

EVALUACIÓN DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS EN UN HOSPITAL GENERAL

Artacho Criado, S., *Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria;*
Marín Teva, M.C., *Farmacéutica Residente III de Farmacia Hospitalaria;*
Bejarano Rojas, D., *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica Adjunta;*
Miguel del Corral, M., *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio.*

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Palabras clave:

Controversia terapéutica. Farmacoterapia. Indicaciones autorizadas. Inmunoglobulinas intravenosas. Uso compasivo. Utilización.

Resumen:

El empleo de inmunoglobulinas intravenosas en patologías para las que no existen evidencias de su eficacia clínica, unido al hecho de sus potenciales riesgos y elevado coste, justifica la necesidad de un especial control por los servicios de farmacia de hospital.

Nuestro objetivo ha sido realizar el seguimiento clínico de los pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, valorando la justificación y racionalidad de su uso.

Los pacientes se han agrupado en tres categorías, en función de que la indicación para la que se ha prescrito inmunoglobulina esté:

1. Autorizada en España por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
2. No autorizada en España, pero científicamente admitida según la bibliografía internacional: incluye un grupo de patologías, fundamentalmente enfermedades idiopáticas o de componente inmunológico, en las cuales la terapia convencional ha resultado ineficaz, no tolerada o contraindicada.
3. No autorizada en España y de uso cuestionable, según la bibliografía internacional.

Key words:

Therapeutic controversies; Pharmacotherapy; Authorized indications; Intravenous immunoglobulins; Compassionate use; Use.

Summary:

The use of intravenous immunoglobulins in disorders in which there is no evidence of its clinical efficacy, together with the fact of potential risks and high costs, justify the need for a special control by pharmacy services of hospitals. This study was performed with the aim of establishing a clinical follow-up of patients treated with intravenous immunoglobulins in order to assess the need and rationale of its use. Patients were grouped into three categories according to whether indication for the prescription of immunoglobulins was: 1) authorized in Spain by the General Direction of Pharmacy and Sanitary Products («Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios»); 2) not authorized in Spain but scientifically admitted according to the international literature. This includes a group of disorders, mainly idiopathic conditions or with an immunological component in which conventional treatment has been unsuccessful, not tolerated, or contraindicated; and 3) not authorized in Spain and of questionable use according to the international literature.

Farm Hosp 1998; 22: 70-74

Correspondencia: Silvia Artacho Criado. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Valme. C/ Pedro Pérez Fernández, n.º 27, 4.º A. 41011 Sevilla.

Fecha de recepción: 9-12-97.

Parte de este trabajo ha sido objeto de una comunicación preliminar al XLII Congreso de la SEFH (Santiago de Compostela, octubre de 1997), la cual recibió el primer premio de comunicaciones del Congreso.

INTRODUCCIÓN

Los preparados de inmunoglobulinas intravenosas (IGIVS) son concentrados de inmunoglobulinas, principalmente inmunoglobulina G, obtenidos de mezcla de plasma humano procedente de 3.000 a 6.000 donantes (1). A pesar de los procedimientos empleados de inactivación de contaminantes infecciosos, no se puede excluir completamente el riesgo potencial de transmi-

sión de infección viral que conllevan estos productos (1-3).

El empleo más o menos generalizado de este medicamento en indicaciones no aprobadas en España o en patologías para las que no existe otro abordaje terapéutico, coloca a los servicios de farmacia en situaciones en las que debe evaluar el uso de este tipo de fármacos en tales indicaciones.

Todo ello, unido al elevado coste de este medicamento, aconseja la racionalización de su uso, sobre todo en aquellas patologías en las que se está utilizando con relativa frecuencia sin existir evidencias claras de su eficacia clínica.

El objetivo del presente trabajo fue realizar el seguimiento clínico de los pacientes en tratamiento con IGIVS en el hospital, valorando la justificación y racionalidad de su uso, según criterios establecidos previamente, apoyados en la literatura científica.

MÉTODO

El estudio se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario de Valme, clasificado como hospital general de especialidades. Este hospital dispone actualmente de un total de 537 camas de hospitalización, con sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria en su totalidad (salvo el servicio de medicina intensiva).

Se trata de un estudio retrospectivo realizado a lo largo de **39 meses** (de 1 de enero de 1994 a 31 de marzo de 1997). Se ha efectuado el seguimiento de la totalidad de los pacientes en tratamiento con IGIVS en nuestro hospital.

La relación de pacientes se ha obtenido a partir de los informes protocolizados de solicitud de IGIVS al servicio de farmacia. Posteriormente se han revisado todas las historias clínicas.

Los datos se han recogido en un impreso diseñado a tal efecto, que incluye los parámetros epidemiológicos, terapéuticos y clínicos del paciente (indicación para la que se requiere, pauta posológica y duración del tratamiento, terapia alternativa asociada, respuesta al tratamiento y aparición de efectos adversos).

El procesamiento informático y estadístico de los datos se ha efectuado en Microsoft Access y Excel para Windows 95, versión 7.0.

Los pacientes se han agrupado en tres categorías, en función de que la **indicación** para la que se ha prescrito la IGIV esté:

1. *Autorizada en España por la DGF y PS*: inmunodeficiencias primarias y secundarias, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillain-Barré, profilaxis de infecciones y de la enfermedad injerto contra huésped tras el trasplante de médula ósea y prevención de corta duración o modificación de algunas enfermedades infecciosas. Habría que señalar que no todas estas indicaciones han sido autorizadas para cada una de las marcas comerciales actualmente disponibles en España (4). Sin embargo, a la hora de clasificar las distintas indicaciones presentadas en nuestro estudio, se han considerado como aprobadas todas las que figuran

como tales en cualquiera de las especialidades farmacéuticas registradas (dado que las presentaciones incluidas en nuestro hospital sí abarcan dichas indicaciones).

2. *No autorizada en España pero científicamente admitida según la bibliografía internacional* (1,5-9): incluye un grupo de patologías, fundamentalmente enfermedades idiopáticas o de componente inmunológico, en las cuales la terapia convencional ha resultado ineficaz, no tolerada o contraindicada. Éstas son: diversas enfermedades hematológicas (p. ej., anemia hemolítica autoinmune, mieloma múltiple, neutropenia de origen inmunológico, trombocitopenia neonatal aloinmune), epilepsia infantil refractaria, miastenia *gravis*, polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, dermatomiositis, miositis con cuerpos de inclusión, LES y síndromes de vasculitis.

3. *No autorizada en España y de uso cuestionable según la bibliografía internacional* (1,5-9).

RESULTADOS

El número de pacientes tratados con IGIVS durante el período de estudio fue de 38, siendo uno de ellos excluido del mismo por no encontrarse en la historia clínica la información necesaria para su valoración. De los 37 restantes, el 64,9% fueron hombres y el 35,1% mujeres.

Las indicaciones para las que se han solicitado IGIVS aparecen distribuidas por categorías en la figura 1, según la clasificación realizada previamente (categorías 1, 2 y 3).

En la figura 2 se muestra la distribución de pacientes con IGIVS por servicio clínico y dentro de cada uno, la agrupación de sus indicaciones en las categorías establecidas. El servicio mayoritariamente implicado en la prescripción de IGIVS en nuestro hospital fue el de neurología (43,2%).

En la tabla 1 se detallan los porcentajes de las indicaciones para las que se han solicitado las IGIVS incluidas en cada una de las categorías para cada servicio.

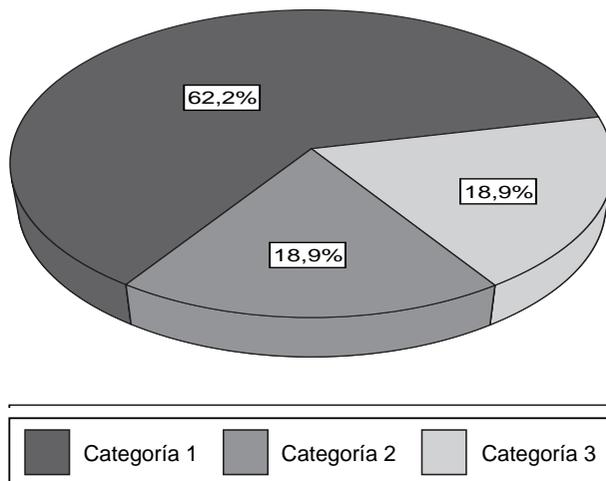


Figura 1.—Distribución por categorías.

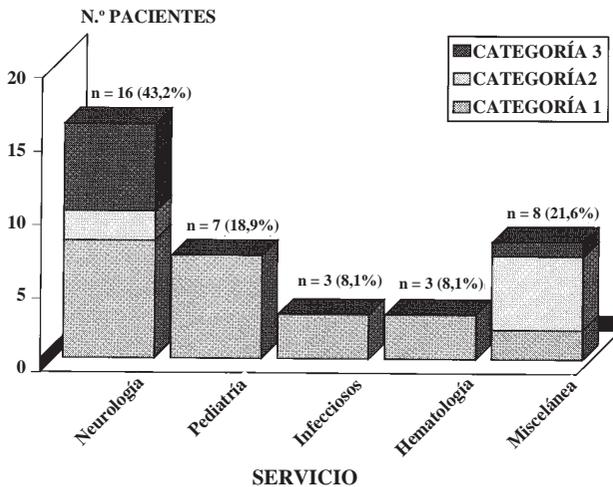


Figura 2.—Distribución por servicios y agrupación de sus indicadores en las distintas categorías establecidas.

Las indicaciones incluidas en cada una de las categorías establecidas y las pautas posológicas utilizadas en cada caso se muestran en la tabla 2.

Con respecto a la aparición de efectos adversos, se han registrado cinco casos (13,5%). Este porcentaje se encuentra por encima del intervalo que aparece en la bibliografía (10), aunque la baja casuística no permite obtener conclusiones con significación estadística. En un caso se trató de una reacción anafiláctica, y el resto fue de tipo no anafiláctico. Estas últimas se pueden prevenir mediante la disminución del rimo de infusión y la administración previa de ácido acetilsalicílico (1). Estos efectos adversos fueron de carácter leve (escalofríos, rubor facial y prurito), y todos los pacientes fueron capaces de continuar con la terapia una vez instauradas estas medidas.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, las IGIVS se han empleado para indicaciones autorizadas en nuestro país por la DGF y PS tan sólo en un 62,2% de los casos. Esto nos ha planteado la necesidad de realizar un programa de intervención con el objeto de racionalizar su uso.

Las pautas posológicas utilizadas en estas indicaciones se han ajustado a las dosis recomendadas por la bi-

bliografía en todos los casos menos en la inmunodeficiencia secundaria a trasplante de médula ósea, en el que se constata una infradosificación respecto a dichas recomendaciones (4,9,11).

De las **indicaciones autorizadas por la DGF y PS**, es interesante resaltar los nueve casos de síndrome de Guillain-Barré (39,1% dentro de esta categoría). De ellos, seis pacientes (66,7%) tuvieron buena respuesta al tratamiento con IGIVS. En dos de los casos se asociaron a corticoides. No hemos podido evaluar la respuesta de los tres pacientes restantes por ausencia de información en la historia clínica. Hay numerosos estudios que confirman la eficacia de este medicamento en este síndrome, utilizado a dosis de 400 mg/kg/día, durante cinco días consecutivos (8,12-15).

Por otro lado, también se ha demostrado la eficacia de IGIVS asociada a ácido acetilsalicílico en el tratamiento del síndrome de Kawasaki (1,6,9,16-18). En nuestro trabajo se han tratado dos pacientes con dicha patología. En ambos casos se administró la pauta recomendada en el momento de su utilización (400 mg/kg/día durante cinco días), con la que se obtuvo una buena respuesta clínica, aunque en diversos estudios publicados más recientemente en los que se comparan diferentes pautas de dosificación de IGIVS en este síndrome, se han observado mejores resultados con una pauta de 2 g/kg en infusión única (16-18).

Dentro de las **indicaciones** para las que se solicitaron IGIVS **no aprobadas en España pero científicamente admitidas** destacan dos casos de miastenia *gravis*. Según la literatura científica, en el tratamiento de esta patología con IGIVS se ha observado una mejoría clínica en un 73% de los pacientes y una duración de los beneficios de 40-90 días (6,19). Aún así, no se recomienda su uso como terapia única, sino asociado a corticoides o inmunosupresores y nunca como tratamiento de primera línea (1,8,9). En ambas ocasiones, se solicitó la IGIV para esta indicación al tratarse de pacientes refractarios a la corticoterapia y en los dos tratamientos se asoció la IGIV a corticoides y piridostigmina.

Con respecto a la utilización de IGIVS en enfermedades hematológicas autoinmunes, la literatura científica presenta resultados contradictorios según los diferentes estudios (5,6,8,9). En el presente trabajo, se ha utilizado la IGIV en un caso de agranulocitosis autoinmune en una embarazada y en otro de anemia hemolítica autoinmune, ambos sin respuesta frente al tratamiento convencional.

La granulomatosis de Wegener es un síndrome caracterizado por vasculitis granulomatosa de las vías respiratorias acompañado de glomerulonefritis, en cuya etiología parece intervenir el sistema inmunológico. Su tratamiento habitual se basa en la asociación de ciclofosfamida y corticoides (20). En pacientes graves o si no se produce respuesta a este tratamiento, puede estar justificada la utilización de IGIVS (8). En nuestro caso se utilizó este medicamento por la presencia de ambas situaciones.

El síndrome de Crest es una enfermedad del colágeno que se caracteriza por la combinación de calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia. Se trata de una enfermedad sistémica de componente inmunológico

Tabla 1. Agrupación en categorías dentro de cada servicio

Servicio	Categoría 1 (%)	Categoría 2 (%)	Categoría 3 (%)
Neurología	50	12,5	37,5
Pediatría	100	—	—
Infecciosos	100	—	—
Hematología	100	—	—
Miscelánea	25	62,5	12,5

Tabla 2. Indicaciones de IGIVS y pautas posológicas utilizadas

Categoría	Indicación	N.º casos	Pauta
• Indicación autorizada por la DGFPS	Síndrome de Guillain-Barré	9	A
	Inmunodeficiencia variable común (primaria)	3	B
	Inmunodeficiencia primaria por déficit de IgG ₂	1	B
	Inmunodeficiencia secundaria por VIH	5	B
	Inmunodeficiencia secundaria a neoplasia hematológica	2	B
	Inmunodeficiencia secundaria a TMO	1	C
	Síndrome de Kawasaki	2	A
• Indicación no autorizada por la DGFPS, pero científicamente admitida	Miastenia gravis	2	A
	Agranulocitosis autoinmune en una embarazada	1	A
	Anemia hemolítica autoinmune	1	A
	Granulomatosis de Wegener (síndrome de vasculitis)	1	A
	Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica	1	A
	Síndrome de Crest (enfermedad autoinmune)	1	A
• Indicación no autorizada por la DGFPS, y de uso cuestionable	Neuropatías motoras	4	A, B
	Polineuropatía sensitiva	1	A
	Encefalomiелitis aguda progresiva	1	A
	Miopatía no especificada	1	A

A = 400 mg/kg/día, 5 días. B = 400 mg/kg, 1 día, repitiendo el ciclo cada 4 semanas. C = 100-200 mg/kg, 1 día, repitiendo el ciclo cada 1-2 semanas.

(21,22). En el paciente que presentaba esta patología, la IGIV también se empleó debido a la ineficacia de la terapia convencional.

En el tratamiento de la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica con IGIVS, se ha observado una mejoría clínica en los pacientes en varios estudios clínicos, aunque sin evidencias claras de su eficacia (1,6,8, 9,13,23-25). La justificación para usarla en este caso fue, una vez más, la falta de respuesta a la terapia convencional.

En todos estos pacientes, el tratamiento se asoció a corticoides, añadiéndose además un inmunosupresor en los casos de agranulocitosis autoinmune en embarazo y granulomatosis de Wegener.

En esta categoría, nuestra evaluación se ha visto limitada, en muchos casos, debido a la escasez de datos recogidos en la historia acerca de la evolución clínica, la administración de un solo ciclo de tratamiento, o la muerte del paciente.

Como consecuencia de tratarse de indicaciones no aprobadas por la DGF y PS, este medicamento debe utilizarse bajo las condiciones de *uso compasivo*, entendiéndose como tal «la utilización, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, de especialidades farmacéuticas para indicaciones de uso distintas a las autorizadas cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización» (26). Para emplear un medicamento en estas circunstancias se necesita, previo envío de la documentación necesaria, la autorización de la DGF y PS en cada caso concreto. Esta tramitación supone la instauración del tratamiento, pero no hay que olvidar que, en definitiva, en las indicaciones incluidas en esta categoría, la utilización de IGIVS sólo está justificada en casos selectivos y bajo ciertas condiciones.

Con respecto a las **indicaciones** que se han considerado **de uso cuestionable**, el papel de este fármaco no

está bien definido debido a la falta de estudios controlados y bien diseñados (6-9,27); por lo tanto, en estos casos no estaría recomendada su utilización. Sin embargo, en estos pacientes, todos ellos refractarios al tratamiento convencional, la IGIV se ha utilizado debido a que no existe una alternativa terapéutica eficaz, no asociándose en ninguno de ellos a corticoides u otro fármaco.

Tampoco ha resultado fácil valorar la respuesta clínica en estos pacientes porque en la mayoría de los casos sólo se administraron uno o dos ciclos de tratamiento.

En cuanto a los servicios implicados en las prescripciones de IGIVS, el servicio de neurología realizó el 85,7% de las consideradas de uso cuestionable; por el contrario se observa una fidelidad en el 100% de los casos a las indicaciones aprobadas por la DGF y PS (categoría 1) por parte de los servicios de pediatría, infecciosos y hematología.

El hecho de la elevada proporción de prescripciones de IGIVS por parte del servicio de neurología y su implicación en seis de las siete indicaciones consideradas de uso cuestionable, aconseja la colaboración entre este servicio y el de farmacia, para establecer protocolos terapéuticos en los que se propongan además unos parámetros de monitorización intensiva de los pacientes tratados con este fármaco, especialmente aquellos que presenten una patología para la que no esté aprobado su uso. Esto permitiría una evaluación objetiva de la respuesta clínica a este medicamento, la cual hemos visto muy limitada en nuestro estudio, dados los escasos datos reflejados en las historias clínicas.

Concluimos indicando lo siguiente:

1. Existe un vacío legal a la hora de utilizar IGIVS en indicaciones que aunque están avaladas por la literatura científica, no han sido aprobadas por las autoridades sanitarias. Esto conlleva un problema para los servicios de

farmacia, que se ven obligados a gestionar la autorización para estos tratamientos por la vía del uso compasivo.

2. La elevada incidencia observada de prescripciones de IGIVS en indicaciones de uso cuestionable aconseja la realización por la comisión de farmacia y terapéutica de un protocolo de utilización de las mismas, especialmente en patologías de tipo neurológico, con la finalidad de promover su racionalización y facilitar la actuación farmacéutica en situaciones de controversia.

3. Sería aconsejable la monitorización clínica de los pacientes con IGIVS de una forma homogénea y estandarizada, especialmente en aquellos casos de indicaciones no autorizadas por la DGF y PS. Esto facilitaría la evaluación del tratamiento y permitiría la realización de estudios de utilización de tipo comparativo.

BIBLIOGRAFÍA

- Masa Vázquez G, Negreira Cepeda S. Indicaciones actuales del tratamiento con gammaglobulinas intravenosas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1994;18:201-6.
- Circular 15/94. Madrid, 20 de junio de 1994. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Utilización de inmunoglobulinas de administración endovenosa.
- Seguridad de las gammaglobulinas. Noticias farmacoterapéuticas 1994;5:6-7.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 1997.
- ASPH Commission on Therapeutics. ASPH therapeutic guidelines for intravenous immune globulin. *Clin Pharm* 1992;11:117-36.
- Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992;326:107-15.
- Gajewski LK, Bailey EM, Brown PD, Chandrasekar PH. Immune globulin use at a multihospital medical center. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:801-5.
- Ratko TA, Burnett Da, Foulke GE, Matuszewski KA, Sacher RA and the University Hospital Consortium Expert Panel for off-label use of polyvalent intravenously administered immunoglobulin preparations. Recommendations for off-label use intravenously administered immunoglobulin preparations. *JAMA* 1995;273:1865-70.
- Rodríguez Sasiaín JM, Martínez Bengoechea MJ. Uso de gammaglobulinas intravenosas. En: Bejarano Rojas D, Napal V, eds. Ponencias y seminarios del XLI Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Jarpyo Editores, 1996;95-125.
- Ippoliti C, Williams LA, Huber S. Toxicity of rapidly infused concentrated intravenous immune globulin. *Clin Pharm* 1992;11:1022-6.
- Gol Vallés V, Alonso Castell P, Montoro Ronsano JB. Análisis de la utilización de inmunoglobulinas intravenosas en un hospital de tercer nivel. Garsi, S.A., ed. En: XLII Congreso Nacional SEFH. Santiago de Compostela, 1997 (CD-ROM).
- Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996;46(1):100-3.
- Dalakas MC. Intravenous Immune Globulin Therapy for Neurologic Diseases. *Ann Intern Med* 1997;126:721-30.
- Hughes RA. Intravenous IgG in Gillain-Barré syndrome. *BMJ* 1996;313:376-7.
- Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349:225-30.
- Curtis N. Kawasaki disease. *BMJ* 1997;315:322-3.
- Durongpisitkul K, Gurugaj VJ, Park JM, Martín CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-61.
- Newburger JW. Treatment of Kawasaki disease. *Lancet* 1997;347:1128.
- Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C, Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789-96.
- Fauci AS. Síndromes de vasculitis. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martín JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 13.ª ed. Vol. 2. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana de España, 1994:1922-32.
- Yancey KB, Lawley TJ. Enfermedades cutáneas de mecanismo inmunitario. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martín JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 13.ª ed. Vol. 1. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana de España, 1994:337-42.
- Guardia J, Esteban R. El hígado en las enfermedades sistémicas. En: Farreras P, Rozman C, eds. Medicina Interna 13.ª ed. Vol. 1. Madrid: Mosby-Doyma Libros, S.A., 1995;352-5.
- Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996;119:1067-77.
- Midroni G, Dyck PJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: unusual clinical features and therapeutic responses. *Neurology* 1996;46:1206-12.
- Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information System. Micromedex Inc. Denver, Colorado. Drug Evaluation Monograph. Vol. 92 (1997): Immune globulin.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, art. 23. BOE de 13 de mayo de 1993.
- Tratamiento de miopatías inflamatorias con inmunoglobulinas humanas de administración intravenosa. Noticias Farmacoterapéuticas 1995;9:10.