



Uso “off label” de inmunoglobulina G endovenosa en un hospital pediátrico de alta complejidad de Argentina. Estudio observacional prospectivo

Off-label use of intravenous immunoglobulin G in a highly complex pediatric hospital in Argentina. A prospective observational study

Uso off-label de inmunoglobulina G intravenosa em um hospital pediátrico de alta complexidade na Argentina. Um estudo observacional prospectivo



**Roxana Rivero¹, Ingrid Strusberg², Marcela Rousseau³,
Silvana Yori⁴, Carolina Barros Herrero⁵, Silvia Joekes⁶,
Daniela Fontana⁷.**

DATOS DE AUTORES

1. Universidad Nacional de Córdoba. Laboratorio de Hemoderivados. E-mail de contacto: roxana.rivero@unc.edu.ar. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6784-8748>.
2. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Semiología. UHMI N°2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-0560>.
3. Hospital de pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
4. Hospital de pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
5. Universidad Nacional de Córdoba. Laboratorio de Hemoderivados
6. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Económicas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6419-5092>
7. Universidad Nacional de Córdoba. Laboratorio de Hemoderivados. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2517-8766>.

Recibido: 2023-08-15 **Aceptado:** 2023-11-09

doi DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n2.42261>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba



Uso “off label” de inmunoglobulina G endovenosa en un hospital pediátrico de alta complejidad de Argentina. Estudio observacional prospectivo

CONCEPTOS CLAVE:

Qué se sabe sobre el tema.

El uso de medicamentos fuera de prospecto, o uso “off label” (término en inglés), puede contribuir al acceso a tratamientos en determinados grupos poblacionales. Sin embargo, sigue siendo un problema importante para niños y adolescentes porque el conocimiento sobre fármacos se extrapola de los datos provenientes de adultos y, la falta de evidencia científica sólida, es un importante factor de riesgo para desarrollar Reacciones Adversas a Medicamentos. Los estudios farmacoepidemiológicos aportan información valiosa a las guías de uso de medicamentos que orientan a profesionales sanitarios sobre cuándo y cómo prescribir en forma “off label”.

Qué aporta este trabajo.

Debido a la multiplicidad de indicaciones con escasa evidencia científica y al alto costo de Inmunoglobulina G endovenosa, el análisis de su uso, brinda información útil de utilización y seguridad en el contexto de indicaciones “off label” en pediatría.

Divulgación

El uso de medicamentos por fuera de las indicaciones o condiciones aprobadas por la Autoridad Sanitaria, también llamado uso “off label”, carece de evidencia científica, y podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas. En el presente estudio se describe el uso de Inmunoglobulina G endovenosa prescrita en forma “off label” en un hospital pediátrico de alta complejidad.



Uso “off label” de inmunoglobulina G endovenosa en un hospital pediátrico de alta complejidad de Argentina. Estudio observacional prospectivo

Resumen

Palabras clave:

inmunoglobulinas intravenosas; uso fuera de lo indicado; pediatría; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos

Introducción: La Organización Mundial de la Salud recomienda priorizar fármacos seguros y eficaces comprobados mediante estudios clínicos o epidemiológicos. Sin embargo, en grupos poblacionales con escasa investigación, un fármaco puede utilizarse para una indicación o, forma farmacéutica diferente a la aprobada por la agencia reguladora (“off label”), extrapolando datos provenientes de estudios en adultos y, exponiendo a los pacientes pediátricos a desarrollar una Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) por consideraciones de seguridad no estudiadas sistemáticamente. Inmunoglobulina G endovenosa (IgG EV), medicamento de alto costo, es utilizado con escasa evidencia en algunas patologías poco prevalentes. Este trabajo describe y analiza el uso “off label” de IgG EV en el Hospital de Pediatría J. P. Garrahan. **Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, prospectivo sobre indicaciones “off label” de IgG EV. La técnica de muestreo fue no probabilística y por conveniencia durante 7 meses. **Resultados:** Se estudiaron 305 infusiones de IgG EV que correspondieron a 111 pacientes. La clasificación de la indicación mostró que 22% (n=67) de las infusiones fueron “off label”. En neurología hubo mayor porcentaje de indicaciones “off label” (46%) y dentro de ellas el 45% correspondió al uso en desórdenes neurológicos. El 81% de dosis indicadas “off label” estuvieron en rango 0,8-1g/kg. Las infusiones indicadas “off label” presentaron el 61.5% (n=8) de las RAM. Las del servicio de Neurología, representaron el 87,5 %, siendo 75% del grupo “Desórdenes neurológicos”. **Conclusión:** En algunos casos IgG EV fue indicada en forma “off label”, encontrándose una relación estadísticamente significativa con la aparición de RAM. Este hallazgo motiva al planteo de nuevas hipótesis para realizar más estudios.



Off-label use of intravenous immunoglobulin G in a highly complex pediatric hospital in Argentina. A prospective observational study

Abstract

Keywords:

immunoglobulins, intravenous; off-label use; pediatrics; drug-related side effects and adverse reactions.

Introduction: The World Health Organization recommends prioritizing safe and effective drugs proven by clinical or epidemiological studies. However, in population groups with little research, a drug can be used for an indication or pharmaceutical form different from that approved by the regulatory agency (off-label), extrapolating data from studies in adults and exposing pediatric patients to develop an Adverse Drug Reaction (ADR) due to safety considerations that have not been systematically studied. Intravenous immunoglobulin (IVIg), a high-cost drug, is used with scant evidence in some low-prevalence pathologies. This paper describes and analyzes the off-label use of IVIg at the J. P. Garrahan Pediatric Hospital. **Methods:** Observational, descriptive, prospective study on off-label indications of IVIg. The sampling technique was non-probabilistic and for convenience during 7 months. **Results:** 305 IVIg infusions were studied, corresponding to 111 patients. The indication classification showed that 22% (n=67) of the infusions were off-label. In neurology there was a higher percentage of off-label indications (46%) and within them 45% corresponded to the use in neurological disorders. 81% of the doses indicated off-label were in the range 0.8-1g/kg. The off-label infusions presented 61.5% (n=8) of the ADRs. Those from the Neurology service represented 87.5%; 75% being from the "Neurological disorders" group. **Conclusion:** In some cases, IVIg was indicated in an off-label manner, finding a statistically significant relationship with the appearance of ADR. This finding motivates the proposition of new hypotheses to carry out more studies.



Uso off-label de inmunoglobulina G intravenosa em um hospital pediátrico de alta complexidade na Argentina. Um estudo observacional prospectivo

Resumo

Palavras-chave:

immunoglobulins, intravenous; off-label use; pediatrics; drug-related side effects and adverse reactions

Introdução: A Organização Mundial da Saúde recomenda priorizar medicamentos seguros e eficazes comprovados por estudos clínicos ou epidemiológicos. Porém, em grupos populacionais com pouca pesquisa, um medicamento pode ser utilizado para uma indicação ou forma farmacêutica diferente da aprovada pelo órgão regulador (“off label”), extrapolando dados de estudos em adultos e expondo pacientes pediátricos a desenvolver uma Reação Adversa a Medicamentos (RAM) devido a considerações de segurança que não foram sistematicamente estudadas. A imunoglobulina G endovenosa (IgG EV), uma droga de alto custo, é usada com escassa evidência em algumas patologias de baixa prevalência. Este artigo descreve e analisa o uso “off label” de IgG EV no Hospital Pediátrico J. P. Garrahan. **Métodos:** Estudo observacional, descritivo, prospectivo sobre indicações “off label” de IgG EV. A técnica de amostragem foi não probabilística e por conveniência durante 7 meses. **Resultados:** Foram estudadas 305 infusões de IgG EV correspondentes a 111 pacientes. A classificação da indicação mostrou que 22% (n=67) das infusões estavam “off label”. Em neurologia houve maior percentual de indicações “off label” (46%) e dentro delas 45% corresponderam ao uso em distúrbios neurológicos. 81% das doses “off label” estavam na faixa de 0,8-1g/kg. As infusões indicadas como “off label” apresentaram 61,5% (n=8) das RAMs. Os do serviço de Neurologia representaram 87,5%, sendo 75% do grupo “Distúrbios Neurológicos”. **Conclusão:** Em alguns casos a IgG EV foi indicada de forma “off label”, encontrando relação estatisticamente significativa com o aparecimento de RAM. Esse achado motiva a proposição de novas hipóteses para estudos posteriores.



Introducción

El uso “off label” o “fuera de etiqueta” es la utilización de medicamentos con alguna indicación, grupo etario, dosis o vía de administración para lo cual no fue aprobado por la autoridad sanitaria, como por ejemplo la Food and Drug Administration (FDA), entidad regulatoria del medicamento de EEUU, la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina, u otras⁽¹⁾.

En la mayoría de los países el uso “off label” no está regulado, aunque se considera legal⁽²⁾. Aun así, la utilización de medicamentos “off label” se sabe que es un importante factor de riesgo para desarrollar una reacción adversa medicamentosa (RAM) tanto en poblaciones pediátricas⁽³⁾ como adultas⁽⁴⁾.

El uso de medicamentos “off label” puede estar justificado cuando se requieren alternativas terapéuticas para grupos poblacionales a los cuales se dirige escasamente la investigación⁽⁵⁾, contribuyendo al acceso a tratamientos novedosos o conocidos que, por vacíos legales, no son contemplados para una determinada patología⁽¹⁾. En este contexto, la práctica médica debe contar con el adecuado conocimiento y juicio, que implica la utilización de información basada en evidencia científica y manejo de clínica racional y, además, conlleva la necesidad de mantener registros del uso y efectos del producto⁽⁶⁾. La ausencia de información de dosis apropiada, la falta de alternativas terapéuticas para algunos pacientes con patologías poco frecuentes o, el fracaso de tratamientos convencionales, tanto como la escasez de documentación de eficacia y seguridad, predisponen a cometer errores de medicación, siendo tres veces más comunes en los pacientes pediátricos que en

adultos⁽⁷⁾ y, se acentúa en neonatos prematuros, de término completo, bebés, niños menores de 2 años y con enfermedades crónicas y / o raras⁽⁸⁾.

Desde 1994 la FDA, más tarde la European Medicines Agency (EMA) y algunas otras agencias reguladoras del medicamento, han incorporado diversas normativas para mejorar el registro y etiquetado de medicamentos para uso pediátrico, ofreciendo beneficios para investigación a Laboratorios Farmacéuticos⁽⁹⁾. Esto ha permitido aumentar el número de cambios en el etiquetado con consideraciones pediátricas con tratamientos referido a datos de ensayos clínicos en EEUU para marzo de 2023⁽¹⁰⁾, no obstante, aún hay muchos fármacos sin estudiar en esta población.

Los preparados de inmunoglobulinas endovenosas (IgG EV) son concentrados de inmunoglobulinas, principalmente inmunoglobulina G, polivalente y policlonal o anticuerpos normales de la población. El efecto beneficioso del tratamiento con IgG EV se observa en diversas enfermedades, mediante distintos mecanismos de acción con múltiples indicaciones: terapia sustitutiva en inmunodeficiencias primarias o errores innatos de la inmunidad (EII), inmunodeficiencias secundarias, inmunomodulación en enfermedades hematológicas e inflamatorias, desórdenes neuromusculares, enfermedades autoinmunes y en ciertas infecciones⁽¹¹⁾.

En el Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan”, institución pública de referencia en alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, es frecuente la utilización de terapéuticas con escasa evidencia científica dada la baja prevalencia de algunas patologías con limitada



farmacoterapia disponible o ante el fracaso de los tratamientos convencionales.

Entre los medicamentos de mayor impacto en el presupuesto del hospital se hallan varios de origen biológico, que constituyen el 25 % del gasto total en medicamentos, donde la IgG EV, desde hace más de 10 años, se ubica como el primer medicamento en gasto, representando el 16% del total de esta categoría. A su vez, el aumento del uso de IgG EV, además del impacto presupuestario elevado, conlleva riesgo de escasez, debido a la falta de recursos para producir dicho medicamento, que depende de donaciones voluntarias de sangre y/o plasma.

La IgG EV se utiliza para un variado número de indicaciones “off label” en ese hospital por lo que el

conocimiento sobre patrones de uso es de gran utilidad para generar hipótesis, tanto de efectividad como de seguridad, que sustenten futuras investigaciones en este grupo de pacientes pediátricos.

Se han publicado varios estudios sobre el uso de IgG EV en una amplia gama de entornos, tanto en adultos como en niños⁽¹²⁻¹⁵⁾. Sin embargo, hasta la fecha, no se han informado estudios de utilización “off label” de IgG EV en pediatría en nuestro país.

El objetivo del presente trabajo es describir y analizar el perfil de indicación de IgG EV en lo relacionado a: naturaleza de la indicación “off label”, “on label”, pauta de administración (dosis, velocidad) y seguridad (aparición de RAM).

Materiales y Métodos

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo en pacientes que recibieron IgG EV en el Hospital de Pediatría “J. P. Garrahan” durante 7 meses, desde agosto de 2018 a febrero de 2019. La técnica de muestreo fue no probabilística y por conveniencia.

El protocolo fue aprobado por la Dirección de Docencia e Investigación y Comité Revisor de Ética e Investigación del Hospital de Pediatría J.P. Garrahan. Se incluyeron pacientes de 0 a 19 años de edad, que recibieron IgG EV en sectores hospitalarios con mayor frecuencia de infusión de IgG EV: hospital de día polivalente, hospital de día oncológico, servicio de trasplante de médula ósea y tres salas de internación de cuidados intermedios y moderados donde pueden internarse pacientes con necesidades terapéuticas heterogéneas de IgG EV.

Se diseñó una ficha para la recolección de datos que debía ser completada por los médicos y/o

enfermeros de cada sector, para lo cual se realizaron reuniones presenciales explicando el procedimiento.

Para cada infusión, se registraron la indicación terapéutica de IgG EV, la dosis de IgG EV expresada en gramos (g) por kilogramo (kg) de peso corporal, pre-medicación utilizada y el modo de indicación de administración (cantidad de infusiones y velocidad de infusión). Se registraron las variables demográficas, el servicio médico solicitante, y la información sobre posibles RAM.

Para clasificar los diagnósticos clínicos para el uso de IgG EV pertenecientes al grupo terapéutico EII, se utilizó la clasificación detallada en *The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies*⁽¹⁶⁾ y para el resto de diagnósticos clínicos pertenecientes a los grupos terapéuticos “Desórdenes neurológicos” e “Inmunodeficiencia secundaria”, se utilizó el



Reporte del *Work Group of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*⁽¹⁷⁾.

Se clasificó el tipo de indicación de IgG EV según sea utilizada como terapia de sustitución o como inmunomodulador, en “Supletoria” y “Terapéutica” respectivamente.

Para clasificar las infusiones indicadas “on label” u “off label” se realizó una revisión de los prospectos de marcas comerciales de IgG EV publicados en el Vademécum Nacional de Medicamentos de la ANMAT⁽¹⁸⁾, siendo consideradas “off label” aquellas no descritas en los mismos.

Las sospechas de RAM se analizaron por el equipo de farmacovigilancia del hospital, fueron cargadas en su base de datos mediante un formulario electrónico, luego se validaron y se notificaron a la ANMAT. Se estableció la severidad de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud: leve, moderada, grave o letal⁽¹⁹⁾.

Los datos se registraron en la base de datos REDCap del hospital y luego fueron volcados en

hoja de cálculo Microsoft Excel para su procesamiento.

Se emplearon procedimientos de estadística descriptiva e inferencial. El análisis descriptivo se realizó mediante tablas de frecuencia que mostraron cantidad de casos y porcentaje de cada categoría de variables consideradas. Para el análisis inferencial se trabajó en construcción de tablas de contingencia para las variables dicotómicas, presentando datos categorizados que permitieron analizar simultáneamente dos o más variables. Para el análisis de significación estadística, se empleó el test Chi-cuadrado. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. En aquellas tablas en las que la cantidad de casos, en al menos una celda fue inferior a 5, se informó solamente frecuencia y porcentaje destacando los resultados relevantes. La edad de los pacientes se analizó como variable cualitativa, agrupándola en rangos. Las dosis se analizaron como variable cualitativa, agrupándolas en rangos.

Resultados

Durante el período estudiado se incluyeron 1090 infusiones de IgG EV de las que 305, que correspondieron a 111 pacientes, contaron con los registros completos. La mediana de edad de los pacientes fue 8 años (mínimo 3 meses; máximo 19 años).

La clasificación de las infusiones de IgG EV según tipo de indicación, mostró que el 22% ($n=67$) de las mismas, fue “off label”; de las que, el 63% ($n=42$) se indicaron entre los 0 y 9 años (tabla 1).



Tabla N° 1: Frecuencia de infusiones de IgG EV indicadas “off label” por grupo etario (n = 305).

Grupo etario	Off label n(%)	On label n(%)
0 - 4 años	20 (29,85)	68 (28,57)
5 - 9 años	22 (32,84)	72 (30,25)
10 - 14 años	14 (20,90)	44 (18,49)
15 - 19 años	11 (16,42)	54 (22,69)
Total	67 (100)	238 (100)

La tabla 2 muestra la distribución por sexo y tipo de indicación de los pacientes con infusiones “off label”.

Tabla N° 2: Frecuencia de infusiones de IgG EV indicadas “off label” según sexo y tipo de indicación (n = 67).

Variable	Categoría	Off label n(%)
Sexo	Masculino	37 (55,22)
	Femenino	30 (44,78)
Tipo de Indicación	Supletoria	33 (49,25)
	Terapéutica	34 (50,75)

En el gráfico 1 se muestra la frecuencia de las infusiones indicadas “off label” y “on label” que realizaron los diferentes servicios médicos durante el período estudiado.

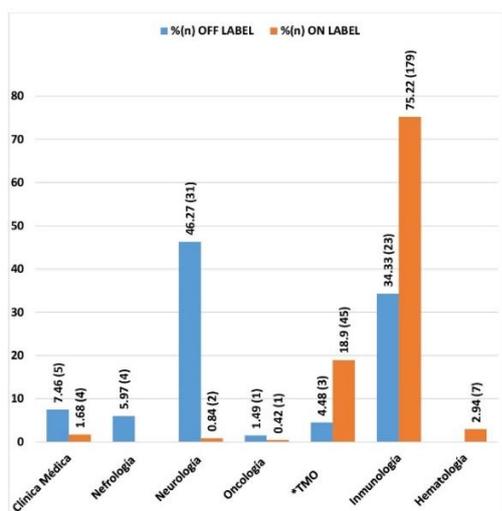


Gráfico N° 1. Frecuencia de infusiones indicadas “off label” y “on label” según servicio médico (infusiones “on label” n=238; infusiones “off label” n=67)

La frecuencia de infusiones de IgG EV indicadas “off label” por grupo terapéutico, se muestra en el gráfico 2.

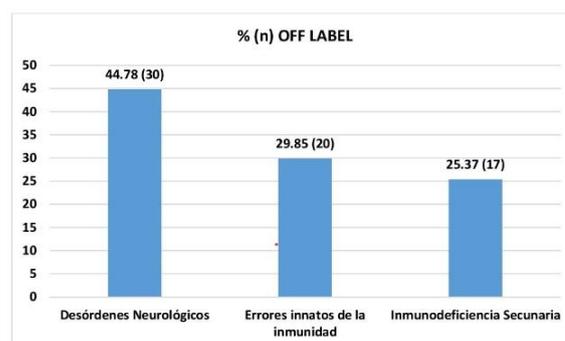


Gráfico N° 2. Frecuencia de infusiones “off label” de IgG EV por grupo terapéutico (n=67).

En cuanto a la dosis de las infusiones de IgG EV indicadas “off label”, el 81% (n=54) se presentó en el grupo de 0,8-1g/kg, el 12% (n=8) en el grupo de 0,4-0,6g/kg y el 7% (n=5) en el grupo de 0,6-0,8g/kg.



La tabla 3 muestra la distribución de RAM en las indicaciones “off label” y “on label” de IgG EV.

Tabla N° 3: Distribución de *Reacción adversa medicamentosa según indicación “off label” y “on label”. **Test Chi-cuadrado, p-valor<0,05

Prescripción	*RAM		Total	**p-valor
	Sin RAM n(%)	Con RAM n(%)		
Off label				0,0004
ON LABEL	233 (79,79)	5 (38,46)	238 (78,03)	
OFF LABEL	59 (20,21)	8 (61,54)	67 (21,97)	
Total	292 (100)	13 (100)	305 (100)	

Se pudo establecer una fuerte asociación estadística ($p < 0,0004$) entre las infusiones prescritas “off label” y la aparición de RAM. Se identificaron 4 RAM por indicación de uso “off label” y 4 RAM por indicación de dosis “off label”.

Las infusiones de IgG EV fueron indicadas con velocidad de goteo inicial de 0.01-0.02 ml/kg/min y aumento progresivo, sin superar 0.06 ml/kg/min. De las RAM identificadas como uso “off label”, 1 inició el goteo a 0.05 ml/kg/min y 1 finalizó el goteo a 0.08 ml/kg/min, mientras que las RAM identificadas como dosis “off label”, 1 finalizó el goteo a 0.08 ml/kg/min.

El servicio de neurología, fue el servicio con mayor frecuencia de RAM en las infusiones prescritas “off label”. Las RAM de las infusiones indicadas “off label” por servicio, se detallan en el gráfico 3.

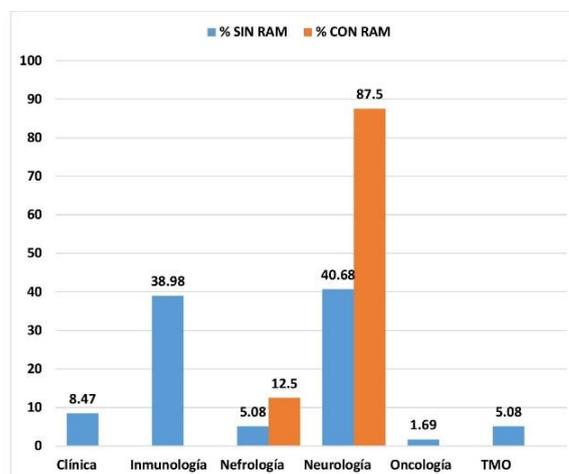


Gráfico N° 3. Distribución de RAM** en infusiones indicadas “off label” según servicio médico (n=67).

*Trasplante de médula ósea

**Reacción Adversa Medicamentosa.



De las 7 infusiones indicadas “off label” por el Servicio de neurología que presentaron RAM, el grupo terapéutico “Desórdenes neurológicos”, presentó 75% (n=6) de las mismas, y el grupo “Inmunodeficiencias secundarias” el 25% (n=2).

El 50% (n=4) de las RAM por uso “off label” de IgG EV, fue clasificada como de intensidad leve (rash, fiebre y escalofríos, hipertensión arterial); el 12% (n=1) fue de intensidad moderada (rash) y el 38% (n=3) grave (meningitis aséptica).

Dos pacientes desarrollaron meningitis aséptica, lo que representa el 1,8% de los pacientes. Uno presentó esta RAM en dos infusiones indicadas para tratar el Síndrome de Miller Fisher, tuvo tres factores de riesgo: sexo femenino, antecedentes de esta RAM y dosis alta de IgG EV. Otra paciente, presentó la RAM en la primera infusión de IgG EV indicada para Síndrome de Guillain Barré. En ambos, se administró IgG EV en dos días consecutivos.

Con respecto a la frecuencia de aparición de las RAM según la cantidad de infusiones “off label” de

IgG EV que recibieron los pacientes, se presentaron el 25% (n=2) de RAM en “1 infusión”, el 12,5% (n=1) en “2 infusiones” y el 62,5% (n=5) de RAM en “3 o más infusiones”. En el caso de las RAM de infusiones prescritas “on label”, el 100% (n=5) se presentaron en los que recibieron “3 o más infusiones” de IgG EV.

Se administraron otras intervenciones terapéuticas como profilaxis para el desarrollo de RAM antes de la infusión “off label” de IgG EV. El 60% (n=40) fueron con difenhidramina por vía oral o endovenosa, 24% (n=16) fue con una combinación de difenhidramina e hidrocortisona, y 12% (n=8) con una combinación de difenhidramina, hidrocortisona y paracetamol. En dos infusiones se utilizó paracetamol o dipirona antes de la infusión y sólo en una infusión no se realizó pre-medicación.

Discusión y/o Conclusión

La utilización de IgG EV “off label”, es controvertida debido al cuestionable beneficio obtenido y a su elevado costo; siendo una situación que se presenta frecuentemente en pediatría, porque hay un menor número de estudios clínicos realizados y la escasez de datos publicados⁽¹²⁾.

En este trabajo, se analizaron dos aspectos del uso “off label” de medicamentos: el uso en una indicación diferente a la aprobada por la Autoridad Sanitaria y las dosis autorizadas según los prospectos de las marcas comerciales de IgG EV publicados en el Vademécum Nacional de

Medicamentos de la ANMAT. El porcentaje de IgG EV indicada en forma “off label” hallado en el hospital JP Garrahan fue del 22% y resultó coincidente con estudios sobre utilización de IgG EV en pediatría realizados en instituciones hospitalarias de diferentes partes del mundo, los cuales acuerdan en que el 20% y 60% de las infusiones son “off label”^(13,14,20).

La frecuencia de utilización de IgG EV “off label” fue más alta, tanto en indicación como en dosis, en los pacientes más jóvenes, rango de 0 a 9 años. Tal como describe Florence Moulis⁽²¹⁾, se



dificulta comparar este resultado con otros estudios publicados, por la manera de categorizar las edades, sin embargo, concordantemente con los resultados encontrados en este estudio, describen que los niños más pequeños fueron el grupo mayormente expuesto al uso “off label” de medicamentos, mientras que, en el grupo de adolescentes, es menos frecuente^(7,21). Por lo tanto, en este estudio, en pacientes de mayor edad las indicaciones son mayoritariamente “on label”.

El servicio de neurología presentó el 46% (n=67) de las indicaciones de IgG EV “off label” siendo más frecuente en el Grupo “Desórdenes neurológicos”, con 45% del total de las mismas (Síndrome de Rasmussen, Encefalitis autoinmune, Síndrome de opsoclonio-mioclonos, entre otras). Según la guía para la utilización de IgG EV en enfermedades neuromusculares, este hallazgo se le puede atribuir a el uso empírico en un gran número de síndromes y enfermedades y que en pocas patologías se encuentra aprobado⁽²²⁾. Afirma que gran parte de la información que los neurólogos toman como cierta se basa en experiencias realizadas con pacientes que sufren enfermedades hematológicas⁽²²⁾.

El 81% de las indicaciones en las que la dosis utilizada fue “off label”, se presentó con mayor frecuencia en el grupo de 0,8-1g/kg. En el caso del grupo EII, esta situación puede deberse al ajuste de dosificación para alcanzar el resultado terapéutico óptimo y en el caso de enfermedades del grupo “Desórdenes neurológicos”, las dosis recomendadas por guías de uso de IgG EV no coinciden con lo descrito en el prospecto; lo mismo ocurre en el caso de hipogammaglobulinemia secundaria al uso de rituximab y utilización de IgG EV para enfermedades hematológicas malignas⁽²³⁾.

En general, la velocidad de las infusiones fue indicada tal lo descrito en el prospecto y las guías

de utilización de IgG EV^(17,18). Sin embargo, en 2 RAM de infusiones prescritas en forma “off label”, se comenzó a la velocidad recomendada, pero se finalizó la infusión a una velocidad mayor. En 1 RAM la velocidad de infusión comenzó más elevada según lo recomendado, lo que provocó que debiera suspenderse. Esta variable es de importancia, porque la mayoría de las RAM en el uso de IgG EV, están relacionadas a la alta velocidad de infusión. Aun así, algunas RAM raras, son graves⁽²³⁾.

Se encontró una asociación significativa entre las indicaciones de IgG EV “off label” y la presentación de RAM. El 61,5% de infusiones “off label” presentaron RAM, resultado que coincide con lo publicado por Ching Chiang Toh⁽¹³⁾.

Las indicaciones de IgG EV “off label” del servicio de Neurología presentaron mayor ocurrencia de RAM en la infusión, representando el 87,5% (n=8). Debido a la baja frecuencia de las mismas no se pudo determinar la significancia estadística. Lo mismo ocurrió con las indicaciones clínicas según grupo terapéutico, en las que el grupo “Desórdenes neurológicos” presentó el 75% de las RAM.

La meningitis aséptica es un efecto adverso de la IgG EV que afecta al 0,6-1% de los pacientes⁽²⁴⁾, aunque esta tasa puede ser mayor debido al subregistro de eventos adversos⁽²⁵⁾ y, cuyos factores de riesgo son: dosis altas de IgG EV (1-2 g/kg), sexo femenino, deshidratación, primer ciclo de IgG EV, antecedentes de migraña o meningitis aséptica inducida por IgG EV y enfermedad de tejidos conjuntivos subyacentes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico)⁽²⁵⁾.

Las 3 RAM graves fueron evaluadas y tratadas según los protocolos de meningitis⁽²⁶⁾. Fueron clasificadas como tardías, porque ocurrieron una semana post administración de IgG EV⁽²²⁾.



En cuanto al número de infusiones, en los pacientes que reciben IgG EV por largos períodos de tiempo, la incidencia de RAM varía ampliamente. Existen más estudios centrados en tasas de RAM en pacientes que reciben múltiples infusiones por largo tiempo, mientras que la información sobre una sola infusión es escasa⁽²²⁾. En este estudio la variable “3 o más infusiones” presentó el 62% de RAM.

Si bien se utilizaron varios medicamentos como estrategia terapéutica para prevenir y manejar los eventos adversos de IgG EV, la difenhidramina endovenosa se utilizó mayormente como premedicación de las infusiones. Actualmente no hay evidencia de ensayos clínicos aleatorizados para apoyar algún tratamiento y prevenir RAM causadas por el uso de IgG EV, por lo tanto, muchas recomendaciones se basan en series de casos o informes, u opinión de expertos⁽²⁶⁾.

Como limitaciones del presente estudio se mencionan: la naturaleza voluntaria del registro de datos para la investigación por el profesional que infundió la IgG EV, la alta demanda hospitalaria, que en muchas ocasiones hace que los actores estén imposibilitados para cumplir con actividades no

asistenciales de forma adecuada y el amplio horario de infusiones. Por lo antes descripto, es que sólo el 28% de las infusiones realizadas por los diferentes servicios involucrados, cumplía con los criterios de inclusión para ser incorporadas a este estudio dado que no estaban correctamente documentadas en el registro de datos.

La IgG EV se utilizó mayormente para el tratamiento de enfermedades descriptas en la literatura, y los prospectos de los productos comercializados. Sin embargo, hubo un 22% de indicaciones “off label”. Interesantemente se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de RAM y el tipo de indicación, siendo mayor la incidencia de RAM en las “off label”. El diseño descriptivo utilizado, no buscó una relación causal entre las variables, por lo que este resultado es sólo un acercamiento a buscar relación entre las mismas. Sin embargo, no deja de ser una motivación para plantear hipótesis que permitan la realización de un nuevo estudio para contrastarlas.

Bibliografía

1. Stafford RS. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1427-9. doi: 10.1056/NEJMp0802107.
2. Real JP, Palchik V, Salamano M, Traverso ML, Palma SD. Off-label use of medicines in Argentina. Who wins and who loses? *Pharmaceut Policy Law*. 2012 Jan 1; 14(2-4): 209–222. doi: 10.3233/PPL-120355.
3. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Dec;54(6):665-70. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.t01-3-01689.x.
4. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med*. 2016 Jan;176(1):55-63. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.6058.
5. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians.



- Arch Intern Med. 2006 May 8;166(9):1021-6. doi: 10.1001/archinte.166.9.1021
6. Food and Drug Administration (US). "Off-Label" and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics, and Medical Devices: Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators. USA; 1998 Jan. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/label-and-investigational-use-marketed-drugs-biologics-and-medical-devices>
 7. Tefera YG, Gebresillassie BM, Mekuria AB, Abebe TB, Erku DA, Seid N, Beshir HB. Off-label drug use in hospitalized children: a prospective observational study at Gondar University Referral Hospital, Northwestern Ethiopia. *Pharmacol Res Perspect*. 2017 Mar 17;5(2):e00304. doi: 10.1002/prp2.304.
 8. Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, Van Den Anker JN; American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):563-7. doi: 10.1542/peds.2013-4060.
 9. Bucci-Rechtweg C. Enhancing the Pediatric Drug Development Framework to Deliver Better Pediatric Therapies Tomorrow. *Clin Ther*. 2017 Oct;39(10):1920-1932. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.07.043.
 10. Food and Drug Administration (US). Pediatric Labeling Changes. *Pediatric*. 2024 Mar. Disponible en: <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/pediatric-labeling-changes>.
 11. Katz J, Parikh K. Intravenous Immunoglobulin. *Medscape*. 2023 Apr. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/210367-overview#a2>
 12. Panadero EJ, Carcelén AJ, Urbieta Sanz E, Viñuales Armengol M^oC, Idoipe TA. Inmunoglobulinas intravenosas en pediatría. *Farm Hosp*. 2003; 27 (3): 179-187. Disponible en: <https://www.sefh.es/fh/2003/n3/7.pdf>
 13. Toh CC, Islahudin F, Ali A, Shah NM. Intravenous immunoglobulin therapy among pediatric patients: labeled and off-labeled indications. *Braz J Pharm Sci*. 2018;54(1):e00008. doi: 10.1590/s2175-97902018000100008.
 14. Shemer A, Kivity S, Shoenfeld Y. Clinical indications for intravenous immunoglobulin utilization in a tertiary medical center: a 9-year retrospective study. *Transfusion*. 2018 Feb;58(2):430-438. doi: 10.1111/trf.14427.
 15. Galal NM. Pattern of intravenous immunoglobulins (IVIG) use in a pediatric intensive care facility in a resource limited setting. *Afr Health Sci*. 2013 Jun;13(2):261-5. doi: 10.4314/ahs.v13i2.9.
 16. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8.
 17. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballow M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3S):S1-S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
 18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (AR). VNM



- Vademécum Nacional de Medicamentos. Disponible en: <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/>
19. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital, report of a WHO meeting. [Held in Geneva from 18 to 23 November 1968]. World Health Organization technical report series; no. 425. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40747>
 20. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;77(3):545-53. doi: 10.1111/bcp.12222.
 21. Moulis F, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M. Off-label and unlicensed drug use in children population. *Therapie*. 2018 Apr;73(2):135-149. doi: 10.1016/j.therap.2018.02.002.
 22. Sociedad Neurológica Argentina. Grupo de Trabajo de Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico. Inmunoglobulina endovenosa en enfermedades neuromusculares. Actualización de la guía para su utilización. *Neurol Arg*. 2017;9(3):140-155. doi: 10.1016/j.neuarg.2017.05.003.
 23. Espinosa Rosales F, Bergés García A, Coronado Zarco I, Dávila Gutiérrez G, Faugier Fuentes E, García Campos J, Lugo Reyes S, Martínez Murillo C, Mogica Martínez M, Segura Méndez N, Salmerón Mercado M, Staines Boone A, Vargas Cañas E, Yamazaki Nakashimada M. Consenso Mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación. *Acta Pediatr Mex*. 2018 mar;39(2):134-171. doi: 10.18233/APM39No2pp134-1711574.
 24. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol*. 2018 Jun 8;9:1299. doi: 10.3389/fimmu.2018.01299.
 25. Maldonado Sloopjes S, Guilmoit A, Dubuisson N, van Pesch V, Elsankari S. Intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis in a patient with Miller Fisher syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2020 Aug;120(4):1015-1016. doi: 10.1007/s13760-020-01389-0.
 26. Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, Delain JC, Viallard JF. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev*. 2016 Jan;15(1):71-81. doi: 10.1016/j.autrev.2015.09.002.

Limitaciones de responsabilidad:

La siguiente publicación es responsabilidad de los autores y del Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba.

Conflicto de interés:

Silvana Yori fue becada por el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba para esta investigación.

Fuentes de apoyo:



Los datos para la realización de este trabajo se obtuvieron a través de una beca subvencionada por el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.