



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Facultad de Estudios Superiores Zaragoza**

---

---

**Estudio de Uso de Inmunoglobulina Humana en  
Pacientes Neurológicos**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUIMÍCO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**Vázquez Cornejo Edmundo**

**DIRECTORA DE TESIS**

**Dra. Beatriz Espinosa Franco**

**ASESORA DE TESIS**

**M.C.F. María del Rosario Moreno Santamaría**



Ciudad de México, 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## **Agradecimientos**

*A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la UNAM, por la oportunidad de estudiar la universidad.*

*Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, trabajadores y responsables por permitirme el desarrollo y conclusión de este proyecto de investigación.*

*A la M.C.F. María del Rosario Moreno Santamaría por su guía profesional y perseverancia desde el inicio y al final de esta tesis. Agradezco la inmensa confianza que tuvo en mí; espero haber correspondido en justa medida.*

*A la Dra. Beatriz Espinosa Franco por dedicar a esta tesis su tiempo, paciencia y su indispensable guía profesional en el momento justo cuando lo necesité.*

## **Dedicatorias**

*A mi madre y a mi padre, la gente que amo de tal manera que, si no amara, la vida sería la pena más cara.*

*A quien una vez me preguntó:*

*“¿Crees en él? – Y una vez que has respondido eso, pregúntate: ¿Le crees?”*

*Porque aprendí que la cuestión de vida es una cuestión de resurrección.*

*A mis hermanos, con quienes comparto el inocultable vínculo de la historia.*

*A la maestra Rosario, porque con su empatía, fortaleza, generosidad y sentido de la dignidad, ha sido un ejemplo imprescindible para mí, para no perder el sentido de lo importante.*

*A todos aquellos que hasta hoy han contribuido a crear a esta persona que soy yo, porque cuando nos miramos a la cara pienso: “yo soy otro tú, tu eres otro yo”.*



## Índice

<b>Glosario de términos y abreviaturas</b> .....	4
<b>1. Introducción</b> .....	6
<b>2. Marco Teórico</b> .....	8
2.1 Estudios de Uso de Medicamentos .....	8
2.1.1 Tipos de estudios de uso de medicamentos. ....	10
2.1.2 Desarrollo de los estudios de uso de medicamentos.....	12
2.2 Inmunoglobulina humana.....	13
2.3 Proceso de manufactura de inmunoglobulina humana.....	16
2.3.1 Pureza, estabilidad, integridad y funcionalidad de IgG.....	16
2.3.2 Características de las formulaciones de Inmunoglobulina humana.....	17
2.4 Farmacocinética de inmunoglobulina humana.....	19
2.4.1 Absorción.....	19
2.4.2 Distribución y metabolismo.....	20
2.4.3 Excreción y eliminación.....	21
2.5 Mecanismo de acción.....	21
2.6 Estudios de uso de inmunoglobulina humana.....	23
2.7 Seguridad de inmunoglobulina humana .....	26
2.8 Seguridad al paciente y errores de medicación .....	27
<b>3. Planteamiento del problema</b> .....	30
<b>4. Objetivos</b> .....	31
4.1 General .....	31
4.2 Específicos .....	31
<b>5. Material y Métodos</b> .....	32
5.1 Metodología .....	33
5.2 Análisis estadístico .....	34
<b>6. Resultados</b> .....	35
<b>7. Discusión</b> .....	44

8.	<b>Conclusiones</b> .....	59
9.	<b>Limitaciones</b> .....	61
10.	<b>Perspectivas</b> .....	62
11.	<b>Referencias bibliográficas</b> .....	63

## Glosario de términos y abreviaturas.

AntChr	Anticuerpo contra receptor de acetilcolina
anti-NMDA	Anticuerpo contra receptor N-metil D-aspartato
BUN	Blood Urea nitrogen
DURG	Drug Utilization Research Group
Ea	Evento adverso
Em	Error de medicación
EMDS	Encefalomiелitis diseminada subaguda
Fab	Fragmento de unión con antígenos
Fc	Fragmento cristizable
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de Práctica Clínica
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgIV	Inmunoglobulina humana intravenosa
IgM	Inmunoglobulina M
IgSC	Inmunoglobulina humana subcutánea
INNN	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
NCC MERP	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
PCI	Peso corporal ideal
PLEX	Plasma exchange
RAM	Reacción adversa a medicamentos
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media
Tx	Tratamiento
USA	United States of America
UTI	Unidad de terapia intensiva
$V_d$	Volumen de distribución
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
WHO	World Health Organization
WHO-TSG	Toxicity Grading Scale for Determining the Severity of Adverse Events

EA	Encefalitis autoinmune
EDI	Enfermedad desmielinizante inespecífica
EM	Esclerosis múltiple
LES	Lupus eritematoso sistémico
MG	Miastenia gravis
NET	Necrólisis epidérmica tóxica
NM	Placa neuromuscular
NMM	Neuropatía motora multifocal
NMO	Neuromielitis óptica
PA	Poliradiculoneuropatía aguda
PDIC	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
PSM	Polineuropatía sensitivo motora
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SMF	Síndrome de Miller Fisher
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
SSJ	Síndrome de Stevens Johnson
SSJ-NET	Superposición de síndrome de Stevens Jonhson y necrólisis epidérmica tóxica

## **1. Introducción**

En las últimas dos décadas han sido publicados diversos estudios internacionales centrados en la descripción de los patrones de uso de inmunoglobulina humana como terapia habitual en diferentes ámbitos clínicos. La aparición de nuevas indicaciones de uso de este producto biológico, así como los criterios utilizados para su prescripción, dosificación, ministración y monitorización clínica son aún motivo de estudio y controversia, debido al insuficiente nivel de evidencia en que se fundamenta su uso.

De este modo, el conocimiento sobre las tendencias de prescripción y los hábitos que acompañan el uso de inmunoglobulina humana, es decir los errores de medicación, desde la prescripción hasta la monitorización, así como el análisis de problemas de seguridad ocurridos dentro de las prácticas de uso actuales son necesarias para conocer y evaluar cuanto se acerca su utilización a una prescripción de uso racional encaminado en la mejora de la calidad de la atención al paciente.

Sin embargo, en México no se cuenta con estudios de uso sobre inmunoglobulina humana en ningún ámbito de la práctica clínica, limitando el conocimiento sobre las prácticas de prescripción y los problemas específicos que con ella pueden ocurrir y por lo tanto, no es posible establecer criterios de mejora a futuro y las etapas del proceso de atención sanitaria que lo ameriten.

Debido a lo anterior, se propuso un estudio de uso de inmunoglobulina humana en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez donde

se evaluaron los patrones de uso de inmunoglobulina humana como agente terapéutico en pacientes neurológicos, desde la prescripción hasta la monitorización y su perfil de seguridad.

## 2. Marco Teórico

### 2.1 Estudios de Uso de Medicamentos.

En las últimas décadas la expansión del mercado farmacéutico ha puesto a nuestra disposición una gran diversidad de medicamentos, lo cual ha incrementado las expectativas sobre los sistemas de salud. <sup>(1)</sup> Debido a ello, surgió la farmacoepidemiología (unión de la farmacología clínica y la epidemiología), referida al *estudio de los usos y efectos de los fármacos en grandes poblaciones, atendiendo la necesidad de evaluar los riesgos asociados al empleo generalizado de medicamentos (seguridad) y la vigilancia de su eficacia en condiciones normales de uso (efectividad)*. <sup>(2)</sup>

La farmacoepidemiología puede orientar los estudios de uso de medicamentos con el propósito de mejorar la calidad de las terapias farmacológicas a través de intervenciones pedagógicas (educación), informativas o de otro tipo; que permitan conocer en qué grado es posible trasladar a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos. <sup>(3-4)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*, WHO, por sus siglas en inglés) ha definido a los estudios de uso de medicamentos, como aquellos enfocados en la *comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con especial énfasis en sus consecuencias médicas, económicas y sociales*. <sup>(2-3)</sup>

El grupo de investigación de uso de medicamentos (*Drug Utilization Research Group*, DURG) propone una definición menos general: *los trabajos de investigación sobre los aspectos cuantitativos y cualitativos de los determinantes*

*del uso de medicamentos y de sus efectos en pacientes específicos o en la población en general. (2)*

El uso de medicamentos se considera un indicador socio-sanitario, siendo este la herramienta que permite su evaluación y posterior diseño de estrategias de intervención, pues describe los alcances, naturaleza y factores determinantes de la exposición a uno o más medicamentos. <sup>(3)</sup>

Entre los propósitos que son perseguidos al estudiar la utilización de algún medicamento están: detectar o identificar problemas y definir áreas para el desarrollo de investigación futura acerca de la eficacia o seguridad absolutas o relativas, así como la sobreutilización, subutilización o usos erróneos de los medicamentos en la terapia. De este modo, permiten contribuir en el proceso de uso racional de medicamentos como objetivo fundamental de la atención médica.

<sup>(3)</sup> <sup>(5)</sup>

Se debe considerar que el proceso de evaluación de medicamentos incluye tres etapas complementarias: <sup>(2)</sup>

- a) Evaluación de los beneficios de los medicamentos (ejemplo, eficacia cuantitativa y cualitativa).
- b) El estudio del riesgo con el uso de los medicamentos, tanto en condiciones controladas, como en condiciones normales de uso.
- c) La evaluación del impacto de los tratamientos en la historia natural de la enfermedad y en la sociedad.

### 2.1.1 Tipos de estudios de uso de medicamentos.

Dentro de los diseños de estudios farmacoepidemiológicos, se pueden identificar los de uso de medicamentos, de farmacovigilancia, farmacoeconómicos y aquellos centrados en los sistemas de salud y políticas sanitarias. <sup>(5)</sup>

Los estudios de uso de medicamentos pueden abarcar las siguientes etapas:

- Estudios de oferta de medicamentos, que permiten evaluar la calidad de la oferta (hospitalaria, por ejemplo) y la información que proporcionan diversas fuentes (guías farmacoterapéuticas), a fin de servir de referencia para orientar estudios de consumo y entender algunos condicionantes de los resultados de los mismos. Así como identificar problemas cualitativos derivados de la propia oferta (ejemplo: la accesibilidad).
- Estudios de consumo, cuya finalidad es analizar comparativamente tendencias de consumo, atendiendo también, el análisis de la calidad farmacológica intrínseca de los fármacos que se utilizan y requieren un sistema de clasificación y medición estandarizado para su análisis. Además, pueden ser útiles para estimar la prevalencia de ciertas enfermedades (con medicamentos específicos) o servir para determinar la incidencia de reacciones adversas a un medicamento determinado.
- Estudios cualitativos y auditorias terapéuticas, cuyo objetivo es la descripción del uso de medicamentos en un ámbito determinado, conjuntamente a la identificación de los factores relacionados con dicho uso (permitiendo contrastar las hipótesis que se derivan de los estudios de consumo) y hacer análisis a diferentes niveles, por ejemplo: <sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup> <sup>(4)</sup>

- a) Estudios de prescripción-indicación e indicación-prescripción, que describen las indicaciones donde se emplea un medicamento o grupo de medicamentos en particular o viceversa, identifican los medicamentos empleados en una indicación particular. Se realizan a través de historias clínicas, perfiles farmacoterapéuticos y recetas emitidas en subgrupos de pacientes de riesgo. Los objetivos de estos estudios pueden estar dirigidos a aspectos concretos, como determinación de idoneidad de uso de medicamentos para la indicación estudiada, obtención de criterios de uso para protocolos o guías, evaluación del cumplimiento terapéutico, detección de errores de medicación o problemas relacionados a la medicación.<sup>(4)</sup>
- b) Estudios de dispensación, donde se estudia la calidad de la dispensación, de la información al paciente, etc.
- c) Estudios de uso-administración, permiten valorar la calidad de uso de los medicamentos por el personal de enfermería, cumplimiento del paciente, autoprescripción, etc.
- d) Auditorias terapéuticas o estudios orientados a problemas, por ejemplo: el uso de medicamentos de acuerdo con criterios estándar de uso correcto en el ámbito asistencial, cuyos elementos esenciales son: definición del problema potencial, establecimiento previo de los criterios de uso correcto (indicación, posología, duración del tratamiento, entre otros) o de la patología a estudiar (guías de práctica clínica o protocolos de tratamiento, consensos, etc.)<sup>(4)</sup>

Este proceso puede estudiarse de forma retrospectiva, mediante un proceso sistemático de captura, revisión, análisis e interpretación de los medicamentos en un entorno específico del cuidado de la salud. Así, este tipo de estudio permite identificar tendencias en las prácticas de prescripción, que pueden conducir a intervenciones que busquen la racionalización de la prescripción hacia el futuro. <sup>(1)</sup> Cabe mencionar, que al pasar el tiempo la distinción entre farmacoepidemiología y estudios de uso de medicamentos ha ido perdiendo nitidez y frecuentemente se utilizan de forma equivalente. Sin embargo, mientras la investigación de uso de medicamentos ocupa fuentes de información centradas en el medicamento (por ejemplo, registros de prescripción y otros registros clínicos) la epidemiología consiste en la definición de poblaciones en las cuales el uso de los medicamentos puede ser expresado en términos de incidencia y prevalencia. <sup>(3)</sup>

### **2.1.2 Desarrollo de los estudios de uso de medicamentos.**

Los primeros estudios de uso de medicamentos, fueron realizados por la industria farmacéutica en los Estados Unidos de América (*United States of America*, USA por sus siglas en inglés) para detectar campos potenciales de investigación y desarrollo, así como realizar un seguimiento de su posición en el mercado farmacéutico. <sup>(2)</sup>

La falta de normativa en materia de ensayos clínicos propició la comercialización de gran número de medicamentos tras la segunda guerra mundial. Además, paralelamente se produjo un aumento de la demanda de servicios sanitarios, como consecuencia de la implantación de sistemas de seguridad social en

diversos países en el mundo, así como la aparición de efectos graves como el de la talidomida en 1962. <sup>(2)</sup>

En ese contexto, los pioneros en el desarrollo de estudios de uso de medicamentos fueron los países del norte de Europa y el Reino Unido a mediados de 1960. Los trabajos de Arthur Engel (Suecia) y Pieter Siderius (Holanda), alertaron a muchos investigadores sobre la importancia de la comparación de uso de medicamentos en diferentes países y regiones, mostrando sustanciales diferencias en el uso de antibióticos en 7 diferentes países europeos entre 1966 y 1967. <sup>(3)</sup>

Todo ello propició que las autoridades sanitarias se interesaran en este tipo de estudios, inspirando en 1969 la formación del *European Drug Utilization Research Group*, que se vinculó formalmente a la WHO en 1979 como DURG, para la estandarización de la metodología de los estudios de uso de medicamentos. Y en 1982 se creó el centro colaborador de la WHO para la metodología de la utilización de medicamentos (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*), ubicado en Oslo, Noruega y vinculado desde 1996 directamente a la WHO en Ginebra. <sup>(2-3)</sup>

## **2.2 Inmunoglobulina humana**

Aunque frecuentemente se hace referencia indistintamente entre anticuerpos e inmunoglobulinas, inmunoglobulina es el nombre que recibe una población heterogénea de proteínas halladas en el plasma o secreciones, que por su tamaño y movilidad electroforética se denominan  $\gamma$ -globulinas. <sup>(6)</sup>

Los anticuerpos son inmunoglobulinas para las cuales se ha identificado una actividad específica contra algún antígeno. La inmunoglobulina G es el tipo de anticuerpo mayoritario y también una de las proteínas más abundantes en el suero humano.<sup>(6-7)</sup>

La estructura básica de las inmunoglobulinas consiste en cuatro cadenas de polipéptidos, dos de ellas de gran tamaño denominadas cadenas pesadas, aproximadamente de 55 KDa y conformada por 450 aminoácidos con ramificaciones de pequeñas cadenas de carbohidratos y dos cadenas denominadas ligeras de cerca de 25KDa formadas de 220 aminoácidos cada una.  
(7)

Un enlace disulfuro cercano al grupo carboxilo terminal de la cadena ligera, une cada cadena ligera con una pesada. A su vez, dos enlaces disulfuro mantienen unida la porción central de ambas cadenas pesadas, esta región presenta gran flexibilidad y debido a que las ramas de los anticuerpos pueden moverse a medida que la región central se dobla, pueden presentar forma de T o de Y. En cada anticuerpo es posible identificar un fragmento cristalizante (Fc) y el fragmento de unión con antígenos (Fab) el cual se compone de dos ramas, cada una de las cuales posee un sitio de unión. <sup>(8)</sup>

Cada inmunoglobulina puede poseer tipos característicos o constantes en las cadenas pesadas, entre las cuales están la  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  y dos tipos de cadenas ligeras  $\kappa$  y  $\lambda$ , que dan lugar a la tipificación como IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. <sup>(7)</sup>

IgG es el anticuerpo mayoritario en la respuesta inmune secundaria, la cual inicia por células B llamadas de memoria, cuando ya se posee anticuerpos que han reconocido antígenos previamente. Cuando los anticuerpos IgG identifican una

bacteria o virus invasor, estos activan ciertos leucocitos como a los macrófagos, que a su vez identifican el anticuerpo mediante receptores de la fracción Fc para engullir y destruir al invasor, induciendo o afectando también algunos otros procesos de la respuesta inmune. <sup>(7)</sup> <sup>(9)</sup>

Farmacológicamente las proteínas terapéuticas son clasificadas en dos tipos, en función de su actividad: (a) proteínas con actividad enzimática o de función regulatoria (por ejemplo, insulina y eritropoyetina), (b) proteínas dirigidas a un blanco (anticuerpos y sus derivados). Aunque existe una gran variedad de formulaciones comerciales de inmunoglobulina humana disponibles, los dos principales tipos de productos son (i) inmunoglobulina humana compuesta principalmente de IgG con algunas trazas de inmunoglobulina A (IgA) e inmunoglobulina M (IgM) y (ii) formulaciones de IgG enriquecidas con IgM. <sup>(10)</sup> Aunque pueden contener otros componentes muy minoritarios como linfocitos CD4, CD8, citosinas y bajas cantidades de factores de la coagulación. <sup>(11)</sup>.

Aunque este producto puede ser administrado por vía intravenosa (IgIV) o por vía subcutánea (IgSC) <sup>(12)</sup> <sup>(13)</sup> es mayor la accesibilidad a formulaciones de IgIV y se debe tomar en cuenta que las diferencias entre productos pueden ser sustanciales, desde su proceso de manufactura y formulación, incluyendo excipientes, pH, osmolaridad y algunas otras características moleculares y fisicoquímicas que pueden afectar su eficacia clínica, seguridad y costo. <sup>(10)</sup> <sup>(12)</sup>

Por tal motivo, dependiendo de las características de la formulación y el estado clínico del paciente, una práctica recomendable es preferir una formulación sobre otra. No obstante, no hay evidencia clínica suficiente para emitir conclusiones definitivas sobre el efecto de las diferentes formulaciones de inmunoglobulina

humana, de tal manera que los profesionales de la salud deben conocer las diferencias entre cada producto y valorar su impacto sobre la seguridad y eficacia de cada paciente. <sup>(10) (12) (14)</sup>

### **2.3 Proceso de manufactura de inmunoglobulina humana**

Las preparaciones de inmunoglobulina humana para uso clínico contienen anticuerpos policlonales IgG que provienen de la mezcla de plasma humano derivado de un gran número de donadores de sangre saludables, usualmente desde 1,000 donadores hasta 60,000, dependiendo del laboratorio fabricante. <sup>(8)</sup>  
<sup>(14)</sup>

A través del mejoramiento del proceso de manufactura de inmunoglobulina humana en las últimas dos décadas, se ha incrementado la pureza y rendimiento de las moléculas de IgG. Casi todos los procesos de purificación implican un paso inicial de separación mediante etanol y adicionalmente se emplean: cromatografía de intercambio de iones, ultrafiltración, digestión enzimática, variaciones de pH y separación con solventes orgánicos, para remover otras impurezas menores, reducir la formación de agregados de IgG y remoción e inactivación de virus contaminantes como los de hepatitis B, C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). <sup>(8)</sup> Además, se realizan procesos de análisis y reducción de priones, así como depuración de factores de la coagulación con potencial de activar o inhibir ese proceso. <sup>(15)</sup>

#### **2.3.1 Pureza, estabilidad, integridad y funcionalidad de IgG.**

Finalmente se realizan pruebas para determinar la pureza, integridad y función específica de la inmunoglobulina humana procesada, así como su estabilidad.

Debido a que las propiedades antiinflamatorias de la inmunoglobulina humana están mediadas por el Fc del anticuerpo, la evaluación de la integridad funcional de esta porción es una medida indirecta de su potencial terapéutico. <sup>(8)</sup> <sup>(15)</sup>

En este proceso se presentan ligeras variaciones de lote a lote entre las características de estabilidad e integridad. <sup>(8)</sup> Los tres factores fisicoquímicos que pueden afectar significativamente la estabilidad de la inmunoglobulina humana son la formación de agregados, fragmentación y oxidación de los anticuerpos. <sup>(12)</sup>

La agregación y fragmentación son alteradas por la concentración de IgG, pH, temperatura, exposición a la luz y agitación. La oxidación causa decoloración en la formulación. El desequilibrio entre concentración de monómeros y dímeros puede impactar en la integridad de los anticuerpos en la formulación. Además, una alta concentración de dímeros se ha relacionado a la baja tolerancia de formulaciones de IgIV, llegando a generar cefalea, fiebre y síndrome pseudogripal. En ese sentido, se ha relacionado la formación de dímeros con el proceso de manufactura, la concentración de IgG, pH, volumen de la mezcla de plasma de los donadores, tiempo y forma de almacenamiento, así como la temperatura. <sup>(12)</sup>

Considerando el alto grado de control en el proceso de manufactura, las variaciones de integridad y productos de degradación entre lotes se atribuyen al material crudo, por lo que la manipulación del plasma puede afectar el producto final. <sup>(8)</sup> <sup>(15)</sup>

### **2.3.2 Características de las formulaciones de Inmunoglobulina humana.**

Los productos de inmunoglobulina humana varían en la forma farmacéutica en que se presentan, por ello cambia el tipo y contenido de excipientes, de lo cual

dependen sus características de concentración, pH, osmolaridad y volumen de solución.<sup>(12)</sup>

Diversos estabilizadores como la maltosa, sacarosa, glucosa u otros azúcares y más recientemente aminoácidos como glicina y L-prolina han sido incluidos en las formulaciones de IgIV para minimizar los efectos de agregación, fragmentación y oxidación, así como la formación de dímeros. Sin embargo, los estabilizadores han tenido influencia en la seguridad del producto, por ejemplo: la sacarosa y glucosa se han asociado principalmente con reportes de falla renal aguda con terapias intravenosas, aunque este fenómeno ocurre en menor medida con otros estabilizadores de IgG. En otros aspectos, L-prolina reduce la agregación de proteínas, así como la pérdida de actividad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B y la decoloración en mayor medida que la glicina. Además, los dímeros de IgG hallados en soluciones estabilizadas con L-prolina fueron 30% menores a soluciones con glicina, sacarosa, maltosa u otros estabilizadores.<sup>(12-13) (16)</sup>

El contenido de IgA varía en las formulaciones de inmunoglobulina humana de 5µg/mL a 700µg/mL<sup>(10)</sup> y está relacionado a la seguridad de la terapia. Bajas cantidades de IgA en la formulación están relacionadas a reacciones de hipersensibilidad en pacientes con deficiencia de IgA. Una revisión retrospectiva en pacientes pediátricos tratados con diferentes productos de IgIV mostró una reducción significativa de reacciones adversas como fiebre, letargo, vómito y náuseas, asociadas con productos con niveles de IgA menores a 25µg/mL.<sup>(11,12)</sup>

Por otro lado, las soluciones de IgIV hiperosmolares pueden estar asociadas con cambios hemodinámicos y el incremento del riesgo de accidentes tromboembólicos en pacientes con enfermedad cardiovascular, renal o de

tromboembolismo. Aquellos polvos liofilizados que se reconstituyen desde concentraciones de 3 a 12% son soluciones hiperosmolares con un rango de osmolaridad entre 636 mOsmol/L hasta 1250 mOsmol/L. Las formulaciones líquidas al 10% presentan osmolaridades entre 256 y 320 mOsmol/L y tienen menor probabilidad de provocar reacciones adversas relacionadas a la hiperosmolaridad. <sup>(12)</sup>

En general, las formulaciones sin sacarosa o sodio se relacionan a la reducción de riesgo de falla renal; pH y concentración baja reducen agregación y fragmentación y sus reacciones relacionadas, y las formulaciones líquidas reducen el tiempo de preparación, facilitando las infusiones rápidas y reducen el tiempo invertido por el personal de enfermería, la calidad de vida y productividad del paciente. <sup>(12)</sup>

## **2.4 Farmacocinética de inmunoglobulina humana.**

La Farmacocinética de la inmunoglobulina humana varía en cada paciente por razones no comprendidas completamente. <sup>(11)</sup> Los factores que pueden influenciar la farmacocinética de la inmunoglobulina humana incluyen los niveles de IgG endógena, la tasa catabólica de IgG, comorbilidades, así como vacunas. <sup>(11)</sup>

### **2.4.1 Absorción**

Con IgIV, la concentración en el torrente sanguíneo llega a un pico inmediatamente al finalizar la infusión (cerca de las 3 horas), obteniendo concentraciones al doble de los encontrados justo antes de la infusión. Esta vía llega directamente al compartimento intravascular, donde inmediatamente se distribuye al compartimento extravascular. <sup>(17)</sup>

Además, es necesario tomar en consideración que mientras más alta es la concentración de IgG administrada, mayores son los niveles de IgG séricos (>6000 mg/dL, rango normal 545-1560 mg/dL) lo que puede conducir a una hiperviscosidad e incrementar el riesgo de complicaciones por eventos tromboembólicos. Un ciclo normal a altas dosis de IgIV a 2g/Kg puede llevar los niveles séricos de IgG arriba de 5000 mg/dL, incrementando el riesgo de hiperviscosidad, sobre todo si se administra un nuevo ciclo antes de que se normalicen los niveles de IgG. Típicamente bajan los niveles de IgG en suero después de un ciclo a 2g/Kg a 1880 mg/dL hasta dos semanas después del tratamiento. <sup>(11)</sup>

#### **2.4.2 Distribución y metabolismo**

La magnitud del incremento de anticuerpos IgG después de la terapia con IgIV, comparado a los niveles séricos previos al tratamiento en padecimientos autoinmunes inflamatorios a nivel neuromuscular, se relacionan a un mejor resultado clínico. En el cuerpo humano, IgIV entra inmediatamente en el compartimiento intravascular entrando en equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular. Esto proseguido por un lento catabolismo y pérdida del espacio intravascular por otros mecanismos. <sup>(11)</sup>

El volumen de distribución ( $V_d$ ) varía en función de la presentación y también de la condición fisiopatológica de algunos pacientes. <sup>(18)</sup> Para IgIV el  $V_d$  de adultos es 0.05 – 0.13 L/Kg y en niños 0.05 – 0.07 L/Kg. En pacientes sanos 41 a 57% de la IgG se encuentra en el compartimento intravascular, mientras que en pacientes enfermos puede llegar a ser aproximadamente el 70% de la IgG intravascular.

<sup>(18,19)</sup> La tasa de metabolización de IgIV con respecto a IgSC es ligeramente mayor al doble en periodos de 3 a 4 semanas (10-20% IgSC < 36-48% con IgIV).<sup>(17)</sup>

### **2.4.3 Excreción y eliminación**

En particular, las IgG se caracterizan por una farmacocinética única a causa de su altísima afinidad de unión dirigida a un blanco, y la presencia del fragmento Fc, el cual confiere una vida media prolongada, característica de este tipo de productos biológicos.<sup>(20)</sup> La depuración renal total del cuerpo se da a una tasa de 115-144 mL/día (0.05-0.07 dL/día/Kg). Mientras el tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) varía ampliamente para cada tipo de vía de administración. Después de la infusión de IgIV, los niveles séricos de IgG caen rápidamente en la primera semana, seguida de un decremento más lento. Las estimaciones de vida media varían entre individuos y presentaciones comerciales, se han descrito intervalos de 18-32 días<sup>(11)</sup> o 34-37 días<sup>(18)</sup> considerando un rango de 14-24 días para personas sanas y 26-40 días en pacientes con algunas patologías específicas, de tal manera que este parámetro varía entre los individuos y las presentaciones comerciales.<sup>(21)</sup>

## **2.5 Mecanismo de acción**

El uso de cantidades aisladas y purificadas de inmunoglobulina humana con finalidad terapéutica se remonta a inicios de la década de los 50 del siglo pasado, cuando se observó que pacientes con trombocitopenia autoinmune y agamaglobulinemia mostraban mejoría con la administración de IgIM. Lentamente, con la disponibilidad de IgIV se diversificaron las aplicaciones, no solamente como tratamiento de inmunodeficiencias primarias sino que se convirtió en una opción en padecimientos autoinmunes y condiciones inflamatorias agudas.<sup>(10) (22)</sup>

El mecanismo por el cual la inmunoglobulina humana (IgIV, IgSC, IgIM) es clasificada, usualmente abarca dos categorías: como reemplazo funcional o absoluto de inmunoglobulina en paciente inmunodeficientes y por su actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria. Su actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora requiere altas dosis, pero sus efectos persisten más allá de la vida media de la Inmunoglobulina circulante. <sup>(23)</sup>

Aunque aún se desconoce en gran medida su mecanismo de acción en la modulación inmunitaria e inflamatoria, recientemente se ha podido distinguir entre efectos mediados por el fragmento Fab y el fragmento Fc. Las actividades mediadas por Fab incluyen:

- (i) disminución en la producción o neutralización de citosinas (factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interleucina 1 $\alpha$  e interleucina 6)
- (ii) supresión o neutralización de anticuerpos,
- (iii) regulación de la baja en la adhesión de moléculas y quimosinas,
- (iv) neutralización de superantígenos,
- (v) neutralización de componentes de la activación del complemento,
- (vi) restauración de redes de anticuerpos antiidiotípicos (teoría de red de Jerne) y
- (vii) efectos en la maduración, activación y función efectora de los linfocitos T y B.

Las actividades dependientes del fragmento Fc incluyen el bloqueo de receptores Fc e inmunomodulación de anticuerpos sialilados, además de jugar un papel en el mejoramiento en la unión al receptor de glucocorticoides. <sup>(24-28)</sup>

## 2.6 Estudios de uso de inmunoglobulina humana

En las últimas dos décadas el consumo de inmunoglobulina humana a nivel mundial se ha incrementado dramáticamente. Este crecimiento se ha considerado insostenible, debido a su alto costo, una fuente sumamente limitada y complejos sistemas regulatorios para productos hemoderivados a nivel internacional. <sup>(26)</sup>

Entre 1984 y 2004, la demanda mundial de IgIV se incrementó de 7.4 a 55 toneladas métricas. La escasez mundial de inmunoglobulina humana ocurrió al final de los 1990, con incrementos en la demanda del 20% en 1997 y del 30% en 1998. <sup>(27)</sup>

Debido a lo anterior, muchos países han estimulado el desarrollo de guías de uso de inmunoglobulina humana basadas en evidencia para limitar su empleo irracional. En diversas publicaciones se han identificado hasta el año 2010, 134 indicaciones en las cuales se han usado inmunoglobulina sin distinguir su nivel de evidencia o eficacia. Otros estudios regionales en Canadá, USA y Francia han identificado entre 20 y 60 indicaciones en 10 especialidades diferentes. <sup>(22)</sup> <sup>(28)</sup>

El empleo de inmunoglobulina humana en el servicio de neurología es sumamente relevante, tanto en adultos como en pediatría. <sup>(29)</sup> Tres estudios regionales en Canadá mostraron que neurología utiliza del 13 a 26% <sup>(27,28)</sup> <sup>(30)</sup> del total de inmunoglobulina humana, abarcando 22 indicaciones diferentes, entre las cuales destaca el Síndrome de Guillain-Barré (SGB), una neuropatía periférica de origen autoinmune que avanza rápidamente causando debilidad muscular progresiva de las extremidades, hasta la insuficiencia respiratoria. <sup>(31)</sup> Además, los rangos posológicos utilizados fueron 0.7 g/Kg ( $\pm 0.4$ ), con una media de 0.5 g/Kg, en tratamientos de 1 a 3 días. <sup>(27)</sup>

En el mismo orden de ideas, un estudio de uso clínico de inmunoglobulina humana en USA en pacientes del servicio de neurología, muestra que los usos neurológicos representan 43% de la demanda total de dicho producto en ese país, seguido de usos inmunológicos (33%) y hematológicos u oncológicos (19%) abarcando 18 indicaciones diferentes en un rango posológico de 2 g/Kg divididos en 2-5 días o 1 g/kg en 1-2 días cada 3-4 semanas por 24-48 semanas. Además, remarca el aumento significativo de indicaciones dermatológicas, pasando de 0% a 16% en cinco años, entre las cuales se encuentran síndrome de necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y fascitis necrotizante. <sup>(11)</sup>

Otro estudio de uso y consumo de IgIV en USA a nivel regional, identifica los usos en neurología en el 33% del total, donde las principales indicaciones abarcan neuropatías crónicas (28.9%), que incluyen polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) y neuropatía motora multifocal (NMM), seguida de otros usos comunes como SGB, fascitis necrotizante, miastenia gravis (MG), anemia hemolítica autoinmune y enfermedad de Kawasaki, entre otras. <sup>(32)</sup>

En Italia un estudio de uso de inmunoglobulina humana en desórdenes neurológicos y neuromusculares, evidenció un incremento de 134% en el total de pacientes tratados con IgIV, así como un incremento de 177% en los días de tratamiento. Además, un incremento de 196% de la cantidad total de IgIV administrada, abarcando 26 indicaciones distintas, donde 57% fue destinado a tratamientos crónicos de sistema nervioso periférico (SNP), utilizando como referencia la posología recomendada de 0.4 g/Kg por día durante 5 días por tres meses. Mientras los desórdenes del sistema nervioso central (SNC), como

padecimientos crónicos autoinmunes de placa neuromuscular conforman el 43% restante. <sup>(33)</sup>

Otro estudio amplio en Francia donde se consideran hasta 50 usos terapéuticos autorizados regionalmente, mostró que 5 indicaciones representan el 50% del uso total de inmunoglobulina humana: NMM (11%), PDIC (10.2%), dermatomiositis (10.2%), purpura trombocitopénica idiopática del adulto (9.9%) y condiciones de inmunodeficiencia primaria (9.1%). En dicho estudio, los usos neurológicos representan el 35%, además de hallar 28 nuevos usos en un solo año. <sup>(34)</sup>

Resultados similares se presentaron en un estudio multicéntrico de uso en Sídney, Australia, donde el principal uso de este producto fue en inmunología (31.9%), seguido de neurología (31.5%) y hematología (29.5%), cuyas indicaciones mayoritarias fueron: varias inmunodeficiencias comunes (23%), PDIC (9.7%), leucemia linfocítica crónica (8.5%). Y en general, el 51.8% de las indicaciones fueron como reemplazo y 48.2% como tratamiento inmunomodulador en varios padecimientos autoinmunes de reciente diagnóstico y para el mantenimiento a largo plazo de padecimientos crónicos. Todos estos padecimientos tienen una fisiopatología compleja, que involucra procesos de inflamación y desmielinización aguda o crónica y de etiología la mayoría de las veces incomprendida. <sup>(26)</sup>

Cabe resaltar que hay 6 indicaciones establecidas por la agencia reguladora norteamericana *Food and Drug Administration* (FDA), que usualmente se utilizan como referencia a nivel internacional: enfermedades de inmunodeficiencia primaria o secundaria, trasplante de médula ósea, purpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Kawasaki, infección por VIH en niños, leucemia linfocítica crónica de células B y trasplante de médula ósea, fuera de las cuales, los usos se

consideran fuera de indicación y el nivel de recomendación en la práctica clínica está en función del nivel de evidencia disponible. <sup>(10) (30) (34)</sup>

## **2.7 Seguridad de inmunoglobulina humana**

A pesar de que la inmunoglobulina humana es generalmente bien tolerada y su perfil de seguridad reportado es bueno, su utilización tiene un riesgo potencial asociado a todos los productos biológicos y no se han desarrollado programas de vigilancia para evaluar exactamente las tasas de reacciones adversas asociadas con IgIV. Las tasas de reacciones adversas publicadas provienen de series de casos e información producida por los fabricantes del producto, ambas pueden subestimar el riesgo verdadero. <sup>(30)</sup> Además, algunos pacientes pueden desarrollar reacciones adversas potencialmente severas debido a la liberación de citosinas o hiperviscosidad. <sup>(11)</sup>

Algunas referencias de reacciones “no infecciosas” incluyen síntomas sistémicos (cefalea, dolor de espalda, náusea y vómito) y falla renal (113 casos reportados por FDA, en 13 años). Esta última relacionada principalmente a formulaciones que contienen sacarosa como estabilizante de IgIV, aunque en menor medida todas las formulaciones tienen reportes de dicho efecto. De forma adicional se han reportado anecdóticamente meningitis aséptica (con mayor riesgo en paciente con historia de migraña), tromboembolismo y oclusión venosa (riesgo que se incrementa con la hiperviscosidad, resultado de la dosis, además de ser mucho más sensibles pacientes con múltiples riesgos cardiovasculares y otras comorbilidades), así como infarto al miocardio. <sup>(11) (18) (21) (30)</sup>

La vigilancia de la seguridad de este producto debe ser una prioridad de salud pública, para lo cual está la farmacovigilancia. <sup>(35)</sup> Esta se entiende como el conjunto de actividades que tienen por objeto la identificación y cuantificación del riesgo de los efectos indeseados producidos por los medicamentos, así como la identificación de los factores o características que incrementan ese riesgo, incluyendo reacciones adversas a medicamentos (RAM) y eventos adversos (Ea). <sup>(36)</sup>

Muchos Ea ocurridos durante la atención clínica, son de difícil clasificación, para ello se ha sugerido el uso de guías de toxicidad, que han sido ampliamente utilizadas en la evaluación de efectos clínicos de tratamientos en enfermedades específicas. La WHO desarrolló una escala de grado de toxicidad para determinar la severidad de los Ea (*Toxicity Grading Scale for Determininig the Severity of Adverse Events*, por sus siglas en inglés, WHO-TGS). Dicha escala incluye parámetros cuantitativos de laboratorio y signos vitales que proporcionan lineamientos para la evaluación de daño a un paciente y son dependientes de los parámetros institucionales de referencia. Además, incluye escalas de intensidad para algunos signos y síntomas en diferente nivel sistémico (neurológico, gastrointestinal, muscular, inmunológico). <sup>(37)</sup>

## **2.8 Seguridad al paciente y errores de medicación**

La seguridad de los medicamentos no es un concepto estático. La percepción de lo que se acepta como seguro se ha ido modificando, conforme se han producido avances en los conocimientos farmacológicos y también, por desgracia a raíz de desastres terapéuticos. <sup>(38)</sup>

En la década de 1990 se inició una nueva etapa en el campo de la seguridad de los medicamentos que ha supuesto que éstos, además del riesgo intrínseco de producir reacciones adversas cuando se utilizan en condiciones apropiadas, provocan también numerosos efectos nocivos por fallas o errores que se producen durante el proceso de su utilización clínica, es decir los denominados errores de medicación (Em).<sup>(38)</sup>

Comprender la incidencia y tipos de errores es crucial para garantizar la seguridad de la atención para el cuidado de la salud prestado. Un Em se define como *cualquier evento prevenible que puede causar o conducir al uso inapropiado de los medicamentos o dañar al paciente, mientras los medicamentos están en el control de los profesionales de la salud, pacientes o consumidores*. Los Em pueden ocurrir en cualquiera de las cinco etapas del proceso de uso de los medicamentos: prescripción, transcripción, preparación, administración y monitorización. Además, estos pueden o no llegar al paciente, mientras algunos tienen consecuencias serias, otros pueden no significar cambios en el estado del paciente, o modificar un resultado, sin causar daños.<sup>(39)</sup>

Los Em son por definición prevenibles. La identificación y el análisis de su frecuencia en el proceso de uso de medicamentos, permite evitar su propagación y evitar que tengan consecuencias inaceptables para los pacientes, además de generar un costo asistencial y económico muy elevado, pues erosionan la confianza de los pacientes en el sistema de salud, afectando también a los profesionales de la salud.<sup>(38-40)</sup>

Para realzar el análisis de los Em existe una clasificación basada en un índice propuesto por el *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and*

*Prevention (NCC MERP)*, el cual se basa en la severidad del resultado clínico y si alcanzó al paciente o no. <sup>(41)</sup>

En la clasificación de la NCC MERP, la categoría A incluye circunstancias o incidentes con capacidad de causar errores. La categoría B incluye aquellos errores que se produjeron, pero no llegaron a paciente o se evitaron. Las categorías C y D incluyen aquellos errores que llegaron al paciente y no causaron daño, a estas se denominan errores potenciales (Cuasifalla). Las categorías de la E a la F, son errores con daño (Evento adverso) que requirieron intervenciones de tratamiento u hospitalización. Y Finalmente, las categorías G a la I, son errores con daño y muerte (Centinela). <sup>(39) (42)</sup>

En México, no se han realizado publicaciones que aborden los usos de inmunoglobulina en pacientes mexicanos. A nivel neurológico tampoco se conocen las tendencias de prescripción ni los principales problemas que se presentan durante el proceso de uso de la misma, como Em o problemas relacionados a la seguridad del tratamiento. Así se reconoce que la necesidad de información a este respecto es fundamental y permitirá la generación de conocimiento necesario para la optimización y racionalización de su utilización en el futuro.

### **3. Planteamiento del problema**

Inmunoglobulina humana es un agente terapéutico con gran importancia en patologías inmunológicas, neurológicas, hematológicas, entre otras. En diversos estudios de uso de inmunoglobulina humana en USA, Reino Unido, Francia y Canadá se muestra que 52% a 74% de los usos terapéuticos no han sido autorizados por la FDA. Así mismo, 13 a 42% de estos usos corresponden a indicaciones neurológicas, las cuales frecuentemente representan el grupo de indicaciones con mayor incremento.

En México no se cuenta con información sobre los patrones de uso de este medicamento biológico, tampoco con información sobre la seguridad inherente a su utilización. De tal manera la diversidad de usos clínicos y efectos adversos pueden estar subestimados, considerando el incremento de usos a nivel internacional en la últimas dos décadas.

Debido a lo anterior y teniendo en consideración la Importancia del conocimiento acerca de las características de prescripción del producto, así como los riesgos derivados de su uso y su alto costo, se planteó realizar un estudio de uso de inmunoglobulina humana en pacientes neurológicos, dentro del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, que respondiera la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los patrones de uso de inmunoglobulina humana como agente terapéutico en pacientes neurológicos, desde la prescripción hasta la monitorización y su perfil de seguridad?

## **4. Objetivos**

### **4.1 General**

Determinar los patrones de uso de inmunoglobulina humana como agente terapéutico en pacientes neurológicos, desde la prescripción hasta la monitorización y su perfil de seguridad.

### **4.2 Específicos**

- Determinar los hábitos de prescripción, así como clasificar los errores de medicación ocurridos en la prescripción, transcripción, ministración y monitorización.
- Identificar los padecimientos más frecuentemente tratados y la eficacia de los tratamientos.
- Determinar los problemas específicos de seguridad en el uso de inmunoglobulina humana bajo las prácticas de prescripción actuales.

## 5. Material y Métodos.

*Tipo de estudio:* Retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

*Población de estudio:* Expedientes de hombres y mujeres hospitalizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN), en el periodo comprendido de enero de 2013 hasta octubre de 2015.

*Criterios de selección de pacientes mediante los expedientes clínicos*

❖ Criterios de inclusión de expedientes:

- Aquellos que documenten tratamiento con inmunoglobulina humana en cualquier servicio del INNN.

❖ Criterios de exclusión de expedientes de pacientes:

- Cuyo expediente no esté disponible o no sea localizado
- Cuyo expediente proporcione información de identificación discordante o errónea.
- Muerte hospitalaria antes de la aplicación de inmunoglobulina humana.

## 5.1 Metodología

- *Identificación de expedientes de pacientes expuestos a inmunoglobulina humana*

En el periodo comprendido de enero de 2013 hasta octubre de 2015, se identificará el número de expediente y nombre de los pacientes que recibieron tratamientos con Inmunoglobulina humana mediante los registros de la farmacia institucional.

Se localizarán los expedientes de pacientes tratados con inmunoglobulina humana en el archivo del INNN y se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión definidos anteriormente.

- *Extracción de información de expedientes clínicos*

En cada expediente seleccionado se obtendrá la siguiente información: edad, sexo, diagnóstico neurológico establecido, padecimientos concomitantes, estado del paciente, pronósticos de evolución y eficacia del tratamiento, así como el perfil farmacoterapéutico durante el periodo de uso de inmunoglobulina humana.

Además, se registrarán los eventos desfavorables ocurridos durante la ministración de inmunoglobulina humana asentadas en las hojas de enfermería, hojas de evolución y estudios de laboratorio realizados durante el tratamiento y hasta 72 horas posteriores.

- *Identificación de errores de medicación en los expedientes clínicos*

Desde la prescripción hasta la monitorización, se identificarán y clasificarán los errores de medicación utilizando la taxonomía de la *NCC MERP*.

- *Identificación del tratamiento con inmunoglobulina humana y su eficacia clínica*

El tratamiento con inmunoglobulina humana se consideró como la dosis en mg/Kg administrada cada 24 hrs, durante 1 a 5 días continuos, dependiendo las especificaciones de prescripción para cada condición fisiopatológica.

Al finalizar el tratamiento, se identificará eficacia como mejoría clínica significativa a partir de las notas de evolución y de alta médica (cuando las haya), considerando el estado clínico del paciente 30 días después de la administración o a la fecha de alta médica.

- *Evaluación del perfil de seguridad de inmunoglobulina*

Se realizará la evaluación y clasificación de las reacciones adversas identificadas y relacionadas a inmunoglobulina humana y aquellas relacionadas a la atención general o EM. Se identificó una reacción adversa cuando:

a) los resultados de laboratorio de un paciente muestren alteraciones sostenidas al menos 72 horas continuas (3 días), dentro de alguno de los grados en la WHO-TGS, aparecidos tras el inicio de la administración de IgIV.

b) signos o síntomas a cualquier nivel sistémico que corresponda a reacciones no deseadas durante el ciclo de infusiones de inmunoglobulina humana y hasta 72 horas posteriores a la última infusión del tratamiento con IgIV.

## **5.2 Análisis estadístico**

Se calcularon parámetros estadísticos no paramétricos como frecuencias y porcentajes para describir errores de medicación, reacciones adversas, así como características clínicas y epidemiológicas de la muestra.

## **6. Resultados**

En los registros de la farmacia institucional del INNN se identificaron 92 expedientes relacionados a uso de IgIV entre 2013 y 2015. Se incluyeron 84 expediente en el estudio y excluyeron 8 expedientes: 7 por no estar disponibles para su revisión y 1 sin datos sobre el uso de IgIV.

De los 84 expedientes incluidos en el estudio, 49 (58%) corresponden a mujeres y 35 (42%) hombres.

En total se realizaron 100 tratamientos entre 84 pacientes, de los cuales: 74 corresponden a pacientes diferentes en tratamientos de una sola vez, 8 pacientes repitieron tratamientos en 2 ocasiones; 3 de los cuales fueron tratados con IgIV por indicaciones diferentes y 2 pacientes en 5 ocasiones.

Cuadro 1. Características poblacionales y patrones de prescripción de inmunoglobulina humana

Característica	Indicaciones*				
	SGB	MG	NMO	PA	PDIC
Pacientes (%)	33 (39)	14 (16)	7 (8)	5 (6)	4 (5)
Eficacia (%)	23 (70)	11 (78)	6 (86)	3 (60)	4(100)
<b>Sexo</b>					
Femenino (%)	15 (46)	10 (71)	7 (100)	3 (60)	1 (25)
Masculino (%)	18 (54)	4 (29)	-	2 (40)	3 (75)
<b>Edad (años)</b>					
[ 17 - 45 ]	21	10	5	4	2
[ 46 - 65 ]	8	2	1	1	2
[ 66 - 80 ]	4	2	1	-	-
<b>Peso (kg)</b>					
[ 40 - 60 ]	8	5	4	1	3
[ 61 - 80 ]	19	6	2	2	1
[ 81 - 100 ]	6	3	1	2	-
Dosis (mg/kg/día)	320 - 500	300 - 800	300 - 600	390 - 437	396 - 517
Temporalidad (días)	5	5	5	5	5
<b>RAM (%)</b>					
Graves	2	1	-	-	-
Severas	5	2	1	-	-
Moderadas	14	8	-	3	2
Leves	13	4	-	2	2
<b>EM (%)</b>	<b>77 (35)</b>	<b>37 (17)</b>	<b>20 (9)</b>	<b>9 (4)</b>	<b>9 (4)</b>

\* SGB = Síndrome de Guillain-Barré, MG = Miastenia gravis, NMO = Neuromielitis óptica, PA = Poliradiculoneuropatía aguda, PDIC = Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Cuadro 1. Características poblacionales y patrones de prescripción de inmunoglobulina humana (continuación)

Característica	Indicaciones*				
	Mielitis	EA	PSM vs PDIC	NMM	EM
Pacientes (%)	4 (5)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
Eficacia (%)	1 (25)	1 (33)	2 (100)	2 (100)	0 (0)
Sexo					
Femenino (%)	4 (100)	-	1 (50)	1 (50)	1 (50)
Masculino (%)	-	4 (100)	1 (50)	1 (50)	1 (50)
Edad (años)					
[ 17 - 45 ]	3	4	1	1	2
[ 46 - 65 ]	1	-	1	1	-
[ 66 - 80 ]	-	-	-	-	-
Peso (kg)					
[ 40 - 60 ]	2	3	-	-	-
[ 61 - 80 ]	1	1	2	2	1
[ 81 - 100 ]	1	-	-	-	1
Dosis (mg/kg/día)	306 - 480	307 - 444	360 - 441	369 - 461	233 - 430
Temporalidad (días)	5	5	5	4 y 5	5
RAM (%)					
Graves	1 (1)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Severas	-	-	-	-	-
Moderadas	-	2	1	-	1
Leves	1	-	-	-	-
EM (%)	6 (3)	7 (3)	10 (5)	10 (5)	4 (2)

\* EA = Encefalitis autoinmune, PSM = Polineuropatía sensitivo motora, PDIC = Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, NMM = Neuropatía motora multifocal, EM = Esclerosis múltiple.

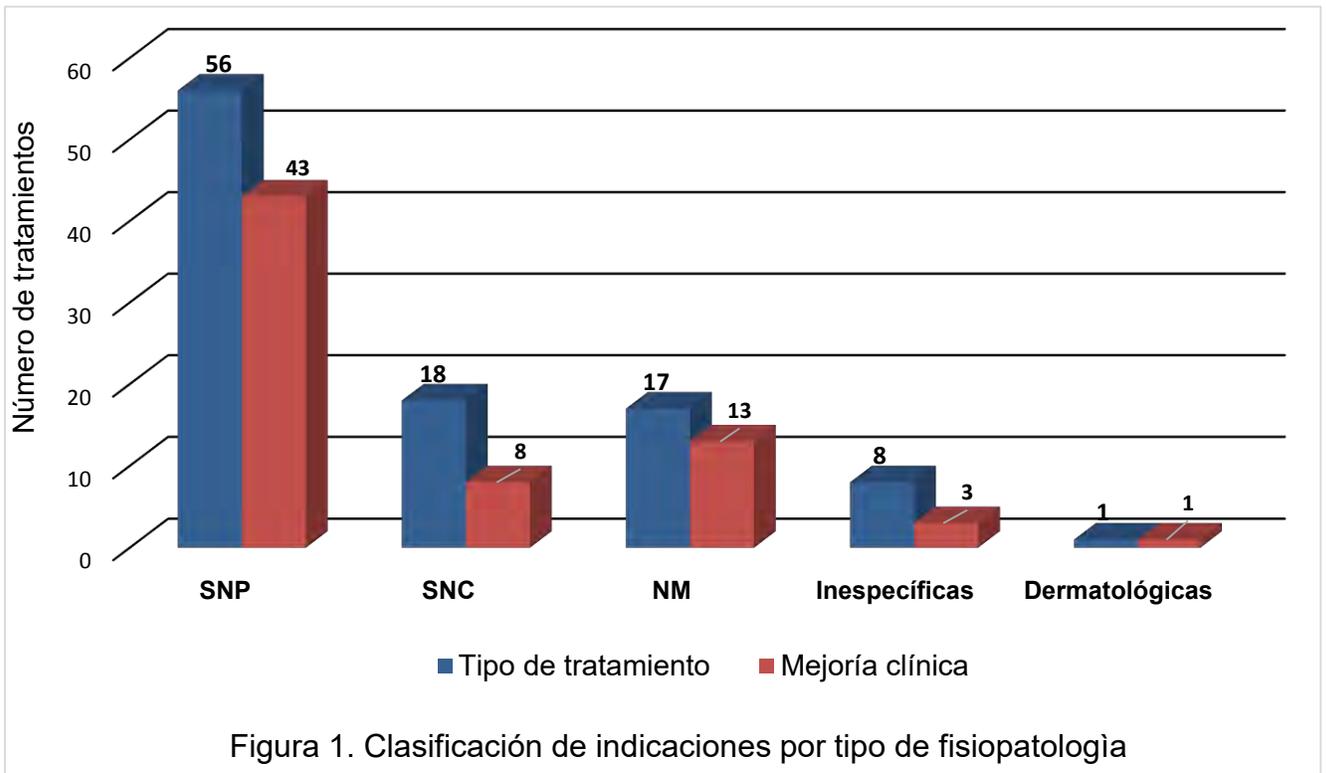
Cuadro 1. Características poblacionales y patrones de prescripción de inmunoglobulina humana (continuación)

Característica	Indicaciones*				
	EDI	SMF	SSJ-NET	Epilepsia	Otras†
Pacientes (%)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	5 (6)
Eficacia (%)	0 (0)	1 (50)	1 (100)	0 (0)	3 (60)
<b>Sexo</b>					
Femenino (%)	1 (50)	-	-	-	3 (60)
Masculino (%)	1 (50)	2 (100)	1 (100)	1 (100)	2 (40)
<b>Edad (años)</b>					
[ 17 - 45 ]	2	1	1	-	5
[ 46 - 65 ]	-	1	-	-	-
[ 66 - 80 ]	-	-	-	1	-
<b>Peso (kg)</b>					
[ 40 - 60 ]	-	-	-	-	3
[ 61 - 80 ]	1	-	1	1	2
[ 81 - 100 ]	1	2	-	-	-
Dosis (mg/kg/día)	400 - 409	376 - 406	1000	347	327 - 416
Temporalidad (días)	5	5	3	5	5
<b>RAM (%)</b>					
Graves	-	-	-	-	-
Severas	-	-	-	-	-
Moderadas	-	1	2	-	-
Leves	-	1	-	1	2
<b>EM (%)</b>					
	8 (4)	3 (1)	2 (1)	5 (2)	11 (5)

\* EDI = Enfermedad desmielinizante inespecífica, SMF = Síndrome de Miller Fisher, EA = Encefalitis autoinmune, EM = Esclerosis múltiple, MG = Miastenia gravis, SSJ-NET = Superposición de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

† 5 casos sin certeza diagnóstica tratados una sola vez, entre las que se encuentran: 1) Síndrome medular completo vs NMO, 2) MG vs enfermedad de placa neuromuscular vs SGB, 3) Mielopatía inespecífica vs EA, 4) NMO vs lupus eritematoso sistémico (LES) y 5) LES vs Neuritis óptica vs poliradiculoneuropatía axonal.

Por frecuencia de uso se registraron 19 indicaciones diferentes, entre ellas 12 corresponden a patologías bien identificadas, y 7 indicaciones de tratamiento sin diagnóstico preciso donde se buscó aprovechar las características anti-inflamatorias e inmunomoduladoras de IgG, basados en diagnósticos diferenciales como: Neuromielitis óptica (NMO), lupus eritematoso sistémico (LES), mielopatía inespecífica, síndrome medular completo, poliradiculoneuropatía axonal, miastenia gravis (MG) y patologías relacionadas a polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC).



En este estudio se incluye información de 2 formulaciones de IgIV: KIOVIG LIQ, solución al 10% de Baxter (5 g/50 mL), usada en 91 tratamientos y TEGELINE, solución al 5% (10 g de polvo liofilizado en 200 mL) de INNOVARE (Francia), utilizada en 9 tratamientos.

En la figura 1, los usos de IgIV se clasificaron de acuerdo a la fisiopatología de su indicación, en ella el sistema nervioso periférico (SNP) incluyó 6 indicaciones: Síndrome de Guillain-Barré (SGB), PDIC, síndrome de Miller Fisher (SMF), Polineuropatía sensitivo motora (PSM), neuropatía motora multifocal (NMM) y poliradiculopatía aguda (PA), los cuales representan los padecimientos principalmente tratados con IgIV en el INNN. Además de presentar el 77% de eficacia en este grupo.

Los padecimientos del sistema nervioso central (SNC) fueron el segundo tipo de patologías más frecuentemente tratadas con IgIV, identificando 5 tipos: Encefalitis autoinmune (EA) con variedades agudas y crónicas, NMO, esclerosis múltiple (EM), mielitis y epilepsia, aunque con una eficacia general del 44%.

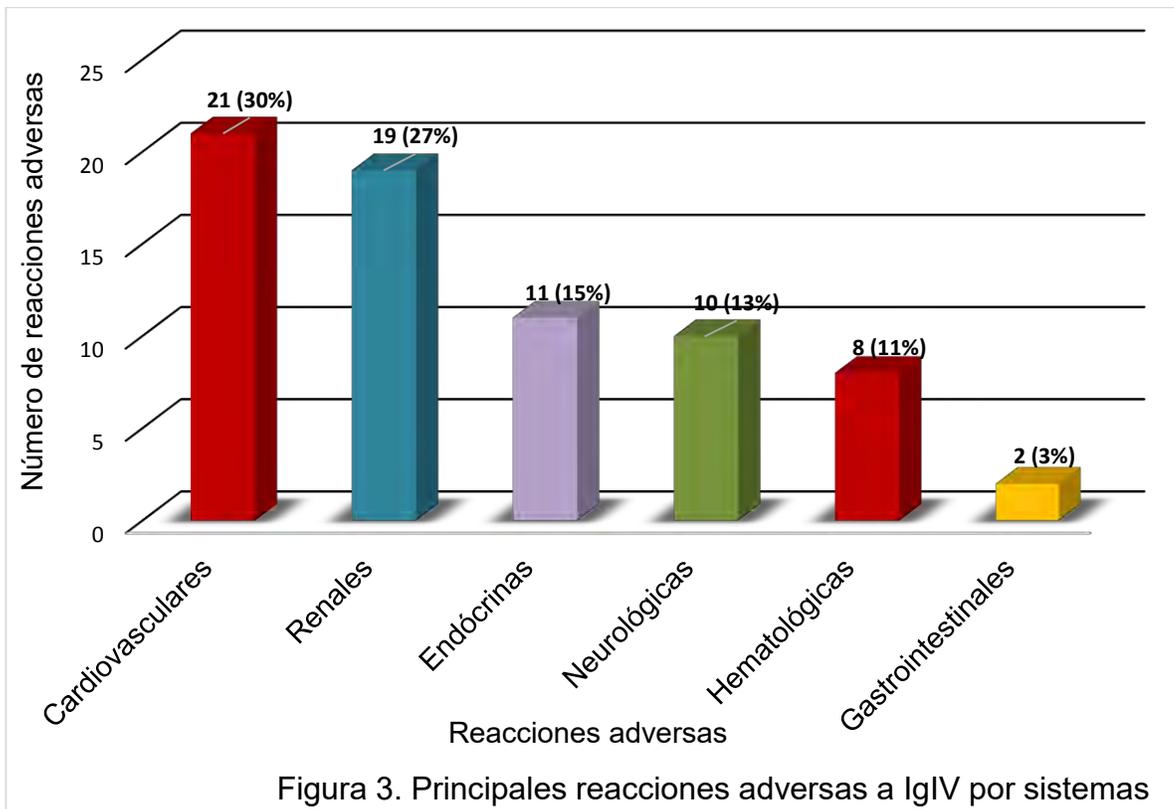
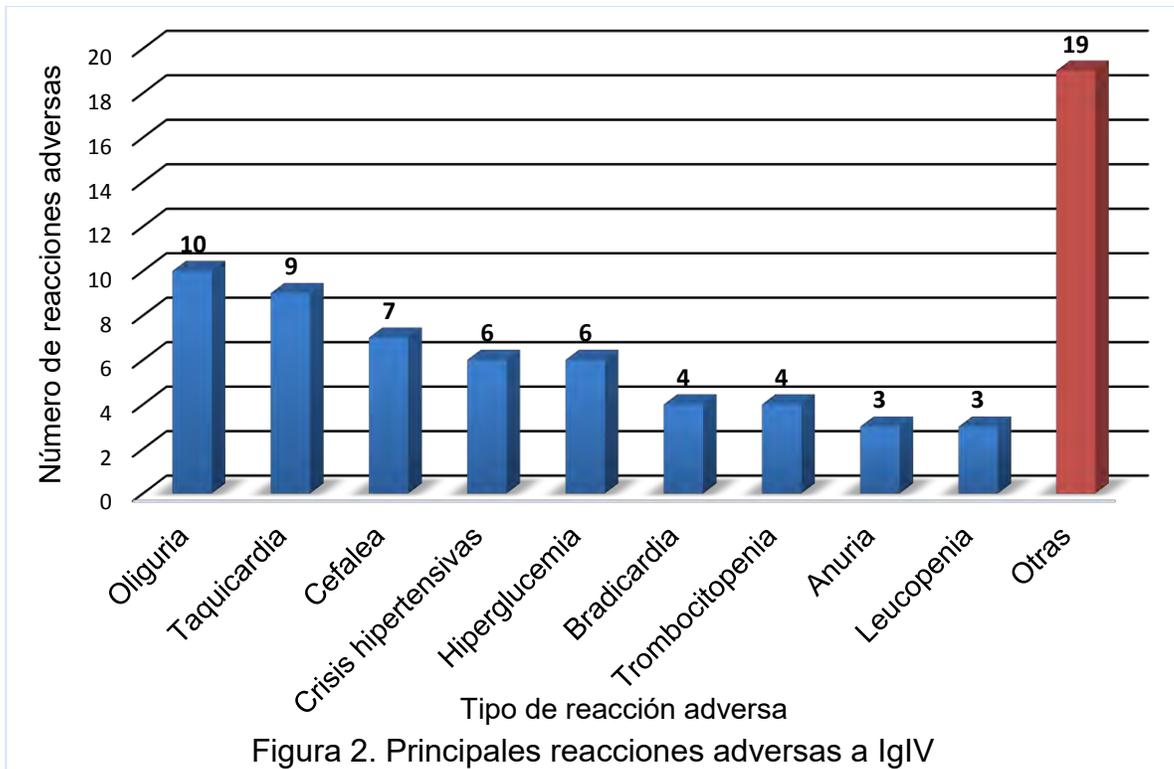
Las patologías autoinmunes de la placa neuromuscular (NM) se limitan a MG con una eficacia general del 76%. Del mismo modo, las patologías dermatológicas se limitan a un caso de superposición de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ-NET). El grupo de fisiopatologías inespecíficas, abarcó aquellos usos sin claridad diagnóstica con una eficacia del 37%, cuadro 1.

Cuadro 2. Características de Reacciones adversas a inmunoglobulina humana

RAM	Frecuencia n=71 (%)	Gravedad †	WHO-TGS (Grado)	Escala
<b>Cardiovasculares</b>	<b>21 (30)</b>			
Taquicardia	9	M	2	Signos transitorios, sin Tx*
Crisis hipertensivas	6	S(2)-M(4)	2 - 3	Crisis recurrentes, >20 mmHg,
Bradicardia	4	L	1	Signos transitorios
Extrasístoles	1	M	-	-
Hipotensión	1	M	1	Hipotensión ortostática, sin Tx
<b>Renales</b>	<b>19 (27)</b>			
Oliguria	10	L	-	-
Anuria	3	S	-	-
Retención urinaria	2	M	-	-
BUN elevado	1	S	3	> 31 mg/dL
Creatinina elevada	1	G	4	> 6 mg/dL o requiere diálisis
Hematuria	1	S	2	Sin coágulos
Insuficiencia renal aguda	1	G	-	IV
<b>Hematológicas</b>	<b>8 (11)</b>			
Trombocitopenia	4	L	1	75 – 99x10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup>
Leucopenia	3	M(2)-G(1)	2 - 3	750 – 1,000 / mm <sup>3</sup>
Flebitis	1	M	-	-
<b>Endócrinas</b>	<b>11 (15)</b>			
Hiperglucemia	6	L(4)-M(2)	1 - 2	116 – 250 mg/dL
Hiponatremia	2	L	2	123 – 129 mEq/L
Diaforesis	2	L	-	-
Hipocalcemia	1	M	3	6.9 – 6.1 mg/dL
<b>Gastrointestinales</b>	<b>2 (3)</b>			
Náuseas	1	M	1	Malestar moderado, mantiene ingesta
Vómito	1	M	2	Moderado y ocasional
<b>Neurológicas</b>	<b>10 (14)</b>			
Cefalea	7	M(6)-S(1)	2 - 3	Moderada - severa, responde a Tx
Hiperalgesia	2	M	-	-
Fiebre	1	M	1	37.7 – 38.6 °C, Transitoria

\* Tx: Tratamiento

† Grave = G, Severa = S, Moderada = M, Leve = L.



Cuadro 3. Errores de Medicación ocurridos durante el uso de IgIV

Tipo de error de medicación	Omisión (%)		Inadecuada/errónea (%)	
Línea de prescripción	149	(68)	32	(15)
Identificación de formulación	48		2	
Frecuencia de infusión	30		0	
Velocidad de infusión	51		21	
Duración del tratamiento	14		0	
Dosificación por tratamiento	6		9	
Transcripción	12	(5.5)	13	(6)
Registro de IgIV	7		2	
Dosis	5		11	
Administración	-		11	(5)
Dosis total	-		2	
Duración del tratamiento	-		1	
Velocidad de infusión	-		8	
Monitorización	-		1	(0.5)
Total	161	(73.5)	57	(26.5)
	218 (100)			

La línea de prescripción comprende el 83% de los errores. Donde 10% de las prescripciones de IgIV fueron deficientes en el uso de unidades posológicas, confundiendo g/Kg con mg/Kg. Además, sobresalen como características centrales la velocidad de infusión (33% de los errores), la identificación de la formulación y la dosis transcrita para su ministración.

## 7. Discusión

Este estudio permitió describir las características de uso de inmunoglobulina humana en el INNN, por lo que hace al tipo de indicación por diagnóstico, las características de dosificación en todos los servicios donde se emplea dicho tratamiento y las condiciones que afectan la seguridad de dichos tratamientos mediante la descripción de los errores de medicación y RAM.

De los expedientes revisados 49 (58%) pertenecieron a mujeres, lo cual concuerda con las características de asistencia brindadas en el INNN, donde el 56% de los pacientes fueron del género femenino. <sup>(43)</sup> Esta distribución por sexo estuvo relacionada a su vez con dos de las patologías con mayor frecuencia de indicación, MG y NMO, pues afectan principalmente a mujeres. <sup>(44-46)</sup>

Otras patologías a nivel neurológico que afectan principalmente a mujeres son EA y EM <sup>(47)</sup> (Ver cuadro 1), lo cual es importante porque relaciona directamente el uso de IgIV con patologías del SNC y NM, grupos que en este estudio representan juntos el 41% de los expedientes analizados. (Ver Figura 1)

La edad promedio de los pacientes incluidos en el estudio fue de 39 años, y el rango con mayor frecuencia fue el de adultos jóvenes entre 17 y 45 años de edad, donde se encontró a 62 (74%) de los pacientes, como se puede observar en el cuadro 1. Esto está relacionado con el tipo de población que atiende el INNN, pues el 33% de los pacientes en 2014 perteneció a un rango de edad entre 30 y 49 años, <sup>(43)</sup> esto relacionado al tipo de patología neurológica, pues algunas de ellas como NMO, EM, MG, EA, mielitis, afectan principalmente adultos jóvenes alrededor de los 30 años<sup>(44-</sup>

<sup>46)(48-49)</sup> y otras como SGB y PDIC afectan adultos entre 30 y 50 años.<sup>(31)</sup> En este rango de edad 18 (21%) pacientes padecieron patologías crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipidemias, sin embargo, otro tipo de comorbilidades en pacientes jóvenes fueron desarrolladas durante la atención en salud: 10 pacientes desarrollaron infección nosocomial, 2 presentaron depresión y 2 pacientes neoplasias.

El rango de peso predominante en este estudio se encontró entre 61 y 80 Kg, 42 (50%) de los pacientes como se muestra en el cuadro 1. Además, el 20% de los pacientes presentaron algún grado de obesidad al momento de recibir el tratamiento con inmunoglobulina humana. Los niveles de obesidad predominaron en adultos jóvenes en la población en estudio debido al tipo de patologías encontradas. La relación entre obesidad y adultos jóvenes es un problema de salud pública en México.<sup>(50)</sup> Puesto que la dosis de IgIV se establece en función del peso corporal en pacientes no obesos y ya que existe controversia en la forma de calcular la dosis óptima para el tratamiento de pacientes con obesidad,<sup>(51)</sup> las características de uso de IgIV en pacientes mexicanos con obesidad se hace fundamental.

En el cuadro 1 se observa que SGB se presentó en 33 (39%) pacientes de nuestra población, principalmente en hombres 18 (54%), en un rango de edad entre 17 a 45 años, en el 21 (63%) de los pacientes. En otro estudio se encontró que el SGB no está influido por el sexo, pero se presenta con mayor frecuencia en adultos entre 30 y 50 años,<sup>(31)</sup> por lo cual, este grupo se encuentra dentro de mismas características reportadas en la literatura para esta patología.

La dosis utilizada para esta patología se encontró en el rango de 320 hasta 500 mg/Kg/día, por 5 días. En este rango de tratamiento el 70% de los pacientes presentó mejoría clínica. En comparación, los estudios de tratamiento de SGB con IgIV reportan eficacia del 60% de los casos, por lo que en nuestra población fue mayor a lo reportado. <sup>(52,53)</sup>

Es importante destacar que la determinación de la dosis de IgG se realizó con base en peso real en la mayoría de los pacientes, excepto 1 paciente masculino con obesidad de 39 años y 70 Kg de peso, con un índice de masa corporal de 32 Kg/m<sup>2</sup>.

<sup>(54)</sup> Se calculó la dosis de IgG mediante el peso corporal ideal (PCI) <sup>(55,56)</sup> a 415 mg/Kg/día por 5 días, con una dosis total de 20g por día de IgG. En este caso el paciente no presentó mejoría clínica después del tratamiento con inmunoglobulina humana ya que la dosis resulta muy inferior a la calculada mediante el peso real del paciente. Existen estudios que muestran resultados inferiores de eficacia cuando se emplean dosis menores a 2 g/Kg totales de IgG basados en el peso corporal real. <sup>(51)</sup>

<sup>(55)</sup><sup>(57-59)</sup>

Por sí mismo el perfil farmacocinético de la IgIV presenta una elevada variabilidad inter e intraindividual, el cual se ve modificado considerablemente al ajustar la dosis en el PCI pues no permite alcanzar las concentraciones plasmáticas necesarias para lograr sus efectos anti-inflamatorio e inmunomodulador. Así, este ejemplo de uso sugiere que no es adecuado emplear el PCI para calcular la dosis de IgIV en tratamientos críticos agudos.

Otro caso con problemas en el tratamiento del SGB con inmunoglobulina humana, se presentó en un paciente masculino de 74 años y 60 Kg de peso, internado en terapia intensiva (UTI). Presentaba antecedentes de 12 años de evolución de diabetes mellitus, 2 años de hipertensión arterial sistólica, hiperplasia prostática benigna, dislipidemia y antecedentes de 18 meses de oliguria intermitente. Se le prescribieron 468 mg/Kg/día de IgIV por 5 días. El paciente recibió tratamiento con TEGELINE, cuyas contraindicaciones de uso son: pacientes diabéticos y con antecedentes de disfunción renal en algún grado. <sup>(18)</sup> <sup>(60)</sup> Además, se recomienda tener precaución en pacientes mayores a 65 años y diabéticos, pues es una formulación que contiene 2 mg de sacarosa por g de proteína en solución, <sup>(61)</sup> y este contenido de sacarosa puede inducir falsos positivos de hiperglucemia durante el tratamiento con TEGELINE y recomendar el uso de insulina rápida como medida de tratamiento en esos casos, pues genera hipoglucemias agudas que ponen en riesgo la vida del paciente. <sup>(18,19)</sup> <sup>(21)</sup> <sup>(60)</sup> Esta serie de errores y omisiones en la prescripción tuvieron un impacto sobre la seguridad y eficacia de la terapia con IgIV. De tal manera que se reconoce como un factor importante para lograr el uso óptimo de las IgIV es la selección de la formulación óptima en cada caso, con la finalidad de lograr concentraciones séricas adecuadas sin ocasionar efectos adversos asociados a la formulación.

Así mismo, la dosis debió establecerse buscando la dosis mínima efectiva de 400 mg/Kg/día <sup>(51)</sup> <sup>(62)</sup>, para lo cual debió reducirse 15 g a la dosis total administrada. (De 28 g/día a 25 g/día de IgG). También se estableció una velocidad de infusión inadecuada para el paciente de 200mL/hr (3.2 mL/Kg/hr), ya que presentaba una

reducción de su función renal, evidenciada por los parámetros renales de ingreso del paciente, así como sus antecedentes de oliguria y de hiperplasia prostática. Por lo que se empleó una infusión tan rápida que sobrepasó más de seis veces la velocidad óptima para este paciente. El cuadro 3, identifica la velocidad de infusión como la mayor fuente de error en la prescripción (33%), así como en la ministración de IgIV.

Como consecuencia de esta administración, el paciente presentó las siguientes RAM asociadas a IgG: hematuria franca, retención urinaria, oliguria y cefalea intensa; características de infusiones rápidas <sup>(18,19)</sup> <sup>(21)</sup> . Además la anuria, fue tratada con furosemida intravenosa, un fármaco nefrotóxico que está contraindicado en este caso. <sup>(60)</sup> De forma secuencial, presentó un súbito incremento de creatinina y BUN, así como un desorden hidroelectrolítico general, caracterizado por hiponatremia, hipocalcemia, hiperproteinemia, seguido de la confirmación diagnóstica de “falla renal aguda AKIN IV” y suspensión del tratamiento al tercer día.

El paciente inició hemodiálisis con “muy mal pronóstico”, confirmándose “necrosis tubular aguda con daño renal evidente”. Los errores de medicación en combinación a las patologías concomitantes del paciente, facilitaron la ocurrencia de RAM prevenibles que pusieron en peligro su vida, además la suspensión del tratamiento se realizó de manera tardía, <sup>(18,19)</sup> <sup>(60)</sup> incrementando el costo de tratamiento y prolongando la recuperación de manera significativa. <sup>(63-65)</sup> Este evento se considera un evento tipo H o centinela en la clasificación NCC MERP.

En el cuadro 1 se muestran además dos casos de NMM, un hombre y una mujer de 46 y 51 años respectivamente, ambos en el rango de 61 a 80 Kg de peso. El

paciente femenino repitió tratamiento en 5 ocasiones de manera mensual, en las cuales se implementaron 2 modalidades de tratamiento; las tres primeras ocasiones se usaron dosis entre 369 y 384 mg/Kg/día por 5 días totales, y en los dos restantes se usó una dosis de 461 mg/Kg/día por 4 días totales. Aunque la dosis total es la misma, se redujeron los días totales de administración, en ambos casos sin efectos adversos.

NMM es un padecimiento autoinmune y crónico, donde se emplean dosis totales de 2 g/Kg dividido en 5 días, donde se ha reportado que el tratamiento con IgIV es eficaz en el 94% de los casos y ha sido autorizada por FDA, aunque recientemente se ha observado que requieren un paulatino incremento de dosificación. <sup>(11)</sup> (58,59)

En este estudio, no se presentó el incremento de la dosis durante el tratamiento crónico, sino la modificación de la duración del tratamiento en días, sin registrar resultados negativos sobre la eficacia preventiva del tratamiento.

Otra patología con resultados de tratamiento poco comunes fue PA, mostrada en el cuadro 1, los pacientes fueron tratados dentro de la UTI, se incluyeron a 5 pacientes diferentes sin reincidencia, tres femeninos y dos masculinos. Al igual que todas las patologías del SNP, afecta principalmente a pacientes jóvenes 80% en un rango de edad de 17 a 45 años, caracterizados por presentar sobrepeso, sin alguna otra comorbilidad.

Los pacientes con PA recibieron tratamiento con IgIV en un rango de 390 a 437 mg/Kg/día durante 5 días y representan el grupo de pacientes con dosis de IgIV más cercanas a la idealidad de 400 mg/Kg/día en el INNN, muy probablemente como

consecuencia del cuidado en la posología dado que se encuentran en estado crítico.  
(ver cuadro 1)

Este grupo registró una eficacia de 60% en pacientes que fracasaron a otros tratamientos como plasmaféresis (PLEX, por sus siglas en inglés, plasma exchange) y corticosteroides. Lo cual contrasta con estudios no controlados donde los tratamientos con IgIV en neuropatías agudas críticas no han mostrado tener utilidad como última línea de tratamiento. <sup>(22)</sup> <sup>(58)</sup> En diversas GPC no se recomienda el tratamiento con IgIV en poliradiculopatías críticas, pues no hay evidencia que sugiera que existe beneficio real. <sup>(51)</sup> <sup>(59)</sup> <sup>(62)</sup> De tal manera que la experiencia positiva de uso de IgIV en el INNN debe ser considerada solo en pacientes jóvenes sin comorbilidades y como tratamiento de segunda o tercera línea.

En el cuadro 1 se muestra el grupo de pacientes con PDIC y patologías relacionadas como PSM. En este grupo predominan pacientes masculinos adultos. Su distribución por peso muestra pacientes sin obesidad o sobrepeso. En este grupo un paciente masculino con diagnóstico diferencial de PSM vs PDIC, 42 años y 68 Kg de peso recibió 4 tratamientos con IgIV en momentos diferentes en el periodo de estudio, aunque no de manera regular, en cuyo caso la dosis diaria por tratamiento fue incrementando de manera progresiva. Sin embargo, a ese respecto, existe controversia sobre esta práctica, porque en algunos pacientes resulta en discontinuación de la terapia y en otros se mantiene la eficacia. <sup>(11)</sup> <sup>(66)</sup>

Se encontró mejoría clínica en todos los casos de PDIC y patologías relacionadas dentro de las dosis recomendadas para padecimientos agudos y crónicos. En el grupo de pacientes con PDIC el tratamiento con inmunoglobulina humana se considera de primera línea en diferentes estudios. <sup>(28)</sup> <sup>(55)</sup><sup>(57-59)</sup>

Así también, la GPC británica recomienda el uso de IgIV en PDIC, así como en pacientes con probable PDIC, tanto para el tratamiento agudo como crónico en dosis de 400 mg/Kg/día, durante 5 días y repetir las infusiones a dosis usualmente menores a 1 g/Kg total, en 1 o 2 días, basada en estudios recientes de la International Peripheral Nerve Society Guidelines. <sup>(66)</sup>

Por otro lado, en términos de seguridad (ver cuadro 1, RAM) PDCI y patologías relacionadas, la frecuencia de RAM corresponde a 7% del total, aunque con severidad leve y moderada. En estudios controlados de PDIC las RAM se han presentado con alta frecuencia, sin embargo con baja severidad. <sup>(59)</sup> Los resultados a este respecto son comparables.

Además, tres casos de EA, con variedades diagnósticas; 2 casos con anticuerpos dirigidos al receptor N-metil D-aspartato (anti-NMDA), una variedad particularmente mortal y agresiva, 1 caso de EA subaguda (EMDS) anti-NMDA, la cual involucra inflamación de la médula espinal y un caso de encefalitis límbica crónica.

Esta patología fue totalmente característica de pacientes masculinos adultos jóvenes entre 17 y 45 años, 2 de los cuales presentaron peso bajo. Lo cual es contrastante con las características usuales en las series de caso reportadas, donde la patología es característica de mujeres jóvenes. <sup>(47)</sup>

Las tres variedades de EA fueron tratadas con dosis entre 307 a 444 mg/Kg/día por 5 días, buscando el efecto anti-inflamatorio e inmunomodulador de IgG. Sin embargo, únicamente la encefalitis límbica crónica presentó mejoría clínica después del tratamiento con efectos adversos moderados.

La evidencia sobre eficacia del tratamiento es limitada y todavía controversial para todas las variedades de EA. <sup>(62)</sup> Sin embargo el consenso canadiense acepta IgIV como una alternativa en pacientes con EMDS donde falla la terapia con corticosteroides o esta contraindica. <sup>(55)</sup> Otros estudios de eficacia muestran resultados con potencial beneficio a largo plazo en dosis de 2 g/Kg divididas en 2 a 5 días o 400 mg/Kg/día en combinación con corticosteroides. <sup>(11)</sup> <sup>(58)</sup> La experiencia de eficacia en el INNN en EA sugiere que los pacientes con padecimientos crónicos pudieran beneficiarse con las infusiones de IgIV.

En el cuadro 1, se identifican también 2 casos de EM en jóvenes, lo cual concuerda con la epidemiología global de EM que identifica mayor prevalencia alrededor de los 30 años de edad, aunque es más frecuente en mujeres. <sup>(49)</sup> <sup>(67)</sup> Este padecimiento es una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica del SNC, cuyos tratamientos de primera elección usualmente son altas dosis de corticosteroides como metilprednisolona en cuadros agudos y PLEX en exacerbaciones graves. <sup>(67)</sup> El uso de IgIV en EM es controversial; ninguna GPC recomienda el tratamiento de IgIV como primera línea. <sup>(28)</sup> <sup>(62)</sup>

Se implementó el tratamiento con IgIV en una paciente quien en el transcurso de su embarazo presentó una crisis esclerótica caracterizada por un cuadro agudo de neuritis óptica. Una revisión sistemática muestra beneficio del uso de IgIV en pacientes quienes presentan recaídas con falla o contraindicación de la terapia con corticosteroides y aquellos casos con cuadros de neuritis óptica aguda .<sup>(58)</sup>

La paciente presentó un peso de 93 Kg y recibió una dosis de 233 mg/Kg/día, durante 5 días. Aunque después del tratamiento no progresó el padecimiento, no presentó mejoría a nivel visual. En el caso de embarazo se han empleado dosis entre 150 y 400 mg/Kg/día, de 2 a 5 días al menos cada 4 semanas y hasta 4 meses post-parto.<sup>(22) (55)</sup> Aunque el tratamiento de IgIV en el embarazo tiene la doble función terapéutica y preventiva, en el INNN el uso se limitó a su carácter terapéutico en la crisis aguda de EM, además que no hay evidencia que muestre que las dosis menores a 2 g/Kg totales en el tratamiento con IgIV en mujeres embarazadas realmente permita a IgG ejercer sus efectos anti-inflamatorios e inmunomoduladores.

Otro grupo de casos mostrado en el cuadro 1, es el de NMO que afectó a mujeres, 71% en el rango de 17 a 45 años de edad y condiciones de peso heterogéneas. Esta patología afecta a mujeres en una relación 4 a 1, principalmente en adultos jóvenes.<sup>(44,45)</sup>

En NMO se emplearon tratamientos en un rango de 300 a 600 mg/Kg/día de IgG, siempre durante 5 días para cuadros agudos graves de la enfermedad, caracterizada por neuritis óptica y mielitis transversa y complicaciones generales a nivel visual y del SNC. En estos pacientes se presentó una mejoría clínica significativa del 86%. Sin

embargo a nivel mundial, la evidencia ha ido variando, de tal manera que el consenso canadiense de 2007, consideró que no había evidencia que soportara la validez del tratamiento de NMO con IgIV. <sup>(28)</sup>

Sin embargo, publicaciones en el 2015 y la guía británica de 2011 consideran el tratamiento aceptable como segunda o tercera línea, cuando se ha fracasado en otras terapias inmunomoduladoras y anti-inflamatorias; tomando las posologías generales de altas dosis de IgG a 400mg/Kg/día, durante 5 días. <sup>(11)</sup> Esto principalmente debido a la identificación de anticuerpos anti-acuaporina 4, en cerca del 70% de los pacientes con NMO. <sup>(28) (44)</sup>

Un caso particular en esta patología fue un paciente de 67 años con 100 Kg de peso y un índice de masa corporal de 37 Kg/m<sup>2</sup>, en quien se administró una dosis de 430 mg/Kg/día, por 5 días, es decir 25 g/día de IgG, tomando como referencia el PCI. Este paciente mostró mejoría clínica después del tratamiento, lo cual puede estar relacionado con la edad del paciente y las modificaciones fisiológicas que retrasan la depuración de IgG en adultos mayores. <sup>(23)</sup>

En la figura 1, las patologías NM representan el tercer lugar en frecuencia de tratamiento. La única indicación en este estudio dentro de este grupo es MG, que se muestra en el cuadro 1. En dicha patología, el 71% de los casos se presentó en mujeres. Principalmente en pacientes de 17 a 45 años, con características de peso normal. En ese sentido, se sabe que la MG es un padecimiento autoinmune que afecta la placa neuromuscular mediante anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AntChr), que causan debilidad variable del músculo esquelético, afectando

principalmente a mujeres jóvenes menores a 40 años, y hombres maduros arriba de 60 años. <sup>(46)</sup>

La dosis empleada en esta patología fue 281 a 800 mg/Kg/día, durante 5 días, en casos de exacerbación o falla terapéutica a todas las otras opciones de tratamiento. En este estudio 78% de los pacientes mostró una mejoría clínica después del tratamiento, sin embargo no se ha establecido una tasa de eficacia en estudios controlados, pues existe una amplia variedad de resultados no concordantes. <sup>(55)</sup> <sup>(59)</sup>  
<sup>(66)</sup>

En este grupo, 3 pacientes femeninos repitieron el tratamiento en dos ocasiones diferentes con resultados variables de eficacia y dosificación: Sin embargo, en dos de estos casos la segunda dosis fue mayor a la primera y mostraron mejoría, lo que podría sugerir que el tratamiento sucesivo con IgIV requiere incrementos graduales a la dosis eficaz inicial.

Por otro lado, este grupo presentó la tasa de RAM por paciente más elevada; al menos 1 por paciente y con mayor severidad, además de que se presentó una RAM grave: un caso de Leucopenia grado 3 en escala WHO-TGS durante el tratamiento (ver cuadros 1 y 2), que podría relacionarse a una actividad anormal de la fracción Fab de las IgG y sus efectos sobre células de respuesta inmunológica. <sup>(26-28)</sup>

Por otro lado, la única indicación no neurológica de este estudio fue para SSJ-NET una RAM grave asociada a carbamacepina y fenitoina, medicamentos empleados en un paciente con crisis epilépticas.

La dosis empleada fue 1000 mg/Kg/día durante 3 días (3 g/Kg total) buscando los efectos inmunomoduladores de las inmunoglobulinas durante las primeras 36 horas de iniciada la patología mucocutánea. En este caso, el primer efecto de IgIV fue detener el progreso de la RAM y una recuperación significativa a 3 semanas con buen pronóstico. El único efecto adverso atribuible a IgIV fue hiperglucemia moderada en grado 2 de la escala WHO-TGS (Ver cuadro 2), relacionada a la formulación de TEGELINE, cuyo contenido en sacarosa es elevado, pero sin compromiso para el estado del paciente, quien no presentó factores de riesgo como diabetes o hipertensión.

Una superposición de SSJ-NET es una reacción aguda severa autoinmune de la capa mucosa de la piel, caracterizada por apoptosis de los queratinocitos, que abarca una superficie corporal mayor a 30% pero menor a 60%. Aunque son entidades que se presentan con baja incidencia (1 a 1.4 casos por millón de habitantes por año), se asocian a una alta tasa de mortalidad (5 a 40%).<sup>(68)</sup> Un meta-análisis reciente muestra que IgIV reduce la mortalidad en pacientes con SSJ y NET cuando se utilizan dosis mayores a 2 g/Kg totales.<sup>(69,70)</sup> A pesar que las GPC de SSJ y NET recomiendan el uso de inmunoglobulinas humanas solo en casos especiales como la contraindicación de corticosteroides y terapia inmunosupresiva,<sup>(51) (68)</sup> en este caso no se implementaron terapias combinadas ni complementarias.

#### *Seguridad del tratamiento con Inmunoglobulina humana*

El cuadro 2 resume el perfil de seguridad del tratamiento con IgIV. En él se muestran 24 RAM diferentes, que en términos de frecuencia suman 71 efectos adversos

totales. Las reacciones moderadas y leves conforman el 84%, por lo que se considera un tratamiento seguro.

En este estudio se encontró que el 59% de las RAM ocurrieron en pacientes masculinos, a pesar que el 58% de los expedientes revisados en este estudio corresponden a mujeres, de tal manera que las patologías neurológicas pueden predisponer en mayor medida a este género. Lo cual muestra un contraste con los registros a nivel internacional donde el 60% de las RAM han ocurrido en mujeres.<sup>(71)</sup>

El 85% de las RAM ocurridas en este estudio, se clasifican como dosis dependientes o tipo A, por lo cual la prevención o reducción de la intensidad de dichas reacciones puede ser posible atendiendo los problemas originados desde los errores de medicación en la línea de prescripción, por ejemplo: Las reacciones severas se relacionaron a velocidades de infusión muy rápidas, las cuales pudieron ser prevenidas o reducidas en intensidad con la adecuación de las velocidades de infusión durante la primera hora de tratamiento, así como considerar la selección más idónea de formulación de IgIV, en función de las necesidades particulares de pacientes críticos.<sup>(60) (72)</sup>

En la figura 2, se muestran las RAM más frecuentes en este estudio, donde las más comunes: oliguria, taquicardia y cefalea pueden reducir su frecuencia e intensidad mediante la adecuación de las velocidades de infusión. En ese sentido, las reacciones a nivel cardiovascular y renal, son las que más afectan a los pacientes neurológicos, pero tienen un alto potencial de causar daños severos y graves, como se muestra en la figura 3.

Las reacciones graves presentadas durante los tratamientos fueron 3 eventos en 2 pacientes diferentes: creatinina elevada durante el tratamiento en grado 4 de la escala WHO-TGS, es decir, un nivel que pone en riesgo la vida del paciente, además de insuficiencia renal aguda en escala AKIN IV, en uno de ellos, lo cual obligó al establecimiento de diálisis como sustituto de la función renal, alargando la estancia hospitalaria y el mal pronóstico para la vida y la función. Cabe mencionar que dichas reacciones se presentaron asociadas a EM durante los procesos de prescripción, administración y monitorización, los cuales se muestran en el cuadro 3.

La figura 3 muestra los sistemas con mayor impacto por la administración de IgG: El cardiovascular (30%) y el renal (27%) caracterizados por reacciones moderadas que pueden fácilmente conducir a complicaciones severas y graves, lo cual contrasta con diversos registros que señalan reacciones a nivel gastrointestinal y neurológico como las más comunes a infusiones de IgG, como son: vómito, náuseas, cefalea e hiperalgesia muscular <sup>(18) (11) (21)</sup> y debido a esto, a nivel internacional se ha reportado como seguro el tratamiento con IgIV. Además, en diversos estudios de uso de inmunoglobulina humana, se ha descrito una baja frecuencia de RAM. <sup>(26) (30) (34)</sup> Por ello se hace tan importante la detección y prevención de errores de medicación con impacto sobre la seguridad, como los que se muestran en el cuadro 3.

## 8. Conclusiones

- Dentro del INNN se ha empleado inmunoglobulina humana en 18 indicaciones diferentes a nivel neurológico donde las más importantes fueron SGB, MG, patologías relacionadas a PDIC y NMO. Todas estas tratadas dentro de un rango posológico de 233 a 800 mg/Kg/día de IgG durante 5 días, fundamentalmente como un agente anti-inflamatorio e inmunomodulador. Adicionalmente se encontró 1 indicación dermatológica como tratamiento de SSJ-NET: una RAM frecuentemente relacionada al uso de medicamentos antiepilépticos, con una dosis total de 3 g/Kg.
- El uso del PCI para determinar la posología de IgIV en pacientes con obesidad y estados clínicos especiales como embarazo requiere mayor evidencia de su utilidad.
- Las características actuales de prescripción de inmunoglobulina humana en el INNN no reúnen las características mínimas indispensables que garanticen la seguridad del tratamiento a base de formulaciones intravenosas.

- Se identificó un grupo de patologías cuyos resultados de eficacia no sugieren que el tratamiento con IgIV ofrezca algún beneficio terapéutico, como: Epilepsia de etiología no autoinmune y EDI. Mientras patologías como EM, EA, Mielitis y PA requieren una mayor evidencia para establecer un grado de recomendación.
  
- El uso de IgG como tratamiento anti-inflamatorio e inmunomodulador se consideró seguro ya que la mayoría de RAM fueron leves y moderadas, sin embargo, este perfil de seguridad se podría mejorar previniendo los EM relacionados a la dosificación.

## **9. Limitaciones**

La principal limitación de este estudio es que la información obtenida mediante expedientes clínicos de forma retrospectiva permite sesgos, debido a la posibilidad de información incompleta u omitida. La frecuencia de efectos adversos y errores de medicación pueden subestimarse y con ello la validez de los resultados debe ser tomada dentro de este contexto.

## 10. Perspectivas

- La incorporación del profesional farmacéutico en el INNN, permitiría fortalecer la seguridad de los tratamientos y establecer un sistema de prevención de efectos adversos y errores de medicación, con el fin de individualizar y optimizar el tratamiento, reduciendo al mínimo cualquier circunstancia con potencial de causar daño en el entorno del paciente a través de la atención hospitalaria.
- El establecimiento de un programa prospectivo de monitorización permanente a nivel institucional de productos biológicos (incluyendo inmunoglobulina humana) que permitiera detectar, prevenir y resolver de forma inmediata y eficaz los errores de medicación y los efectos adversos durante los tratamientos.

## 11. Referencias bibliográficas

1. Truter I. A Review of Drug Utilization Studies and Methodologies. JJPS. 2008; 1(2): 91-104.
2. Alvarez F. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. Pharm Pract. 2004; 2(3): 129-136.
3. WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo: World Health Organization; 2003. p. 8-12,17,21.
4. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. In Gamundi Planas MC, editor. Farmacia Hospitalaria. Tomo I. España: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, SEFH; 2002. p. 541-574.
5. Stuart A, Reinhard H, Robert S, Karin W. Managing Pharmaceuticals in International Health. United States of America: Springer Basel AG; 2004. p. 192-205.
6. McPherson G, Austyn M. Inmunología. China: McGraw-Hill Interamericana; 2013. p. 218, 224, 255-257
7. Cox MM, Nelson L. Lehninger Principles of Biochemistry. 6th ed. United States of America: McMillan Higher Education; 2013. p. 174-177.
8. Chambery A, Farina C, Focá A, Focá G, Ruvo M, Sandomenico A, et al. A Comparative Structural and Bioanalytical Study of IVIG Clinical Lots. Mol Biotechnol. 2013; 54: 983-995. DOI <http://dx.doi.org/10.1007/s12033-013-9655-7>
9. Derrickson B, Tortora G. Principios de Anatomía y Fisiología. 11va ed. China: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 824-826.
10. Aubron C, McQuilten ZK, Wang J, Wood EM. Intravenous immunoglobulin in critically ill adults: When and What is the evidence? JCC. 2015;(30): 652.e9-652.e16. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.01.022>
11. Zivkovic S. Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Neurologic Disorders. Acta Neurol Scand. 2015; DOI <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12444>

- 12 Mark SM. Comparison of Intravenous Immunoglobulin Formulations: Products, Formulary, and Cost Considerations. *Hosp Pharm*. 2011; 46(9): 668-676.
- 13 Berger M, Domínguez-Pinilla N, Dorsey M, Ho V, Hubsch A, Mabudian M, et al. Clinical Experience with an L-Proline-Stabilized 10% Intravenous Immunoglobulin (Privigen): Real-Life Effectiveness and Tolerability. *J Clin Immunol*. 2014;34: 804-812.
- 14 Buethler MA, Ferri CP, Fernandes G, Flato UP. Is there evidence for recommending specific intravenous immunoglobulin formulations? A systematic review of head-to-head randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2015;747: 96–104.
- 15 Dolan T, More J, Paddick M, Roberts P, Stagg S. Development of an intravenous immunoglobulin with improved safety and functional activity. *Biologicals*. 2015; DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.biologicals.2014.11.005>
- 16 Bolli R, Bärtschi M, Höfferer L, Woodtli K. L-Proline reduces IgG dimer content and enhances the stability of intravenous immunoglobulin (IVIg) solutions. *Biologicals*. 2010;38(1): 150-157.
- 17 Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous iGg and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(6): 532-538.
- 18 Truven Health Analytics. Micromedex® 2.0. [Online]. [citado 2015 Octubre 19]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com.pbidi.unam.mx:8080/>
- 19 Wolters Kluwer Health. UpToDate®. [Online]. [citado 2015 Noviembre 25]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/search?search=&x=8&y=14>
- 20 Fathallah AM, Balu-Iyer SV. Anatomical, Physiological, and Experimental Factors Affecting the Bioavailability of sc-Administered Large Biotherapeutics. *J Pharm Sci*. 2015; DOI <http://dx.doi.org/10.1002/jps.24277>
- 21 Armstrong L, Goldman MP, Lacy CL, Lance L, editores. Manual de prescripción médica. Recurso académico para profesionales de la salud. 19va ed. México: Lexicomp Inc.; 2011.
- 22 Daniel N, Katz U, Kivity s, Nussinovitch U, Papageorgiou N, Shoendfiel Y. Evidence for the Use of Intravenous Immunoglobulins - A Review of the Literature. *Clinic Rev Immunol*. 2010;38: p. 201-269. DOI <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-009-8155-9>
- 23 Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editores. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12va ed. China: McGraw Hill Interamericana Editores, SA de CV.; 2012. p.

- 24 Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: How does IgG modulate the immune system?. *Nature Rev Immunol.* 2013;13: 176-189.
- 25 Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-Inflammatory Actions of Intravenous Immunoglobulin. *Annu Rev Immunol.* 2008;26: 513-533.
- 26 Lin MW, Kirkpatrick PE, Riminton DS. How intravenous immunoglobulin is used in clinical practice: audits of two Sydney teaching hospitals. *Intern Med J.* 2007;37: 308-314.
- 27 Callum JL, Pendergrast JM. Changes in intravenous immunoglobulin prescribing patterns during a period of severe product shortages, 1995-2000. *Vox Sang.* 2005;89: 150-160.
- 28 Banwell B, Benstead T, Brill V, Brouwers M, Feasby T, Freedman M, et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Neurologic Conditions. *Transfus Med Rev.* 2007 Abril; 21(2) Supl 1: S57-S107.
- 29 Bugarin L, Chan YH, Chia M, Goh AEN, Ho C, Lee J, et al. Use of intravenous immunoglobulin in an Asian pediatric population over a 10-year period. *J Paediatr Child Health.* 2013;49: 629-634.
- 30 Callum L, Filate W, Foster R, Hallett D, Meyer J, Ruijs T, et al. Use of intravenous immune globulin in the ICU: a retrospective review of prescribing practices and patient outcomes. *Transfusion Medicine.* 2010;20: 403-408.
- 31 National Institutes of Health (NIH). Guillain-Barré Syndrome Fact Sheet. [Online]. 2015 [citado 2015 Diciembre 15.] Disponible en: [http://www.ninds.nih.gov/disorders/gbs/detail\\_gbs.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/gbs/detail_gbs.htm).
- 32 Abdel-Wahab O, Darabi K, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion.* 2006; 46: 741-753.
- 33 Matà S, Pinto F, Sarti L, Tendi E, Tiziana F. Intravenous immune globulin usage for neurological and neuromuscular disorders: an academic centre, 4 years experience. *Nourol Sci.* 2009;30: 213-218.
- 34 Bornet C, Braguer D, Delorme J, Azulay JP, Blin O, Bongrand MC, et al. Use of intravenous immunoglobulins in clinical practice: data from three French university hospitals. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011;25: 753-761.
- 35 Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas

- . Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2011. Red PARF Documento Técnico: 5.
- 36 Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y . operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación (DOF). 2013 Enero.
- 37 NIH/ NIAID/ DMID. WHO Toxicity Grading Scale for Determining The Severity of Adverse . Events. In Monitoring and Reporting Adverse Events: International Clinical Studies Support Center; 2003.
- 38 Villegas Macedo FF. Manual de Farmacovigilancia Clínica. México: Editorial Médica . Panamericana; 2015. p. 5-14.
- 39 Huckels-Baumgart S, Manser T. Identifying Medication Error Chains From Critical Incident . Reports: A New Analytic Approach. The Journal of Clinical Pharmacology. 2014; 54(10): 1188-1197.
- 40 Durán-García M, Escribano M, Jimenez-Munioz AB, Muino-Miguez A, Rodriguez-Pérez M, . Sanjujo-Saez M. Medication Error Prevalence. Int J Health Care Qual Assur. 2010; 23(3): p. 328-338.
- 41 The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC . MERP). NCC MERP. [Online]. 2015 [citado 2015 Octubre 24]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/>.
- 42 National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC . MERP). NCC MERP. [Online]. 1998 [citado 2015 Octubre 24]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf>.
- 43 Informe Anual de Autoevaluación de la Directora General 2014. Instituto Nacional de . Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez; 2015.
- 44 Álvarez-Pinzón AM. Neuromielitis Óptica. Patología, Diagnóstico y Tratamiento en el Siglo . XXI. Revista Salud Bosque. 2012; 2(1): 35-45.
- 45 Chiquete E, Navarro-Bonnet J, Ayala-Armas R, Gutiérrez-Gutiérrez N, Solórzano- . Meléndez A, Rodríguez-Tapia D, et al. Neuromielitis óptica: actualización clínica. Rev Neurol. 2010; 51(5): 289-294.
- 46 National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Miastenia gravis. [Online]. 2010 . [citado 2016 Marzo 16]. Disponible en: [http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/las\\_miastenia\\_gravis.htm](http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/las_miastenia_gravis.htm).
- 47 Martínez D, Guerrero R, Grandjean M, Cartier L. Encefalitis autoinmune reversible y

- . anticuerpos anti-receptores de N-metil-D-aspartato. Rev Med Chile. 2012; 140: 1170-1173.
- 48 National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Mielitis transversa. [Online]. 2012. [citado 2016 Marzo 18]. Disponible en: [http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/mielitis\\_transversa.htm](http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/mielitis_transversa.htm).
- 49 World Health Organization. Neurological Disorders. Public health challenges. Switzerland: WHO Press; 2006. ISBN 92 4 156336 2. Disponible en: [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/neurological\\_disorders\\_report\\_web.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/neurological_disorders_report_web.pdf)
- 50 Secretaría de Salud. Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes. México: IEPSA; 2013. Disponible en: [http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/estrategia/Estrategia\\_con\\_portada.pdf](http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/estrategia/Estrategia_con_portada.pdf)
- 51 Department of Health. Clinical Guidelines for the Use of Intravenous Immunoglobulin. [Online]. London; 2007 [citado 2015 Enero 17]. Disponible en: [http://www.ivig.nhs.uk/documents/ivig\\_national\\_guideline.pdf](http://www.ivig.nhs.uk/documents/ivig_national_guideline.pdf).
- 52 Schmitz P, Van Der Meche F. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. N Engl J Med. 1992; 326(17): 1123-1129.
- 53 Alsheklee A, Hussain Z, Katirji B, Sultan B. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome in the US hospitals. J Clin Neuromuscul Dis. 2008; 10(1): 4-10.
- 54 Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. México: Diario Oficial de la Federación (DOF); 2010.
- 55 Robinson P, Anderson D, Browers M, Feasby T, Hume H, IGIV Hematology and Neurology Expert Panels. Evidence-Based Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic and Neurologic Conditions. Transfus Med Rev. 2007; 21(2) Supl 1: S3-S8.
- 56 Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Paciente obeso. Dosificación de fármacos en el obeso no crítico: Antimicrobianos, antineoplásicos, analgésicos y anestésicos. México: Secretaría de Salud; 2013.
- 57 Elovaara I, Apostolski S, Van Doorn P. EFNS Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol. 2008; 15: 893-908.
- 58 Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. Neurotherapeutics. 2015; DOI <http://dx.doi.org/10.1007/s13311->

. 015-0391-5

- 59 Patwa H, Chaundhry V, Katzberg H, Rae-Grant A, So Y. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012; 78: 1009-15.
- 60 Innovare R & D, S.A. de C.V. Información de Producto: TEGELINE (R) Solución Intravenosa 50mg/mL, Inmunoglobulina normal. México: 2015.
- 61 Dantal J. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk. *Am J Nephrol*. 2013;38: 275-284.
- 62 Department of Health. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. Second Edition Update. [Online]. London; Julio 2011 [citado 2016 febrero 10]. Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/216671/dh\\_131107.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf).
- 63 Lahue B, Pyenson B, Iwasaki K, Blumen H, Forray S, Rothschild JM. National Burden of Preventable Adverse Drug Events Associated with Inpatient Injectable Medications: Healthcare and Medical Professional Liability Costs. *Am Health Drug Benefits*. 2012; 5(7): 1-10
- 64 Choi I, Lee SM, Flynn L, Chul-min K, Dong-Churl S, Saerom L. Incidence and treatment costs attributable to medication errors in hospitalized patients. *Res Soc Admin Pharm*. 2015; DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2015.08.006>
- 65 Lasica M, Zantomio D. Severe Intravenous Immunoglobulin-Induced Hemolysis With Pigment Nephropathy Managed With Red Cell Exchange. *J Clin Apheresis*. 2015; DOI DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jca.21416>
- 66 Department of Health. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. Second Edition Update. [Online]. Scotland; Marzo 2011 [citado 2016 marzo 14]. Disponible en: [http://www.piduk.org/static/media/up/Clinical\\_guidelines\\_for\\_lq%20use\\_scotland\\_march\\_2012.pdf](http://www.piduk.org/static/media/up/Clinical_guidelines_for_lq%20use_scotland_march_2012.pdf)
- 67 National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Esclerosis múltiple: Esperanza en la investigación. [Online]. 2015. [citado 2016 abril 4]. Disponible en: [http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis\\_multiple.htm](http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_multiple.htm).
- 68 Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica

- . Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Stevens Johnson/Necrólisis México: Secretaría de Salud; 2009.
- 69 Huang YC, Li YC, T-J C. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of . toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2012;167: 424-432.
- 70 Aronoff C, Barron SJ, Del Vecchio MT. Intravenous immunoglobulin in the treatment of . Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. Int J Dermatol. 2015;54: 108-115.
- 71 WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. VigiAccess TM. [Online]. . [citado 2016 febrero 15]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>.
- 72 Baxter Inc. Información de Producto: KIOVIG LIQ (R) Solución Intravenosa 10%, . Inmunoglobulina intravenosa (humana). México: 2015.