

Los costos de inmunoglobulina intravenosa son más altos para indicaciones *off-label* en un hospital de alta complejidad en Colombia

Intravenous immunoglobulin costs are higher for off-label indications in a high-complexity hospital in Colombia

Recibido: 24 enero 2023 | Aceptado: 30 agosto 2023

NÉSTOR F. CORREA-GONZÁLEZ^a

Médico especialista en Medicina Interna. Profesor *ad honorem* del Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8952-1165>

DIANA DÍAZ-CORTÉS

Médica neuróloga del Departamento de Neurología, Clínica de los Nogales, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5166-0621>

OSCAR MAURICIO MUÑOZ-VELANDIA

Profesor asociado del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5401-0018>

RESUMEN

Introducción: La prescripción de un medicamento aprobado por las agencias reguladoras certifica que los beneficios superan los riesgos de su administración. La inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) se ha aprobado solo para algunas indicaciones, pero su uso se ha extendido a otras no aprobadas. **Objetivo:** Analizar el uso y los costos derivados del tratamiento con IVIg en una institución de alta complejidad en Bogotá (Colombia). **Metodología:** Estudio de utilización de medicamentos, descriptivo, observacional, de corte transversal. Se determinó el patrón, los determinantes de uso y los costos del tratamiento con IVIg, comparando las indicaciones aprobadas y no aprobadas por las agencias reguladoras. **Resultados:** Se incluyeron 66 pacientes a quienes se les había prescrito IVIg. Las indicaciones aprobadas más frecuentes fueron síndrome de Guillain-Barré (50%) y púrpura trombocitopénica inmune (22,7%). Diez pacientes recibieron IVIg para indicaciones no aprobadas, entre ellas la polimiositis/dermatopolimiositis (10,6%). Se registraron 156 prescripciones individuales de IVIg, de las cuales 45 correspondían a indicaciones no aprobadas. El costo de las administraciones no aprobadas fue más alto comparado con las aprobadas (\$16713213 vs. \$8383855; $p < 0,001$). Se detectaron una reacción adversa seria (bradicardia) y tres no serias (cefalea). **Conclusión:** Aproximadamente un tercio de las administraciones de IVIg se da por fuera de las indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras. Los costos de las indicaciones no aprobadas de IVIg son significativamente más altos. Se requiere una armonización entre las diferentes agencias, así como investigación y consensos para el uso de IVIg sobre todo en indicaciones no aprobadas.

Palabras clave

inmunoglobulina; costos; análisis de costo; uso fuera de lo indicado.

^a Autor para correspondencia: nfcorrea@husi.org.co

Cómo citar: Correa González NF, Díaz-Cortés D, Muñoz-Velandia OM. Los costos de inmunoglobulina intravenosa son más altos para indicaciones *off-label* en un hospital de alta complejidad en Colombia. Univ. Med. 2023;64(4). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed64-4.offl>

ABSTRACT

Objectives: Regulatory agency approval of a drug signifies that the drug's benefits outweigh the risks of administration. Intravenous immunoglobulin (IVIg) has been approved for some indications, but its use also extends to other off-label (non-approved) indications. **Aim:** To analyze the use and cost associated with IVIg treatment in a highly specialized healthcare institution in Bogotá – Colombia. **Methods:** Descriptive, observational, cross-sectional, drug-utilization study. The study evaluates pattern, determinants of use, and costs of treatment with IVIg, comparing approved and off-label indications, following the World Health Organization (WHO) proposed methodology. **Key findings:** 66 patients were included. The most frequent indications of use were Guillain-Barré syndrome (50%) and immune thrombocytopenic purpura (22.7%). Ten (10) patients received IVIg for off-label indications, most frequently polymyositis/dermatomyositis (10.6%). A total of 156 individual prescriptions were registered, 45 of them off-label indications. Off-label administrations had a higher cost compared to approved ones (\$16,713,213 vs. \$8,383,855, $p < 0.001$). Similar results were found when comparing costs with FDA and EMA-approved indications (\$13,881,994 vs 9,570,488, $p < 0.015$). One serious (bradycardia) and three non-serious (headache) adverse reaction were detected. **Conclusions:** Approximately a third of IVIg administrations are outside indications approved by regulatory agencies. Costs of off-label IVIg indications were significantly higher than approved ones. Consensus among agencies is required regarding IVIg, especially in off-label indications.

Keywords

immunoglobulin; cost; cost analysis; off-label use.

Introducción

La prescripción de un medicamento aprobado por las agencias reguladoras internacionales, como la European Medicines Agency (EMA) (1) o la Food and Drug Administration (FDA), (2) y en Colombia, por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) (3), certifica que se ha realizado una evaluación rigurosa y que los beneficios han demostrado superar los riesgos del tratamiento para una indicación en particular. Eguale et al. (4) demostraron que el uso de medicamentos no aprobados, o con evidencia débil, se asocia con una mayor frecuencia de reacciones adversas (4), lo que lleva a un incremento en los días de estancia y los costos, lo cual repercute de manera colateral las finanzas del sistema sanitario (5).

La inmunoglobulina intravenosa humana (IVIg, por sus siglas en inglés) es una tecnología de salud de alto costo que ha demostrado un impacto positivo en el manejo de diferentes enfermedades agudas y crónicas (6-8). Diferentes agencias reguladoras están de acuerdo en aprobar su uso en patologías como el síndrome de Guillain-Barré, la purpura trombocitopénica inmune, las infecciones a repetición en pacientes con VIH, la inmunodeficiencia común variable, entre otras (9,10). El número de indicaciones aprobadas cambia de acuerdo con la agencia reguladora: nueve para la FDA (11), 10 para la EMA (9) y 12 para el Invima (12,13). A pesar de ello, su uso en la práctica clínica se ha extendido hasta 24 indicaciones no aprobadas (6,14,15).

En Colombia, aún no se han publicado estudios que describan el uso de la IVIg. Esta información resultaría fundamental para explorar tanto el patrón de uso como los determinantes que influyen en su utilización, especialmente en el contexto de su aplicación bajo indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras (14-16). El objetivo del presente estudio fue describir el patrón de uso, los determinantes de uso y los costos de administración de la IVIg en una institución de alta complejidad en Bogotá (Colombia), sobre todo en las indicaciones no aprobadas por las agencias reguladoras FDA, EMA e Invima.

Metodología

Realizamos un estudio de utilización de medicamento de acuerdo con la metodología propuesta por la Organización Mundial de la Salud (17,18). Esta se puede describir como un estudio observacional de corte transversal, en el cual se describen variables como el patrón, la calidad y los determinantes de uso de la IVIg.

Incluimos a todos los pacientes a quienes se les prescribió y administró IVIg en el periodo 1.º de enero de 2013 hasta el 1.º de enero de 2018, en un hospital general que trata patologías de alta complejidad en la ciudad de Bogotá (Colombia), sin límites de edad. Se excluyeron los pacientes que no completaron el esquema de

IVIg prescrito, bien sea porque no se completó la dosis, por muerte del paciente o por remisión a otra institución.

Los pacientes que recibieron IVIg se identificaron con la herramienta DI-SEARCH (19), a partir de la información consignada en las historias clínicas electrónicas y de los datos estructurados, como los diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10); así mismo, a partir de datos narrativos consignados en texto libre.

Para cada paciente se evaluó la edad, el peso, el género, las comorbilidades, el número de prescripciones de IVIg, la indicación para la cual fue prescrita, el diligenciamiento del consentimiento informado para los pacientes a quienes se les administró IVIg en una indicación no aprobada (*off-label*), su costo y las reacciones adversas descritas por el médico prescriptor. Los datos se tomaron de los registros electrónicos de los pacientes. Las historias clínicas las evaluaron dos investigadores de manera independiente (DD y NC). Las diferencias entre los evaluadores se resolvieron por consenso.

El costo de la IVIg se tomó de la base del Sistema Integrado de Información de la Protección Social, que corresponde al sistema de información del Ministerio de Salud y Protección Social colombiano, donde reposan los datos sobre oferta y demanda de servicios de salud, calidad de los servicios, aseguramiento, financiamiento y promoción social (20). Específicamente, los costos están registrados en la aplicación “Termómetro de precios de medicamentos”. El costo de la IVIg corresponde al precio del canal institucional reportado por los laboratorios farmacéuticos (21). Dado que el costo del medicamento abarca tanto su precio como los gastos asociados con su administración (como el uso de salas de infusión, hospitalización y personal médico para la administración), y considerando que los costos de administración son uniformes en todas las aplicaciones, el factor distintivo radica en el precio del propio medicamento. Por esta razón, en nuestro informe únicamente hemos considerado el precio del medicamento como elemento central.

Las variables cuantitativas fueron evaluadas usando el test de Kolmogórov-Smirnov, y según la distribución, se reportó el promedio y desviación estándar o la mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes. Para la comparación de los costos entre las indicaciones aprobadas y las no aprobadas por las agencias reguladoras se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El procesamiento y análisis de los datos se realizó en el programa SPSS versión 18.

El Comité de Ética de la institución aprobó el protocolo de investigación. No se recolectó información sensible de los pacientes.

Resultados

En el análisis se incluyeron 66 pacientes. Las características demográficas de los pacientes se presentan en la tabla 1. Doce (7,6%) de ellos eran mayores de 65 años y 56 (35,8%) eran pacientes menores de 15 años. Del grupo analizado, 56 pacientes recibieron IVIg por indicaciones aprobadas por la FDA y la EMA. Las indicaciones aprobadas de uso más frecuentes fueron el síndrome de Guillain-Barré (50%) y la púrpura trombocitopénica inmune (22,7%). Diez pacientes recibieron el medicamento para indicaciones no aprobadas, como la polimiositis/dermatopolimiositis (10,6%). Las comorbilidades más frecuentes fueron el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la diabetes mellitus tipo 2 y el hipotiroidismo. Solo una mujer embarazada recibió IVIg, quien se encontraba en la semana 35 de gestación y la indicación en este caso fue púrpura trombocitopénica inmune.

Tabla 1
Características demográficas de los pacientes (n = 66)

Género femenino, n (%)	26 (54,5)
Edad en años, media (DE)	33,6 (22,9)
Peso en kilogramos, media (DE)	41,5 (26)
Embarazo, n (%)	1 (0,6)
Indicación	n (%)
Aprobadas por las agencias reguladoras	56 (84)
Síndrome de Guillain-Barré	33 (50)
Púrpura trombocitopénica inmune	15 (22,7)
Inmunodeficiencia primaria	3 (4,5)
Polineuropatía Inflamatoria crónica desmielinizante	3 (4,5)
Infecciones recurrentes en pacientes con VIH	1 (1,5)
Neuropatía motora multifocal	1 (1,5)
No aprobadas por las agencias reguladoras (FDA, Invima y EMA)	10 (16)
Polimiositis/dermatopolimiositis	7 (10,6)
Coagulación intravascular diseminada	1 (1,5)
Síndrome de Wiskott-Aldrich	1 (1,5)
Opsoclonio/mioclonos paraneoplásico	1 (1,5)

DE:desviación estándar.

Aproximadamente, la mitad de las prescripciones las realizaron médicos en entrenamiento. No se encontraron registros de consentimiento informado previo a la administración de IVIg en indicaciones no aprobadas.

Al evaluar la administración de IVIg por número de dosis administradas, se encontraron 156 eventos individuales. El género femenino recibió 85 dosis. La tabla 2 discrimina las indicaciones para las cuales fue prescrita cada dosis de IVIg, según su aprobación por las agencias reguladoras. Los pacientes con polimiositis/dermatomiositis recibieron el 23,7% de todas las indicaciones, con un promedio de 5,3 administraciones por paciente, con lo que supera a otras indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras. En total, el 28,2% de las prescripciones se hicieron para indicaciones no aprobadas por la FDA y la EMA. Dicha proporción fue discretamente diferente para las indicaciones aprobadas por el Invima (28,8%), porque existen divergencias en la aprobación para dos indicaciones: neuropatía motora multifocal y síndrome de Wiskott-Aldrich (tabla 2).

Tabla 2
Indicaciones de la administración de inmunoglobulina humana intravenosa, según la aprobación por agencias reguladoras

Indicación	n (%)	Invima Indicación aprobada	EMA/FDA Indicación aprobada	Guía clínica nacional	Guía clínica internacional
Polimiositis/dermatopolimiositis	37 (23,7)	No	No	No	Sí (23)
Síndrome de Guillain-Barré	33 (21,2)	Si	Si	No	Sí (23,24)
Púrpura trombocitopénica inmune	24 (15,4)	Si	Si	No	Sí (25)
Infecciones recurrentes en pacientes con VIH	24 (15,4)	Si	Si	Sí (22)	Sí
Inmunodeficiencia primaria	22 (14,1)	Si	Si	Sí (22)	Sí (26)
Neuropatía motora multifocal	6 (3,8)	No	Si	No	Sí (27)
Síndrome de Wiskott-Aldrich	5 (3,2)	Si	No	No	No
Polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante	3 (1,9)	Si	Si	No	Sí (28)
Coagulación intravascular diseminada	1 (0,6)	No	No	No	Sí (29)
Opsoclonio/mioclonos paraneoplásico	1 (0,6)	No	No	No	No

EMA: European Medicine Agency;
Invima: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos; FDA: Food and Drug Administration.

Existen guías internacionales que respaldan el uso de IVIg en 8 de las 10 indicaciones estudiadas, y de estas las dos patologías encontradas son el síndrome de Wiskott-Aldrich y el opsoclonio/mioclonos paraneoplásico. Solo se han desarrollado dos guías nacionales colombianas que recomiendan su uso.

La tabla 3 muestra los costos del medicamento. No se incluye el costo de administración (salas de administración, personal médico y enfermeras, insumos, entre otras). El costo promedio (en pesos colombianos [COP]) del uso en las indicaciones no aprobadas superó al de las indicaciones aprobadas por el Invima (16713213 COP vs. 8383855 COP; $p < 0,001$). El resultado fue similar al comparar el costo según la aprobación por la FDA y la EMA (13881994 COP vs. 9570488 COP; $p < 0,015$).

Tabla 3
Costos de administración de la inmunoglobulina humana intravenosa

Costo total promedio (COP)	10 786 554,49	NA
Costo (COP)		
Aprobados Invima	8 383 855,4	$p < 0,0001$
No aprobados Invima	16 713 213,1	
Costo (COP)		
Aprobado FDA/EMA	9 570 488,6	$p < 0,015$
No aprobado FDA/EMA	13 881 994,3	

COP: pesos colombianos; EMA: European Medicine Agency; Invima: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos; FDA: Food and Drug Administration.

En cuatro pacientes se identificaron reacciones adversas, una clasificada como seria (bradicardia) y tres no serias (cefalea). Se evaluó la causalidad para la reacción adversa seria utilizando la escala de Naranjo, con un resultado probable (5 puntos). Esta reacción adversa se presentó en un paciente que recibió IVIg para una indicación aprobada por las 3 agencias reguladoras. Debido a la aparición de bradicardia, la administración de IVIg fue suspendida en este paciente. En las reacciones adversas no serias no hubo suspensión del medicamento.

Discusión

El presente estudio es el primero que evalúa el patrón de uso, determinantes de uso y costos de la IVIg en Colombia, con la metodología propuesta para la Organización Mundial de la Salud para un estudio de utilización de medicamentos (17). Nosotros documentamos que existe una proporción alta de prescripción en indicaciones no aprobadas por las agencias reguladoras, y que dichas administraciones tienen un costo significativamente más alto.

Al tratarse de una terapia inmunomoduladora y de remplazo en la inmunidad humoral, la IVIg puede ser prescrita para múltiples indicaciones, entre estas varias no aprobadas por las agencias reguladoras, por la falta de evidencia científica fuerte (14-16,30,31). Esta problemática documentada en nuestro estudio también se ha evaluado y encontrado en varios lugares del mundo (14-16). En España, Ruiz-Antorán et al.

(14) condujeron un estudio en 13 hospitales españoles en los que se evaluó el uso de IVIg, y mostraron cómo un 16% de los pacientes recibieron IVIg en indicaciones no aprobadas.

También hemos registrado que las indicaciones no aprobadas presentan un costo significativamente más elevado, en comparación con las indicaciones aprobadas. Este hallazgo concuerda con investigaciones similares llevadas a cabo por Ruiz-Antorán et al. (14), quienes documentaron que el costo promedio de las indicaciones aprobadas fue de 2626,2 euros; mientras que el de las indicaciones no aprobadas ascendió a 3555,8 euros, en promedio. Aunque el incremento en el costo puede ser resultado de múltiples variables, en nuestro estudio identificamos en particular que este es superior en las indicaciones no aprobadas, posiblemente debido a la necesidad de una dosificación más alta en este contexto.

Vale la pena mencionar que las reacciones adversas no desempeñaron un papel determinante en el aumento del precio. Esto se evidenció ya que solamente se registró una reacción adversa seria (bradicardia), que condujo a la suspensión de la administración de la IVIg, sin requerir intervenciones adicionales.

En nuestro estudio, la polimiositis/dermatomiositis fue la principal indicación de administraciones de IVIg por encima de las indicaciones aprobadas, como púrpura trombocitopénica inmune, síndrome de Guillain-Barré e infecciones recurrentes en pacientes con VIH (6,22,23,32,33). La creación de registros de pacientes para enfermedades de baja prevalencia como la polimiositis/dermatomiositis se muestra como una herramienta que potencialmente nos ayudará a generar evidencia sobre el uso de IVIg en pacientes que han sido refractarios al manejo con esteroides, azatioprina y rituximab (34).

Adicionalmente, encontramos diferencias en el número de indicaciones aprobadas entre las diferentes agencias reguladoras (FDA, EMA e Invima), hecho que llama a buscar la armonización en la regulación de medicamentos.

En nuestro estudio, la tasa de eventos adversos serios y no serios fue baja; sin embargo, en estudios previos se ha documentado que

el uso de medicamentos fuera de indicación incrementa los costos, además de las reacciones adversas a medicamentos serias y no serias (4). Esta problemática también se ha evaluado en oncología, donde se prescriben antineoplásicos como medicamentos compasivos, a pesar de no contar con evidencia adecuada y, muchas veces, sin contar con el consentimiento informado del paciente, quien recibe un medicamento que no se ha estudiado adecuadamente y con alto potencial de toxicidad (35).

La principal limitación de nuestro estudio es que reporta el uso de IVIg en solo una institución de salud. Si bien su uso en un hospital de alta complejidad no necesariamente refleja la realidad de un país, sí puede ser representativo de la realidad de las instituciones nacionales y regionales de alta complejidad. Una segunda limitación es que el número de prescripciones no es muy elevado, y a pesar de ello la diferencia en los costos de las indicaciones no aprobada fue claramente significativa.

Si bien el uso de medicamentos no aprobados por las agencias reguladoras no significa decisiones medicas erróneas, sí identifica vacíos en el conocimiento, los cuales debemos buscar llenar, promoviendo investigación de alternativas terapéuticas, fomentando la creación de consensos científicos de tratamiento en enfermedades de baja prevalencia y favoreciendo la armonización de las regulaciones locales, nacionales e internacionales.

En resumen, nuestro estudio ha revelado que, a pesar de que la prescripción de IVIg es notablemente inferior en comparación con las indicaciones no aprobadas, el costo asociado con estas últimas es considerablemente más alto. Este desequilibrio se atribuye en gran medida a la necesidad de administrar dosis más elevadas del medicamento en las indicaciones no aprobadas. Estos resultados subrayan la importancia de emprender futuras investigaciones o recopilaciones de evidencia que respalden o descarten el uso de estas indicaciones no aprobadas, dado que acarrear costos significativos para los sistemas de atención médica.

Además, nuestro estudio resalta cómo las agencias reguladoras pueden otorgar aprobaciones de manera diferenciada, lo que a su vez insta a una evaluación más profunda de las metodologías empleadas en la aprobación de medicamentos. Es esencial buscar la armonización global de estos criterios, con el propósito de establecer estándares coherentes y consistentes en el ámbito internacional.

Financiación

Este trabajo no recibió ningún apoyo financiero externo.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar

Agradecimientos

Agradecimiento especial a Albert Figueras-Suñé, PhD, director de tesis para la candidatura al título de Máster en Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología del Programa Europeo en Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología (EU2P).

Referencias

1. European Medicines Agency [internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>
2. U.S. Food and Drug Administration [internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>
3. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [internet]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/>
4. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult

- population. *JAMA Intern Med.* 2016 Jan 1;176(1):55-63. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6058>
5. Solarte KG, Benavides Acosta FP, Rosales Jiménez R. Costos de la enfermedad crónica no transmisible: la realidad colombiana. *Rev Cienc Salud.* 2016;14(1):103-14. <https://doi.org/10.12804/revsalud14.01.2016.09>
 6. 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.* 2017;139(3):S1-46. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023>
 7. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapour A. Estimating the cost of immunoglobulin replacement therapy in primary immunodeficiency patients. *Iran J Pediatr.* 2017;27(4):e6294. <https://doi.org/10.5812/ijp.6294>
 8. Barnett C, Wilson G, Barth D, Katzberg HD, Bril V. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis [internet]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Jan 1;84(1):94-7. Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/84/1/94.citation-tools>
 9. European Medicine Agency. Privigen [internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/privigen>
 10. Invima. Resolución 2013032232/2013, del 30 de octubre, registro sanitario inmunoglobulina humana normal para administración IV.
 11. U.S. Food and Drug Administration. Approved blood products - immune globulins [internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/immune-globulins>
 12. Invima. Inmunoglobulina humana normal para administración intravascular [internet]. Disponible en: <http://medicamentosauclic.gov.co/Consultas/frmsBusquedasIfrm.aspx?idPpio=1003>
 13. Invima CR. Sesión ordinaria Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biologicos. *Acta 8.* 2017; p. 1-544.
 14. Ruiz-Antorán B, Escasany AA, Ferraz AV, Carreras ID, Riba N, Escudero SM, et al. Use of non-specific intravenous human immunoglobulins in Spanish hospitals; need for a hospital protocol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(6):633-41.
 15. Alangari AA, Abutaleb MH, Albarraq AA, Al-Dhowailie AA. Intravenous immunoglobulin utilization in a tertiary care teaching hospital in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2008 Jul;29(7):975-9.
 16. Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: The Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion.* 2006;46(5):741-53.
 17. World Health Organization. Introduction to drug utilization research [internet]. 2003. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/42627?&locale-attribute=de>
 18. Shalini S, Ravichandran V, Bk M, Sk D, Saraswathi R. Shalini S. et al. Drug utilization studies-an overview drug utilization studies-an overview. *Int J Phamaceut Sci Nanotechnol.* 2010;3(1). <https://doi.org/10.37285/ijp.sn.2010.3.1.2>
 19. Quimbaya AP, González RA, Bohórquez WR, Muñoz O, García OM,

- Londoño D. A systemic, participative design of decision support services for clinical research. *Int J Inf Technol Syst Approach*. 2014 Jun;7(2):20-40.
20. Ministerio de Salud y Protección Social. Termómetro de precios de medicamentos [internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/termometro-de-precios.aspx>
21. Sistema Integrado de Información de la Protección Social (SISPRO) [internet]. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/Pages/Home.aspx>
22. Wang DX, Shu XM, Tian XL, Chen F, Zu N, Ma L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2012 May 26;31(5):801-6. 25
23. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012 Mar 27;78(13):1009-15. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824de293>
24. Meena AK, Khadilkar S V, Murthy JMK. Treatment guidelines for Guillain-Barré Syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011 Jul;14(Suppl 1):S73-81. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.83087>
25. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>
26. Yong PL, Boyle J, Ballow M, Boyle M, Berger M, Blessing J, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*. 2010 May;135(2):255-63. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.10.003>
27. Guidelines PNSMMN. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. 2006;8:1-8.
28. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripher. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):356-63. 35
29. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013;11:761-8. <https://doi.org/10.1111/jth.12155>
30. Dorado García M. Uso de fármacos fuera de indicación en patología dual, necesidad clínica. *Rev Patol Dual*. 2014;1(3):1-5.
31. Czernik A, Toosi S, Bystryń J-C, Grandó SA. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous dermatoses: an update. *Autoimmunity*. 2012 Feb

19;45(1):111-8. <https://doi.org/10.3109/08916934.2011.606452>

32. Rosier C, Graveline N, Lacour A, Antoine J-C, Camdessanché J-P. IGIV for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies and multifocal motor neuropathies treatment in France: are daily practices in accordance with guidelines? *Eur J Neurol*. 2018 Oct 16. <https://doi.org/10.1111/ene.13841>

33. Galimberti F, Kooistra L, Li Y, Chatterjee S, Fernandez AP. Intravenous immunoglobulin is an effective treatment for refractory cutaneous dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol*. 2018 Jun 1.

34. McGettigan P, Alonso Olmo C, Plueschke K, Castillon M, Nogueras Zondag D, Bahri P, et al. Patient registries: an underused resource for medicines evaluation operational proposals for increasing the use of patient registries in regulatory assessments. *Drug Saf*. 2019;42:1343-51. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00848-9>

35. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251-8. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12507>