4291
5	Infections and infestations	4145
6	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3833
7	Investigations	3768
8	Vascular disorders	3382
9	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2510
10	Cardiac disorders	2146
11	Injury, poisoning and procedural complications	2047
12	Blood and lymphatic system disorders	1938
13	Immune system disorders	1893
14	Renal and urinary disorders	1308
15	Psychiatric disorders	754
16	Eye disorders	725
17	Hepatobiliary disorders	564
18	Metabolism and nutrition disorders	486
19	Product issues	228
20	Surgical and medical procedures	214
21	Neoplasms benign, malignant and unspecified	184
22	Ear and labyrinth disorders	175
23	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	111
24	Social circumstances	96
25	Reproductive system and breast disorders	77
26	Congenital, familial and genetic disorders	55
27	Endocrine disorders	44

e. ADRREPORTS EU

En la base de datos europea Adrreports²² de informes de presuntas reacciones adversas para el medicamento inmunoglobulina humana normal (Privigen) se reportaron hasta noviembre del 2016 los siguientes grupos de reacciones adversas:



²² European Medicines Agency. European database of suspected adverse drug reactions reports. Privigen® [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu> .



f. L-PROLINA

Hospital de la Santa Creu I Sant Pau²³, de la universidad autónoma de Barcelona en su evaluación de la Inmunoglobulina Inespecífica al 10% en inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes y purpura trombocitopénica idiopática. Señala la L-prolina es un aminoácido no esencial de características básicas al que se le atribuye potencial excitatorio a nivel neuronal. La ingesta diaria con la comida es aproximadamente 5.2 g. Los niveles normales de L-prolina en plasma son $266 \pm 35 \mu\text{mol/L}$. Se llevaron a cabo 2 estudios en animales (1657/ZLB/02 y PSR 08/06) para determinar la posible toxicidad neurológica de la L-prolina. En ninguno de los dos estudios se observaron alteraciones en el comportamiento de los animales ni signos de toxicidad neuronal.

AEMPS²⁴ Las inmunoglobulinas son un componente natural del cuerpo humano. La L-prolina es un aminoácido no esencial que se utiliza como excipiente. La seguridad del medicamento ha sido evaluada en varios estudios preclínicos con especial referencia al excipiente L-prolina. Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para los humanos en base a los estudios de seguridad farmacológica y de toxicidad.

FDA²⁵ En la revisión de las fichas técnicas del medicamento Inmunoglobulina intravenosa humana aprobados para su comercialización en los Estados Unidos de Norteamérica (Bivigam, Carimune ® NF, Flebogamma DIF 5% & 10%, Flebogamma DIF 10%, GamaSTAN® S/D, Gammagard Liquid, Gammagard S/D, Gammaplex, Gamunex-C, OCTAGAM, Privigen), solo Privigen contiene entre sus excipientes a la L-Prolina.

Dantal J.²⁶ realiza una revisión sobre los excipientes y el riesgo de la lesión renal aguda, relacionada a las inmunoglobulinas intravenosas. Para esta revisión el autor realiza búsqueda sobre el reporte de reacciones adversas relacionadas a la lesión renal aguda por el uso de la inmunoglobulina intravenosa en humanos (informes de casos, análisis de bases de datos, artículos de revisión) en Medline y Embase. Así mismo realiza búsqueda de información en la base de datos de la dirección nacional de medicamentos y productos sanitarios de Francia, base de datos de la FDA, base de datos de la EMA.

De su revisión indica que la glicina y l-prolina no tienen un impacto directo sobre los riñones, los datos muestran tasas relativamente altas de hemólisis y condiciones relacionadas. En febrero del 2012 la EMA ha anunciado la expansión de la ficha técnica de advertencia para Privigen® sobre el riesgo de anemia hemolítica. Las altas dosis de Privigen® (ya sea como dosis única de administración o dividida en varios días) y el grupo sanguíneo no “O” fueron identificados como factores de riesgo para las reacciones hemolíticas basados en la literatura científica.

²³ Hospital de la Santa Creu I Sant Pau²³. Universidad Autónoma de Barcelona. Evaluación de la Inmunoglobulina Inespecífica al 10% en inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes y purpura trombocitopénica idiopática. 2009.

²⁴ AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/en/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2011/febrero/informe-febrero.htm>

²⁵ Food and Drug Administration (FDA). Vaccines, Blood & Biologics. [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en:

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm127589.htm>

²⁶ J Dantal. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk. Am J Nephrol. 2013;38:275-284.



ADR	Sucrose		Maltose		D-Sorbitol	Glycine		L-Proline
	Tegeline	Carimune	Octagam	Gamimune	Flebogamma ^a	Gammagard	Gamunex	Privigen ^b
<i>Renal impairment-associated adverse events</i>								
Anuria	2 (0.41)	7 (0.68)						2 (0.37)
Blood creatinine increased	4 (0.83)	17 (1.65)						
Calculus urinary	2 (0.41)							
(Hemo)dialysis	5 (1.04)	8 (0.78)						2 (0.37)
Hyponatremia	7 (1.45)	7 (0.68)						
<i>Kidney transplant rejection</i>								
Oliguria		14 (1.36)						2 (0.37)
Renal failure	4 (0.83)	17 (1.65)				20 (0.21)	24 (0.56)	6 (1.12)
Renal failure acute	24 (4.98)	32 (3.1)			9 (1.58)		18 (0.42)	
Renal failure chronic								4 (0.75)
Renal tubular disorder	3 (0.62)							
Transplant rejection								6 (1.12)
<i>Hemolysis-associated adverse events</i>								
Chromaturia							11 (0.26)	4 (0.75)
Coombs direct test positive							40 (0.93)	4 (0.75)
Hematuria					8 (1.40)		17 (0.39)	
Hemoglobinuria							21 (0.49)	6 (1.12)
Hemolysis				9 (1.34)		96 (1.01)	120 (2.79)	13 (2.43)
Hemolytic anemia				12 (1.79)	2 (0.35)	44 (0.46)	98 (2.27)	14 (2.62)
<p>Values in parentheses are percentages.</p> <p>Renal impairment-associated ADRs submitted to the FDA for each agent, as well as related generic and/or brand-name drugs containing the same primary active ingredients from Q1 2004 to Q2 2011. ADRs are counted if the agent is flagged as a suspect drug causing the ADR. The terms used to describe the ADRs are those used in the declaration.</p> <p>^a Data on adverse events were only available from Q1 2007. ^b Data on adverse events were only available from Q3 2008.</p>								

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

a. CONSUMOS

Los consumos del medicamento inmunoglobulina humana normal reportada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud entre noviembre 2015 a octubre 2016, fueron los siguientes:²⁷

Por fecha:

Fecha	Inmunoglobulina Humana Normal				Total
	10g/100ml Fco 50ml	5g/100ml Fco 20ml	5g/100ml Fco 50ml	5g iny 100ml	
Nov-15	63	0	42	131	236
Dic-15	68	0	24	51	143
Ene-16	112	0	25	107	244
Feb-16	104	17	70	31	222
Mar-16	103	0	33	64	200
Abr-16	60	0	105	100	265
May-16	66	0	35	92	193
Jun-16	32	0	14	43	89
Jul-16	15	0	17	150	182
Ago-16	8	0	1	125	134
Sep-16	52	0	24	121	197
Oct-16	33	0	20	57	110
Total	716	17	410	1072	2215

²⁷ MINSA. Productos del ICI SISMED reportada a nivel nacional.

Por establecimiento:

Nombre ejecutor/establecimiento/categoría			Inmunoglobulina Humana Normal				Total
			10g/100ml Fco 50mL	5g/100ml Fco 20mL	5g/100ml Fco 50mL	5g lny 100mL	
IGSS	INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	III-2	13	0	0	21	34
IGSS	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	III-2	373	0	93	611	1077
JUNIN	HOSPITAL REGIONAL DOCENTE MATERNO INFANTIL	III-E	45	0	0	0	45
LA LIBERTAD	HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO	III-1	4	0	0	0	4
CALLAO	HOSPITAL NAC. DANIEL A. CARRION	III-1	85	0	0	0	85
LAMBAYEQUE	HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE	III-1	160	0	0	0	160
CUSCO	HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL	III-1	0	17	109	139	265
CUSCO	HOSPITAL ANTONIO LORENA	III-1	0	0	0	58	58
IGSS	HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE	III-1	0	0	0	4	4
IGSS	HOSPITAL MARIA AUXILIADORA	III-1	0	0	0	38	38
IGSS	HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	III-1	0	0	0	20	20
IGSS	HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME	III-1	0	0	0	28	28
IGSS	HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA	III-1	0	0	0	44	44
LAMBAYEQUE	HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE	III-1	0	0	0	54	54
LORETO	HOSPITAL REGIONAL DE LORETO	III-1	0	0	33	0	33
LA LIBERTAD	HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO	III-1	0	0	158	0	158
TUMBES	HOSPITAL REGIONAL JOSE ALFREDO MENDOZA OLAVARRIA	II-2	36	0	0	0	36
PIURA	HOSPITAL DE APOYO II-SULLANA	II-2	0	0	0	44	44
LAMBAYEQUE	HOSPITAL REGIONAL DOCENTE LAS MERCEDES	II-2	0	0	0	9	9
CAJAMARCA	HOSPITAL REGIONAL CAJAMARCA	II-2	0	0	17	2	19
	Total		716	17	410	1072	2215

b. COSTOS

- En la revisión sistemática realizada por R Hughes et al²⁸, con el objetivo de determinar la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa para el síndrome de Guillain-Barré, señalan sobre los costos que cuando dos tratamientos tienen una eficacia similar, el coste se convierte en un factor significativo en cuanto a la elección del tratamiento. En los EE.UU., Dawson y Phillips (Dawson 1997) calcularon que el coste de un ciclo de intercambio plasmático era de 7900 dólares y el de inmunoglobulina intravenosa 6000 dólares estadounidenses. En base a los datos de los ensayos estadounidenses y holandeses, se calculó que el coste por respondedor es de 1376 dólares estadounidenses más para el intercambio plasmático que para la inmunoglobulina intravenosa. En Canadá, se calculó que el

²⁸ Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD002063. DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub6



coste de un ciclo de intercambio plasmático era de 6204 dólares estadounidenses, mientras el coste de la inmunoglobulina intravenosa era de 10 165 dólares estadounidenses (Nagpal 1999). Al comparar diez pacientes de Taiwán tratados con intercambio plasmático y a siete tratados con inmunoglobulina intravenosa, Tsai 2007 encontró que los costes reales de la inmunoglobulina intravenosa eran mayores que los del intercambio plasmático pero los costes hospitalarios totales eran menores. Los costes tanto del intercambio plasmático como de la inmunoglobulina intravenosa varían entre los países y con el tiempo, por lo que el costo diferencial también será diferente. En la práctica, la eficacia del intercambio plasmático y la de la inmunoglobulina intravenosa son tan similares que las consideraciones prácticas de conveniencia dictan la elección del tratamiento y la mayoría de los centros utilizan inmunoglobulina intravenosa como el tratamiento de elección.

- En una publicación (Lectura Gris)²⁹ que realiza Juan Escobar (Médico Residente del área de neurología del Hospital Nacional Rosales de El Salvador). Indica:
 - El servicio de neurología atendió en el año 2013 un total de 80 pacientes con diagnóstico de SGB, siendo el sexo masculino el 60% y el subtipo neurofisiológico axonal mixto (45%) fue el más reportado.
 - El servicio de neurología realizó plasmaféresis a 28 pacientes de un total de 80 teniendo una estancia intrahospitalaria en promedio de 10 a 12 días y con inmunoglobulina a 44 pacientes. El resto se manejó con tratamiento de sostén y observación.
 - Tanto la Inmunoglobulina humana IV (Ig humana) como la Plasmaféresis (PMF) tienen evidencia categoría I y grado de recomendación 1A, para el tratamiento del SGB.
 - De acuerdo con diversas series, la frecuencia global de las complicaciones varía entre 25 y 60%, siendo más comunes durante el primer procedimiento. La mortalidad descrita es de 3/10,000 y se relaciona principalmente con Arritmia Cardíaca, Insuficiencia Cardíaca Congestiva e Insuficiencia Respiratoria.
 - Con respecto a los efectos adversos asociados a la Plasmaféresis estos pueden ser relacionados con la vía de acceso y con el procedimiento. Por otra parte la Inmunoglobulina humana presenta riesgo de Tromboflebitis, Infecciones, Anafilaxia, Toxicidad renal, Hipotensión, Meningitis aséptica, Hemólisis, Trombosis, Necrosis miocárdica/retiniana e Infarto cerebral.
 - El recambio plasmático terapéutico utilizando albúmina humana al 20% como líquido de restitución representa una reducción monetaria de \$5 285/paciente (63%); y con plasma fresco congelado de \$5 840/paciente (70%).
 - Los costos directos de la terapia con inmunoglobulina representan alzas superiores al 60% comparado con los de la plasmaféresis.
 - Dada la equivalente eficacia; similar frecuencia y gravedad de acontecimientos adversos, la plasmaféresis parece ser una opción terapéutica de primera línea y menos costosa para el tratamiento de pacientes con SGB con la que actualmente se cuenta en el Hospital Rosales.

²⁹ Dr. Juan Gilberto Escobar Toledo. Comparación de costos: manejo del síndrome de Guillain Barré con plasmaféresis e inmunoterapia. [Lectura Gris]. Casos Médicos Mega Medical Periódico 2015. [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://periodicom medico.com/comparacion-de-costos-manejo-del-sindrome-de-guillain-barre-con-plasmaferesis-e-inmunoterapia/>



Tabla 1. Costos hospitalarios por paciente ingresado tratado con Ig Humana IV

RECURSO	COSTO
Ig humana (frasco 5gr/6gr)	\$334.80
Infusión diaria (5 frascos)	\$1,674
Infusión total (25 frascos)	\$8,370

Tabla 2. Costos hospitalarios por paciente ingresado tratado con PMF y PFC como líquido de restitución

RECURSO	COSTO
Kit de RPT con ACD-A	\$298
Kit de RPT con ACD-A (ciclo de 5 sesiones)	\$1490
Catéter Mahurkar	\$50
PFC (unidad)	\$20
PFC (10 bolsas por sesión)	\$200
PFC (Ciclo de 5 sesiones)	\$1000
TOTAL	\$2530

Tabla 3. Costos hospitalarios por paciente ingresado tratado con PMF y Albumina humana 20% como líquido de restitución

RECURSO	COSTO
Kit de RPT con ACD-A	\$298
Kit de RPT con ACD-A (ciclo de 5 sesiones)	\$1490
Catéter Mahurkar	\$50
Albumina humana (frasco 20%)	\$30.90
Albumina humana (10 frascos por sesión)	\$309
PFC (Ciclo de 5 sesiones)	\$1545
TOTAL	\$3085

Costos Nacionales

Medicamento Inyectable	Dosis	Costo/Unidad S/	Costo/día S/	Costo/5 días S/
INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 5g/100ml (50 mL)	0.4gr/kg*/día	650.00 ³⁰	7 800.00	39 000.00
INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 10g/100ml (50 mL)	0.4gr/kg*/día	2 130.00 ³¹	12 780.00	63 900.00

*paciente de 70kg

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO (INDICACIONES APROBADAS)

a. AGENCIAS REGULADORAS

FDA³²

La Food and Drug Administration (FDA) autoriza la comercialización de Inmunoglobulina Humana Normal para las siguientes indicaciones:

- Enfermedades infecciosas bacterianas (profilaxis)

³⁰Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD AS-SM-3611-2016-ESSALUD/GRACU-1 25/11/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³¹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Especializado de Salud del Niño DIRECTIVA-PROC-4-2016-INSN-1 05/09/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³²Micromedex Drug Summary Information. Immune Globulin. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>



- Hepatitis A (profilaxis)
- Enfermedad de Kawasaki
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
- Sarampión (profilaxis después de la exposición)
- Neuropatía motora con bloqueo de la conducción múltiple
- Rubéola en el embarazo (profilaxis después de la exposición)
- Trastorno de la inmunodeficiencia primaria
- Púrpura trombocitopénica idiopática y crónica inmune
- Varicela, cuando la inmunoglobulina varicela-zoster no está disponible (profilaxis)

EMA³³

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autoriza la comercialización de Inmunoglobulina Humana Normal para las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes:
 - Síndrome de inmunodeficiencia primaria con producción de anticuerpos deteriorada
 - Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
 - Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase estacionaria y que no respondieron a la inmunización neumocócica.
 - Hipogammaglobulinemia en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre.
 - SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.
- Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes:
 - Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS

- Se encuentra en la 18th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2013)³⁴
- Se encuentra en la 4th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2013)³⁵

La Inmunoglobulina Humana estuvo incluido en la Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS hasta la 12ava edición (2002), se excluyó en la 13ava edición (2003) y en la 14ava edición (2005) para luego volverlo a incluir en la 17ava edición (2007), permaneciendo este medicamentos en la Lista Modelo hasta la actualidad. La administración intravenosa está indicado para la deficiencia inmune primaria y la enfermedad de Kawasaki.

³³European Medicines Agency (EMA). Flebogamma [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu> .

³⁴WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 18th list. April 2013 (Final Amendments-October 2013)

³⁵WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 4th list. April 2013 (Final Amendments-October 2013)



XI. CONCLUSIONES

En Base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Inmunoglobulina humana normal 5% inyectable, para el tratamiento del Síndrome de Guillain Barré agudo, el Equipo Técnico acuerda incluirlo a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME para ser utilizado por el neurólogo bajo protocolo.

Respecto al medicamento Inmunoglobulina humana normal 10% con L-prolina inyectable, para el tratamiento del Síndrome de Guillain Barré, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME debido a la incertidumbre respecto a su seguridad.