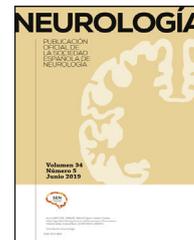




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Análisis de costes del tratamiento con recambio plasmático terapéutico frente al tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas en pacientes con enfermedades neurológicas de base inmune. Propuesta de optimización del uso de hemoderivados plasmáticos

M. Luisa Antelo^a, S. Zalba Marcos^{b,c}, I. Jericó^e, M. Sarobe^d, L. Torné^e, M. Elena Erro^e y J.A. García-Erce^{a,c,*}

^a Banco de Sangre y Tejidos de Navarra, Servicio Navarro de Salud, Pamplona, España

^b Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España

^c Grupo Español de Aféresis. Grupo de Trabajo de la SEHH y SETS

^d Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España

^e Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 26 de julio de 2023; aceptado el 29 de agosto de 2023

PALABRAS CLAVE

Recambio plasmático terapéutico;
Inmunoglobulinas;
Albúmina;
Hemoderivados;
Enfermedades neurológicas inmunomediadas;
Coste

Resumen

Introducción: El recambio plasmático terapéutico (RPT) y/o la administración de inmunoglobulinas endovenosas (IGEIV), se consideran el tratamiento de primera línea para múltiples enfermedades neurológicas de base autoinmune. Según la evidencia científica recogida en varias guías recientes, la eficacia de ambos tratamientos es muy similar para muchas de ellas, sin embargo, la situación actual de no autosuficiencia y el riesgo real de desabastecimiento de IGEIV, hacen imprescindible valorar como primera opción terapéutica el RPT.

El objetivo de este trabajo es estimar los costes básicos directos derivados del tratamiento con RPT frente al tratamiento con IGEIV en enfermedades neurológicas inmunomediadas en una situación de supuesta equivalencia terapéutica.

Material y métodos: Los pacientes que son tratados con IGEIV reciben pauta estándar una dosis de 0,4 g/kg peso durante cinco días consecutivos. Los pacientes tratados con RPT con el separador celular modelo Optia de Terumo-BCT[®], son sometidos a entre cinco y siete sesiones, a días alternos, con una sustitución equivalente a 1-1,5 volemiás, utilizando albúmina al 4-5% como fluido de reposición.

El cálculo del coste económico, *para ambos tipos de tratamientos*, en simulación de equivalencia terapéutica y de seguridad, se ha realizado teniendo en cuenta gasto farmacéutico, cálculo de coste por cada dosis de IGEIV, los costes detallados de material fungible, fluidos de reposición y anticoagulante para el RPT, en el peor de los escenarios, con colocación de catéter venoso central (CVC). Se ha ajustado el precio de la albúmina y de las inmunoglobulinas en función

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jagarciaerce@gmail.com (J.A. García-Erce).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.08.002>

0213-4853/© 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: M. Luisa Antelo, S. Zalba Marcos, I. Jericó et al., Análisis de costes del tratamiento con recambio plasmático terapéutico frente al tratamiento con inmunoglobulinas..., Neurología, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.08.002>

de la situación de autoabastecimiento o dependencia y se ha referenciado para los cálculos el valor medio de los últimos cuatro años. No se han tenido en cuenta los gastos de personal, de hospitalización, ni de las complicaciones derivadas de los tratamientos. Los precios se indican en euros incluyendo impuesto del valor añadido del 4% o del 21% según corresponde.

Resultados: Para un paciente de peso medio de 70 kg, el coste final estimado por sesión de RPT, con colocación CVC, fue 612,66 €; mientras que el coste por cada dosis de IGEV (0,4 g/kg) fue 1.191 €. La diferencia es favorable al RPT: 2.279 € (1.666,4-2.891,7 €). La diferencia económica presentada probablemente sea mayor en práctica clínica real, puesto que muchos de los pacientes no precisan colocación de CVC para la realización de los RPT, y se realizaron sesiones en régimen ambulatorio.

Conclusiones: El uso de RPT en 1.^a línea en patologías en las que los resultados clínicos no presentan diferencias significativas con las IGEV, optimiza el uso de hemoderivados y puede conllevar un ahorro económico. Es preciso ampliar este estudio incluyendo un análisis de eficacia en nuestra serie, así como de los eventos adversos asociados a cada tipo de tratamiento junto con otros gastos derivados de personal y costes de ingreso hospitalario versus utilización de recursos ambulatorios (sala aféresis).

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Therapeutic plasma exchange;
Immunoglobulins;
Albumin;
Blood products;
Immune-mediated neurological diseases;
Cost

Cost analysis of treatment with therapeutic plasma exchange versus treatment with intravenous immunoglobulins in patients with immune-based neurological diseases. Proposal for optimizing the use of plasmatic blood products

Abstract

Introduction: Therapeutic plasma exchange (TPE) and/or the administration of endovenous immunoglobulins (IGEV) are considered the first line treatment for multiple autoimmune-based neurological diseases. According to the scientific evidence collected in several recent guidelines, the efficacy of both treatments is very similar for many of them, however, the current situation of non-self-sufficiency and the real risk of IGEV shortages make it essential to assess TPE as the first therapeutic option.

The objective of this work is to estimate the basic direct costs derived from treatment with RPT compared to treatment with IGEV in immune-mediated neurological diseases in a situation of supposed therapeutic equivalence.

Material and methods: Patients who are treated with IGEV receive a standard dose of 0.4 g/Kg weight for 5 consecutive days. Patients treated with RPT with the Terumo-BCT[®] Optia model cell separator undergo between 5 and 7 sessions, every other day, with a substitution equivalent to 1-1.5 volumes, using 4-5% albumin as replacement fluid.

The calculation of the economic cost, for both types of treatments, in simulation of therapeutic equivalence and safety, has been carried out considering pharmaceutical expenses, calculation of the cost for each dose of IGEV, the detailed costs of consumables, replacement fluids and anticoagulant for RPT, in the worst-case scenario, with central venous catheter (CVC) placement. The price of albumin and immunoglobulins has been adjusted based on the situation of self-sufficiency or dependency and the average value of the last 4 years has been referenced for the calculations. The costs of personnel, hospitalization, or complications derived from the treatments have not been considered. The prices are indicated in euros including VAT of 4% or 21% as appropriate.

Results: For a patient with a mean weight of 70 kg, the estimated final cost per TPE session, with CVC placement, was €612.66; while the cost for each dose of IGEV (0.4 g/kg) was €1191. The difference is favorable to the RPT: €2,279 [€1,666.4 - €2,891.7]. The economic difference presented is probably greater in real clinical practice, since many of the patients do not require CVC placement to perform the TPE, and sessions were performed on an outpatient basis.

Conclusions: The use of TPE in the first line in pathologies in which the clinical results do not present significant differences with the IGEV, optimizes the use of blood products and can lead to economic savings. It is necessary to expand this study by including an analysis of the efficacy in our series, as well as the adverse events associated with each type of treatment together with other expenses derived from personnel and hospital admission costs versus the use of outpatient resources (pheresis room).

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El recambio plasmático terapéutico (RPT) y/o la administración de inmunoglobulinas endovenosas (IGEV), se consideran el tratamiento de primera línea de múltiples enfermedades neurológicas de base autoinmune (tablas 1 y 2).

La eficacia de ambos tratamientos es muy similar para varias de estas enfermedades, tal como se recoge en recientes guías internacionales^{1–6}. Sin embargo, hay patologías como el Guillain Barré en las que, sin ensayos clínicos consistentes, los consensos de expertos como el *American Academy of Neurology*, sugieren que el RPT es más eficaz y funciona más rápidamente.

En cuanto a la incidencia de efectos adversos es similar entre el uso IGEV y la realización de RPT, aunque hay publicaciones que refieren una menor incidencia de complicaciones con los RPT en algunas patologías, además de ser de menor gravedad^{1,7}.

La base de ambos tratamientos implica la necesidad de utilizar medicamentos derivados del plasma, para los cuales, hasta el día de hoy, no existe una alternativa de producción que no sea dependiente de la donación de sangre total y/o plasmaféresis. El 7% de la sangre, que constituye el componente proteico del plasma, es la fuente de numerosos hemoderivados que se envían y preparan en la industria fraccionadora y que son de uso habitual en la práctica clínica asistencial; como las inmunoglobulinas G inespecíficas y la albúmina entre otros, que son claves en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas⁸.

A lo largo de los últimos 10 años se ha producido un incremento exponencial en el uso de estos hemoderivados en España, entre 75-100% de crecimiento. Sin embargo, este aumento del consumo no se ha acompañado de un incremento en la donación, que había caído la de sangre total más de un 6%, por lo que actualmente afrontamos una situación deficitaria en cuanto a la disponibilidad de este tipo de medicamentos⁹. Según los datos del Ministerio de Sanidad y Consumo recogidos en la memoria del año 2016 con la donación autóctona apenas se cubría el 70% del consumo de albúmina, el 55% de inmunoglobulinas y el 40% de factor VIII. Lejos de mejorar estos datos en el año 2021 la autosuficiencia de IGEV era inferior al 33% e inferior al 60% la de la albúmina¹⁰.

Esta tendencia a la no autosuficiencia de hemoderivados plasmáticos se ha incrementado con la caída de la donación de sangre a nivel mundial junto con el aumento del consumo de plasma para el tratamiento de los pacientes afectados de COVID-19 durante la pandemia que comenzó en 2020^{11,12}. Los efectos del COVID-19 a nivel mundial han hecho que en la actualidad sea dificultosa la importación de plasma de otros países para cubrir la demanda clínica del nuestro, con problemas graves de abastecimiento^{13,14}.

Con el inicio de la pandemia se había descrito un posible incremento de la incidencia enfermedades neurológicas inmunomediadas, sobre todo relacionadas con la infección por SARS-CoV-2, pero no confirmado en revisiones postreras^{15,16}. Sin embargo, en menor medida si pudiera haber un incremento en la incidencia de una de estas enfermedades tras la vacunación frente al SARS-CoV¹⁷.

Todo esto ha conllevado a la situación que «los medicamentos con inmunoglobulinas, con motivo de las

restricciones de movilidad durante la pandemia, se ha disminuido la producción de materia prima y todos los medicamentos autorizados y comercializados en España han sufrido problemas de suministro durante el segundo semestre de 2021»¹³. Todavía en 2023, tanto por la elevada variabilidad clínica de sus indicaciones como por la dificultad de producción, el titular de autorización de comercialización de algunas presentaciones sigue realizando una distribución controlada al existir unidades limitadas, sin fecha prevista de finalización¹⁴.

Con este trabajo queremos mostrar el impacto económico directo, y una aproximación al indirecto, junto con la optimización del uso de hemoderivados, que supone la utilización prioritaria en primera línea del RPT, en aquellas enfermedades neurológicas inmunomediadas en las que su indicación es al menos equiparable el RPT al empleo de IGEV.

Material y métodos

En un complejo hospitalario de cuarto nivel, referencia para una comunidad autónoma en enfermedades neurológicas, se dispone de una unidad específica de tratamiento de Enfermedades Neurológicas Inmunomediadas, y cuenta con una unidad de Aféresis Terapéutica, dependiente del Servicio de Hematología y Hemoterapia, que tiene disponibilidad para la realización de cualquier procedimiento terapéutico urgente 24 horas al día los 365 días del año.

En el año 2018 se realizó un proceso de revisión exhaustiva de las indicaciones para la administración de las IGEV (tablas 1 y 2) que culminó en un Documento de Consenso intrahospitalario que se difundió y publicó en la intranet del servicio regional de salud en enero de 2019 (tabla 3). Para la elaboración de dicho documento se contó con la participación de un grupo de trabajo multidisciplinar con representación de los Servicios de Farmacia, Hematología y Hematología, Neurología, Nefrología, Reumatología, Medicina Interna, Pediatría y Medicina intensiva, y del Centro Regional de Donación. Este documento ha sido revisado posteriormente basado en la evidencia y se ha materializado en una publicación de mejora de la adecuación de la práctica asistencial y clínica (MAPAC)¹⁸.

Simultáneamente se realizó un estudio de costes directos de la práctica del RPT frente a los costes de adquisición de las IGEV para estimar el impacto de la jerarquización por el Servicio de Apoyo a la Gestión Clínica y Continuidad Asistencial.

Entre las múltiples indicaciones, se seleccionó y se comparó el impacto de priorizar el tratamiento con RPT en pacientes con enfermedades neurológicas de origen inmune asumiendo al menos un escenario neutro de igualdad de eficacia clínica y de eventos adversos para ambos tratamientos (RPT vs. IGEV).

Se revisaron retrospectivamente los pacientes diagnosticados de patologías neurológicas sometidos a RPT registrados en el programa informático para control de la calidad eBDI plus de la unidad de aféresis y los pacientes tratados con IGEV registrados en el programa informático de farmacia.

Los pacientes tratados con IGEV recibieron como pauta estándar la dosis habitual de 0,4 g/kg durante cinco días

Tabla 1 Indicaciones de recambio plasmático terapéutico según la última edición de las guías ASFA de 2019

Patología	Grado de evidencia	Implicaciones del grado de evidencia
<i>Categoría de la indicación I: tratamiento en primera línea solo o en combinación</i>		
Síndrome de Guillain-Barré	1A	Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta basada en ECA. Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de los casos sin reservas.
Miastenia gravis	1B	Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada basada en ECA con alguna limitación, se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de los casos sin reservas.
CIDP	1B	
Neuropatía paraproteínica	1B	
Encefalitis por Ac frente a receptores de N-metil-D aspartato	1C	Recomendación fuerte, pero que puede cambiar cuando hay disponible evidencia de calidad más alta. Basada en estudios observacionales o series de casos.
<i>Categoría de la indicación II: tratamiento de segunda línea solo o en combinación</i>		
PANDAS	1B	
Esclerosis múltiple	1B	
Neuromielitis óptica	1C	
Encefalomiелitis diseminada aguda	2C	Recomendaciones muy débiles; otras alternativas pueden ser igualmente razonables.
Enfermedad de Refsum	2C	
Síndrome de Eaton-Lambert	2C	

ASFA: American Society for Apheresis; ECA: ensayos clínicos aleatorizados; CIDP: poliradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Tabla 2 Indicaciones en ficha técnica de las inmunoglobulinas inespecíficas

Enfermedades inmunomediadas con indicación en ficha técnica:

1. Síndrome de Guillain-Barré
2. Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
3. Neuropatía motora multifocal

y en los tratados con RPT se realizaron entre cinco y siete sesiones con recambios equivalentes a 1-1,5 volemias. Todos los RPT se realizaron en el mismo tipo de separador celular (modelo Optia Spectra® de TERUMO-BCT) utilizando como fluido de reposición albúmina al 4-5%, cada 48 horas. Hasta el año 2019 la solución de reposición con albúmina utilizada era al 5% y posteriormente se ajustó al 4%, tras revisión de la evidencia¹⁹.

El cálculo del coste económico para ambos tipos de tratamientos se realizó teniendo en cuenta el gasto farmacéutico y el material fungible (tabla 4). El coste farmacéutico se ajustó el precio en 2019 de la albúmina y de las IGEV en función de la situación de autoabastecimiento o de dependencia y se ha tomado el valor medio. A partir de estos datos se ha calculado el coste para cada uno de los tratamientos. No se ha tenido en cuenta el gasto de personal, de hospitalización, ni de las complicaciones derivadas de los tratamientos.

Se compararon los tratamientos realizados antes de la publicación del documento consenso (años 2017-2018) con los ejecutados tras la publicación del documento consenso (años 2019-2020). Se ha revisado el número de pacientes con

posible indicación de RPT y que recibieron tratamiento con IGEV, así como todos con indicación de IGEV.

Para la estimación indirecta de ahorro, se utilizó los reportes de los informes de Maquila de Grifols® del centro de donación de referencia: rendimientos medios del último informe de la obtención de albúmina (Albuplan®) (4,26 g/L de plasma) y de inmunoglobulinas (Plangamma®) (27,04 g/L).

Para la estimación indirecta del beneficio sobre la donación, se ha planteado el mejor escenario, sin exclusión de donante ni pérdida de componentes, se ha utilizado el volumen promedio de 600 cc de la plasmáferesis y el volumen de 270 cc para el plasma fresco congelado obtenido a partir de donación sangre total.

Este trabajo obtuvo el permiso de la Unidad de Investigación, Innovación y Gestión del Conocimiento, dentro del registro de proyectos de investigación sin consentimiento expreso del paciente del proyecto, para la realización del proyecto «Recambio plasmático terapéutico en enfermedades neurológicas y autoinmunes en España. Estudio de 5 años», se le ha asignado el número 3318-2022-0000174, con fecha de 22 de noviembre 2022.

Resultados

Incluyendo ambos periodos se ha tratado en nuestro centro a un total de 141 pacientes diferentes con patologías neurológicas subsidiarias de este tipo de tratamiento, siendo el diagnóstico más prevalente la Miastenia Gravis, que supone un 52% de los casos, seguida del Guillain Barré (25,5%). En la tabla 5 se desglosan todos los diagnósticos para cada periodo

Tabla 3 Documento de consenso hospitalario de indicaciones para IGEV y RPT en Neurología

Patología	IGE	RPT	Evidencia	Observaciones
Miopatías inflamatorias (dermatomiositis/poliomiositis) graves refractarias	••		Ib	En disfagia grave o tras fallo a corticoides, otros inmunosupresores o terapia biológica.
Miopatía necrotizante	••		III	
NMM	•		Ia	
Poliradiculoneuritis desmielinizante inflamatoria	•		Ia	
Síndrome Guillain-Barré	•	•	Ia	Primera opción RPT
Crisis miasténica/agudización miasténica	•	•	Ia	Primera opción RPT
Síndrome miasténico Lambert-Eaton refractario	•		Ib	
Neuropatía inmunomediada asociada a IgM	•		Ib	
Neuropatía inmunomediada asociada a IgG o IgA	•••	•	II	RPT
Neuromielitis óptica refractaria	•••	•	III	RPT
Síndrome persona rígida (<i>stiff person</i>) refractario	•		Ib	
Síndromes paraneoplásicos y encefalitis autoinmune asociados a Ac contra Ag intracelulares	•		III	+ metilprednisolona
Disautonomía aguda autoinmune	•		III	+ corticoide

Ac: anticuerpos; Ag: antígenos; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; IGEV: inmunoglobulinas endovenosas; NMM: neuropatía motora multifocal; RPT: recambio plasmático terapéutico.

- primera opción de tratamiento.
- segunda opción de tratamiento.
- escasa evidencia de eficacia.

Tabla 4 Costes detallados de material fungible, fluidos de reposición para el RPT e IGEV

Concepto	Coste por sesión y/o día de tratamiento en €*
Equipo de recambio plasmático	270
Equipo calentador	4,53
Agujas de punción	1,56
Catéter venoso central bilumen	50
Heparina sódica (10 mL/sesión)	2,18
Jeringas estériles lavado (Praxiject®)	2,18
Otro material (gasas, clorhexidina, tapones, etc.)	1,02
Albúmina humana 5% (3.000 cc)	306,05
Suero fisiológico (cebado equipo) (500 cc)	0,77
Anticoagulante (ACD-A) (1.000 cc)	8,54
Fluido reposición calcio/magnesio	4,79
Coste final sesión RPT con CVC	612,66
Dosis IGEV (0,4 g/kg para peso medio de 70 kg)	1.191

RPT: recambio plasmático terapéutico; IGEV: inmunoglobulinas endovenosas; CVC: catéter venoso central.

* Los precios se indican en euros e incluyen el impuesto de valor añadido del 4% o del 21%, según corresponda.

temporal. El número de pacientes derivados para la realización de RPT se multiplicó casi por cuatro durante el segundo periodo.

La media de sesiones de RPT fue de 6,3 para ambos periodos analizados y la mediana de siete sesiones. La edad media de ambos grupos fue de 61,3 años con un peso medio de 70,8 kg y una volemia media de 4.309 mL.

En el Servicio de Neurología no se ha objetivado una mayor tasa de recaídas en el curso de la enfermedad de estos pacientes tras priorizar el RPT en primera línea frente al empleo de IGEV. Un pequeño grupo de pacientes con neuropatías inmunomediadas tratados con IGEV, que han recaído y han precisado nuevo tratamiento con IGEV. Durante el periodo de 2019-2020, en los casos de Miastenia Gravis refractaria al tratamiento con RPT se utilizó el tratamiento con IGEV en segunda línea (n = 3).

Cálculo de costes

En la tabla se recoge el coste, en el peor de los escenarios, de una sesión de RPT de 612,66 €, con un coste total, según las sesiones efectuadas (cinco vs. siete), desde 3.063 € a 4.288,62 €. En contra, solo coste de adquisición de las IGEV para el tratamiento de un paciente medio de 70 kg sería 5.955 €. En nuestra serie sería ahorro de al menos 109.393,92 €.

Tabla 5 Indicaciones de RPT por diagnóstico y por periodos

Tratamiento/Diagnóstico*	RPT			IGEY		
	P1	P2	Total	P1	P2	Total
Miastenia ravis	5	20	25	6	5	11
Guillain-Barré	2	9	11	0	0	0
Esclerosis múltiple	2	3	5			
Poliradiculopatía desmielinizante inflamatoria	1	6	7	8	8	16
Otros (neuropatía motora multifocal, prueba terapéutica en sospechas de neuropatía inmunomediada)				32	34	66
TOTALES	10	38	48	46	47	93

Tiempo: Periodo 1 (P1): 2017-2018; Periodo 2 (P2): 2019-2020.

Tratamiento: recambio plasmático terapéutico (RPT); inmunoglobulinas endovenosas (IGEY).

* Diagnósticos recogidos en el Servicio de Farmacia y/o Unidad de Aféresis.

El tratamiento de estos 48 pacientes con RPT en vez de IGEY en primera línea habría implicado un ahorro directo en costes de adquisición de 285.841,92 €.

Impacto en donación

Con el rendimiento medio comunicado (4,26 g/L) para obtener los 6.720 g evitados hubiera sido necesario 1.577,46 litros de plasma. En el mejor de los escenarios, sin pérdidas, ni rechazos y máximo aprovechamiento, serían necesarias al menos 2.630 plasmaféresis (volumen medio de 600 cc) o 6.310 donaciones de sangre total más. Respecto a las donaciones del año 2019 del centro regional de donación sería preciso al menos un 25% más de donaciones o más de un 100% de las aféresis realizadas.

Discusión

Las enfermedades neurológicas inmuno-mediadas¹⁻⁷ responden a los tratamientos basados en proteínas del plasma humano que se obtienen mediante donación voluntaria y altruista en muchos países como el nuestro, pero remunerada en otros países como EE. UU., principal país del cual importamos hemoderivados. Los principales hemoderivados utilizados en este tipo de paciente son las IGEY y la albúmina que se utiliza como fluido de reemplazo en los RPT.

La sangre total está formada en un 55% por plasma, el cual a su vez es en un 90% agua, en un 7% proteínas y en un 3% otros componentes tales como, sales minerales, hormonas, lípidos y vitaminas. Ese 7% que constituye el componente proteico del plasma es la fuente de numerosos hemoderivados que se envían y preparan en la industria fraccionadora y que son de uso habitual en la práctica clínica asistencial; como las inmunoglobulinas G inespecíficas y la albúmina entre otros, que son claves en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas⁸ (fig. 1). La donación de sangre total no es suficiente para su obtención y se precisa donación selectiva de plasma por medio de aféresis.

Los medicamentos con inmunoglobulinas, con motivo de las restricciones de movilidad durante la pandemia, han sufrido una disminución su producción por carestía

de materia prima, y todos los medicamentos autorizados y comercializados en España han sufrido problemas de suministro durante el segundo semestre de 2021¹³. Además de reajustes de dosis y retrasos de administración, con el objetivo de mitigar el impacto de la falta de estos medicamentos, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) tuvo que autorizar la importación de medicamento extranjero, con mayor precio, y varias comercializaciones excepcionales de medicamento en otro idioma¹³.

Esta no autosuficiencia de nuestro país (solo un 33% de IGEY y menos del 50% de la albúmina en 2021)^{9,10} y por tanto la necesidad de importar estos hemoderivados de países con donación remunerada conlleva, además del gasto económico, una posible reducción en la seguridad de estos productos y un conflicto ético o de coherencia. El porcentaje de inmunoglobulinas en el plasma es muy inferior al porcentaje de la albúmina por lo que el tratamiento mediante RPT supone un menor consumo de hemoderivados que la infusión de IGEY y menor coste de adquisición. Los rendimientos promedios propios son de 27,04 G/L de plasma procesado, frente a 4,26 G/L, con unos costes de adquisición de 24,59 € por vial (gramo) de albúmina frente a los 425,3 €/vial (10 g) (datos propios de centro de donación, comunicación de Grifols junio 2023). La realización de RPT frente a tratamientos con IGEY en enfermedades, con al menos el mismo nivel de evidencia de efectividad, conllevaría a una mejor gestión de los derivados plasmáticos que, como hemos visto en este estudio además es costo-eficaz.

Además de promover el uso clínico óptimo del plasma, componente sanguíneo con tasa más alta de uso inapropiado²⁰, consideramos una medida necesaria y urgente realizar protocolos de manejo óptimo de hemoderivados plasmáticos, no solo en enfermedades neurológicas, sino en cualquiera de las indicaciones en todos los hospitales para solventar la actual situación de desabastecimiento de IGEY, mejorando además la seguridad de los productos derivados de las donaciones.

El ahorro económico conseguido con la priorización del RPT frente al uso de IGEY, puede ser mayor, ya que la estimación se ha realizado teniendo en cuenta el coste de los CVC, cuando en la actualidad con las unidades de enfermería especializada, el uso del ecógrafo y los distintos tipos

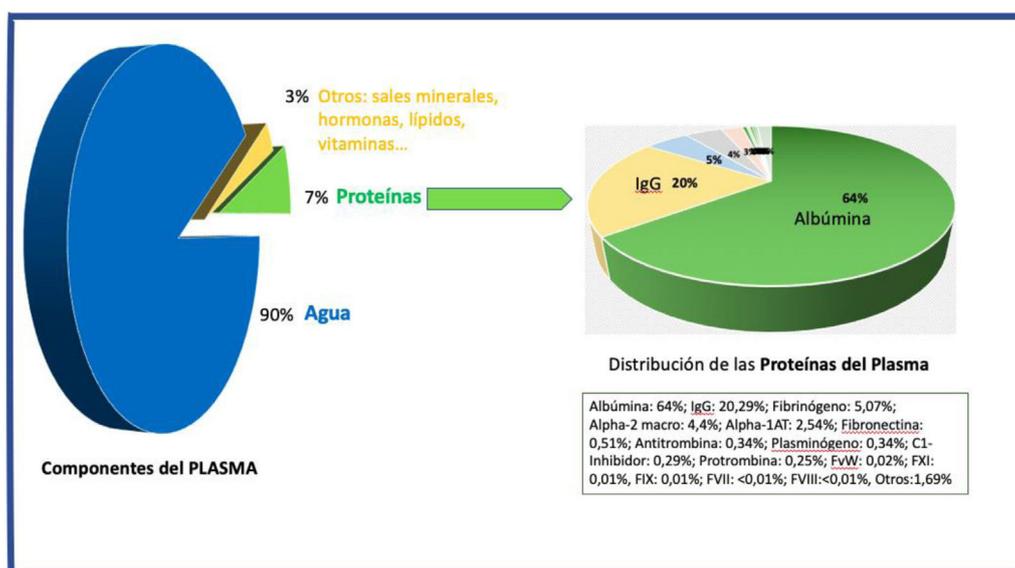


Figura 1 Distribución de los componentes del plasma.

de accesos venosos, más del 80% de los procedimientos se realizan a través de vías periféricas.

Otra medida que nos permite reducir el consumo de hemoderivados es el ajuste de la concentración de albúmina para el RPT. Históricamente se había estandarizado el uso de albúmina al 5% como fluido de reemplazo en los RPT en nuestro entorno, sin embargo, la concentración de albúmina sérica oscila habitualmente entre el 4 y 4,5% y va reduciéndose a partir de los 20 años, especialmente a partir de los 60 años²¹. Aunque no hemos encontrado ensayos clínicos que comparen el uso de albúmina al 4% frente al uso de albúmina al 5%, sí que hay publicaciones con referencia del uso de la albúmina al 4%¹⁸. Nuestros datos muestran una tasa de efectos adversos similares en los RPT realizados a concentraciones del 4% y del 5%. Con el consumo de albúmina en el escenario presentado (volumen de albúmina utilizada en cada RPT: 2.000-3.000 mL), el ajuste de albúmina del 5% al 4% supone un ahorro adicional del 20% de la albúmina empleada, una vez más sin repercusión en los resultados clínico y manteniendo una concentración sanguínea más fisiológica, reduciendo el riesgo de sobrecarga.

En el momento que realizamos el trabajo, se utilizó como referencia la 8ª Edición de la Asociación Americana de Aféresis (ASFA) (tabla 1). En la reciente edición de 2023²², no ha habido cambios, a excepción de la Esclerosis Múltiple que pasa a C II – 1 A y la Neuromielitis óptica que pasa a CII – 1 B. En nuestra serie, apenas afectaría los resultados presentados.

En la actualidad, tras las sucesivas revisiones de la evidencia¹⁹ y la constatación de la seguridad y efectividad del RPT, desde la unidad de neuropatía motora (NM) apenas se indican IGEV, excepto en las neuropatías motoras multifocales (NMM) y los pacientes no respondedores a RPT.

A pesar del haberse triplicado la realización de los RPT tras el documento consenso hospitalario, la cantidad de consumo de IGEV en estas patologías no ha descendido en misma cuantía. Consideramos que el previsto ahorro se habría visto

minimizado por la pandemia sufrida y un aparente incremento de casos diagnosticados. Aunque no hay evidencia sólida del incremento de la incidencia de enfermedades neurológicas^{15,16}, sí se habría descrito por algunos organismos internacionales una mayor incidencia de incidencia de SGB en adultos mayores de 18 años después de la vacunación contra el COVID-19 de J&J/Janssen, pero no después de la vacunación contra el COVID-19 de Pfizer-BioNTech o Moderna. En nuestra serie no hemos objetivado dicha posible relación.

Este trabajo tiene las limitaciones propias de un estudio antes y después, observacional unicéntrico. Sin embargo, tendría la fortaleza de partir de un registro prospectivo de RPT, realizado por dos unidades de referencia por personal formado y experimentado, que utiliza datos propios de adquisición, en la vida real, sin exclusión, ni pérdidas de datos en los seguimientos. Además, los criterios diagnósticos y manejo de soporte de estos pacientes han sido constante durante el tiempo evaluado, sin cambios.

Otras de las limitaciones, del diseño, al no haber grupo de control coetáneo, es no poder estimar un escenario de mayor ahorro, en el supuesto teórico, según bibliografía de mayor efectividad y seguridad del RPT vs IGEV. Tampoco se han considerado los ahorros potenciales de la realización de parte de las sesiones en régimen ambulatorio, sin ingreso hospitalario, o la menor duración de la realización del RPT respecto a los tiempos de administración de las IGEV. Además, al considerar costes directos, pero no incluir los costes de personal en la comparativa, probablemente parece más una comparativa entre productos farmacéuticos, más que entre técnicas.

Otras de las limitaciones fueron lo ocurrido durante los primeros meses de la pandemia, en la primera oleada, con la reestructuración de los servicios y unidades, cuando se priorizaron los tratamientos ambulatorios, evitando los ingresos hospitalarios, por lo que se objetivó un incremento importante en la prescripción de IGEV y una reducción, casi cese de los RPT, durante esos primeros meses.

Otra de las probables limitaciones, al tratarse de un estudio retrospectivo, que pueda haber asignaciones no adecuadas de algunos códigos de diagnóstico, como en los casos de polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria, que pudieran tratarse de casos de GB, depende del término utilizado en las peticiones al servicio de Farmacia.

Conclusión

El RPT es seguro y supone un ahorro económico en costes directos para la farmacia y permite mejorar la gestión del stock de inmunoglobulinas (aumenta la disponibilidad de este tratamiento para pacientes que lo necesitan en 1ª línea y no disponen de otra alternativa), sin incremento observado de complicaciones, ni recaídas, ni reingresos. A pesar de las alertas de la AEMPS¹⁴ no se ha experimentado roturas de stock, ni suspensión de tratamientos, y a pesar del incremento del consumo de albúmina, gracias al ajuste de concentraciones, se habría experimentado además un ahorro potencial del 20% teórico.

Son necesarios estudios randomizados que comparen ambos tratamientos, validando la dosis de albúmina utilizada, y un seguimiento a medio y largo plazo para monitorizar la eficacia clínica, la recuperación funcional, calidad de vida y episodios de recaída o reagudizaciones. Son necesarias revisiones metodológicas y guías de buenas prácticas del uso de todos los hemoderivados plasmáticos^{18,19,21,23} y del propio plasma ante la crónica no autosuficiencia, encarecimiento y próximas limitaciones a su acceso^{18,19,22}.

Instamos a un uso óptimo de todos los hemoderivados plasmáticos en general, y de las IGEV²² en particular, como de los componentes sanguíneos, basado en la mejor evidencia posible, y con la puesta en marcha urgente de Programas de Gestión de Sangre de Paciente^{9,24} para poder ser autosuficientes a medio plazo en Europa.

Financiación

Este trabajo se ha realizado sin financiación alguna. Ha sido por iniciativa desde el Grupo de Trabajo de Adecuación del uso de las inmunoglobulinas del Hospital Universitario de Navarra.

Conflicto de intereses

Los Dres. Antelo, García Erce y Zalba han participado en jornadas, sesiones o cursos con la financiación del TERUMO®.

El Dr García Erce ha participado u organizado webinars, simposium, cursos, congresos y sesiones patrocinadas o con la participación de Octapharma ó CSL-Berhing.

El Dr García Erce acudió a la III Reunión de Aprovechamiento del Plasma Hospitalario organizado por Grifols.

Este trabajo fue seleccionado como comunicación oral en el LXIV Congreso Nacional SEHH- XXXVIII Congreso Nacional SETH - 38TH World Congress ISH celebrado en octubre 2022 en Barcelona.

Estudio elaborado dentro del Proyecto de Investigación «Recambio plasmático terapéutico en enfermedades neurológicas y autoinmunes en España. Estudio de 5 años», asignado con el número 3318-2022-0000174 por la Unidad de Investigación, Innovación y Gestión del Conocimiento.

Agradecimientos

Grupo de trabajo multidisciplinar con representación de los servicios de Farmacia, Hematología, Neurología, Nefrología, Reumatología y Medicina Interna. Al equipo de MAPAC. Donantes de plasmáferesis de nuestra comunidad autónoma.

Bibliografía

1. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice- Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34:171–354.
2. De la Rubia J, Fernández Sojo J. Manual Práctico de Aféresis. 1ª edición Barcelona: Grupo Español de Aféresis (GEA); 2019, ISBN 978-84-949430-7-2.
3. Živković S. Intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic disorders. *Acta Neurol Scand.* 2016;133:84–96, <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12444>.
4. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics.* 2016;13:34–46, <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-015-0391-5>.
5. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurological disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;76:294–300, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318207b1f6>.
6. Llufríu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology.* 2009;73:949–53.
7. Perez EE, Stiehm ER, Tirnauer JS, Feldweg AM. Intravenous immune globulin: Adverse effects. UpToDate. Literature review current through: Sep 2018. This topic last updated: Jun 19, 2017.
8. Burnouf T. Current status of fractionated plasma products. *Hematologie.* 2008;14:36–47, <http://dx.doi.org/10.1684/hma.2008.0200>.
9. García-Erce JA, Jericó C, Abad-Motos A, Rodríguez García J, Antelo Caamaño ML, Domingo Morera JM, et al. PBM: Now more than ever necessary. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed).* 2021;69:351–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2021.03.018>.
10. Informes de Actividad del Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/informeActividad2021.pdf> [consultado 17 May 2024].
11. García-Erce JA, Romón-Alonso I, Jericó C, Domingo-Morera JM, Arroyo-Rodríguez JL, Sola-Lapeña C, et al. Blood Donations and Transfusions during the COVID-19 Pandemic in Spain: Impact According to Autonomous Communities and Hospitals. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:3480, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18073480>.

12. Mohammadi S, Tabatabaei Yazdi SM, Eshghi P, Norooznehad AH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and decrease in blood donation: Experience of Iranian Blood Transfusion Organization (IBTO). *Vox Sang.* 2020;115:595–6, <http://dx.doi.org/10.1111/vox.12930>.
13. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe semestral sobre problemas de suministro. Julio - Diciembre de 2021 [consultado 7 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/informes-semestrales/docs/segundo-informe-semestral-problemas-suministro-2021.pdf>.
14. Problemas de suministro activos. Web del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listadesabastecimiento.html> [consultado 25 Jul 2023].
15. Ariño H, Heartshorne R, Michael BD, Nicholson TR, Vincent A, Pollak TA, et al. Neuroimmune disorders in COVID-19. *J Neurol.* 2022;269:2827–39, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-022-11050-w>.
16. Shafiq A, Salameh MA, Laswi I, Mohammed I, Mhameed O, Mhameed N, et al. Neurological Immune Related Adverse Events Post-COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *J Clin Pharmacol.* 2022;62:291–303, <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.2017>.
17. Shao S, Wang C, Chang K, Hung MJ, Chen HY, Liao SC, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with COVID-19 Vaccination. *Emerg Infect Dis.* 2021;27:3175–8, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2712.211634>.
18. Leache L, Gutiérrez-Valencia M, Saiz LC, Erviti J. Eficacia y seguridad de las inmunoglobulinas en patologías neurológicas y hematológicas. Mejora de la adecuación de la práctica asistencial y clínica (MAPAC)., 4. Navarra: Servicio Navarro de Salud; 2023. p. 1–44 [consultado 25 Jul 2023]. Disponible en: <https://portalsalud.navarra.es/es/informes-sio-mapac>
19. Gutiérrez Valencia M, Leache L, Saiz LC, Erviti J. Uso de albúmina en distintas indicaciones. Mejora de la adecuación de la práctica asistencial y clínica (MAPAC). 1. Navarra: Servicio Navarro de Salud; 2020. p. 1–38 [consultado 25 Jul 2023]. Disponible en: <https://portalsalud.navarra.es/es/informes-sio-mapac>
20. Weaving G, Batstone GF, Jones RG. Age and sex variation in serum albumin concentration: an observational study. *Ann Clin Biochem.* 2016;53(Pt 1):106–11, <http://dx.doi.org/10.1177/0004563215593561>.
21. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher.* 2023;38:77–278, <http://dx.doi.org/10.1002/jca.22043>.
22. Elovaara I, Hietaharju A. Can we face the challenge of expanding use of intravenous in neurology? *Acta Neurol Scand.* 2010;122:309–15, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01317.x>.
23. Leache L, Gutiérrez-Valencia M, Saiz LC, Uriz J, Bolado F, García-Erce JA, et al. Meta-analysis: Efficacy and safety of albumin in the prevention and treatment of complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57:620–34, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.17344>.
24. García-Erce JA, Jericó C. It's necessary the effective implementation of PBM "Patient Blood Management" programs. *Med Clin (Barc).* 2023;161:248–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2023.03.036>.