

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA



Trabajo Final

**Estudio de utilización de Inmunoglobulina G Endovenosa
en el Hospital de Pediatría SAMIC “Prof. Dr. Juan Pedro
Garrahan”: indicaciones autorizadas y uso off label**

Tutor: Prof. Dra. Ingrid Strusberg

Alumno: Farmacéutica Esp. Roxana Rivero

Legajo B00012965

Magister en Investigación Clínica Farmacológica

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Fecha: (marzo 2022)

AGRADECIMIENTOS

Agradezco especialmente a la Prof. Dra. Ingrid Strusberg, Tutora de mi Trabajo Final Integrador, por no dejarme bajar los brazos y por su apoyo incondicional en todo momento, siempre con la mejor predisposición.

Agradezco a mis hijos, Valentina, Martina y Ciro. Son el motor que me impulsa a seguir adelante. Le digo muchas gracias a Marcos, por estar siempre a mi lado, alentarme a seguir adelante, y darme seguridad en cada uno de mis proyectos, aunque ello implique dedicar más horas al estudio e investigación, a fin de lograr los objetivos.

A mis padres, que me guían desde su estrellita y que son el ejemplo a seguir cada día.

Gracias Dra. Daniela Fontana y Carolina Barros por sus aportes, su amistad y el apoyo para el logro de este proyecto.

A la Mgter. Marcela Rousseau y su equipo de trabajo, por la seriedad y el compromiso con esta profesión que tanto apasiona.

Por último, quiero agradecer a mi Virgencita compañera y protectora. ¡Gracias por darme la fortaleza!

ROXANA

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud recomienda priorizar fármacos cuya seguridad y eficacia sean comprobados mediante ensayos clínicos o estudios epidemiológicos. Sin embargo, en determinadas situaciones clínicas de grupos poblacionales a los que se dirige escasa investigación, como es el caso de la pediatría, puede que un fármaco se utilice para una indicación o una forma diferente a la aprobada por la agencia reguladora (“off label”), extrapolando los datos provenientes de estudios en adultos y, exponiéndolos al desarrollo de una reacción adversa medicamentosa (RAM) debido a consideraciones de seguridad que no fueron estudiados sistemáticamente. El farmacéutico tiene una responsabilidad significativa para asegurar resultados óptimos en la farmacoterapia dado que no existe una posición clara por parte de las agencias regulatorias y la industria farmacéutica.

Se realizó una investigación sobre el uso de Inmunoglobulina G endovenosa (IgG EV), preparado terapéutico utilizado para terapia de sustitución o inmunomodulación, enfocado a indicaciones no aprobadas por ANMAT y su relación con las RAM, durante 7 meses en el Hospital de Pediatría J. P. Garrahan.

El análisis de la información recolectada permitió detectar que el uso de IgG EV se ha expandido para incluir otras enfermedades que no se encuentran descritas en los prospectos de los productos comercializados, principalmente aquellas de naturaleza neurológica. Existió una relación estadísticamente significativa en las

prescripciones “off label” y la aparición de RAM, siendo las más graves las de dosis más altas.

Por lo tanto, se requiere disponer de un protocolo unificado de indicación, posología y administración de IgG EV, para todas las áreas del hospital, avalado por la Comisión Farmacoterapéutica institucional para su utilización y que, con el sustento científico adecuado, permita el uso racional y el acceso a pacientes cuya indicación de uso es la primera opción de tratamiento.

Palabras claves: Inmunoglobulina G EV, uso off label de medicamentos, pediatría, efectos adversos

ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

ARN: Agencia Reguladora Nacional

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

EUM: Estudios de Utilización de Medicamentos

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos

IDP: Inmunodeficiencias Primarias

IgA: Inmunoglobulina A

IgG: Inmunoglobulina G

IgG EV: Inmunoglobulina G Endovenosa

NMM: Neuropatía Motora multifocal

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OTC: medicamentos de venta libre

PTI: Púrpura Trombocitopénica Inmune

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa

TARC: Titular de Autorización de Registro y Comercialización

TMO: Trasplante de Médula ósea

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	iii
ABREVIATURAS	v
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	1
1.1.- Uso de medicamentos fuera de indicación o uso “off label”	1
1.1.1- Definición	1
1.1.2- Alcances y limitaciones	2
1.1.3.- Marco regulatorio del uso “off label” de medicamentos	3
1.1.3.1.- Posición de algunas agencias reguladoras de medicamentos	4
1.1.3.2.- La situación en Argentina	5
1.1.3.3.- Situación actual de pandemia por virus SARS.CoV-2	7
1.1.4.- Uso de medicamentos “off label” en pediatría y Farmacovigilancia.....	9
1.1.5.- Rol de los Profesionales de la salud en el uso “off label” de los medicamentos.....	12
1.1.5.1.- Rol del Farmacéutico en el uso “off label” de los medicamentos	13
1.2.- Inmunoglobulina G	14
1.2.1.- Uso “off label” de Inmunoglobulina G Endovenosa (IgG EV)	16
1.2.2.- Farmacovigilancia de IgG EV	17
1.3.- Estudios de utilización de medicamentos (EUM): Prescripción - Indicación	19
1.3.1.- Tipos de EUM.....	20
1.4.- Justificación y planteamiento del problema.....	21
1.5.- Objetivos de la investigación.....	23
1.5.1.- Objetivo principal:	23
1.5.2.- Objetivos secundarios:.....	23
CAPÍTULO 2: METODOLOGIA	23
2.1.- Tipo de estudio.....	23
2.2.- Descripción del ámbito de estudio.....	23
2.3.- Período de estudio.....	24
2.4.- Unidad de análisis según objetivo	24
2.5.- Criterios de inclusión y exclusión.....	25
2.6.- Cálculo del tamaño de muestra.....	25
2.7.- Variables del estudio.....	26
2.7.1.- Variables sociodemográficas	26
2.7.2.- Variables Fármaco - terapéuticas.....	26
2.7.3.- Variables de IgG EV.....	26
2.7.4.- Variables relacionadas a seguridad.....	27
2.8.- Recogida de datos.	27
2.9.- Análisis estadístico.	27

2.10.- Aspectos éticos.	28
CAPÍTULO 3: RESULTADOS	29
3.1.-Datos demográficos	29
3.2.-Perfil de uso de IgG EV	30
3.3.-Prescripciones de IgG EV con indicaciones “off label”	34
3.4.-Prescripción “off label” de IgG EV y RAM	36
CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN	38
CAPÍTULO 5: OBSERVACIONES FINALES	49
CAPÍTULO 6: BIBLIOGRAFÍA	52
ANEXOS	62
ANEXO I	62
ANEXO II	65
ANEXO III.....	66

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

La prescripción de medicamentos debe realizarse a partir de conocimientos adecuados sobre el perfil farmacológico, la seguridad, eficacia, calidad, conveniencia y costos de las distintas alternativas aprobadas por las autoridades regulatorias. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda priorizar los fármacos cuya seguridad y eficacia se hayan comprobado, seleccionar aquellos con criterios suficientes de calidad y sobre los que la información científica disponible mediante ensayos clínicos o estudios epidemiológicos es suficiente. ^(1,2)

El documento oficial de información de un medicamento es su ficha técnica o prospecto interior del envase cuyo término análogo en inglés es “labeling” o “Summary of Product Characteristics” (SmPC), elaborado por el Titular de Autorización de Registro y Comercialización (TARC) que ha decidido comercializar un medicamento en un país determinado y que ha de ser evaluado y aprobado por las Autoridades Sanitarias competentes para obtener el registro con la correspondiente autorización de comercialización. La información que contiene este documento oficial debe ser congruente con los resultados de los estudios preclínicos y clínicos (forma de dosificación, estabilidad, excipientes, etc.) presentados durante la etapa de registro. ^(2,3)

1.1.- Uso de medicamentos fuera de indicación o uso “off label”

1.1.1- Definición

El uso de medicamentos por fuera de las indicaciones aprobadas se podría definir como “la prescripción de un fármaco para una indicación o una forma diferente a la aprobada por la agencia reguladora”. ⁽⁴⁾ Pueden considerarse sinónimos, uso “off

label” (en la terminología inglesa) o “uso por fuera del prospecto” o “uso por fuera de la ficha técnica”.^(4,5) Es importante notar que el término "off label" no implica un uso inapropiado, ilegal, contraindicado, o uso de investigación.⁽⁶⁾

De esta definición se desprende que dicho uso contempla al menos tres circunstancias diferentes:

a) El uso del medicamento en una indicación diferente a la aprobada por la Autoridad Sanitaria.

b) El uso del medicamento en la misma indicación aprobada, pero en diferentes subgrupos de pacientes (pediátricos o mujeres embarazadas, por ejemplo).

c) El uso del producto en condiciones diferentes a las aprobadas. Por ejemplo: en dosis mayores o menores, diferente duración del tratamiento o diferentes vías de administración que las autorizadas.⁽⁵⁻⁷⁾

1.1.2- Alcances y limitaciones

Dentro de las diferentes posiciones frente a este tema, se ha planteado que el uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas puede estar justificado en aquellos casos donde se requiera una alternativa terapéutica para grupos poblacionales a los cuales se dirige escasa investigación (niños y mujeres embarazadas),⁽⁸⁾ contribuir a que un paciente acceda a tratamientos novedosos o bien a tratamientos conocidos que, por vacíos legales, no son contemplados para una determinada especialidad médica.^(7,8,9)

Es de destacar que, si bien el uso de medicamentos por fuera de las indicaciones aprobadas es una práctica conocida y permitida en algunas ocasiones, los vacíos en la regulación y la manipulación de las estrategias de comunicación y publicidad

planteadas por la industria farmacéutica, ha llevado a algunos gobiernos, entre ellos el de Estados Unidos de América, a imponer sanciones millonarias a varias compañías farmacéuticas, principalmente asociadas a la promoción de usos no aprobados de especialidades farmacéuticas. ⁽¹⁰⁾

En nuestro país, la ANMAT ha impuesto sanciones e instruido sumarios por violación a la normativa vigente a varios laboratorios, en lo referido a publicidad engañosa, ya que muchas de éstas inducen a la automedicación y, en magras oportunidades, el anuncio público de medicamentos cuyo expendio ha sido autorizado “bajo receta” (art. 19 Ley N° 16.463, la Disposición ANMAT N° 4980/2005 y la Resolución Ministerio Salud N° 627/2007). ⁽¹¹⁾

1.1.3.- Marco regulatorio del uso “off label” de medicamentos

Los medicamentos son introducidos y utilizados en la mayoría de los países con un marco regulatorio, tras obtener una autorización de comercialización basada en ensayos clínicos controlados, realizados con criterios científicos apropiados. ^(9,12) A su vez, las buenas prácticas médicas requieren que los médicos utilicen medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos legalmente disponibles, de acuerdo a su conocimiento y juicio. ⁽¹³⁾

Sin embargo, obtener una nueva aprobación por parte de las autoridades regulatorias suele ser costoso y llevar mucho tiempo. Agregar indicaciones adicionales para un medicamento ya aprobado requiere que el TARC presente una solicitud suplementaria e, incluso, si finalmente se aprueba, los ingresos por la nueva indicación suelen no compensar económicamente el gasto y el esfuerzo de obtener la aprobación. Por estas razones financieras, los TARC tal vez nunca soliciten la

aprobación de la autoridad regulatoria correspondiente para una nueva indicación.

(2)

La utilización de un producto para una indicación no aprobada en el prospecto, conlleva la responsabilidad de estar bien informados sobre el producto (basados en evidencia científica y clínica racional) y mantener registros del uso del producto y sus efectos. ⁽¹³⁾

En la mayor parte de los países, el uso de medicamentos por fuera de las indicaciones aprobadas no está regulado, pero es legal. ⁽⁹⁾ Dicho uso debe diferenciarse del uso experimental, el cual implica el uso de un fármaco (en gran parte de los casos aún no comercializado) en el contexto de un protocolo de estudio clínico aprobado por un Comité de Ética para comprobar algún objetivo específico relacionado con su efectividad o seguridad. El objetivo del uso de medicamentos por fuera de las indicaciones aprobadas no es la investigación sino la práctica de la medicina; es decir, el tratamiento de un paciente en particular con una alternativa, no aprobada por la autoridad sanitaria, pero que se encuentra disponible comercialmente para ser usada. ⁽⁹⁾

1.1.3.1.- Posición de algunas agencias reguladoras de medicamentos

Las Agencias Reguladoras de Medicamentos, son las responsables de la evaluación de la seguridad y eficacia de los medicamentos ⁽¹²⁾ sin involucrarse en las decisiones relacionadas con el criterio profesional. ⁽⁹⁾

En cuanto a la responsabilidad en el uso “off label” de medicamentos, La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, coinciden en que el TARC debe llevar a cabo acciones de

farmacovigilancia para recopilar datos de seguridad, como así también promover el reporte de reacciones adversas por parte del profesional de la salud que prescribe y no estimular dicho uso mediante la distribución de algún tipo de material o información promocional. En éste sentido, la Agencia Reguladora se encarga del control de éstas acciones, con el objetivo de generar información de seguridad importante relacionada con el uso "off label" para que el prescriptor, padre / cuidador o paciente pueda tomar la decisión responsable y segura en el mejor interés del paciente. ^(14, 15)

Para la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) y Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) la responsabilidad en el uso "off label" de medicamentos es del médico que lo prescribe ya que si usa un producto para una indicación que no está aprobada, tiene la responsabilidad de estar bien informado sobre el producto, basar su uso en un fundamento científico firme y en evidencia médica sólida, y mantener registros del uso y los efectos del producto. ⁽¹⁶⁾

1.1.3.2.- La situación en Argentina

Respecto al marco regulatorio sobre el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las aprobadas en nuestro país, a continuación, se hace una reseña en el tiempo, respecto a éste tema.

En el año 1967, se promulgó la Ley 17132, Arte de curar: Ejercicio de la Medicina, Odontología y Actividades de colaboración, según la cual (artículo 20 inc. 7 y 8): "queda prohibido a los profesionales aplicar procedimientos que no hayan sido presentados o aprobados en centros universitarios o científicos reconocidos" o "practicar tratamientos personales utilizando productos no autorizados por la Secretaría de Estado de Salud Pública". ⁽¹⁷⁾

ANMAT, en el año 2002, mediante un boletín dirigido a consumidores de medicamentos de venta libre (OTC), explica sobre el uso “off label” del medicamento, enfatizando la importancia de que esté avalado y supervisado por un médico y/o un farmacéutico ⁽¹⁸⁾ por basarse en su experiencia y conocimiento científico.

El Ministerio de Salud de la Nación mediante la Resolución 627 del año 2007, cita en su Art. 3º, inciso c, que “la promoción de los medicamentos deberá favorecer en cualquier caso el uso racional, presentándolos en forma objetiva dentro del marco de sus propiedades farmacológicas, acción terapéutica e indicaciones aprobadas.”.

⁽¹⁹⁾ Pero no hace mención al uso “off label”. ⁽¹⁹⁾

La Guía de Buenas Prácticas de FVG de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del año 2009 hace referencia a la definición de Estados Unidos y otros países “Indicación no incluida en la rotulación (“off label”) como cualquier uso no aprobado por la FDA, pero reconocido en la opinión autorizada de ciertos grupos de alto prestigio profesional fundamentadas en recomendaciones basadas en el conocimiento del medicamento, bibliografía pertinente y prácticas actualizadas de prescripción y utilización a las cuales los médicos deben estar en posición de responder.” ⁽²⁰⁾

En el año 2016 ANMAT, mediante un comunicado, indica que sólo puede expedirse sobre aquellas indicaciones que han sido aprobadas para un determinado medicamento, sin embargo, no prohíbe su utilización en algunas situaciones clínicas. Y luego cita “Las indicaciones “off label” son de exclusiva responsabilidad del médico tratante, quien las realiza en el pleno ejercicio de su actividad profesional, basándose en su experiencia y en el conocimiento científico disponible, motivado

por la necesidad de brindar una respuesta a problemas de salud para los cuales no existan estándares de tratamiento o que, en caso de existir, los mismos sean de muy difícil acceso.”⁽²¹⁾

1.1.3.3.- Situación actual de pandemia por virus SARS.CoV-2

En el contexto de pandemia por SARS-CoV-2, se ha visto acentuado el uso “off label” de terapias para tratar la enfermedad por COVID-19.⁽²²⁾

En este sentido, los trámites regulatorios para la aprobación y uso de medicamentos debieron incorporar mecanismos para facilitar la disponibilidad durante la emergencia de salud pública, para que los mismos lleguen con celeridad a las personas.

Esta situación generó que las Agencias reguladoras debieran fortalecer sus capacidades, una mayor cooperación regulatoria e intercambio de la información, que contribuyeran a mejorar la eficiencia y asegurar la calidad y eficacia de los productos que se utilizan.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) proponen los lineamientos para facilitar el espíritu de colaboración entre Agencias regulatorias y fortalecer sus capacidades. Ejemplo de ello es el *reliance*, definido como la aceptación sistemática por una Agencia Regulatoria Nacional (ARN) de una jurisdicción, de las decisiones regulatorias de otra ARN u otra institución confiable, como en el caso del sistema de la Unión Europea.⁽²³⁾

Si bien la información sobre los marcos jurídicos e institucionales indica que las ARN de la Región han fortalecido de manera considerable sus funciones regulatorias en los últimos diez años, en el informe de la OPS, se establece que la ARN debe

encontrar formas de gestionar mejor la fiscalización regulatoria, con una visión holística del ciclo de vida de la autorización. ⁽²⁴⁾

En nuestro país, la ANMAT ha sido reconocida como Miembro Asociado de la Coalición Internacional de Agencias Regulatorias de Medicamentos (ICMRA, por sus siglas en inglés). ⁽²⁵⁾

Los trámites de autorización de medicamentos en contexto de pandemia, pueden variar según la agencia reguladora que se esté encargando. En el caso de la FDA, los lineamientos utilizados ya se encontraban establecidos en la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, es decir, la agencia ya contaba con procedimientos para operar en situaciones extraordinarias y así, agilizar procesos y disminuir tiempos de respuesta. Se trata de la Autorización de Uso de Emergencia (EUA por sus siglas en inglés), una herramienta que permite autorizar medicamentos y productos biológicos de forma provisoria, en situaciones excepcionales como una pandemia. Para la emisión se deben cumplir los siguientes cuatro criterios legales: 1) Enfermedad o condición grave o potencialmente mortal, 2) Evidencia de efectividad para prevenir, diagnosticar o tratar enfermedades o afecciones graves o potencialmente mortales 3) Asegurar que el beneficio potencial del producto sobrepasa los riesgos potenciales de usarlo (basados en toda la información científica disponible). 4) Que no existe una alternativa probada, adecuada y disponible para atender la emergencia de salud. Estos lineamientos pueden ser modificados o pueden cancelar las EUA según información derivada de la farmacovigilancia. ⁽²⁶⁾

Como ejemplo de agencias regulatorias de medicamentos de la región que utilizan la herramienta de Autorización de Uso de Emergencia podemos nombrar a ANVISA, ⁽²⁷⁾ Cuba, ⁽²⁸⁾ Chile, Argentina. ⁽²⁹⁾

La EMA, por su parte utiliza la herramienta llamada *rolling review*, un mecanismo excepcional por el cual las agencias evalúan los datos conforme se van generando. Esta revisión continua es una herramienta reguladora activada por la EMA para acelerar la evaluación de un medicamento prometedor durante una emergencia sanitaria. Para ello, todos los datos sobre la eficacia, seguridad y calidad de un medicamento o vacuna y la documentación requerida deben estar listos al comienzo de la evaluación en una solicitud formal de autorización de comercialización. Una vez que hay suficientes datos disponibles, la empresa debe presentar una solicitud formal de autorización de su vacuna. ⁽³⁰⁾

Frente a este contexto de emergencia sanitaria, tal como la que atraviesa nuestro país y otras naciones del mundo, las actividades de Farmacovigilancia cobran aún mayor relevancia.

1.1.4.- Uso de medicamentos “off label” en pediatría y Farmacovigilancia

El concepto de “recetabilidad” de un medicamento es inherente a la responsabilidad del prescriptor, quien deberá considerar no solamente la eficacia del medicamento sino también la efectividad y la eficiencia de la prescripción. ⁽²⁾

El uso “off label” de medicamentos y, particularmente, el uso sin evidencia científica sólida, es un importante factor de riesgo para el desarrollo de una reacción adversa medicamentosa (RAM), definida como una reacción nociva o no deseada

que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis habitualmente utilizadas en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica. ⁽³¹⁾

Por lo tanto, los profesionales de la salud y las organizaciones médico-científicas deberían reconocer la dimensión real del problema y ser partícipes activos en la promoción de la prescripción consciente de medicamentos desalentando los usos “off label” que carezcan de evidencia científica sólida. ⁽³²⁾

Como se ha expuesto en este trabajo, los profesionales de la salud están facultados para prescribir un medicamento aún en condiciones diferentes a las aprobados por la Autoridad Sanitaria, sobre la base de su experiencia y el conocimiento científico disponible, pero atento a que en dicha decisión solamente interviene éste, su responsabilidad sobre eventuales consecuencias en el caso en concreto no será, en principio, compartida con el laboratorio titular de la autorización para la comercialización del fármaco, el ANMAT u otro organismo.

En consecuencia, la prescripción off label de medicamentos como acto médico podría generar la obligación de responder, frente a un daño directo, cuando ella no pudiera ser fundamentada en el conocimiento científico disponible y/o hubiera otro tratamiento aprobado por el ANMAT con relación al cual se hubiera probado la seguridad, eficacia y calidad y dicho medicamento fuera accesible y no contraindicado para el paciente; en otras palabras cuando la prescripción pudiera ser calificada como negligente.

Por último, es esencial que el tratamiento se realice en condiciones muy controladas por el médico. ⁽³³⁾

En pediatría, el uso de medicamentos “off label” sigue siendo un problema común e importante para niños y adolescentes debido a que el conocimiento sobre fármacos se extrapola de los datos provenientes de adultos ⁽³⁴⁾ lo que predispone a cometer errores de medicación. El error de medicación, se define como cualquier evento evitable que pueda causar daño al paciente o dé lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios, del paciente o consumidor. ⁽²²⁾ Los errores de medicación en pediatría se derivan de la práctica de cálculos de dosis en forma individual para cada paciente, ante la ausencia de información de dosificación apropiada por parte del fabricante, así como la falta de documentación relacionada con la eficacia y seguridad. ⁽³⁵⁾

Por lo tanto, son los estudios farmacoepidemiológicos los que otorgan información valiosa para el conocimiento de los nuevos fármacos en los niños, grupo etario escasamente representado en los ensayos clínicos. ⁽³⁴⁾

Aunque son escasos, algunos estudios que han investigado las consecuencias del uso “off label” de medicamentos en pediatría, informaron que los errores de medicación son tres veces más comunes en pacientes pediátricos que en adultos ⁽²⁵⁾ ya que se debe considerar que un niño difiere de un adulto en la etiología de la enfermedad, factores farmacocinéticos y farmacodinámicos, y la aceptación de la formulación. ⁽³⁶⁾ Esto se acentúa aún más en neonatos prematuros y de término completo, bebés, niños menores de 2 años, y niños con enfermedades crónicas y / o raras. ⁽⁶⁾

La Academia Europea de Pediatría y la Sociedad Europea de Desarrollo Perinatal y Farmacología Pediátrica establecieron, en conjunto, políticas a través de una guía

para ofrecer orientación a los profesionales sanitarios sobre cuándo y cómo prescribir medicamentos en forma “off label” para los niños y para proporcionar recomendaciones para la futura política europea. ⁽³⁶⁾ Ellos recomiendan que se consideren las siguientes condiciones al prescribir medicamentos “off label” a recién nacidos, bebés, niños o adolescentes.

Condición N° 1	Todas las otras opciones, incluyendo el uso de medicamentos aprobados por las autoridades reguladoras, no están disponibles, no se toleran, son menos óptimos, demasiado caros, no reembolsables por las obras sociales, o que contienen excipientes potencialmente nocivos.
Condición N° 2	El prescriptor es competente para prescribir medicamentos “off label” en niños.
Condición N° 3	La prescripción del medicamento fuera de etiqueta es apropiada para satisfacer las necesidades del paciente individual dentro de los recursos disponibles.
Condición N° 4	La prescripción “off label” debe ser racional y clínicamente apropiada.
Condición N° 5	El paciente y los padres / cuidadores deben estar informados e involucrados.
Condición N° 6	El paciente debe ser monitorizado para la eficacia y los eventos adversos.
Condición N° 7	El prescriptor debe considerar si la prescripción “off label” debe ser parte de un ensayo clínico.

Esta lista de recomendaciones puede servir como una lista de verificación para la buena práctica. ⁽³⁶⁾

1.1.5.- Rol de los Profesionales de la salud en el uso “off label” de los medicamentos

Algunos acercamientos interesantes para abordar la prescripción “off label” propuestos por Edwards y van Grootheest ^(2, 37) son los siguientes:

los profesionales de la salud necesitan conocer los méritos comparativos de la efectividad y el riesgo de los medicamentos, así como también cómo funcionan farmacológicamente y toxicológicamente y qué interacciones presentan entre sí. Los autores reconocen que, con frecuencia, los profesionales no consultan la Ficha Técnica del Producto; por tal motivo, sugieren que se mejore la accesibilidad de los prospectos para médicos y farmacéuticos, alertando específicamente sobre cualquier cambio. Desviarse de la ficha técnica siempre debe ser una decisión meditada y los profesionales de la salud deben conocer las responsabilidades adicionales asociadas con dicha decisión. ^(2, 37)

Aunque en algunas circunstancias clínicas la prescripción “off label” está claramente dentro de la mejor opción para el paciente, es poco probable que la farmacocinética, las interacciones fármaco-enfermedad y otras consideraciones de seguridad se hayan estudiado sistemáticamente al nivel requerido durante el proceso de aprobación de medicamentos. Del mismo modo, pocos profesionales de la salud tienen el tiempo o la motivación para revisar la evidencia de las indicaciones “off label” para llegar a una evaluación equilibrada de los riesgos y beneficios para respaldar el uso apropiado de ese medicamento. Debido a esto, es poco probable que los pacientes reciban asesoramiento cuando se les prescriban medicamentos para uso “off label” en la mayoría de las situaciones. Estas circunstancias amenazan el uso seguro, efectivo e informado de los medicamentos por parte de los pacientes.

^(2, 37)

1.1.5.1.- Rol del Farmacéutico en el uso “off label” de los medicamentos

El farmacéutico no debe ignorar la problemática del uso “off label” de los medicamentos. Como experto en medicamentos, debe asumir un rol central en

asesorar al paciente y colaborar con la efectividad y seguridad de la farmacoterapia, trabajando en estrecha colaboración con el médico prescriptor.

Con respecto al uso “off label”, el farmacéutico debería ⁽³⁸⁾:

1. Cumplir los roles de defensor del paciente y proveedor de información de la especialidad medicinal.
2. Desarrollar políticas y procedimientos para evaluar las prescripciones fuera de prospecto y dispensarlos en sus propios lugares de trabajo. Tales políticas y procedimientos pueden formar parte de la documentación de soporte científico, de la adherencia a los estándares de la práctica médica aceptada, o una descripción de la necesidad médica.
3. Desarrollar enfoques proactivos para promover la toma de decisiones informadas por parte de los servicios de salud.

Por lo tanto, debe tomar el tiempo y la responsabilidad de realizar un seguimiento farmacoterapéutico en el paciente, práctica profesional farmacéutica que permite evaluar y monitorizar la farmacoterapia, en función de las necesidades particulares del paciente, con el objetivo de mejorar o alcanzar resultados en su salud. ⁽⁵⁾

1.2.- Inmunoglobulina G

Un importante desarrollo en la historia de inmunoterapia pasiva de las enfermedades infecciosas se produjo hace 80 años. Las tecnologías para el fraccionamiento a gran escala de proteínas plasmáticas humanas fueron desarrolladas por Edwin Cohn y col., ⁽³⁹⁾ en los Estados Unidos durante la Segunda

Guerra Mundial para permitir la producción industrial de albúmina de suero humano destinada a tratar a soldados heridos. Se demostró que el componente plasmático conocido como fracción II contenía Inmunoglobulina G (IgG) humana bastante pura; desde entonces, esta fracción se ha utilizado para obtener preparados terapéuticos de IgG utilizados como inmunoprolaxis e inmunoterapia de varias enfermedades infecciosas.

Los primeros intentos de administrar éstas preparaciones por la vía intravenosa tuvieron resultados inesperados y consecuencias catastróficas: hepatitis viral en los pacientes a los que se administró albúmina, situación luego resuelta mediante incubación de la preparación durante 10 horas a 60 ° C. Por su parte, las infusiones por vía intravenosa de IgG total de la fracción II de Cohn causaron una caída severa de la presión arterial, escalofríos e hiperpirexia en todos los pacientes. Pasados 20 años, en la década de 1960, varias técnicas fueron desarrolladas para reducir la presencia de agregados de IgG (responsables de gran parte de tales efectos secundarios) y suprimir su formación durante el período de vida útil. ⁽⁴⁰⁾

Los preparados terapéuticos de Ig están constituidos principalmente por IgG, son obtenidos a partir de la purificación y concentración del plasma humano proveniente de individuos sanos y, formulados para ser administrados por la vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. ⁽⁴¹⁾ Los avances científicos y tecnológicos, han incorporado múltiples mejoras en el proceso industrial de la IgG y de esta forma han permitido obtener productos con mayor eficacia clínica, cada vez más puros, estables y seguros. ⁽⁴²⁾

El mecanismo de acción de las IgG es complejo y no bien conocido para algunas enfermedades. ⁽⁴³⁾ La terapia con IgG en las inmunodeficiencias por anticuerpos fue

iniciada por Bruton en 1952, quien describió casos clínicos caracterizados por agammaglobulinemia. La administración de IgG permitió disminuir la frecuencia de las infecciones severas. Actualmente las inmunoglobulinas poseen múltiples indicaciones; se emplean como terapia de sustitución en las inmunodeficiencias primarias (IDP), grupo de enfermedades que incluyen tanto los déficits de anticuerpos como los déficits combinados de linfocitos T y B que dan lugar a una producción insuficiente de anticuerpos. Los pacientes en los que se demuestra un déficit significativo de anticuerpos y que experimentan infecciones recurrentes/graves/persistentes deben recibir una terapia sustitutiva con inmunoglobulinas. De la misma forma se utiliza en las inmunodeficiencias secundarias o, puede ser utilizada como inmunomodulador en las enfermedades hematológicas e inflamatorias, en los desórdenes neuromusculares, en las enfermedades autoinmunes y en ciertas infecciones. ⁽⁴⁴⁾

1.2.1.- Uso “off label” de Inmunoglobulina G Endovenosa (IgG EV)

El aumento en el uso de IgG EV conlleva diferentes dificultades, como son la falta de recursos para la producción del medicamento, con el consecuente riesgo de escasez y su alto costo, lo que ha llevado a algunos países a revisar su uso y publicar guías. Las guías, dividieron las indicaciones en diferentes categorías, "indicaciones aprobadas" (incluye indicaciones autorizadas del fármaco por la autoridad reguladora) e indicaciones “off label” (indicación potencial, pero sin autorización) y las condiciones para las que no está indicado el uso de IgG EV. Paralelamente, algunos países han realizado auditorías para saber cómo se utilizan las IgG EV en la práctica clínica a la luz de sus directrices nacionales. En Europa, el comité de medicamentos para el uso humano de la EMA emitió en 2000 (última revisión 2009)

una directriz "sobre la investigación clínica de inmunoglobulinas humanas normales para administración intravenosa". ^(45,46)

Otras guías como la "Guía colombiana de práctica clínica para el uso de inmonuglobulinas en el tratamiento de reemplazo e inmunomodulación" y el Consenso Mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación", pretenden guiar al profesional prescriptor en la toma de decisiones y orientar a las autoridades sanitarias para entender mejor la función de las preparaciones de IgG en el contexto actual de las instituciones de salud con un enfoque de medicina basada en evidencias para el beneficio de los pacientes que necesitan dicho recurso. ^(42, 47)

1.2.2.- Farmacovigilancia de IgG EV

La IgG es el componente principal de la preparación de inmunoglobulina, pero también contiene pequeñas cantidades de Inmunoglobulina A (IgA) y trazas variables de excipientes (maltosa, sacarosa, etc.).

Según Yi Guo y col. ⁽⁴⁸⁾ las causas para la incidencia de RAM en el uso de IgG EV, son varias y pueden estar relacionadas a:

- las preparaciones de IgG EV disponibles en el mercado pueden tener diferencias en sus formulaciones.
- al paciente: algunos desarrollaron RAM en la primera infusión por lo que tienen mayor riesgo de desarrollar RAM en infusiones posteriores (ej: pacientes con deficiencia de IgA).
- ensayos clínicos destinados a evaluar seguridad de productos de inmunoglobulina, no estandarizados en la recopilación de datos para RAM.

- estudios llevados a cabo en pacientes, con muchas enfermedades y factores de riesgo fluctuantes.
- cambian en el ámbito de infusión de IgG EV de hospitalaria a domiciliaria.
- variaciones en el diseño de los ensayos clínicos.
- ensayos clínicos con tamaño de muestra limitado y la no inclusión de grupo control.

Además, los siguientes factores pueden afectar la notificación pasiva de farmacovigilancia en la etapa de pos comercialización.

1) RAM que ocurren durante la infusión de IgG EV y que pueden no estar asociados con IgG; 2) RAM duplicadas que dan lugar a doble contabilización; y 3) sub registro considerable, por tratarse de un sistema voluntario. ⁽⁴⁸⁾

Las RAM que se producen tras la administración de IgG EV se encuentran clasificadas en la tabla I ^(48, 49, 50):

Tipo de RAM	Descripción
Locales (raras)	dolor, sangrado o hematomas en sitio de punción
Sistémicas	ocurren en un 20 al 40% de los pacientes en algún momento del tratamiento. Según el tiempo de ocurrencia pueden ser:
Inmediatas (60%) aparecen durante las primeras 6 a 24 hs desde la infusión. Son más frecuentes durante la primera infusión y dependen de factores como la velocidad de infusión, cantidad infundida, intervalo entre infusiones y	Leves: dolor de cabeza leve, fiebre, escalofríos, dolor de espalda y fatiga. Se tratan disminuyendo la velocidad de infusión o administrando previamente antihistamínicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

pueden variar acorde a las diferentes marcas de IgG EV.	Moderadas: dolor de pecho, angustia, vómitos, artralgia, disnea y dolor de cabeza severo. Requieren que se interrumpa la perfusión o se administran previamente antihistamínicos o AINE.
	Severas: hipertensión arterial, anafilaxia, broncoespasmo y alteración de la conciencia. Requieren que la infusión sea detenida inmediatamente y proporcionar la atención médica correspondiente.
Mediatas (39%) ocurren desde las 6 h hasta la primera semana luego de la infusión.	
Tardías (< 1%) ocurren luego de una semana de administrada. Estas RAM pueden ser graves o incluso letales e incluyen eventos trombóticos, trastornos neurológicos, insuficiencia renal, trastornos hematológicos, alteración de los electrolitos e infección relacionada con la transfusión.	

1.3.- Estudios de utilización de medicamentos (EUM): Prescripción - Indicación

La investigación sobre la eficacia de los medicamentos, mediante los ensayos clínicos, ha crecido mucho en los últimos años. Sin embargo, las condiciones de los ensayos clínicos no corresponden exactamente a las de la práctica habitual, porque las poblaciones incluidas en los primeros no son necesariamente representativas de la población que recibe el fármaco una vez comercializado, y porque las condiciones en las que se realizan estos estudios no son las mismas que las habituales. Los EUM tienen por objeto examinar en qué grado se pueden transferir a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos. También son una forma de auditoría terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica. ⁽⁵¹⁾

De acuerdo con la OMS los EUM son aquellos cuyo objetivo de análisis es “la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes”.⁽⁵²⁾ No obstante, a pesar de esta amplia definición, la farmacovigilancia y los ensayos clínicos no se suelen considerar como EUM.

1.3.1.- Tipos de EUM

Se resumen en la tabla II^(51,53,54):

Tipo EUM	Características
Estudios sobre la oferta de medicamentos	Describen el arsenal farmacoterapéutico disponible en un determinado ámbito (un país, un hospital, una organización sanitaria, etc.), marco de referencia para estudios de consumo y permiten identificar problemas de accesibilidad.
Estudios cuantitativos de consumo	Describen qué medicamentos se utilizan y sus cantidades para estudiar tendencias de consumo.
Estudios cualitativos de consumo	Describen cuáles son los medicamentos más vendidos, más prescritos o adquiridos sin receta.
Otros estudios cualitativos	<p>Prescripción-indicación: Describen las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.</p> <p>– Indicación-prescripción: Describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.</p> <p>– Dispensación: permite estudiar la calidad de la dispensación, de la información al paciente, etc.</p> <p>– Uso-administración: permiten valorar la calidad de uso de los medicamentos por el personal de enfermería, el cumplimiento por parte del paciente, la autoprescripción, etc.</p>

	<p>– Orientados a problemas: las auditorías terapéuticas - analizan el uso de los fármacos en base a unos criterios estándar de uso correcto.</p>
--	---

1.4.- Justificación y planteamiento del problema

En general, en los hospitales cada vez es más frecuente el uso “off label” de medicamentos debido a falta de alternativas terapéuticas para algunas patologías o ante el fracaso de los tratamientos convencionales. En un hospital en Etiopía, se encontró que al 75% de los pacientes se les prescribió, al menos, un medicamento en forma “off label” cuando se realizó un seguimiento durante tres meses a niños internados en la institución. ⁽³⁵⁾

Un estudio de cohorte prospectivo de 12 meses de ingresos no planificados a un centro de referencia terciario pediátrico en el Reino Unido arribó a que el 72% de los medicamentos utilizados en el departamento de emergencias y unidad de cuidados oncológicos era administrado en forma “off label”. ⁽⁵⁵⁾

Mientras que, en una revisión llevada a cabo sobre conciencia, conocimiento y puntos de vista de la prescripción “off label” en niños, cuando se evaluaron las razones para la prescripción “off label” éstas fueron: falta de información de dosis pediátrica, falta de información adecuada en las formulaciones pediátricas, falta de consultores hospitalarios, la falta de alternativas autorizadas y falta de datos de ensayos clínicos. ⁽⁵⁶⁾

Como se mencionó anteriormente, las indicaciones “off label” de IgG EV actualmente representan 20 a 60%, y esta situación ha sido demostrada mediante

varios estudios llevados a cabo en diferentes instituciones hospitalarias sobre la utilización de IgG EV en pacientes pediátricos. ^(46,57-61)

En el Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan” hay escasez de datos sobre la naturaleza y la magnitud del uso “off label” de IgG EV en la población allí atendida. Si bien la IgG EV es indicada por algunas especialidades médicas del Hospital, existe allí una cantidad y complejidad de patologías que en la institución se atienden y, faltan alternativas terapéuticas o la terapéutica utilizada resulta de poca efectividad para algunas de ellas.

Además, los medicamentos biológicos representan el 25 % del gasto total de medicamentos de la institución, representando la IgG EV, el 16 % de ese total y manteniendo el primer lugar en el gasto desde hace 8 años. Esto se traduce en más de 2000 infusiones anuales de IgG EV para múltiples patologías en pacientes pediátricos de todas las edades.

La IgG EV se adquiere en el hospital en parte, mediante un convenio establecido con el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, al que se le envía plasma de donantes del hospital y se adquiere con precio diferencial. En otras ocasiones, este medicamento es provisto por la seguridad social a los pacientes y luego se infunde en la institución.

Debido a la multiplicidad de indicaciones que posee este costoso medicamento, el análisis de su uso brindará información de utilización y seguridad útil en el contexto de indicaciones “off label” de IgG EV en pediatría. Se investiga el uso de IgG EV, enfocado a indicaciones no aprobadas por la ANMAT, dosis y RAM.

1.5.- Objetivos de la investigación

1.5.1.- Objetivo principal:

Describir el perfil de utilización de IgG EV, enfocado a indicaciones no aprobadas por la ANMAT, dosis y RAM en el Hospital de Pediatría SAMIC “Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan”.

1.5.2.- Objetivos secundarios:

- 1) Identificar a los pacientes que utilizan IgG EV, tipo de tratamiento, tipo de indicación clínica, servicios médicos que la prescriben y modo de uso.
- 2) Identificar la frecuencia de prescripciones de IgG EV con indicaciones “off label” por servicio médico, grupo terapéutico, dosis y otras variables (sexo, grupo etario, tipo de indicación).
- 3) Evaluar el impacto de la prescripción “off label” de IgG EV sobre la aparición de RAM y su relación a determinadas especialidades médicas y grupos terapéuticos.

CAPÍTULO 2: METODOLOGIA

2.1.- Tipo de estudio

Este es un estudio observacional, descriptivo con recolección prospectiva de los datos.

2.2.- Descripción del ámbito de estudio

El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría “J.P. Garrahan”. Esta Institución es un centro pediátrico de referencia en salud pública, gratuito y de alta complejidad de la Argentina. El hospital está ubicado en la zona sur de la Capital Federal. Dispone de

534 camas, de las cuales 132 son de terapia intensiva. Cuenta con 18 quirófanos, 200 consultorios, áreas destinadas a Trasplantes, Neonatología y Unidad de Quemados y el Centro de Atención Integral del Paciente Oncológico.

Tiene, además, Banco de Sangre, Banco Público de Cordón Umbilical, Banco de Tejidos, Banco de Tumores y Laboratorios de Biología Molecular. Posee el único servicio de Radioterapia pediátrica pública. Además, el área de docencia e investigación del Hospital coordina la actividad de investigación y producción de conocimiento tanto para sus recursos humanos como para profesionales, técnicos y administradores de salud de todo el país.

Para el seguimiento de uso de IgG EV, se incluyeron los sectores del hospital en los que se infunde IgG EV con mayor frecuencia: hospital de día polivalente, hospital de día oncológico, trasplante de médula ósea y 3 salas de internación consideradas relevantes debido al diferente perfil de indicaciones para uso de IgG EV.

2.3.- Período de estudio

El estudio se llevó a cabo durante 7 meses (agosto de 2018 a febrero de 2019) en pacientes que recibieron, mediante infusión endovenosa, IgG ya sea provista por la farmacia del hospital o traída al hospital por los pacientes desde sus obras sociales.

2.4.- Unidad de análisis según objetivo

Para el objetivo 1 la unidad de análisis fueron las prescripciones de IgG EV realizadas por las diferentes especialidades médicas.

Para el objetivo 2 se utilizaron los prospectos de las diferentes marcas comercializadas de IgG EV que se encuentran publicadas en el Vademécum Nacional de Medicamentos de la ANMAT Argentina. ⁽⁶²⁾

Para el objetivo 3 se utilizaron los reportes de farmacovigilancia de reacciones adversas que fueron notificados on-line mediante formulario electrónico del hospital luego de ser validadas por el Equipo de Farmacovigilancia y notificadas a la ANMAT.

2.5.- Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes 0 a 19 años de edad, que recibieron IgG EV en el hospital de día polivalente, hospital de día oncológico, trasplante de médula ósea y tres salas de internación consideradas relevantes por la heterogeneidad de uso de IgG EV.
- Pacientes que se encontraban registrados en el sistema informático del hospital.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que recibieron IgG EV y cuya infusión no se encontraba debidamente documentada en el sistema informático del hospital.

2.6.- Cálculo del tamaño de muestra

Dado que se estudiaron todas las prescripciones de IgG EV que se realizaron en los servicios médicos participantes en el periodo estudiado, y que cumplieran con los criterios de inclusión, no se estimó tamaño de muestra.

2.7.- Variables del estudio.

2.7.1.- Variables sociodemográficas

Se registraron: edad, sexo, procedencia geográfica y servicio clínico solicitante.

2.7.2.- Variables Fármaco - terapéuticas

Se registraron: medicamentos concomitantes, diagnóstico clínico para el uso de IgG EV, dosis, pre-medicación utilizada y modo de indicación de administración (goteo).

Para la clasificación del diagnóstico clínico para el uso de IgG EV en IDP se utilizó la clasificación de The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies ⁽⁵⁶⁾ y, el Reporte del Work Group of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, ⁽⁶³⁾ para el resto de los diagnósticos clínicos.

En cuanto a la clasificación de las indicaciones como “on label” u “off label”, se realizó una revisión de los prospectos de las marcas comerciales de IgG EV que se encuentran publicados en el Vademécum Nacional de Medicamentos de la ANMAT, siendo consideradas “off label” todas aquellas que no se encuentran descriptas en los mismos (Anexo I). ⁽⁶²⁾

2.7.3.- Variables de IgG EV

Se registraron: marca comercial utilizada y esquema de administración (número

de infusión y velocidad de infusión).

2.7.4.- Variables relacionadas a seguridad

Para identificación de las RAM, se registraron todos los datos requeridos por la ficha de Farmacocovigilancia de ANMAT (Anexo II), ⁽⁶⁴⁾ se asignó imputabilidad de la RAM de acuerdo al algoritmo de Naranjo, cuyas categorías son definitiva, probable, posible o dudosa ⁽⁶⁵⁾ y se estableció la severidad de acuerdo a la clasificación de la OMS: leve, moderada, grave o letal. ⁽⁶⁶⁾

2.8.- Recogida de datos.

Para estudiar las variables se tomaron datos de las historias clínicas de los pacientes que según el registro informático SIG_RED del hospital fueron medicados con IgG EV, se procedió a la lectura de la historia clínica y visita al sector de internación del paciente.

Para la recolección de los datos relacionados a seguridad, se utilizó una planilla de diseño propio destinado a este estudio (Anexo III). El registro de los datos se realizó en forma voluntaria y estuvo a cargo del personal que realizó la administración de la IgG EV.

2.9.- Análisis estadístico.

Los datos se cargaron en la base REDCAP del hospital y luego volcados en una hoja de cálculo Microsoft Excel. En el trabajo se emplearon procedimientos de estadística descriptiva e inferencial. El análisis descriptivo se llevó a cabo mediante tablas de frecuencias que mostraron la cantidad de casos y porcentajes de cada categoría de las variables consideradas. Para el análisis inferencial se trabajó en la

construcción de tablas de contingencia que son formas tabulares de presentar datos categorizados y que permiten el análisis simultáneo de dos o más variables. Para el análisis de significación estadística, se empleó el test Chi-cuadrado que mide la asociación estadística entre pares de categorías de las variables de estudio. La significación estadística se determinó para aquellos valores del test que mostraron un p-valor superior al 0,05. En aquellas tablas en las que la cantidad de casos, en al menos una celda fue inferior a 5, se informó solamente la frecuencia y porcentaje destacando los resultados más relevantes.

La edad de los pacientes se analizó como variable cuantitativa continua y como variable cualitativa agrupándola en rangos de edad:

- De 0 - 4 años
- De 5 - 9 años
- De 10 - 14 años
- De 15 - 19 años

Las dosis utilizadas se analizaron como variable cualitativa, agrupándola en rangos de dosis:

- 0,41-0,60 g/kg
- 0,61-0,80 g/kg
- 0,81-1,00 g/kg

2.10.- Aspectos éticos.

El estudio fue aprobado por la Dirección de Docencia e Investigación y el Comité Revisor de Ética e Investigación del Hospital de Pediatría J.P. Garrahan con número de protocolo de investigación 1045. Los estudios observacionales son considerados de bajo riesgo, es decir, aquellos que presentan el mismo riesgo que la práctica médica de rutina, por lo que pueden recibir una evaluación inicial expeditiva y no

requieren de revisión periódica. Por lo tanto, no se requirió el consentimiento informado de forma escrita de los pacientes o sus responsables ya que en ésta investigación se utilizaron datos no vinculables. Sin embargo, la Institución, en la práctica general para la terapia con medicamentos, solicita un consentimiento general de procedimientos y tratamientos que deben firmar al ingreso al hospital en el que está contemplado dicho tratamiento.

Los datos fueron cargados en la base REDCAP del hospital por personal asignado y luego volcados en la hoja de cálculo Microsoft Excel por una profesional residente de la institución, becada por el Laboratorio de Hemoderivados de la UNC mediante convenio para la realización de acciones de farmacovigilancia entre ambas instituciones. Los datos fueron anonimizados mediante la asignación de un número a cada paciente cuando fueron enviados al laboratorio para su procesamiento; garantizando así, la confidencialidad de los datos.

CAPÍTULO 3: RESULTADOS

3.1.-Datos demográficos

En la tabla III se describen las características demográficas de los pacientes en los que se indicó el uso de IgG EV durante el período estudiado. La mediana de edad fue de 8 años, con un mínimo de 3 meses y un máximo de 19 años.

Tabla III. Distribución de frecuencias según características demográficas

EDAD	n(%)
0- 4 años	36 (32,43)
5 - 9 años	32 (28,83)
10 - 14 años	24 (21,62)

15 - 19 años	19 (17,12)
SEXO	
Femenino	44 (39,64)
Masculino	67 (60,36)
PROCEDENCIA	
Provincia de Buenos Aires	65 (58,56)
Interior	27 (24,32)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires	18 (16,22)
Extranjero	1 (0,90)

3.2.-Perfil de uso de IgG EV

De las 1090 infusiones de IgG EV realizadas en los servicios médicos del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan incluidos en la investigación desde agosto de 2018 a febrero de 2019, 305 contaron con los registros completos para ser incluidos en este trabajo. En cuanto a la cantidad de infusiones por paciente, 36 (32,43%) recibieron una infusión de IgG EV y 75 (67,57%) recibieron más de una infusión que se utilizó en el 81,64% de los casos como tratamiento de sustitución, mientras que las restantes se utilizaron como tratamiento inmunomodulador.

En la tabla siguiente se describen las indicaciones clínicas más frecuentes encontradas en las prescripciones analizadas, categorizadas por enfermedad y grupo.

Tabla IV. Resumen de los usos de IgG EV entre agosto de 2018 a febrero de 2019

GRUPO	ENFERMEDAD	INDICACIÓN CLÍNICA	n
-------	------------	--------------------	---

Grupo: Inmunodeficiencias primarias	Inmunodeficiencias combinadas de células T y B	Inmunodeficiencia combinada (Déficit CARD11)	7	
		Inmunodeficiencia combinada no caracterizada (variante en NOD2)	7	
		Inmunodeficiencia combinada (Déficit STK4)	11	
	Inmunodeficiencias Combinadas con características sindrómicas	Ataxia telangiectasia	16	
		Síndrome de hipoplasia del pelo-cartílago	1	
		Síndrome de Wiscott Aldrich	2	
	Deficiencias predominantemente de anticuerpos	Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	42	
		Síndrome de Hiper IgM	22	
		Inmunodeficiencia común variable	31	
		Otras agammaglobulinemias (no caracterizada)	4	
		Otras deficiencias predominantemente de anticuerpos no caracterizada	11	
		Síndrome de PI3K-delta activado	4	
		Otras deficiencias de anticuerpos-mala respuesta a antígenos polisacáridos	2	
	Defectos del número y/o función fagocítica	Déficit CTLA-4	1	
		Déficit LRBA	2	
		Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X	8	
		Síndrome de Chediak Higashi	1	
	Defectos en la inmunidad innata	Mutación STAT 1 GOF	5	
	Inmunodeficiencias mixtas	Inmunodeficiencia combinada no caracterizada con hipogammaglobulinemia	22	
		Inmunodeficiencia combinada con hipogammaglobulinemia y producción deficiente de Ac a Ag polisacáridos y proteicos	2	
	Inmunodeficiencias secundarias	Terapias que reducen las células B	Hipogammaglobulinemia por rituximab	5
		Trasplante de Médula Ósea	Citomegalovirus	2
			Enfermedad de Injerto Contra el Huésped crónica	20
hipogammaglobulinemia e infecciones recurrentes			12	

		Prevención de infección por virus BK	2
		Hipogammaglobulinemia secundaria foscarnet	1
	Trasplante de órgano sólido	Desensibilización en trasplante renal	4
	Otros	Hipogammaglobulinemia por quilotórax	1
		Leucemia mieloide aguda	1
		Leucemia linfoblástica aguda	2
		Linfoma no Hodgkin	3
		Parvovirus	11
Desórdenes Neurológicos	Epilepsia infantil intratable	Síndrome de Rasmussen	2
	Esclerosis múltiple	Mielitis transversa longitudinal	2
	Neuropatías desmielinizantes periféricas	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	4
		Síndrome de Miller Fisher	2
		Síndrome de Guillain-Barré	1
	Otros síndromes neurológicos	Ataxia inmunomediada	2
		Encefalitis autoinmune	11
Síndrome de opsoclono-mioclono		6	
Enfermedades autoinmunes	Hematológicas	Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) + inmunodeficiencia	5
		PTI	4
	Reumatológicas	Dermatomiositis juvenil refractaria	1

La frecuencia de prescripción de los servicios médicos que indicaron IgG EV, se encuentra descrita en la figura 1

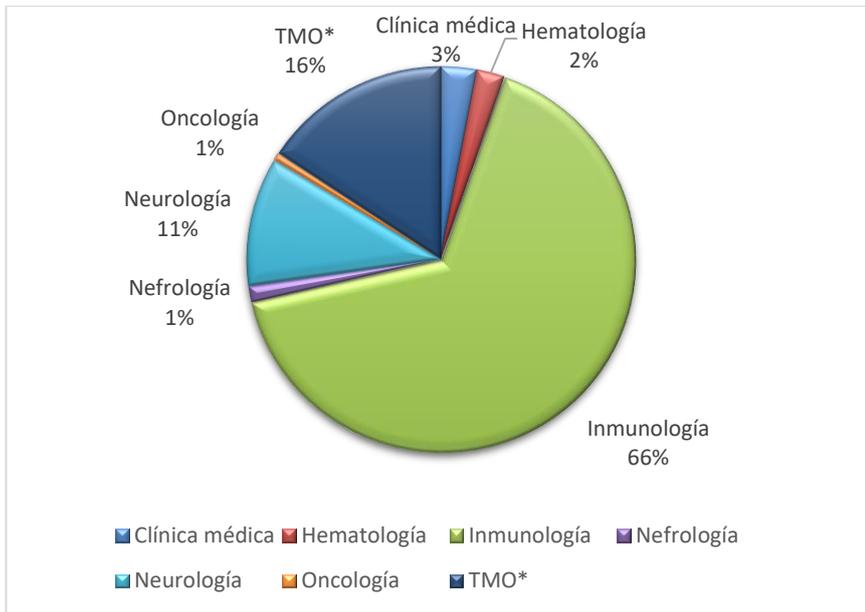


Figura 1. Distribución de prescripciones de IgG EV por servicio médico

*Trasplante de médula ósea

Se analizaron también las dosis prescritas de IgG EV por cada servicio médico, incluyéndolas dentro de alguna de las 4 categorías representadas en la figura 2.

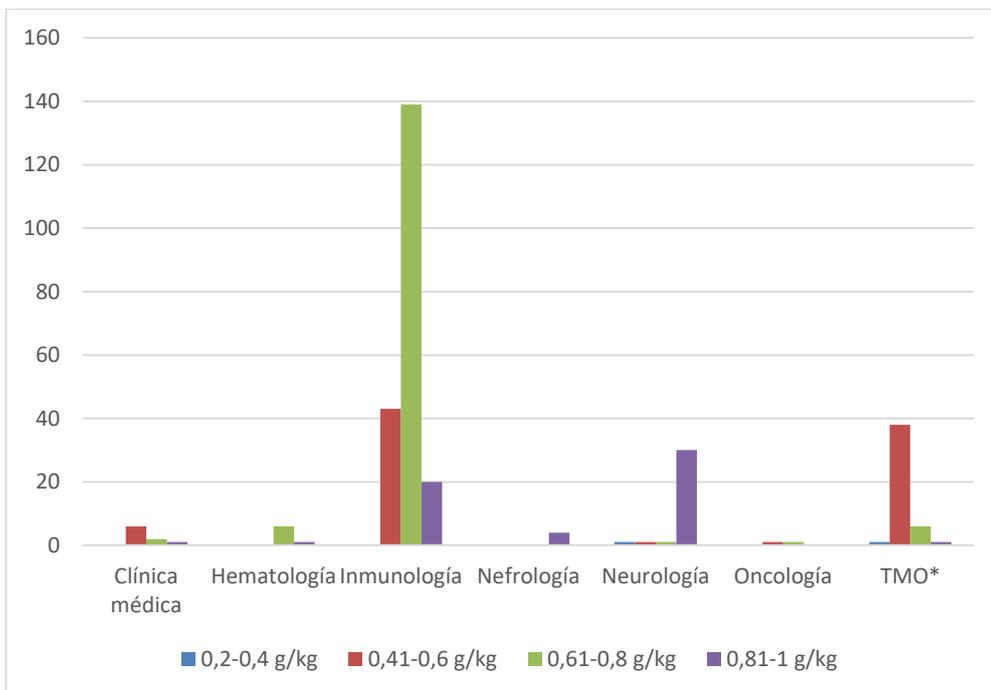


Figura 2. Dosis prescrita por servicio médico

*Trasplante de médula ósea

Se administraron otras intervenciones terapéuticas antes de la terapia con IgG EV, de las cuales 297 (90,5%) fueron Difenhidramina por vía oral o endovenosa sola o combinada, 38 (12,4%) combinación de Difenhidramina e Hidrocortisona. En menos del 3% de las infusiones se utilizó paracetamol, dipirona y metoclopramida antes de la infusión y sólo en una infusión no se realizó pre medicación.

El 94.4 % de las infusiones se realizaron con la IgG EV del Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, siguiendo en frecuencia la IgG EV de CSL Behring (Privigen®), con un 4.6 %. Se registró una única infusión de IgG EV (0.3 %) con las siguientes marcas: CSL Berhing (Sandoglobulina®), Baxter (Kiovig®) y Tuteur (Cieldom®).

De las 305 infusiones, en 43 (14%) no se encontraba indicado el goteo a realizarse, todos ellas correspondientes al área de trasplante de médula ósea. En las infusiones en las que sí se encontraba indicado el goteo, el 82% se realizó en forma correcta, en el 15% incorrecto, mientras que en el restante 3% no había dato del modo de infusión.

3.3.-Prescripciones de IgG EV con indicaciones “off label”

Se realizó una comparación en la frecuencia de las prescripciones “off label” y “on label” que hicieron los servicios médicos prescriptores durante el período estudiado.

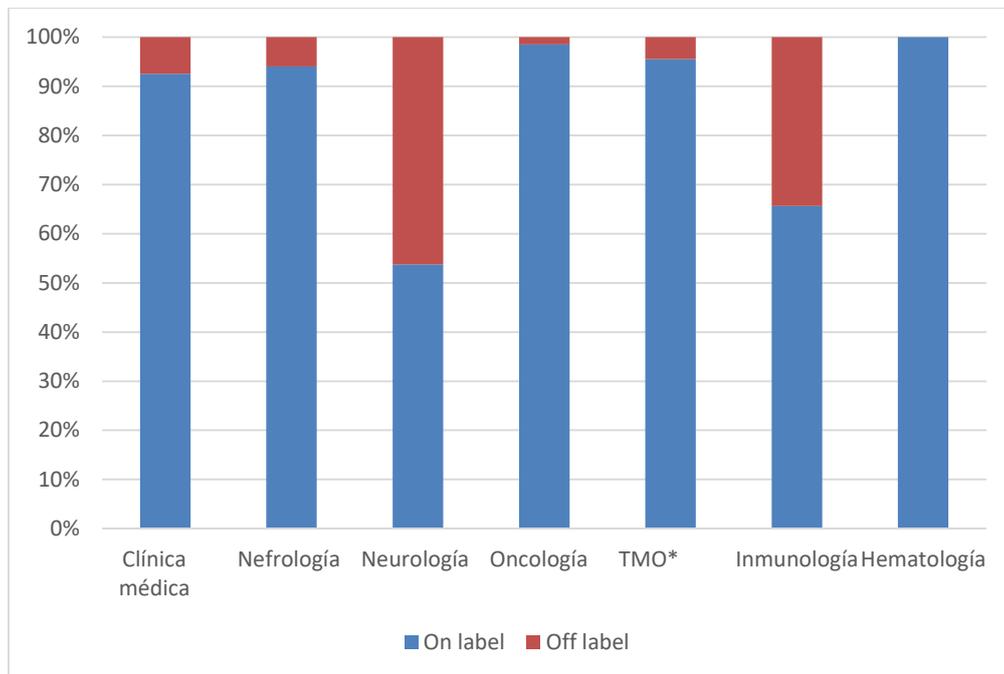


Figura 3. Tipo de prescripción según servicio médico

*Trasplante de médula ósea

El 22% de las infusiones totales de IgG EV prescritas fue “off label”, los Grupos terapéuticos con mayor frecuencia fueron “Desórdenes neurológicos”, que agrupó el 45% de las mismas (Síndrome de Rasmussen, Mielitis transversa longitudinal, Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, Síndrome de Miller Fisher, Síndrome de Guillain-Barré, Ataxia inmunomediada, Encefalitis autoinmune, Síndrome de opsoclonio-mioclonos); “Inmunodeficiencias Primarias” con el 30% de infusiones prescritas en forma “off label” (Inmunodeficiencia combinada (Déficit CARD11), Síndrome de Hiper IgM, Inmunodeficiencia común variable, Otras deficiencias predominantemente de anticuerpos no caracterizada, Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X , Mutación STAT 1 GOF, Inmunodeficiencia combinada no caracterizada con hipogammaglobulinemia, Inmunodeficiencia combinada con hipogammaglobulinemia y producción deficiente de Ac a Ag polisacáridos y proteicos); y el Grupo de las “Inmunodeficiencias Secundarias” el 25% (Hipogammaglobulinemia por rituximab, Enfermedad de Injerto Contra el Huésped crónica,

Hipogammaglobulinemia secundaria foscarnet, Desensibilización en trasplante renal, Leucemia mieloide aguda, Leucemia linfoblástica aguda, Linfoma no Hodgkin).

El 81% de las dosis indicadas en forma “off label”, se presentó con mayor frecuencia en el grupo de 0,8 a 1g/kg.

El uso “off label” de IgG para otras variables se describen en la tabla V.

Tabla V. Uso “off label” de IgG EV según Sexo, Grupo etario y Tipo de Indicación clínica

Variable	Categoría	n(%)
Sexo	Masculino	37 (55,22)
	Femenino	30 (44,78)
Grupo Etario	0 – 4 años	20 (29,85)
	5 – 9 años	22 (32,84)
	10 – 14 años	14 (20,90)
	15 – 19 años	11 (16,42)
Tipo de Indicación	Supletoria	33 (49,25)
	Terapéutica	34 (50,75)

3.4.-Prescripción “off label” de IgG EV y RAM

De todas las prescripciones analizadas, el 22% tiene indicación “off label” de IgG EV. Se pudo establecer una fuerte asociación estadística ($p < 0,0004$) entre la prescripción “off label” y la aparición de RAM. Se presentó RAM en el 61,5% de las infusiones de IgG EV.

La siguiente figura muestra cómo fue el impacto del uso “off label” y “on label” de IgG EV sobre la aparición de RAM.

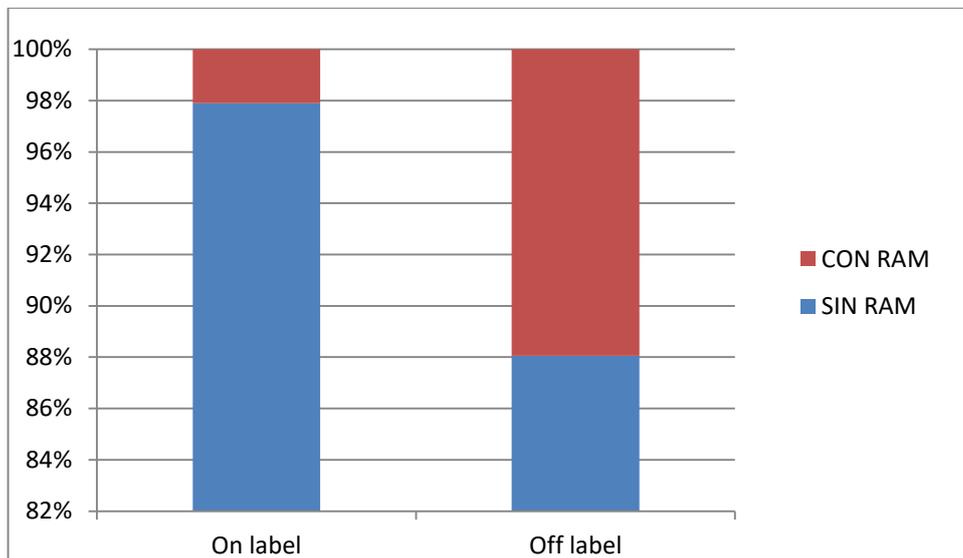


Figura 4. Ocurrencia de RAM ($p < 0,0004$) * según tipo de prescripción**

*Obtenida por test Chi-cuadrado, p-valor $>0,05$

**Reacción Adversa Medicamentosa

Las indicaciones “off label” prescritas por el servicio de Neurología, presentaron mayor ocurrencia de RAM en la infusión, representando el 87,5 %. Pero debido a la baja frecuencia de las prescripciones no se pudo determinar significación estadística.

Lo mismo ocurrió con las indicaciones clínicas del grupo “Desórdenes neurológicos”, en el que se encuentran el 75% de las RAM.

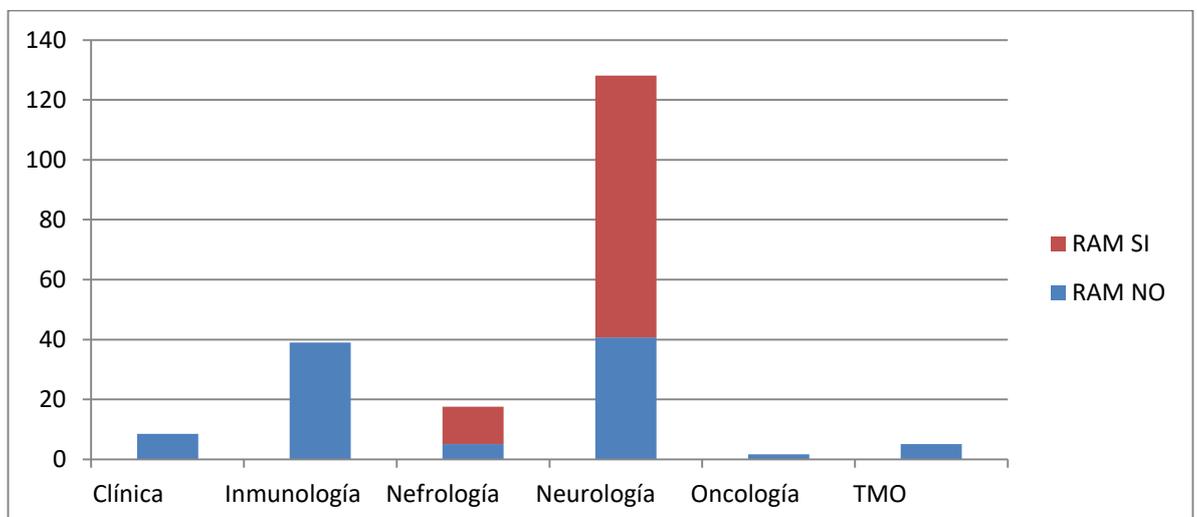


Figura 5. Ocurrencia de RAM* en indicaciones “off label” según servicio médico

*Reacción Adversa Medicamentosa

El 50% de las RAM por el uso “off label” fue clasificada como de intensidad leve (rash, fiebre y escalofríos, hipertensión arterial) con muy buena tolerancia a la IgG EV; 12% fue de intensidad moderada (rash) con regular tolerancia al uso de IgG EV y el 38% grave (meningitis aséptica) clasificadas como intolerante al uso de IgG EV.

Con respecto a la frecuencia de aparición de RAM según número de infusiones “off label” de IgG EV, se presentaron el 25% de las RAM en “una infusión”, 12,5% en los que habían recibido 2 infusiones y 62,5% de las RAM en “varias infusiones”.

CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN

La Farmacoepidemiología es una disciplina que estudia los efectos de los medicamentos en la población, aplicando métodos epidemiológicos ⁽⁶⁷⁾ como la farmacovigilancia de las indicaciones médicas y de los resultados del tratamiento indicado, permitiendo monitorear la seguridad en el uso de los medicamentos prescritos según su ficha técnica, como así también los prescritos fuera de las indicaciones aprobadas.

Teniendo en cuenta la metodología establecida y su aporte al uso racional de IgG EV, el estudio realizado corresponde a un EUM cuya finalidad “es profundizar en un problema potencial y conocer algunas de las razones de la prescripción de fármacos, es decir un EUM cualitativo de Prescripción – Indicación”. ⁽⁵⁴⁾

Tal como está descripto en la bibliografía, IgG EV se indicó como terapia de sustitución principalmente en IDP y en algunas Inmunodeficiencias

secundarias, mientras que en desórdenes neurológicos y enfermedades autoinmunes se utilizó como terapia de inmunomodulación. ⁽⁴⁴⁾

Se han publicado varios estudios sobre el uso de IgG EV en una amplia gama de entornos, tanto en adultos como en niños, y la mayoría de los estos utilizaron la clasificación de la FDA para determinar el uso registrado. Hasta la fecha, no se ha informado de ningún estudio de utilización de IgG EV en Argentina.

Se encontraron, en el grupo IDP, 177 indicaciones para IgG EV que pudieron ser clasificadas según de The 2017 IUIS mientras las otras 24 indicaciones combinan más de una clasificación, por lo que se las clasificó como mixtas.

Debemos tener en cuenta que en las IDP la presentación clínica es heterogénea y representan trastornos hereditarios causados por mutaciones que pueden afectar de forma individual o combinada los diversos componentes del sistema inmune: los linfocitos B, los linfocitos T, el sistema fagocítico (leucocitos polimorfonucleares y monocitos) o el sistema de complemento. ⁽⁶⁸⁾

En este trabajo, el 52% de las infusiones de IgG EV se realizó en el grupo de las IDP, sin embargo, las indicaciones más comunes para el uso de IgG EV varían en diferentes estudios, varios de los cuales incluyeron adultos y niños. En algunos de estos, se informó que la IDP resultó ser la indicación más común de tratamiento, ^(69 -71) mientras que otros estudios informaron como indicación principal para el uso de IgG EV a la Enfermedad de Kawasaki ⁽⁷²⁾ y PTI. ^(73, 74)

La mayor cantidad de prescripciones de IgG EV fue realizada por el servicio de Inmunología, seguido del servicio de TMO y neurología. En otros estudios, diferentes servicios prescriptores han sido reportados. Por ejemplo, tanto en el estudio de

Ebrahimi como en el trabajo de Fakhari, el servicio de neurología realizó el 61,2% y el 48% de las prescripciones respectivamente. ^(70, 71)

La dosis máxima indicada de IgG EV fue de 1 g/kg y fue prescrita fundamentalmente por el servicio de Neurología, mientras que, por parte del servicio de Inmunología, la mayoría de las dosis se encontraron en el rango de 0.6 a 0.8 g/kg mayormente utilizadas como terapia de sustitución en IDP. La dosis supletoria de 0.5 g/kg fue indicada con mayor frecuencia en los pacientes con TMO. Hubo dos infusiones en la que no se encontraba el dato de dosis prescrita.

Si bien se utilizaron varios medicamentos como estrategia terapéutica para la prevención y el manejo de los eventos adversos de IgG EV, la difenhidramina de administración endovenosa se utilizó como premedicación en casi todas las infusiones. Actualmente no hay evidencia de ensayos clínicos aleatorizados para apoyar algún tratamiento y la prevención de las RAM que puedan ser causadas por el uso de IgG EV, por lo tanto, la mayoría de las recomendaciones se basan en series de casos o informes, o en la opinión de expertos. ⁽⁵⁰⁾

Se observó que en general, las infusiones iniciaban a una velocidad baja (0.01-0.02 ml/kg/min) y aumentaban progresivamente, sin superar los 0.06 ml/kg/min, como se indica en la ficha técnica de IgG EV y las guías de utilización de la misma. ^(42, 47, 63) Este rango en la velocidad de infusión fue mucho menor al utilizado por un estudio de similares características llevado a cabo en un hospital de Irán. ⁽⁷⁰⁾ Esta variable es de importancia, ya que la mayoría de las RAM en el uso de IgG EV, están relacionadas a la velocidad de infusión y desaparecen o minimizan disminuyendo la velocidad con la que se infunde o, suspendiendo la administración del medicamento. Aun así, algunas RAM raras, son graves. ⁽⁷²⁾

Los eventos adversos registrados, fueron manejados reduciendo la velocidad de infusión, mediante la administración previa de antihistamínicos / antipiréticos y / o deteniendo la infusión, misma estrategia utilizada según el estudio retrospectivo llevado a cabo en un entorno de cuidados intensivos pediátrico, por Nermeen M Galal de la Universidad de El Cairo. ⁽⁶⁰⁾

En cuanto a la utilización de IgG EV en aquellas indicaciones no autorizadas, en ocasiones es controvertida debido al cuestionable beneficio obtenido y a su elevado costo. En el caso de la pediatría, ésta situación, además se ve afectada por el menor número de estudios clínicos realizados, lo que lleva a su aplicación como alternativa al tratamiento estándar, a pesar de la escasez de datos publicados. ⁽⁴³⁾ Por esta razón varios de ellos concluyen en que se necesitan más estudios para comprender la efectividad del uso de IgG EV para el tratamiento de enfermedades y afecciones no indicadas en la ficha técnica en pacientes pediátricos, así como para racionalizar su uso debido a la limitación de recursos. ^(43, 60, 72)

Teniendo en cuenta las diferentes circunstancias que se desprenden de la definición de uso “off label” de medicamentos, en este estudio se analizaron y tuvieron en cuenta dos de esos aspectos: el uso del medicamento en una indicación diferente a la aprobada por la Autoridad Sanitaria y las dosis autorizadas.

Se identificaron el 22% de las prescripciones de IgG EV como “off label”, resultado que coincide con lo publicado en varios estudios llevados a cabo en instituciones hospitalarias de diferentes partes del mundo, sobre la utilización de IgG EV en pacientes pediátricos ^(18,55,57-61), en los que concluyeron que aproximadamente entre el 20 y 60% el uso no estaba aprobado. En el caso del estudio retrospectivo realizado en

47 centros pediátricos de los EEUU, en su análisis demostraron que la gran mayoría de las indicaciones de IgG EV, no se encontraba registrado para su uso en el tratamiento de indicaciones aprobadas por la FDA en niños menores de dos años y pacientes con TMO <20 años de edad. Por lo que la administración de IgG EV a niños en indicaciones aprobadas por la FDA representó solo el 28,9% del total de admisiones (29,6% de todas las admisiones IVIG desde 2007 a 2014).⁽⁷²⁾

Por otra parte, está descrito que, en algunas especialidades médicas, la utilización de medicamentos por fuera de las indicaciones aprobadas puede contribuir a que un paciente acceda a tratamientos novedosos o bien a tratamientos conocidos que, por vacíos legales, no son contemplados para una determinada especialidad médica.⁽⁴⁹⁾ Esta situación, se evidencia en las prescripciones realizadas por el servicio de neurología en el que, el 46% fueron “off label”, resultado coincidente con varios estudios, entre ellos, el llevado a cabo en 13 hospitales de tercer nivel español,⁽⁶⁹⁾ los estudios llevados a cabo en Irán^(70, 71) y Francia.⁽⁴⁶⁾

A su vez, cuando se realizó la clasificación de las indicaciones por “Grupo”, se encontró que en el Grupo “Desórdenes neurológicos” estaba el 45% del total de las indicaciones “off label”. El grupo de hospitales españoles, describe que varias condiciones neurológicas fueron las indicaciones “off label” más frecuentes con evidencia científica,⁽⁶⁹⁾ mientras que el estudio llevado a cabo en EE. UU durante 7 años, evidenció un aumento del uso de IgG EV para el tratamiento de los trastornos neurológicos especialmente en pacientes con encefalitis y encefalomiелitis.⁽⁷²⁾

A éste hallazgo se le puede atribuir el uso empírico en un gran número de síndromes y enfermedades y, que en pocas patologías se ha probado su

indicación fehacientemente. Gran parte de la información que los neurólogos toman como cierta se basa sobre experiencias realizadas en el tratamiento de enfermedades hematológicas.⁽⁴⁹⁾

En éste grupo, hubo 30 infusiones de IgG EV indicadas en forma “off label”, entre ellos, el Síndrome de Rasmussen tuvo dos infusiones que, si bien en la Guía colombiana de práctica clínica para el uso de inmunoglobulinas,⁽³⁷⁾ se describe como tratamiento de primera línea, mientras que, en el trabajo llevado a cabo en cuatro hospitales franceses, esta era una indicación a ser evaluada, de acuerdo a la clasificación del Comité de Evaluación y Difusión de tecnologías innovadoras,⁽⁴⁶⁾ no se encuentra descripta ésta indicación en ficha técnica. Ambas dosis, además de ser superiores a la recomendada, tuvieron resultado incierto.

En Mielitis transversa longitudinal está descripto que puede haber un papel potencial para la IgG EV en la neuromielitis óptica, una enfermedad desmielinizante inflamatoria idiopática del sistema nervioso central (que causa neuritis óptica, mielitis transversa, y otros síndromes del sistema nervioso central),⁽⁶³⁾ ya que, como tratamiento de segunda línea, ha demostrado disminución de las recidivas. Por otro lado, según A. Brand, puede haber razones cuantitativas para el aumento de este tipo de indicaciones, ya que ahora es posible diagnosticar estas afecciones mediante la detección de autoanticuerpos relevantes y requieren sólo una administración de IgG EV en dosis alta.⁽⁷⁵⁾ En varios artículos presentados se encontró esta indicación categorizadas como C, indicación inapropiada o de baja prevalencia.^(71, 73)

Sin embargo, la utilización de IgG EV no fue efectiva como tratamiento en éste trabajo y no se encuentra descripto su uso en ficha técnica de IgG EV.

En el Síndrome de Miller Fisher, se encontró que no hay suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de inmunoglobulinas. ^(42, 47) Las dos infusiones que se realizaron en forma terapéutica fueron prescripción “off label”, y una produjo una RAM grave, por lo que se clasificó como “intolerancia” a la IgG EV.

En ataxia inmunomediada, el tratamiento con inmunoglobulina podría considerarse en los casos de pacientes con enfermedad asociada al anticuerpo descarboxilasa del ácido glutámico, ^(75, 76) y se encuentra en el grupo de trastornos neurológicos que incrementó la utilización de IgG EV en el estudio retrospectivo que analizó la utilización de IgG EV en 47 hospitales pediátricos de los EE. UU. Sin embargo, no está descrito en las guías y en la ficha técnica el uso de IgG EV para ésta condición. En éste trabajo, las dos infusiones de IgG EV que se prescribieron en forma terapéutica fueron prescripción “off label” y no efectivas.

En el caso de la encefalitis autoinmune, fue el diagnóstico clínico con mayor frecuencia dentro de este Grupo. Según las guías clínicas de uso de IgG, los pacientes con ésta condición deben recibir manejo inmunomodulador, incluidos IgG EV ^(42, 47). Las 11 infusiones que se utilizaron en forma terapéutica fueron prescriptas “off label” ya que no se describe su uso en ficha técnica del producto, y tuvieron resultado “incierto”.

En cuanto al Síndrome de opsoclonio-mioclono, el uso de IgG EV podría ser efectivo como monoterapia o adyuvante independientemente de su etiología, ^(42, 47) sin embargo no se encuentra descrita ésta indicación en ficha técnica por lo que fue una prescripción “off label”. Las 6 infusiones de IgG EV que se utilizaron en forma terapéutica tuvieron un resultado “parcial”.

En el Grupo IDP las 20 infusiones de IgG EV que se realizaron en forma “off label”, se encontraban prescritas en forma sustitutiva con dosis superiores a lo descrito en ficha técnica, 0,8g/kg/mes. Todos los pacientes habían recibido dosis previas de IgG EV. Con respecto a éste grupo, los datos actuales indican que el tratamiento óptimo de las IDP se basa en la individualización de la dosis de IgG para cada paciente, y que esto difiere de la práctica frecuente. Sin embargo, hay cada vez más evidencia que sugiere que la dosis óptima de IgG en la terapia de sustitución, es la dosis que mantiene al paciente libre de infección cualquiera sea su vía de administración. ⁽⁷⁷⁾

En el Grupo Inmunodeficiencias secundarias las 17 infusiones de IgG EV “off label” se encontraban prescritas con dosis superiores a lo descrito en ficha técnica. Además, cinco de éstas eran prescripción “off label”, por no encontrarse descrita su utilización en ficha técnica. En el caso de la indicación clínica de IgG EV para Hipogammaglobulinemia secundaria foscarnet, medicamento prescrito para en el tratamiento de la infección de novo por citomegalovirus de pacientes que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o de órgano sólido, no se encontró evidencia de que foscarnet produzca hipogammaglobulinemia.

En la desensibilización en trasplante renal, si bien las guías recomiendan la administración de IgG EV luego de la plasmaféresis en receptores de trasplante de riñón, que cursen por un rechazo agudo mediado por anticuerpos, para prolongar la supervivencia del injerto, ^(42,47) no está descrito éste uso en ficha técnica. En las cuatro infusiones en la que se utilizó IgG EV en forma terapéutica, se mostró un resultado incierto.

Las dosis prescritas, en general, coinciden con lo descrito en las guías de uso de IgG EV. La frecuencia en las prescripciones “off label” fue significativamente más alta, tanto en indicación como en dosis en los dos grupos de pacientes más jóvenes, el rango de 0 a 9 años. Tal como lo describe Florence Moulis en su revisión narrativa de la literatura sobre el uso de medicamentos no licenciados y “off label” en población pediátrica, ⁽⁷⁸⁾ se dificulta comparar éste resultado con los de otros estudios publicados debido a que se utilizan diferentes categorías de edades, sin embargo, coincidentemente con los resultados encontrados en este estudio, describen en su revisión que los niños más pequeños fueron el grupo mayormente expuestos al uso “off label” de medicamentos, mientras que en el grupo de adolescentes es menos frecuente. ^(35, 78) sin embargo, se encontró que, en los grupos de mayor rango etario, si bien la cantidad de prescripciones “off label” fue menor, se indicaron con más frecuencia dosis más altas a las autorizadas según ficha técnica; resultado que no coincide por lo publicado por Isabel García-López et al. en el que evaluaron el perfil de utilización de medicamentos en situaciones no autorizadas en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital universitario, ⁽⁷⁹⁾ en cuyo subanálisis por grupos de edad mostró que los porcentajes de prescripciones tienden a ir en disminución en niños de mayor edad, reduciéndose en los adolescentes (≥ 13 años). El motivo por el cual se utilizaron los fármacos en condiciones “off label”, fue independiente de la edad del paciente, hallándose los mismos resultados que en el análisis global.

Los resultados encontrados en este trabajo, pueden deberse, en el caso del grupo “IDP”, al ajuste de dosificación para alcanzar el resultado terapéutico óptimo y, en el caso de las enfermedades pertenecientes al grupo “Desórdenes

neurológicos” que las dosis recomendadas por las guías de uso de IgG EV no coinciden con lo descrito en ficha técnica del producto; lo mismo ocurre en el caso de la hipogammaglobulinemia secundaria al uso de rituximab y la utilización de IgG EV para las enfermedades hematológicas malignas.

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de prescripciones en las variables sexo y tipo de indicación.

Aunque la IgG EV fue muy bien tolerada, el uso “off label” de medicamentos en general, y particularmente, el uso sin evidencia científica sólida, es un importante factor de riesgo para el desarrollo de RAM ⁽³²⁾. Se encontró que hubo una fuerte asociación estadística ($p < 0,0004$) entre las prescripciones con indicaciones “off label” y la presentación de RAM. El 61,5% de las infusiones “off label” presentaron RAM, resultado que coincide con lo publicado por Ching Chiang Toh. ⁽⁵⁷⁾ Por otro lado, los pacientes que reciben terapia de reemplazo con inmunoglobulina son a menudo tratados con infusiones repetidas durante un largo período de tiempo, y la incidencia de RAM relacionadas con la administración varía en una amplia gama. La mayoría de los estudios se han centrado en la tasa de RAM en pacientes que reciben múltiples infusiones a lo largo del tiempo; sin embargo, la información sobre una sola infusión es escasa. ⁽⁶²⁾ En éste estudio la variable “varias infusiones” presentó el 62% de las RAM.

Cuatro RAM fueron de intensidad leve y tuvieron una recuperación total luego de utilizar como estrategia, la disminución en la velocidad de infusión y administración de hidrocortisona endovenosa en dos de ellas e ibuprofeno en otra; en la cuarta se mantuvo una conducta expectante, en cuanto a la continuación o no de la infusión de IgG EV. Una RAM fue de intensidad moderada y se decidió suspender la infusión de IgG

EV. Éstas 5 RAM, fueron tratadas según lo recomendado por bibliografía ⁽⁵⁰⁾ y pueden clasificarse como inmediatas, ya que aparecieron durante las primeras 6 a 24 hs desde el momento de la infusión. Las otras tres RAM de éste estudio (meningitis aséptica), se produjeron tras la administración de IgG EV prescriptas por el Servicio de Neurología.

La meningitis aséptica se ha identificado como un efecto adverso de IgG EV que afecta al 0,6-1% de los pacientes. ⁽⁴⁸⁾ Como factores de riesgo, se han identificado dosis altas de IgG EV (1 a 2 g /kg), sexo femenino, deshidratación, primer ciclo de IgG EV, antecedentes de migraña o meningitis aséptica inducida por IgG EV, y enfermedad de los tejidos conjuntivos subyacentes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico), aunque esta tasa probablemente se subestima debido al subregistro de eventos adversos. ⁽⁸⁰⁾

Dos pacientes del total que recibieron IgG EV, presentaron Meningitis aséptica, lo que representa el 1,8%. Uno, presentó esta RAM en dos infusiones que fueron prescriptas como tratamiento para el Síndrome de Miller Fisher y tenía tres factores de riesgo de los descriptos: sexo femenino, meningitis aséptica inducida por IgG EV y dosis alta (1 g/kg). El otro paciente, también de sexo femenino, presentó la RAM en la primera infusión de IgG EV que fue prescripta como tratamiento del Síndrome de Guillain Barré. En ambos pacientes la administración de IgG se administró en dos días consecutivos.

Estas tres RAM fueron de intensidad grave, y se utilizó para su manejo dipirona en dos de ellas e ibuprofeno en la otra, tal lo descrito en la bibliografía. ⁽⁴⁰⁾ Fueron clasificadas como tardías, porque ocurrieron luego de una semana de la administración de IgG EV. ⁽⁴⁹⁾

CAPÍTULO 5: OBSERVACIONES FINALES

Se realizó una investigación del uso de IgG EV, enfocado a indicaciones no aprobadas por la ANMAT y su relación con las RAM, durante un periodo de 7 meses en el Hospital de Pediatría J. P. Garrahan.

Si bien IgG EV se utilizó mayormente (58% de las infusiones) para el tratamiento de sustitución de IDP que afectan la producción de anticuerpos, y otras afecciones tal lo descrito en la literatura, su uso se ha expandido para incluir otras enfermedades que no se encuentran descriptas en los prospectos o ficha técnica de los productos comercializados. La mayoría de las indicaciones de IgG EV están avaladas por la literatura científica, aun así, otros usos siguen siendo cuestionados para algunas patologías, principalmente las neurológicas.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la prescripción “off label” de IgG EV y la aparición de RAM. El diseño utilizado, es decir descriptivo, no buscó una relación causal entre las variables, por lo que este resultado es sólo un acercamiento a buscar una relación entre las mismas. Sin embargo, no deja de ser una motivación para el planteamiento de hipótesis que en el futuro nos permitan la realización de un estudio para contrastarlas. Se encontró que en el servicio de neurología y Grupo “Desórdenes neurológicos”, estaban concentradas la mayor cantidad de prescripciones con indicaciones “off label” que produjeron RAM.

Otro aspecto a destacar es que las RAM graves se produjeron en el grupo de dosis más altas de IgG EV.

Como limitaciones a este trabajo, cabe mencionar que, debido a la complejidad del sistema informático del hospital, la naturaleza voluntaria en el llenado de la planilla de datos por parte del profesional que realizaba la infusión de IgG EV, la alta demanda que posee el hospital, que, en muchas ocasiones, hace que los actores se vean imposibilitados para cumplir con las actividades no asistenciales de forma adecuada y el amplio horario de infusiones, sólo el 28% de las mismas que eran realizadas en los servicios médicos involucrados cumplía con los criterios de inclusión para ser incorporadas a este estudio dado que no se encontraban correctamente documentadas en las fichas de registro de la investigación. Por lo tanto, este tipo de investigaciones permiten visualizar esta problemática y que se elaboren estrategias para mejorar el registro y calidad de los datos recolectados.

Otra limitación encontrada, fue que no se estudió el impacto económico que supone la prescripción “off label” de IgG EV, ya que se trata de un medicamento de alto costo que influye en el presupuesto de la Institución, por lo que se propone la realización de dicho análisis en investigaciones futuras.

Los resultados obtenidos del estudio realizado por el equipo de investigación de Hospital Juan P. Garrahan ⁽⁸¹⁾ y el presente estudio, permitirán poner en marcha la redacción y actualización de un protocolo unificado de indicación, posología y administración de Inmunoglobulina G, avalados por la Comisión Farmacoterapéutica institucional para su utilización por todas las áreas del hospital con el sustento científico adecuado.

Esto permitirá:

- a) La prescripción consciente y con suficiente evidencia científica por parte del profesional prescriptor ya que el uso de medicamentos “off label” sin dicha evidencia, es un factor de riesgo para RAM.
- b) El uso racional de IgG EV, que además de disminuir consecuencias no deseadas para el paciente, evita el gasto hospitalario sin beneficios comprobados y previene la escasez de este medicamento que depende de los donantes voluntarios y altruistas.
- c) Sentar las bases de un trabajo multidisciplinario donde los dos actores involucrados, hospital e industria generen información fundada en evidencia local destinada al uso seguro y eficiente de los medicamentos.

CAPÍTULO 6: BIBLIOGRAFÍA

- 1) Maglio I. Prescripción de medicamentos para indicaciones no aprobadas (parte I). Revista Argentina de infectología Dr. Francisco J. Muñiz. [internet]. 2013 [consultado noviembre 2021]; 16(4):86-94. Disponible en: <https://www.bago.com.ar/vademecum/bibliografia/evaluacion-de-la-prescripcion-de-medicamentos-para-indicaciones-no-aprobadas/>
- 2) Papale R M, Schiaffino S. Manual de buenas prácticas de farmacovigilancia edición Latinoamérica [internet]. Primera. ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ediciones Farmacológicas; 2018. [consultado noviembre 2021]. Disponible en Archivo Digital: descarga y online ISBN 978-987-46704-2-7
- 3) Speranza, N y Tamosiunas, G. "Uso de medicamentos fuera de prospecto, uso off label de medicamentos: ¿un mal necesario?". Boletín Farmacológico [internet]. 2016 [consultado noviembre 2021]; (7)2. Disponible en <https://hdl.handle.net/20.500.12008/11066>
- 4) Cañás M. La Promoción de medicamentos para indicaciones no aprobadas ("off label"). La desinformación a la orden del día. Argentina; [internet]. Instituto de estudios Sobre Políticas de Salud. Fundación Femeba. 2010 [consultado noviembre 2021]; 2° Informe de Investigación. Disponible en: http://www.ieps.com.ar/es/template.php?file=notas/2010/04/10_04_29_promocion-de-medicamentos.html
- 5) ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses. American Journal of Hospital Pharmacy [internet]. 1992 [consultado noviembre 2021]; (49) 8:2006–2008. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajhp/49.8.2006>
- 6) Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, et al. Off-label use of drugs in children. Pediatrics. [internet]. 2014 [consultado noviembre 2020];133(3):563-567. doi:10.1542/peds.2013-4060
- 7) Stafford RS. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. N Engl J Med. [internet]. 2008 [consultado noviembre 2020];358(14):1427-1429. doi:10.1056/NEJMp0802107
- 8) Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med. [internet] 2006 [consultado noviembre 2020];166(9):1021-1026. doi:10.1001/archinte.166.9.1021
- 9) Real JP, Palchik V, Salamano M, Traverso M.L, Palma S.D. Off-label use of medicines in Argentina. Who wins and who loses? Pharmaceuticals Policy and Law. [Internet] 2012 [consultado noviembre 2020]; 14(2-4): 209–222. DOI: 10.3233/PPL-120355

- 10) Pinto ME. A propósito de casos de fraude en la industria farmacéutica [carta]. Rev. Perú. Med. Exp. Salud Publica [Internet]. 2013 [consultado noviembre 2021]; 30(1):146-148. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100030&lng=es.
- 11) Rizzo Jurado F. Marco jurídico de la publicidad y promoción de medicamentos. Análisis, crítica y propuestas de mejora [Tesis de maestría]. Buenos Aires: Universidad de San Andrés; 2017 [consultado noviembre 2021]. Disponible en <http://hdl.handle.net/10908/16472>
- 12) Giglio DN, Malozowski S. Prescripciones fuera de prospecto. Arch Argent Pediatr [internet]. 2004 [consultado noviembre 2021]; 102(2): 121-124. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2004/A2.121-124.Giglio.pdf>
- 13) U.S. Food and Drug Administration. "Off-Label" and Investigational Use Of Marketed Drugs, Biologics, and Medical Devices [Internet]. USA; 1998 [consultado noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/label-and-investigational-use-marketed-drugs-biologics-and-medical-devices>
- 14) European Medicines Agency. Guideline on conduct of Pharmacovigilance for Medicines used by the Paediatric population. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [internet]. London 2007 [consultado noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/conduct-pharmacovigilance-medicines-used-paediatric-population>
- 15) Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 1015/2009. [internet]. España; 2009 [consultado noviembre 2021]. Boletín Oficial del Estado Núm. 174. Sec. I: 60904. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
- 16) Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Uso off label de medicamentos [internet]. [consultado noviembre 2021]. Disponible en: http://antigo.anvisa.gov.br/en_US/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=352702&_101_type=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-

- 17) Poder Ejecutivo Nacional. Arte de curar. LEY 17.132. [Internet]. Buenos Aires; 1967 [Consultado noviembre 2021]. Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=19429>.
- 18) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Medicamentos de venta libre (OTC). [Internet]. Buenos Aires; 2002 [Consultado noviembre 2021]. Boletín para consumidores Nº 15. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Publicaciones/Boletines/Consumidores/Boletin_Consumidores_15.pdf
- 19) Ministerio de Salud. Salud Pública. Buenas prácticas de promoción de medicamentos de venta bajo receta. Resolución 627/2007. [Internet]. Buenos Aires; 2007 [Consultado noviembre 2021]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gov.ar/infolegInternet/verNorma.do%3Bsessionid=31F3C1B0161180F56461D996E999F4FB?id=128885>
- 20) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. [Internet]. 2009 [consultado noviembre 2021]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia_BPF.pdf.
- 21) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Comunicado Oficial: Indicaciones médicas fuera de prospecto. [Internet]. Buenos Aires; 2016 [Consultado noviembre 2021] disponible en: http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Indicaciones_de_medicamentos_fp.pdf.
- 22) Organización Mundial de la Salud. Nota científica. Uso no indicado de medicamentos contra la COVID-19. [Internet] [Consultado marzo 2022]. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>.
- 23) Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica, A. C. Agencias regulatorias en tiempos de pandemia: Un faro para guiar el desarrollo seguro y eficaz de soluciones de salud. Seminario Virtual. [Internet] [Consultado marzo 2022]. Disponible en <https://amiif.org/agencias-regulatorias-en-tiempos-de-pandemia-un-faro-para-guiar-el-desarrollo-seguro-y-eficaz-de-soluciones-de-salud/>
- 24) Organización Panamericana de la Salud. Fortalecimiento de los sistemas regulatorios en la Región de las Américas. Resumen de las enseñanzas obtenidas de las autoridades regulatorias nacionales de referencia regional. Junio 2020 [Internet] [Consultado marzo 2022]. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53794>

- 25) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT reconocida como miembro asociado de ICMRA. Marzo 2021 [Internet] [Consultado marzo 2022]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-reconocida-como-miembro-asociado-de-icmra>
- 26) US Food and Drug Administration. Autorización de Uso de Emergencia de Productos Médicos y Autoridades Relacionadas. Orientación para la industria y otras partes interesadas. Enero 2017 [Internet] [Consultado marzo 2022]. Disponible en <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/autorizacion-de-uso-de-emergencia>
- 27) Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Ministerio da Salud. Resolução de diretoria colegiada - rdc nº 444, de 10 de diciembre de 2020. [Internet] [Consultado marzo 2022]. Disponible en <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-444-de-10-de-dezembro-de-2020-293481443>
- 28) Centro para el control estatal de medicamentos, equipos y dispositivos médicos. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Resolución CECMED N°. 54/2020. junio 2020 [Internet] [Consultado marzo 2022]. Disponible en <https://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-cecmecmed-no-542020>
- 29) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 4622/2012 Registro de especialidades medicinales y/o medicamentos. Créase la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos bajo condiciones especiales. Agosto de 2012 [Internet] [Consultado marzo 2022]. Disponible en <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/200000-204999/200533/norma.htm>
- 30) Agencia Europea de Medicamentos. EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines. Septiembre 2021 [Internet] [Consultado marzo 2022]. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf
- 31) National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). About Medication Errors [Internet] [Consultado noviembre 2021]. Disponible en <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>.

- 32) Egualde 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.* [Internet] 2016 [consultado noviembre 2021];176(1):55-63. doi:10.1001/jamainternmed.2015.6058.
- 33) Bierzychudek L. Prescripción Off-Label de Medicamentos. [Internet]. Estudio Trevisan Abogados; 2019 [Consultado marzo 2020]. Disponible en <http://www.estudiotrevisan.com/wp/2019/03/prescripcion-off-label-de-medicamentos/>
- 34) Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med.* [Internet] 2002 [consultado enero 2019];347(18):1462-1470. doi:10.1056/NEJMhpr021646.
- 35) 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.* [Internet] 2017 [consultado noviembre 2021];5(2):e00304. doi:10.1002/prp2.304.
- 36) Schrier L, Hadjipanayis A, Stiris T, Ross-Russell RI, Valiulis A, Turner MA, et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr.* [Internet] 2020 [consultado noviembre 2021];179(5):839-847. doi:10.1007/s00431-019-03556-9.
- 37) Edwards IR, Bencheikh RS. Pharmacovigilance is... Vigilance. *Drug Saf.* [Internet] 2016 [consultado noviembre 2021];39(4):281-285. doi:10.1007/s40264-015-0373-x.
- 38) Cortesi MC. Uso off label y contraindicado de medicamentos: cuestiones éticas y responsabilidad profesional. [Internet]. *Farma y Salud*; 2013 [Consultado noviembre 2021]. Disponible en: <http://farmaysalud.blogspot.com.ar/2013/04/uso-off-label-y-contraindicado-de.html>
- 39) Cohn EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL, Armstrong SH. Chemical, Clinical, and Immunological studies on the Products of human plasma fractionation. I. The Characterization of the protein fractions of human plasma. *J Clin Invest.* [Internet] 1944 [consultado noviembre 2021];23(4):417-432. doi:10.1172/JCI101508.
- 40) Vassilev TL, Starkina OV. [Pooled Human Immunoglobulin Preparations as Immunomodulating Drugs]. *Mol Biol (Mosk).* [Internet] 2019 [consultado noviembre 2021];53(5):860-870. doi:10.1134/S002689841905015X.

- 41) Sisti, A. M., Vitali, M. S., Zazur, J., & Manfredi, M. J. Inmunoglobulina G endovenosa: características de un medicamento elaborado en la Argentina. Arch. argent. alerg. inmunol. clín. [Internet] 2000 [consultado noviembre 2021]; 31 (4): 115-126. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-310128>
- 42) Espinosa-Rosales, F J., Bergés-García, A., Coronado-Zarco, I A., Dávila-Gutiérrez, G., Faugier-Fuentes, E., García-Campos, J A. Consenso Mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación. Acta pediatr. Méx. [Internet] 2018 [consultado noviembre 2021]; 39(2), 134-171. Disponible en: <https://doi.org/10.18233/apm39no2pp134-1711574>
- 43) Panadero E, Carcelén Andrés J, Urbieta Sanz E, Viñuales Armengol M^aC, Idoipe Tomás A. Inmunoglobulinas intravenosas en pediatría. Farm Hosp. [Internet] 2003 [consultado noviembre 2021]; 27 (3): 179-187. Disponible en: <https://www.sefh.es/fh/2003/n3/7.pdf>
- 44) Sisti AM, Manfredi MJ. Inmunoglobulina G endovenosa: Mecanismos de acción e indicaciones clínicas. Alerg. inmunol. Clin. 2000; 17(4): 168-175
- 45) Agencia Europea de Medicamentos. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)[internet]. 2018 [consultado noviembre 2021]. EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig>
- 46) Frauger E, Grassi J, Pradel V, Bornet C, Rouby F, Delorme J, et al. Use of intravenous immunoglobulins in clinical practice: data from three French university hospitals. Fundam Clin Pharmacol. [internet]. 2011 [consultado noviembre 2021];25(6):753-761. doi:10.1111/j.1472-8206.2010.00908.x.
- 47) Olivares MM, Olmos CE, Álvarez MI, Fajardo AM, Zea-Vera AF, Ortega MC, et al. Guía colombiana de práctica clínica para el uso de inmunoglobulinas en el tratamiento de reemplazo e inmunomodulación [Colombian Guidelines of clinical practice for the use of immunoglobulins in the treatment of replacement and immunomodulation]. Rev Alerg Mex. [internet] 2017 [consultado noviembre 2021];64 Suppl 2:s5-s65. doi:10.29262/ram.v64i0.300.
- 48) Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. Front Immunol. [internet] 2018 [consultado noviembre 2021]; 9:1299. doi:10.3389/fimmu.2018.01299.
- 49) Grupo de Trabajo de Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico de la Sociedad Neurológica Argentina. Inmunoglobulina endovenosa en

- enfermedades neuromusculares. Actualización de la guía para su utilización. *neurolarg.* [internet] 2017 [consultado noviembre 2021];9(3):140–155. DOI: 10.1016/j.neuarg.2017.05.003.
- 50) Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, Delain JC, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev.* [internet] 2016 [consultado noviembre 2021];15(1):71-81. doi:10.1016/j.autrev.2015.09.002.
- 51) Altimiras J, Segu L. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En: Bonal J, Domínguez-Gil A. *Farmacia Hospitalaria.* [internet] Editorial Médica Internacional 1992. [consultado noviembre 2021]; pp. 396-435. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=9046890&pid=S0034-9887200200110000900015&lng=es
- 52) Organización Mundial de la Salud. WHO Expert Committee on the Selection of Essential Drugs & World Health Organization. The selection of essential drugs: report of a WHO expert committee [meeting held in Geneva from 17 to 21 October 1977] . [Internet] 1977 [consultado noviembre 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41272>.
- 53) Provencio, R.M. «Estudios de utilización de medicamentos» *Rev. Neurol.* Barcelona. [Internet] 1996 [consultado noviembre 2021];24 (128): 397-399. Disponible en: http://www.farmacohc.edu.uy/images/stories/estudios_uso_medicamentos.pdf
- 54) Laporte, J.R., Tognoni, G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. Principios de epidemiología del medicamento [Internet] 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. [consultado noviembre 2021]; pp. 1-24. Disponible en: <http://evirtual.uaslp.mx/FCQ/farmaciahospitalaria/Documents/eum%20laporte.pdf>.
- 55) 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.* [Internet] 2014 [consultado noviembre 2021];77(3):545-553. doi:10.1111/bcp.12222.
- 56) Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Chatila T, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* [Internet] 2018 [consultado noviembre 2021];38(1):129-143. doi:10.1007/s10875-017-0465-8.

- 57) Toh C C, Islahudin F, Ali A, Shah N M. Intravenous immunoglobulin therapy among pediatric patients: labeled and off-labeled indications. *Braz. J. Pharm. Sci.* [Internet] 2018 [consultado noviembre 2021]; 54(1): e00008. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000100008>.
- 58) Asaf S, Shaye K, Yehuda S. Clinical indications for intravenous immunoglobulin utilization in a tertiary medical center: a 9-year retrospective study. *TRANSFUSION.* [Internet] 2018 [consultado noviembre 2021]; 58(2): 430-438. doi:10.1111/trf.14427
- 59) Rezaie N, Shajareh E, Motamed MR, Ghanbari B, Pakdaman N, Farasatinasab M. Intravenous Immunoglobulin Utilization Study in a Teaching Hospital. *Arch Iran Med.* [Internet] 2019 [consultado noviembre 2021];22(5):232-235. Disponible en: <http://www.aimjournal.ir/Article/aim-5771>
- 60) Galal NM. Pattern of intravenous immunoglobulins (IVIg) use in a pediatric intensive care facility in a resource limited setting. *Afr Health Sci.* [Internet] 2013 [consultado noviembre 2021];13(2):261-265. doi:10.4314/ahs.v13i2.9
- 61) Raiman S, Knight SE, Eley B, Welzel TB. Use of Polyclonal Intravenous Immunoglobulin at a Paediatric Referral Hospital in South Africa Between 2009 and 2012. *J Clin Immunol.* [Internet] 2015 [consultado noviembre 2021];35(7):668-674. doi:10.1007/s10875-015-0192-y.
- 62) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Vademécum Nacional de Medicamentos. [Internet] [Consultado noviembre 2021]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>
- 63) Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, Et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* [Internet] 2017 [consultado noviembre 2021];139(3S):S1-S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
- 64) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Ficha de notificación de Farmacovigilancia. Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificaciones/FichaFVG.pdf>.
- 65) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et.al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* [Internet] 1981[consultado noviembre 2021];30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154. PMID: 7249508.
- 66) World Health Organization. International drug monitoring : the role of the hospital, report of a WHO meeting [Internet] Geneva from 18 to 23 November

- 1968 [consultado noviembre 2021] World Health Organization technical report series ; no. 425. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40747>
- 67) Jirón M. Aplicaciones de la farmacoepidemiología en la toma de decisiones en salud. Rev. Farmacol. Chile [Internet]. 2011 [consultado noviembre 2021]. 4(1):20-25. Disponible en: <https://www.sofarchi.cl/wp-content/uploads/Revista-de-Farmacologi%CC%81a-de-Chile-2011-V4-N%C2%B01.pdf>
- 68) Caldirola, MS. "Caracterización fenotípica y funcional de subpoblaciones de células mononucleares de sangre periférica de pacientes con inmunodeficiencias primarias que cursan con manifestaciones disregulatorias. Asociación con alteraciones clínicas presentes" [Tesis doctoral]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 2018 [Acceso noviembre 2021]. Disponible en http://repositorioubi.sisbi.uba.ar/gsd/collect/posgraafa/index/assoc/HWA_2900.dir/2900.PDF
- 69) Ruiz-Antorán B, Agustí Escasany A, Vallano Ferraz A, Danés Carreras I, Riba N, Mateu Escudero S, Costa J, et.al. Use of non-specific intravenous human immunoglobulins in Spanish hospitals; need for a hospital protocol. Eur J Clin Pharmacol. [Internet] 2010 [consultado noviembre 2021];66(6):633-41. doi: 10.1007/s00228-010-0800-y.
- 70) Ebrahimi S, Shohrati M, Najafian B. Drug Use Evaluation of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) in a Hospital in Iran. Entomol. Appl. Sci. Lett. [Internet] 2021 [consultado agosto 2021];8(2):57-61. <https://doi.org/10.51847/soQIPbstBk>.
- 71) Fakhari Z, Farsaei S, Sabzghabae AM. Predicting Factors for the Pattern of Intravenous Immunoglobulin Utilization in a Middle Eastern University Hospital. J Res Pharm Pract. [Internet] 2018 [consultado noviembre 2021];7(4):188-194. doi:10.4103/jrpp.JRPP_18_73
- 72) Balch A, Wilkes J, Thorell E, Pavia A, Sherwin CMT, Enioutina EY. Changing trends in IVIG use in pediatric patients: A retrospective review of practices in a network of major USA pediatric hospitals. Int Immunopharmacol. [Internet] 2019 [consultado noviembre 2021] Nov;76:105868. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105868.
- 73) Shemer A, Kivity S, Shoenfeld Y. Clinical indications for intravenous immunoglobulin utilization in a tertiary medical center: a 9-year retrospective study. Transfusion. [Internet] 2018 [consultado noviembre 2021];58(2):430-438. doi: 10.1111/trf.14427.
- 74) Moradi M, Moti T. Drug Use Evaluation of Human Intravenous Immunoglobulin (IVIG) in a Teaching Hospital in East of Iran. J Pharm Care. [Internet] 2018

[consultado noviembre 2021];4(3-4):70-74. Disponible en:

<https://jpc.tums.ac.ir/index.php/jpc/article/view/172>

- 75) Brand A, De Angelis V, Vuk T, Garraud O, Lozano M, Politis D; European Mediterranean Initiative for Transfusion Medicine. Review of indications for immunoglobulin (IG) use: Narrowing the gap between supply and demand. *Transfus Clin Biol*. [Internet] 2021 [consultado noviembre 2021];28(1):96-122. doi: 10.1016/j.tracli.2020.12.005.
- 76) Pedroso JL, Vale TC, Braga-Neto P, Dutra LA, França MC Jr, Teive HAG, Barsottini OGP. Acute cerebellar ataxia: differential diagnosis and clinical approach. *Arq Neuropsiquiatr*. [Internet] 2019 [consultado noviembre 2021];77(3):184-193. doi: 10.1590/0004-282X20190020
- 77) Moulis F, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M. Off-label and unlicensed drug use in children population. *Therapie*. [Internet] 2018 [consultado noviembre 2021];73(2):135-149. doi:10.1016/j.therap.2018.02.002
- 78) Berg R, Fuellenhals E. Aseptic meningitis following therapy with immune globulins: a combination of product features and patient characteristics? *Transfusion*. [Internet] 2016 [consultado noviembre 2021];56(12):3021-3028. doi: 10.1111/trf.13886.
- 79) López, I. et al. "Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: Resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos." *Anales De Pediatría*. [Internet] 2017 [consultado noviembre 2021];86(1): 28-36. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.01.026
- 80) Maldonado S, Sloop S, Guilmo A, Dubuisson N, van Pesch V, Elsankari S. Intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis in a patient with Miller Fisher syndrome. *Acta Neurol Belg*. [Internet] 2020 [consultado noviembre 2021];120(4):1015-1016. doi: 10.1007/s13760-020-01389-0.
- 81) Yori S, Belleri F, Testard J, Fierro Vidala A y Rousseau M. Utilización y farmacovigilancia de inmunoglobulina G endovenosa en un hospital pediátrico de alta complejidad. [Internet] 2021 [consultado enero 2022]; 119(3):192-197. [dx.doi.org/10.5546/aap.2021.192](https://doi.org/10.5546/aap.2021.192)

ANEXOS

ANEXO I

Indicaciones autorizadas para el uso de sustitución o terapéutico según fichas técnicas de las marcas comerciales de IgG EV que se encuentran en el Vademécum de Medicamentos de la ANMAT

Terapia de sustitución:

Síndromes de inmunodeficiencia primaria como ser:

- Agammaglobulinemia congénita e hipogammaglobulinemia
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencia combinada severa
- Síndrome Wiskott Aldrich
- Producción de anticuerpos alterada
- Deficiencias de subclases de IgG
- Hiper IgM

Dosis:

- La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g/kg, seguido de al menos 0,2 g/kg cada tres semanas.
- La dosis requerida para lograr un nivel mínimo de 6,0 g/l es del orden de los 0,2 a 0,8 g/kg/mes.

Terapia sustitutiva para prevenir la infección en pacientes con síndromes de inmunodeficiencias secundarios asociados a:

- Mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes;
- Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.
 - La dosis recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas.
- Cirugía mayor
- Trasplante cardíaco
- Enfermedades hematológicas malignas
- Grandes quemaduras
- Enfermedades del colágeno vascular
 - Infecciones virales:
 - Hepatitis A: 5 – 10mg/kg

- Meningitis, Neumonía, Herpes Zóster, Citomegalia y Poliomieltis: 100mg/kg por semana hasta disminución de la sintomatología aguda.
- Otras infecciones virales: 25 - 50mg/kg
- Infección bacteriana durante y después de una infección viral: 100mg/kg repitiéndola eventualmente una vez por semana.
- Infecciones bacterianas:
 - Agudas: sepsis, flemones, otitis media y meningitis: 100mg/kg tres veces por semana hasta la disminución de la sintomatología aguda.
 - Crónicas: forunculosis, osteomielitis, empiema e infecciones de las vías respiratorias inferiores y superiores: 100mg/kg cada tres semanas.

Infecciones en neonatos de alto riesgo, prematuros o de bajo peso corporal

Dosis: ver dosis en adultos y adolescentes

Inmunomodulación

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de sangrado o previo a cirugía para corrección de recuento plaquetario.

- Para el tratamiento de un episodio agudo, 0,8 a 1,0 g/kg en el día uno, que puede repetirse una vez dentro de los 3 días, ó 0,4 g/kg /día durante dos a cinco días.

Síndrome Guillain Barré

- 0,4 g/kg/día durante 3 a 7 días. La experiencia en niños es limitada.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

- 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos.

Enfermedad de Kawasaki

- Se deberán administrar 1,6 a 2,0 g/kg en dosis divididas durante dos a cinco días ó 2,0 g/kg como dosis única. Los pacientes deberán recibir concomitantemente tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Trasplantes alogénicos de médula ósea

- La dosis inicial es normalmente 0,5 g/kg/semana, comenzando siete días antes del trasplante y por hasta 9 meses luego del mismo.
- En caso de ausencia persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 0,5 g/kg/mes hasta que los niveles de anticuerpo retornen a la normalidad.

Neuropatía Motora Multifocal (NMM)

- Dosis inicial: 2 g/kg durante 2-5 días.
- Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2-4 semanas o 2 g/kg cada 4-8 semanas

Miastenia gravis

- 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos, en etapas críticas no suficientemente compensadas por terapia específica.

ANEXO III

Instrumento de medición o recolección de datos de seguridad, efectividad e impacto económico

Fecha: _____

Nombre y Apellido del paciente: _____

Número de Historia Clínica: _____

Troquel gammaglobulina

Diagnóstico de indicación de gammaglobulina:

Indicado por:

- Clínica
- Neurología
- Hematología
- Oncología
- Nefrología
- Inmunología
- Trasplante de médula ósea
- Otras _____

¿Recibió alguna vez gammaglobulina?

- Primera vez
- Segunda infusión
- Varias infusiones previas

¿Recibe otra medicación en el día de la infusión? (no medicación de base del paciente)

- Si
- No

En el caso de que reciba, ¿cuál?

Medicación pre-pasaje de gammaglobulina:

- Difenhidramina VO ____ EV ____
- Paracetamol

- Hidrocortisona VO ____ EV ____
- No
- Otros _____

Síntomas previos a la infusión

- Si
- No

En caso que Si, ¿cuáles?

- Dolor de cabeza
- Dolor abdominal
- Alteración en la piel
- Otros

Eventos adversos durante el pasaje o posterior:

- Ninguno
- Fiebre
- Reacción en piel
- Náuseas y vómitos
- Escalofríos
- Dolor de espalda
- Dolores musculares
- Dolor de cabeza
- Falta de aire
- Sibilancias
- Taquicardia
- Dolor de pecho
- Hipotermia
- Irritabilidad
- Hipotensión
- Insuficiencia renal
- Meningitis aséptica
- Anemia hemolítica
- Shock
- Muerte
- Otros

Si evento adverso, acción post evento:

- Suspender infusión
- Pasaje más lento
- Corticoides
- Adrenalina
- Otras

Respuesta post evento adverso:

- Recuperado ad integrum
- Recuperado con secuelas
- No recuperado
- Desconocido

¿Requirió o prolongó la internación?

- Si
- No