

## Minimización de costos: inmunoglobulina IV *vs.* plasmaféresis en síndrome de Guillain Barré

Cost minimization: intravenous immunoglobulin *vs.* plasmapheresis in Guillain Barré syndrome

Fabio Enrique Suárez (1,2), Gloria Isabel Ortiz (2), Juan Pablo Mogollón (3), Liliana Clavijo (4), Paola Andrea Ortíz (2,5), Jesús Hernán Rodríguez (5,6), Jorge Mutis (2,5)

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** el síndrome de Guillain Barré es considerada una de las principales causas de parálisis neuromuscular aguda. Actualmente existen dos alternativas igual de efectivas clínicamente en el tratamiento de esta enfermedad: la inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis.

**OBJETIVO:** estimar cuál de los dos tratamientos es menos costoso en la atención hospitalaria de pacientes con diagnóstico de síndrome de Guillain Barré en estadios moderados a severos en la Fundación Cardioinfantil en Bogotá, Colombia.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** se incluyeron todos los pacientes que egresaron entre enero y diciembre de 2014 con síndrome de Guillain Barré según el sistema de información clínica de la Fundación Cardioinfantil. La información de los costos por cada paciente fue provista por el Departamento de Cuentas Médicas de la Fundación Cardioinfantil y se estableció el costo total de la atención desde el ingreso hasta el egreso del paciente. La comparación del costo total de la atención de los pacientes tratados con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) *vs.*, los pacientes tratados con plasmaféresis, se realizó por medio de la prueba de *Mann-Whitney*.

**RESULTADOS:** la atención de los pacientes con IGIV tuvo un costo total de 9.976 USD, mientras el costo de los pacientes tratados con plasmaféresis fue de 23.354 USD. El costo de atención en este último grupo de pacientes se ve afectado por el mayor número de complicaciones derivadas del mismo tratamiento.

**CONCLUSIÓN:** entre los dos tratamientos considerados en el síndrome de Guillain Barré en estadios avanzados, la IGIV ofrece una buena alternativa para minimizar costos en la atención hospitalaria del paciente con diagnóstico de síndrome de Guillain Barré en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá

**PALABRAS CLAVE:** análisis de costos, farmacoeconomía, inmunoglobulinas, plasmaféresis y síndrome de Guillain Barré (DeCS).

### SUMMARY

**INTRODUCTION:** Guillain Barre Syndrome is considered one of the most important causes of acute neuromuscular paralysis. Currently there are two clinically effective therapies for the treatment of disease: IVIG and plasmapheresis.

**OBJECTIVE:** To estimate which therapy is less expensive for the in-hospital care of patients diagnosed with moderate to severe Guillain Barre in the Fundación Cardioinfantil of Bogotá, Colombia.

- (1) Grupo de Neurología Clínica, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia
- (2) Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia
- (3) Grupo de Salud Pública y Seguridad Social, Bogotá, Colombia
- (4) Departamento de Cuentas Médicas, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia
- (5) Grupo de Neurología Clínica, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia
- (6) Neurólogo, neurofisiólogo, director del programa de Neurología Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Recibido: 3/05/16. Aceptado: 9/08/16.

Correspondencia: Fabio Enrique Suárez, faensubu@hotmail.com

**MATERIALS AND METHODS:** All patients that were discharged between January and December 2014 with Guillain Barre syndrome diagnosis were included. The cost information for each patient was provided by department of medical bills and the total cost of care was established from admission to patient discharge. The comparison of the total costs of care of patients treated with IVIG *vs.* patients treated with plasmapheresis was performed by means of the Mann-Whitney analysis.

**RESULTS:** The cost of care of patients with intravenous immunoglobulin was 9,976 USD while the total cost of patients with plasmapheresis was 23,354 USD. The higher cost of care in this last group of patients was driven by the increased number of complications arising from the same treatment.

**CONCLUSION:** Between the two treatments considered in the advanced states of Guillain Barre Syndrome, IVIG offers an adequate strategy to minimize the cost of hospital patient care in patients with a diagnosis of Guillain-Barre syndrome in the Fundación Cardioinfantil of Bogotá.

**KEY WORDS:** Cost analysis, pharmacoeconomics, immunoglobulins, plasmapheresis, Guillain-Barre syndrome. (MeSH).

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Guillain Barré (SGB) es considerado una de las principales causas de parálisis neuromuscular aguda secundario a la inflamación multifocal de las vainas de mielina de las raíces espinales y nervios periféricos<sup>1</sup>, caracterizado por debilidad simétrica de las extremidades de forma rápidamente progresiva con un patrón de distal a proximal e hiporreflexia o arreflexia<sup>2</sup>. Así mismo, puede cursar con déficit sensitivo como hipoestusias y/o parestias, déficit de pares craneales acompañado de síntomas disautonómicos y hasta el 25 % de los pacientes pueden presentar falla respiratoria requiriendo soporte ventilatorio<sup>3</sup>.

La incidencia del SGB es aproximadamente 1 a 2 por 100.000 habitantes<sup>4</sup> y es más común en hombres que en mujeres con una relación 3:2. El subtipo de mayor prevalencia es la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA) afectando a un 60- 80 % de los pacientes en Europa y Norte América<sup>1</sup>.

En las últimas tres décadas, el tratamiento de las enfermedades neurológicas inmunomediadas han mejorado notablemente, dado que se tiene mayor comprensión de la fisiopatología y desarrollo de terapias inmunológicas, dentro de las cuales se encuentran el recambio plasmático o plasmaféresis (PE) y la aplicación de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), las cuales a través de diferentes ensayos clínicos han demostrado similar eficacia clínica, sin embargo difieren en su mecanismo de acción<sup>5,6</sup>.

El tratamiento de la plasmaféresis ha sido utilizado por muchos años tanto para remover factores tóxicos como para reponer la falta de algún factor<sup>5,6</sup>. Esta técnica consiste en separar el plasma de las células, mediante el uso de una membrana de filtración o centrifugación. Las células son re-infundidas al paciente en el mismo momento en que el plasma es removido. Para mantener el volumen y el equilibrio osmótico se utiliza albúmina diluida con gelatina o plasma fresco congelado. La plasmaféresis tiene restriccio-

nes y morbilidades significativas. Se necesitan dispositivos y equipos específicos entrenados en el uso de circulación extracorpórea. La eficacia clínica depende de muchos factores que incluyen el volumen de la plasmaféresis, el número y la frecuencia de las sesiones, el tipo de solución a reponer y la técnica de separación<sup>7</sup>.

En cuanto a la IGIV se ha propuesto que su mecanismo de acción es múltiple: neutralización de anticuerpos, disminución de la proliferación de linfocitos T y la síntesis de citoquinas proinflamatorias incluyendo la IL-1, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gama. Así mismo, induce a la apoptosis de linfocitos y monocitos, contiene anticuerpos anti-idiotipo que se unen a la porción Fab para neutralizar autoanticuerpos e interfiere con la activación del sistema de complemento<sup>8,9</sup>.

La decisión de realizar el tratamiento con inmunoglobulina o plasmaféresis en algunas enfermedades neurológicas es tomada a diario por médicos alrededor del mundo. Para tomar estas decisiones se debe tener un amplio conocimiento tanto de las patologías a tratar como de las diferentes alternativas de tratamientos existentes y sus respectivas complicaciones. En el caso de la plasmaféresis, las complicaciones comúnmente presentadas son la trombosis venosa profunda, infecciones relacionadas con el catéter, hipotensión, reacciones alérgicas y hemólisis<sup>10</sup>, en cuanto a la IGIV se relaciona con fiebre, malestar general, náuseas, mialgias, hipotensión y en algunos casos angina<sup>3</sup>.

Diferentes estudios realizados en el mundo, han demostrado igual efectividad clínica tanto de la plasmaféresis como de la IGIV<sup>11</sup>, sin embargo, con una diferencia significativa en cuanto a costos. En Estados Unidos se calcula que la terapia con plasmaféresis por paciente equivale a 6.204 USD *vs.* 10.165 USD para IGIV<sup>12</sup>. Sin embargo, el estudio de Dutch reporta mayor tasa de complicaciones para la plasmaféresis como neumonías, atelectasias, eventos tromboticos y alteraciones hemodinámicas en un 73 % de los

pacientes en comparación al 22 % de complicaciones para IGIV. Estas complicaciones derivadas del tratamiento con plasmaféresis aumentan el número de estancia hospitalaria y la tasa de mortalidad, llevando a un incremento en los costos de atención en salud en aquellos pacientes. Por tal motivo, teniendo en cuenta lo anterior, el uso de la IGIV representa menor costo durante la estancia hospitalaria de un paciente con SGB<sup>13</sup>.

Actualmente en Colombia no se encuentran estudios reportados en la literatura médica que muestren estudios de farmacoeconomía de estas dos intervenciones. El objetivo principal de este estudio es realizar un análisis de minimización de costos entre el uso de la plasmaféresis *vs.* IGIV en pacientes con SGB en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado y realizado en la Fundación Cardioinfantil (FCI) de Bogotá. Se incluyeron todos los pacientes que egresaron entre enero y diciembre de 2014, con diagnóstico de SGB con Hughes mayor o igual a 3 y que hayan requerido manejo con IGIV o PE.

Del sistema de información clínica se obtuvo la siguiente información: edad, sexo, grado de discapacidad, tipo de tratamiento, complicaciones, tiempo de estancia tanto en UCI como hospitalaria y condición al egreso. La información de los costos fue provista por la oficina de cuentas médicas de la FCI y ajustada a dólares, utilizando la tasa promedio de cambio de 2014 de \$2000,33 pesos por dólar, de acuerdo, con la información publicada en la página web del Banco de la República<sup>14</sup>.

El grado de discapacidad se evaluó utilizando la escala de discapacidad modificada de Hughes<sup>15</sup> (tabla 1).

Se estableció el costo total de la atención desde el ingreso hasta el egreso del paciente, y se agruparon en: costos de hospitalización, costos de medicamentos e insumos y costos de procedimientos. Los costos de hospitaliza-

ción incluyeron honorarios de médicos generales y médicos especialistas, enfermeras, personal paramédico, servicio farmacéutico, alimentación y alojamiento. Los costos de medicamentos e insumos incluyeron: los costos de la IGIV, antibióticos, soluciones parenterales y otros medicamentos, insumos requeridos para su administración, los insumos requeridos para la realización de la plasmaféresis y otros materiales médico quirúrgicos consumidos en la atención del paciente. En el costo de procedimientos se incluyó el costo del procedimiento de plasmaféresis, laboratorios clínicos, imágenes diagnósticas, electrodiagnóstico, terapias de rehabilitación intrahospitalaria y otros procedimientos de apoyo diagnóstico o terapéutico utilizados en la atención del paciente.

## RESULTADOS

Entre enero y diciembre de 2014 egresaron 17 pacientes con diagnóstico de SGB. Se resume la información demográfica y clínica por tipo de tratamiento de los pacientes incluidos en este estudio (tabla 2). Cinco pacientes recibieron tratamiento con IGIV y 12 con plasmaféresis. Todos los pacientes egresaron vivos, con discapacidad entre grado 3 y 5 de acuerdo con la escala de evaluación utilizada. La edad promedio de los pacientes tratados con IGIV fue de 31.2 años, ningún paciente de este grupo presentó complicaciones. Los pacientes tratados con plasmaféresis tenían una edad promedio de 49.6 años y cinco de ellos presentaron complicaciones como infecciones urinarias, sepsis, glomerulonefritis y desequilibrio hidroelectrolítico.

La comparación del costo total de la atención de los pacientes tratados con IGIV *vs.*, los pacientes tratados con plasmaféresis utilizando la prueba de *Mann-Whitney*, evidencia una diferencia significativa ( $p=0.002$ ), (tabla 3); la atención de los pacientes con IGIV tuvo un costo total 9.976 USD mientras que el costo total de los pacientes tratados con plasmaféresis fue de 23.354 USD. El costo de atención en este último grupo de pacientes se ve afectado por el alto costo en cuanto a complicaciones, 33.049 USD de los pacientes con complicaciones *vs.* 16.429 USD de los pacientes sin complicaciones ( $p=0.001$ ). Teniendo en cuenta que no se presentaron complicaciones en el grupo de pacientes tratados con IGIV, y el alto costo de la atención de los pacientes con complicaciones, el análisis se continúa con los 12 pacientes que no presentaron complicaciones.

En los pacientes sin complicaciones, el tiempo de estancia fue mayor, pero no significativo en el grupo tratado con plasmaféresis *vs.* el grupo tratado con IGIV, 6.8 *vs.* 10.7 días. El costo de medicamentos e insumos de hospitalización y total es significativamente superior en el grupo tratado con plasmaféresis, no hay diferencias significativas en el costo de procedimiento (tabla 4).

**Tabla 1. Escala de discapacidad modificada de Hughes.**

Grado	Descripción clínica
1	Sano
2	Síntomas leves de neuropatía (debilidad, entumecimiento o dolor) pero el paciente es capaz de retomar a su trabajo y alcanzar el nivel de actividad anterior.
3	Capaz de caminar sin bastón u otro apoyo, pero no es capaz de regresar a su trabajo.
4	Necesita un bastón u otro apoyo para caminar.
5	Paciente en cama o silla de ruedas.

**Tabla 2. Información demográfica y clínica de los pacientes con SGB**

Variable	Tipo de tratamiento	
	Inmunoglobulina	Plasmaféresis
n	5	12
Hombres/Mujeres	2/3	4/8
Edad promedio $\pm$ desviación estándar	31.2 $\pm$ 8.2	49.6 $\pm$ 14.8
Condición al egreso	Vivo	5
	Muerto	0
Grado discapacidad	3	4
	4	1
	5	2
Estancia promedio $\pm$ desviación estándar	6.8 $\pm$ 3.7	23 $\pm$ 22.6
Complicaciones si/no	0/5	5/7

**Tabla 3. Costo total de la atención por paciente, tipo de tratamiento y presencia de complicaciones**

Complicaciones / variables	Tipo de tratamiento		
	Inmunoglobulina	Plasmaféresis	Total general
<b>No</b>			
n	5	7	12
Costo	9976	16429	13740
<b>Si</b>			
n	-	5	5
Costo	-	33049	33049
<b>Total</b>			
n	5	12	17
Costo	9976	23354	19419
<b>Costo en dólares (TRM 2000,33)</b>			

## DISCUSIÓN

Se ha demostrado que el tratamiento del SGB con plasmaféresis o IGIV es igual de eficaz, sin embargo, tanto las variables clínicas como económicas deberían ser tenidas en cuenta al elegir una opción terapéutica.

Nagpal *et al.* evidenció que la plasmaféresis cuesta en promedio 4.000 USD menos por paciente que la IGIV, aunque indican que el costo de la IGIV puede variar dependiendo del producto seleccionado. No obstante, los costos evidenciados por Nagpal *et al.* se refieren al costo de la administración de la terapia y no tienen en cuenta los costos de hospitalización y otros procedimientos consumidos durante la atención hospitalaria del paciente<sup>16</sup>.

Este estudio incluyó en el análisis de costo, tanto el valor de las terapias como de hospitalización y otros procedimientos requeridos durante la hospitalización. Se evidencia que el costo total de la atención de los pacientes tratados con plasmaféresis vs. IGIV tanto en el grupo total, como en el grupo de pacientes sin complicaciones es significativamente mayor cuando fueron tratados con plasmaféresis y está asociado a un mayor costo de la hospitalización y de los medicamentos e insumos. Esta información coincide con lo reportado por Tsai *et al.* quien analizó una serie de 24 pacientes encontrando un menor costo en los pacientes tratados con inmunoglobulina, probablemente asociado al menor tiempo de estancia y complicaciones<sup>17</sup>. Oczko-Walker *et al.* analizó una serie de 46 pacientes con SGB

**Tabla 4. Comparación de la estancia y costos por tipo de tratamiento en los pacientes sin complicaciones**

Variables	Tipo de tratamiento		p, Mann-Whitney test	
	Inmunoglobulina	Plasmaféresis	Total general	
N	5	7	12	
Edad	31.2	43.5	38.4	0.149
Estancia	6.8	10.7	9.0	0.149
Costo medicamentos e insumos	7811	11358	9880	0.030
Costo hospitalización	909	2676	1940	0.003
Costo procedimientos	731	1194	1001	0.106
Costo total	9976	16429	13740	0.018

Costo en dólares (TRM2000,33)

El mayor costo de medicamentos e insumos de los pacientes tratados con plasmaféresis está dado por la inclusión en este rubro de los insumos necesarios para la realización de este procedimiento.

tratados con plasmaféresis, inmunoglobulina y plasmaféresis + IGIV con resultados similares. Los pacientes tratados con plasmaféresis o en combinación con IGIV tuvieron una mayor estancia y un mayor costo que los pacientes tratados solo con inmunoglobulina<sup>18</sup>.

El mayor costo de la atención de los pacientes tratados con plasmaféresis está relacionado con la necesidad de internación en cuidado crítico para la realización del procedimiento, el mayor costo de los insumos requeridos para realizar el procedimiento y tiempo de estancia superiores en comparación con los pacientes tratados con IGIV.

De otro lado, el costo de la terapia con IGIV se ve favorecido por la regulación que realizó el estado al precio de este medicamento.

Se tiene claro que este estudio es una perspectiva institucional, adicionalmente el número de pacientes es muy reducido para cada uno de los dos grupos evaluados.

## CONCLUSIONES

El análisis de minimización de costos determinó que el tratamiento hospitalario con IGIV es significativamente menor que el costo de tratamiento con plasmaféresis en pacientes con SGB, debido a que los paciente tratados con IGIV requieren menor tiempo de estancia hospitalaria, pocos ingresos destinados al cuidado crítico y presentan menos complicaciones.

## Agradecimientos

Al departamento de cuentas médicas de la Fundación Cardioinfantil por permitirnos acceder a la información necesaria para realizar este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

## REFERENCIAS

1. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10(8):469–482.
2. Van Doorn PA.L & Jacobs, B.C. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain Barré syndrome. *Lancet neurol.* 2008; 7(10):939-950.
3. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11(7):6.
4. Winer JB. Guillain-Barre syndrome. *Mol Pathol.* 2001;54(6):381–385.
5. Mori M, Kuwabara S. Fisher Syndrome. *Curr. Treat Options Neurol.* 2011;13 (1):71-78.
6. Fokkin WJ, Selman MH, Dortland JR, Durmus B, Kuitwaard K, Huizinga R, et al. IgG fc N-glycosylation in Guillain Barré syndrome treated with immunoglobulins. *J. Proteome Res.* 2014;13(3):1722–1730.
7. No author listed. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in

- Guillain Barré syndrome. Plasma exchange Sandoglobulin Guillain Barre syndrome Trial Group. *Lancet*. 1997; 349 (9047):225–230.
8. Ansar V, Valadi N. Guillain Barré Syndrome. *Prim Care*. 2015;42(2):189-193.
  9. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12(12):1180-1188.
  10. Lin JH, Tu KH, Chang CH, Chen YC, TianYC, Yu CC, et al. Prognostic factors and complication rates for double-filtration plasmapheresis in patients with Guillain-Barré syndrome. *Transfus Apher Sci*. 2015; 52(1):78-83.
  11. Van der Meché FG, Schmitz PI. A Randomized Trial Comparing Intravenous Immune Globulin and Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Dutch Guillain Barré Study Group. *N Engl J Med*.1992;326(17):1123-1129.
  12. Winters JL, Brown D, Hazard E, Chainani A, Andrzejewski C Jr. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:101.
  13. Visser LH, Schmitz PI, Meulstee J, van Doorn PA, van der Meché FG. Prognostic factors of Guillain-Barré syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology*. 1999;53(3):598-604.
  14. Banrep.gov.co (Internet). Colombia: Banco Central de la República de Colombia; 2016. Disponible en: <http://www.banrep.gov.co/es/trm>
  15. Hughes RA, Newson-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*. 1978;2(8093):750-753.
  16. Nagpal S, Benstead T, Shumak K, Rock G, Brown M, Anderson DR. Treatment of Guillain-Barré syndrome: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Apher*. 1999;14 (3):107-13.
  17. Tsai C, Wang K, Liu C, Sheng W, Lee T. Pharmacoeconomics of therapy for Guillain-Barré syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin, *J Clin Neurosci*. 2007;14(7):625-629.
  18. Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, Malter JS, Waclawik AJ. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré Syndrome: Critical reassessment of effectiveness and costo-efficiency. *J clin neuromuscul dis*. 2010;12(2):55-61.