

# Utilización y farmacovigilancia de inmunoglobulina G endovenosa en un hospital pediátrico de alta complejidad

## *Intravenous immunoglobulin G use and pharmacovigilance in a tertiary care children's hospital*

a. Hospital de  
Pediatria "Prof. Dr.  
Juan P. Garrahan",  
Ciudad Autónoma  
de Buenos Aires.  
Argentina.

Méd. Silvana Yori<sup>a</sup>, Farm. Florencia Belleri<sup>a</sup>, Farm. Juliana Testard<sup>a</sup>,  
Méd. Ángeles Fierro Vidal<sup>a</sup> y Mg. Marcela Rousseau<sup>a</sup>

Colaboradora: Roxana Rivero

Correspondencia:  
Méd. Silvana Yori:  
silvanayori@gmail.com

Financiamiento:  
Silvana Yori recibió una  
beca del Laboratorio de  
Hemoderivados de la  
Universidad Nacional  
de Córdoba.

Conflicto de intereses:  
• Silvana Yori  
fue becada por el  
Laboratorio de  
Hemoderivados de la  
Universidad Nacional  
de Córdoba para  
esta investigación,  
para lo cual se firmó  
un convenio entre el  
Hospital de Pediatría  
"Juan P. Garrahan" y  
dicha entidad una vez  
aprobado el protocolo  
de la investigación  
por parte de la  
Dirección de Docencia  
e Investigación del  
Hospital Garrahan y  
el Comité de Ética y  
Revisor de Protocolos  
de Investigación  
(protocolo número  
1045).  
• Roxana Rivero trabaja  
en el Laboratorio  
de Hemoderivados  
de la Universidad  
Nacional de Córdoba,  
Departamento de  
Farmacoepidemiología  
e Información  
Científica.  
• La Mg. Marcela  
Rousseau fue la  
tutora de la beca de  
investigación que  
ejecutó Silvana Yori,  
por la que no recibió  
ninguna erogación.

Recibido: 2-6-2020  
Aceptado: 1-12-2020

### RESUMEN

**Introducción.** La inmunoglobulina G endovenosa (IGE) es un medicamento hemoderivado de inmunoglobulina G polivalente y policlonal. Posee un amplio espectro de indicaciones como inmunomodulador o como terapia de reemplazo. Asimismo, si bien se considera un tratamiento seguro, la incidencia de reacciones adversas reportadas en la literatura varía del 1 % al 81 %. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la utilización de IGE y describir los acontecimientos adversos por la medicación en un hospital pediátrico de alta complejidad.

**Población y métodos.** Se realizó un estudio de farmacoepidemiología, observacional y prospectivo. Se evaluaron pacientes que recibieron IGE durante 7 meses, en 6 áreas de un hospital pediátrico de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. La unidad de análisis fue cada infusión de IGE, y la principal variable de estudio fue la presencia de reacciones adversas.

**Resultados.** Se analizaron 305 infusiones en 111 pacientes. El 81,6 % de las indicaciones fueron de tipo supletorio. La dosis máxima utilizada fue 1 g/kg. En el 99,6 % de las infusiones, se indicó algún tipo de premedicación; la difenhidramina fue la droga más utilizada, aunque con diferentes posologías. Se registraron 12 reacciones adversas (el 3,9 % de las infusiones), tres de las cuales se consideraron graves: dos meningitis asépticas y una crisis comicial. Todas se resolvieron *ad integrum*.

**Conclusiones.** La tasa de reacciones adversas de la IGE en nuestro medio fue baja, con mayoría de reacciones leves e inmediatas y evolución favorable en todos los pacientes.

**Palabras clave:** *inmunoglobulina intravenosa, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, usos terapéuticos, pediatría.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.192>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.192>

**Cómo citar:** Yori S, Belleri F, Testard J, Fierro Vidal A, Rousseau M. Utilización y farmacovigilancia de inmunoglobulina G endovenosa en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):192-197.

### INTRODUCCIÓN

La inmunoglobulina G endovenosa (IGE) es un medicamento hemoderivado purificado, estéril, de inmunoglobulina G (IgG) polivalente y policlonal. Posee múltiples indicaciones, como terapia de sustitución en inmunodeficiencias primarias o secundarias con afectación de la inmunidad humoral<sup>1-3</sup> y como inmunomodulador en una gran variedad de enfermedades autoinmunes, inflamatorias generalizadas<sup>4,5</sup> e infecciosas agudas.<sup>1,6</sup>

Es un producto de uso frecuente en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", con más de 2000 infusiones anuales, que mantiene el primer lugar del gasto en medicamentos desde hace 8 años.<sup>7</sup> La IGE del Hospital se adquiere, fundamentalmente, mediante un convenio con el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, al que se le envía plasma de donantes del Hospital y se adquiere con precio diferencial. Esta marca comercial de IGE presenta una distribución de subclases de IgG semejantes a la IgG sérica normal, con un contenido de inmunoglobulina A (IgA) que puede variar entre 0 y 30 mg/dl, y se utilizan sorbitol y glicina como estabilizantes.<sup>8</sup>

Aunque la IGE es considerada un tratamiento seguro, la incidencia de reacciones adversas varía en la literatura del 1 % al 81 % de las infusiones. Se presentan, en su mayoría, reacciones leves, inmediatas

y reversibles.<sup>9-13</sup> Las reacciones inmediatas incluyen fiebre, escalofríos, cefalea, *rash*, mialgia, dolor de espalda, disnea, opresión torácica, náuseas, vómitos, diarrea, hipo- o hipertensión, taquicardia y reacciones anafilácticas, especialmente, en pacientes con deficiencia de IgA. Las reacciones adversas tardías son infrecuentes e incluyen insuficiencia renal aguda, eventos tromboembólicos, meningitis aséptica, anemia hemolítica, neutropenia, pseudohiponatremia, artritis y reacciones cutáneas.<sup>9,10,13</sup>

Una baja velocidad de goteo de la IGEV, fundamentalmente, en las primeras infusiones, y la premedicación con paracetamol, antihistamínicos o corticoides estarían relacionadas con una disminución de las reacciones adversas inmediatas.<sup>9</sup> Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la utilización de IGEV y describir los acontecimientos adversos por la medicación en un hospital pediátrico de alta complejidad.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de farmacoepidemiología, observacional y prospectivo,<sup>14,15</sup> de agosto de 2018 a febrero de 2019, en el Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, en pacientes que recibieron IGEV. Fue aprobado por el Comité Revisor de Ética e Investigación del Hospital y se obtuvo el consentimiento informado de forma verbal de los pacientes o sus responsables para la obtención de los datos de las infusiones de IGEV.

Los criterios de inclusión fueron pacientes que recibieron IGEV en las áreas de Hospital de Día Polivalente, Hospital de Día Oncológico, Trasplante de Médula Ósea y tres salas de Internación. Los tres primeros eran sectores que infundían IGEV de forma diaria; en cambio, las salas de Internación administraban IGEV con menor frecuencia y con diferente perfil de indicaciones.

Se confeccionó una ficha de registro para cada infusión. La recolección de los datos estuvo a cargo del Servicio de Enfermería, que realizó la administración de la IGEV. Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido IGEV y cuya infusión no se encontraba documentada de forma completa.

La unidad de análisis fue cada infusión de IGEV, que podían ser varias por paciente. Todos los datos se cargaron en la base REDCAP y fueron analizados con el *software* IBM SPSS 18.

## VARIABLES DE ESTUDIO Y MEDICIÓN DE RESULTADOS

### Variables de inmunoglobulina G endovenosa

En relación con la IGEV, se obtuvieron los siguientes datos: producto (lote, fecha de vencimiento), marca comercial utilizada y esquema de administración (número de infusión, dosis, velocidad de infusión). También se registró la dosis indicada, premedicación y modo de indicación de su administración, las cuales eran establecidas por los médicos tratantes de cada sector.

### Variables relacionadas con las características de los pacientes y la terapéutica

En cuanto a las características de los pacientes y de su tratamiento, se recabaron edad, sexo, procedencia geográfica, diagnóstico de base, indicación de IGEV, comorbilidades que se consideraban de riesgo para presentar reacciones adversas con el uso de IGEV (anemia, desnutrición, insuficiencia renal, insuficiencia hepática o reacción alérgica a medicamentos previa).<sup>9,13</sup> Asimismo, con respecto a otras medicaciones que recibieron los pacientes durante la internación, se registraron los fármacos que se les administraron de forma exclusiva durante su estadía hospitalaria, sin considerar la medicación de base.

### Variables relacionadas con la seguridad

Se tomó la definición de *acontecimiento adverso por medicamentos* (AAM),<sup>16</sup> que eran aquellos que producían alguna alteración o daño al paciente y comprendían los siguientes:

- *Reacción adversa asociada a la medicación* (RAM): una respuesta a un fármaco que era nociva e involuntaria y que ocurría con las dosis usadas normalmente.
- *Errores de medicación* (EM): incidente prevenible que pudiera causar daño al paciente o diera lugar a una utilización inapropiada de medicamentos cuando estos estaban bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente. Estos incidentes podían estar relacionados con fallas en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.<sup>17</sup>

En cuanto al tiempo de monitoreo de los AAM, se realizó durante la administración y los 5 días posteriores de estadía hospitalaria. En aquellos pacientes externados antes, se les

brindaron las pautas de alarma y se incluyeron aquellos que reconsultaron por potenciales AAM dentro de los 5 días posinfusión.

Se registraron todos los AAM en la ficha de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).<sup>18</sup> En lo que respecta a los EM, en la Institución, existía un Comité de Seguridad del Paciente y Comité de Drogas, Medicamentos y Farmacovigilancia que intentaban prevenir su aparición a través de diferentes estrategias, como el Formulario farmacoterapéutico del Hospital Garrahan,<sup>19</sup> las Tablas de medicación para situaciones críticas,<sup>20</sup> programas de reportes periódicos, entre otros.

Se asignó imputabilidad de las reacciones adversas de acuerdo con el algoritmo de Naranjo, cuyas categorías eran definitiva, probable, posible o dudosa.<sup>21</sup> Se estableció la gravedad de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS): leve, moderada, grave o letal.<sup>22</sup>

## RESULTADOS

Se examinaron 305 infusiones de 111 pacientes, que representaban un 28 % (1090) del total de infusiones en las áreas incluidas en la investigación durante el período estudiado. Las infusiones excluidas del estudio se debieron a una mala documentación por parte del personal encargado. El 70 % de los pacientes recibieron más de una infusión. Se trató, en su mayoría, de pacientes que recibían infusiones mensuales de IGEV supletoria (Tabla 1).

De los 111 pacientes, 67 (el 60,3 %) fueron hombres. El promedio de edad fue de 8,27 años con un desvío estándar de 5,16 y rango de edad de 3 meses a 19 años. En cuanto a la procedencia, 65 pacientes (el 58,55 %) provenían de la provincia de Buenos Aires; 27 (el 24,32 %), de otras provincias del país; 18 (el 16,21 %), de la Ciudad de Buenos Aires, y 1 paciente era extranjero.

TABLA 1. Número de infusiones por paciente

N.º de infusiones	N.º de pacientes
1	34
2	34
3	13
4	11
5	6
6	10
7	3

## Indicación de inmunoglobulina G endovenosa

Del total de las infusiones, 249 (el 81,6 %) fueron de tipo supletorio. Esto se debe a que el 67,2 % del total de las infusiones correspondían a inmunodeficiencia primaria. Le siguió en frecuencia el trasplante de médula ósea (Tabla 2).

## Marcas de inmunoglobulina G endovenosa

El 94,54 % de las infusiones se realizaron con la IGEV del Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba. Siguió en frecuencia la IGEV de CSL Behring (Privigen®), con un 4,6 %. Se registró una única infusión de IGEV (el 0,3 %) con las siguientes marcas: CSL Behring (Sandoglobulina®), Baxter (Kiovig®) y Tuteur (Cieldom®).

## Dosificación

La dosis máxima indicada fue de 1 g/kg y correspondía, fundamentalmente, a los diagnósticos de citopenias (púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica) y a patologías neurológicas (síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller-Fisher, encefalitis autoinmune, síndrome opsoclono-mioclono, encefalitis de Rasmussen, entre otras). La dosis

TABLA 2. Diagnósticos de indicación

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Inmunodeficiencia primaria	205	67,3
TMO con EICH crónica	17	5,5
TMO con hipogammaglobulinemia	16	5,2
Encefalitis autoinmune	11	3,6
Parvovirus en TMO	11	3,6
Citopenias	9	3
Neoplasias	6	2
Opsoclono-mioclono	6	2
Hipogammaglobulinemia por rituximab	5	1,6
Desensibilización en trasplante	4	1,3
CIDP	4	1,3
Guillain-Barré/Miller-Fisher	3	1
Síndrome de Rasmussen	2	0,65
Citomegalovirus en TMO	2	0,65
Virus BK en TMO	2	0,65
Otras*	2	0,65
<b>Total</b>	<b>305</b>	<b>100</b>

TMO: trasplante de médula ósea; EICH: enfermedad de injerto contra huésped; CIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

\* Otras: mielitis longitudinal, radiculitis en dermatomiositis juvenil.

supletoria de 0,5 g/kg fue indicada con mayor frecuencia en los pacientes con neoplasias y trasplante de médula ósea, mientras que en las inmunodeficiencias primarias las dosis de sustitución de IGEV iban de 0,6 a 0,8 g/kg.

### Premedicación

De las 305 infusiones, solo en una infusión no se realizó premedicación alguna. La difenhidramina fue la droga más utilizada; se administró en 297 (el 90,5 %) de las infusiones por vía oral o endovenosa, en monoterapia o en combinación. Respecto a la combinación de difenhidramina e hidrocortisona endovenosa, se observó solo en 38 (el 12,4 %) casos. Otras drogas utilizadas en menor medida (menos del 3 %) fueron el paracetamol, dipirona y metoclopramida.

### Velocidad de infusión

Se observó que todas las infusiones se iniciaban a una velocidad baja (0,01-0,02 ml/kg/min) y aumentaban progresivamente, sin superar los 0,06 ml/kg/min. De las 305 infusiones, en 43 (el 14 %), correspondientes al área de Trasplante de Médula Ósea, no se encontraba indicada la velocidad del goteo.

### Seguridad

La IGEV tuvo una excelente tolerancia en el 96,1 % de los casos, que correspondió a 293 infusiones sin reacciones adversas. Se registraron 12 AAM en 10 pacientes (dos pacientes presentaron AAM dos veces), lo que representó un 3,9 % del total de infusiones. Se detallan en la *Tabla 3*. De los 12 AAM, 11 fueron RAM y uno se trató de un EM en la prescripción, con un inicio de goteo alto (0,05 ml/kg/min).

Los diagnósticos de los pacientes que presentaron AAM se detallan en la *Tabla 4*. No se registraron AAM en el área de Trasplante de

Médula Ósea, donde la velocidad del goteo no se encontraba indicada.

De los AAM reportados, 8 de 10 pacientes ya habían recibido infusiones de IGEV previas y solo 2 presentaron AAM en su primera infusión. En contraposición, solo 2 pacientes que presentaron AAM volvieron a repetirlos en siguientes infusiones. En relación con la dosis de IGEV administrada, de las infusiones que presentaron AAM, 6/12 recibieron dosis máximas de 1 g/kg de IGEV; 4/12, 0,8 g/kg, y las restantes (2/12), 0,5 g/kg.

De los 10 pacientes que presentaron AAM, 3 tenían comorbilidades asociadas a mayor riesgo de reacciones adversas con el uso de IGEV: anemia e insuficiencia renal, reacción alérgica a difenilhidantoína y desnutrición. En relación con la gravedad de los AAM, 7 se consideraron leves; 2, moderados, y 3, graves. En todos los AAM leves registrados, se suspendió la infusión, se administró ibuprofeno (10 mg/kg) en caso de fiebre/cefalea o hidrocortisona (1 mg/kg) en caso de *rash* y se retomó luego la infusión a menor velocidad, que se pudo finalizar sin complicaciones. En el caso que presentó taquicardia e hipertensión, se asumió una conducta expectante, sin repetir registros.

Los AAM graves fueron dos meningitis asépticas y una crisis comicial. En cuanto al tiempo que medió entre la infusión de IGEV y la aparición de los primeros síntomas, la convulsión se presentó durante la infusión (a la hora de iniciada), y los dos pacientes con meningitis aséptica presentaron los primeros síntomas (cefalea, fotofobia y vómitos) a las 24 h y a los 4 días, respectivamente. Todos se resolvieron *ad integrum* y sin secuelas; sin embargo, requirieron la realización de exámenes complementarios y se

TABLA 3. Reacciones adversas

Síntoma	Frecuencia
Rash	3
Fiebre	2
Cefalea	2
Meningitis aséptica	2
Fiebre y escalofríos	1
Taquicardia e hipertensión	1
Convulsión	1

TABLA 4. Diagnósticos de los pacientes con reacciones adversas

Diagnóstico	Frecuencia
Inmunodeficiencia primaria	3
Encefalitis autoinmune	2*
Guillain-Barré	1
Miller-Fisher	1
Neuromielitis óptica	2*
Rechazo al trasplante renal	1
Mielitis longitudinal en estudio	1
Plaquetopenia en estudio	1

\* Se trata del mismo paciente que sufrió reacciones adversas con dos infusiones de IGEV distintas.

prolongó la internación en 11 días considerando los tres pacientes en conjunto.

En lo que respecta a la imputabilidad de la IGEV en los AAM reportados, en 9/12, fue probable; en 2, posible, y en 1, definitiva. Este último correspondió al EM.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, se registró mayoría de indicaciones de IGEV de tipo supletorio y un bajo porcentaje de reacciones adversas, con evolución favorable en todos los pacientes. A diferencia de lo reportado en la bibliografía, la mayoría de los pacientes de nuestra investigación que presentaron AAM ya habían recibido infusiones de IGEV previas.<sup>13</sup> Esta discrepancia podría deberse a que un porcentaje significativo de nuestra muestra recibió IGEV con indicación supletoria, por lo que recibían IGEV en forma crónica. Esto resalta la importancia del monitoreo continuo durante la infusión de IGEV en todos los pacientes, tanto en aquellos vírgenes de tratamiento como en los que ya la han recibido previamente.

En lo relacionado con la dosis/kg, se detectó que, en su mayoría, los AAM se presentaron en dosis elevadas de IGEV (0,8-1 g/kg), tal como se describe en la literatura, lo cual se considera asociado al rápido incremento del nivel sérico de IgG.<sup>9</sup> Asimismo, en concordancia con la literatura, la mayoría de los AAM fueron leves e inmediatos.<sup>9-13</sup> Estos síntomas, generalmente, ocurren en los primeros 30 minutos de administración y se postula que se trata de reacciones de hipersensibilidad debidas a un agregado de moléculas de inmunoglobulina que causan activación del complemento o reacciones antígeno-anticuerpo.<sup>9,10,13</sup> Este tipo de reacciones adversas suelen ser manejadas al disminuir la velocidad de infusión y administrar medicamentos, como antihistamínicos, paracetamol y corticosteroides, que fue el manejo realizado en nuestros pacientes, con buena respuesta.<sup>9</sup>

En lo que respecta a las reacciones graves, se diagnosticaron dos casos de meningitis aséptica. Ambos pacientes recibieron una dosis alta de IGEV (1 g/kg en dos días consecutivos), teniendo como diagnósticos síndrome de Guillain-Barré y síndrome de Miller-Fisher. Dichos hallazgos coinciden con lo reportado en la bibliografía, dado que la meningitis aséptica es una complicación asociada a la infusión de altas dosis de IGEV en pacientes que presentan enfermedades autoinmunes del sistema nervioso.<sup>10,13,23,24</sup> Se cree

que el mecanismo fisiopatológico de la irritación meníngea sería causado por la IgG en sí o, más probablemente, por complejos inmunes formados entre IgG terapéutica y endógena en el líquido cefalorraquídeo. El retraso en el inicio de los síntomas podría deberse al tiempo necesario para que la IgG cruzara la barrera hematoencefálica.<sup>13</sup>

## Limitaciones y perspectivas futuras

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, hubo una gran cantidad de infusiones de IGEV que no pudieron incluirse en la investigación dado que no se encontraban correctamente documentadas en las fichas de registro de la investigación. Esto se debe, sobre todo, a la gran 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. Por este mismo motivo, nos parece primordial desarrollar este tipo de investigaciones para que esta problemática sea visibilizada y que se elaboren estrategias para mejorar la seguridad de los pacientes.

Además, la gran proporción de pacientes que recibieron IGEV de forma supletoria constituyeron un sesgo de selección, ya que la mayoría de las infusiones estudiadas correspondieron a pacientes que no recibieron IGEV por primera vez. Esto podría haber provocado una menor incidencia de AMM dado el hecho reportado por la bibliografía de que la primera infusión o el cambio de marca de IGEV constituían un factor de riesgo para la aparición de AAM.<sup>13</sup> Futuras investigaciones deberían incorporar una mayor proporción de pacientes que reciben IGEV por primera vez.

La aparición en los últimos años de la IgG subcutánea, fundamentalmente, para la terapia sustitutiva, abre nuevas líneas de investigación de su uso y seguridad. Dicha vía de administración ya se utiliza en numerosas partes del mundo<sup>25</sup> y se está comenzando a implementar en nuestro Hospital. Se observa la disminución de los costos y una mejora en la calidad de vida, ya que se asocia a menor incidencia de efectos adversos sistémicos, niveles séricos de IgG más altos y estables, y la posibilidad de prescindir de un acceso venoso periférico con un tratamiento ambulatorio que puede realizarse en el domicilio.

## CONCLUSIÓN

La tasa de reacciones adversas de la IGEV en nuestro medio fue baja, con mayoría de reacciones

leves e inmediatas y evolución favorable en todos los pacientes. ■

## REFERENCIAS

1. IVIG Guideline Development Group of the IVIG Expert Group. Clinical guidelines for immunoglobulin use: update to second edition. London: Department of Health; 2011.
2. Comité Nacional de Infectología, Grupo de Trabajo de Inmunología. Consenso sobre actualización en inmunizaciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(Supl 2):S20-33.
3. Ballow M. Optimizing immunoglobulin treatment for patients with primary immunodeficiency disease to prevent pneumonia and infection incidence: review of the current data. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111(6 Suppl):S2-5.
4. Ballow M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(2):315-23.
5. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(3S):S1-46.
6. Rezaei N, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Ochs HD. Indications and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7(3):301-16.
7. Sberna N. Informes Comité de Farmacia y Terapéutica. Buenos Aires: Hospital Garrahan, 2012-2019.
8. Prospecto de Inmunoglobulina G Endovenosa UNC, Inmunoglobulina Humana Normal. Laboratorio de Hemoderivados "Presidente Illia". Universidad Nacional de Córdoba. Última revisión: Marzo de 2007. [Acceso: 1 de abril de 2020]. <https://unc-hemoderivados.com.ar/prodHemoderivados.php>.
9. Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(1):71-81.
10. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol*. 2018; 9:1299.
11. Bichuetti-Silva DC, Furlan FP, Nobre FA, Pereira CT, et al. Immediate infusion-related adverse reactions to intravenous immunoglobulin in a prospective cohort of 1765 infusions. *Int Immunopharmacol*. 2014; 23(2):442-6.
12. Frenzel W, Wietek S, Svae TE, Debes A, et al. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016; 54(11):847-55.
13. Berger M. Adverse Effects of IgG Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1(6):558-66.
14. Capellà D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G (eds.). *Principios de epidemiología del medicamento*. 2.ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. Págs. 67-93.
15. Figueras A, Vallano A, Narváez E. Estudios de utilización de medicamentos. Manual práctico. Managua: Ministerio de Salud, Dirección de recursos de salud; 2003.
16. Ortega MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000; 24(4):258-66.
17. NCC MERP Taxonomy of Medication Errors. National Coordinating Council on Medication Error Reporting and Prevention. 2001. [Acceso: 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf>.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Sistema Nacional de Farmacovigilancia comunicación de efectos adversos. [Acceso: 1 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificaciones/FichaFVG.pdf>.
19. Rousseau M, Sberna N, Calle G, Rodríguez M. Formulario Farmacoterapéutico del Hospital de Pediatría Garrahan. 3.ª ed. Buenos Aires: Fundación Garrahan; 2016.
20. Lorenzini L, Boto A, Rino P. Comité de Medicamentos de Alto Riesgo. Tablas de medicación para situaciones críticas. Hospital de Pediatría Garrahan. Enero de 2018. [Acceso: 1 de abril de 2020]. Disponible en: [http://garrahan.gob.ar/images/Tablas\\_de\\_medificacion\\_para\\_situaciones\\_criticas.pdf](http://garrahan.gob.ar/images/Tablas_de_medificacion_para_situaciones_criticas.pdf).
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30(2):239-45.
22. WHO Meeting on the Role of the Hospital in International Drug Monitoring (□1968: Geneva, Switzerland) □ & World Health Organization. (□1969) □. International drug monitoring: the role of the hospital, report of a WHO meeting [□held in Geneva from 18 to 23 November 1968] □. [Acceso: 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40747>.
23. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med*. 1994; 121(4):259-62.
24. Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, et al. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. *Transfusion*. 2015; 55(11):2597-605.
25. Paris K, Haddad E, Borte M, Brodzski N, et al. Tolerability of subcutaneous immunoglobulin 20%, Ig20Gly, in pediatric patients with primary immunodeficiencies. *Immunotherapy*. 2019; 11(5):397-406.