

R.A.M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 2 Nº. 1

Abril 1.994

Indice

- 1.- REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR INMUNOGLOBULINAS.**
- 2.- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INDUCIDO POR FARMACOS:**
 - PAPEL DE LA FARMACOGENETICA APLICADA A LOS ANTIDEPRESIVOS.
- 3.- NOTICIAS BREVES:**
 - MUERTE SUBITA Y VACUNACION CON DTP (DIFTERIA-TETANOS Y TOS FERINA).
 - RETIRADA DE LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA GAMMAGARD.
- 4.- DETECCION DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.**

1.- REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR INMUNOGLOBULINAS.

Las inmunoglobulinas comenzaron a utilizarse hace aproximadamente treinta años como tratamiento profiláctico de las infecciones oportunistas que presentaban los pacientes hipogammaglobulinémicos.

Dichas inmunoglobulinas se administraban por vía intramuscular a una dosis de 100 mg/Kg/mes, lo cual producía dolor en el lugar de la inyección al tiempo que limitaba la posibilidad de administrar dosis más altas que habían

demostrado una mayor reducción en el número de infecciones oportunistas.

Este hecho motivó el desarrollo de inmunoglobulinas de uso endovenoso (IGIV) que permitieran utilizar dosis más altas y aumentar la biodisponibilidad de estos preparados.

Con el fin de estandarizar los preparados de IGIV la Organización Mundial de la Salud estableció los siguientes

Dirigir la correspondencia a:
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.
Fax: 315-00-75
Tfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

criterios: cada lote debía ser preparado a partir de un grupo de al menos 1.000 donantes, contener un 90% de IgG y una distribución fisiológica de cada una de las subclases de dicha Ig, todas las moléculas de IgG debían tener actividad biológica y el preparado no debía contener sustancias vasoactivas, agregados ni agentes infecciosos u otros contaminantes potencialmente peligrosos.

A pesar de los distintos procedimientos utilizados en la fabricación industrial de las IGIV y de la gran variedad de anticuerpos específicos detectados en cada lote de inmunoglobulinas, reflejo de los anticuerpos existentes en el grupo de donantes, el perfil de las reacciones adversas de los distintos preparados de IGIV disponibles en el mercado es muy similar.

Las reacciones adversas de las inmunoglobulinas pueden ser producidas por la propia infusión, por la administración de altas dosis de IgG o por la transmisión de agentes infecciosos.

1.- Reacciones adversas relacionadas con la infusión:

Aparecen en un 2-6% de los sujetos tratados, suelen ser leves-moderadas y en algunos casos pueden prevenirse administrando lentamente la infusión y tratando previamente a los pacientes con antihistamínicos y/o corticoides.

Las reacciones más frecuentes son cefalea, escalofríos, rubor, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor muscular y dolor de espalda. Suelen presentarse al inicio o al final de la infusión y pueden persistir incluso horas después de haber finalizado la infusión.

El mecanismo por el que se producen estas reacciones es desconocido, sin embargo al ser más frecuentes cuando se administran IGIV en pacientes con infección activa, se postula que pueda contribuir la activación del complemento desencadenada por la formación de inmunocomplejos entre anticuerpos de las inmunoglobulinas y antígenos microbianos.

Las reacciones anafilácticas son muy raras y pueden aparecer durante la infusión u horas después de finalizado el tratamiento. Son más susceptibles a presentarlas los sujetos con carencia de IgA y presencia de anticuerpos anti-IgA. Clínicamente se manifiestan por aparición de rubor, tumefacción facial, disnea, cianosis, ansiedad, náuseas, vómitos, malestar general, hipotensión y/o pérdida de conciencia, pudiendo llegar a producir la muerte del paciente. En los pacientes con deficiencia de IgA en los que se objetiven anticuerpos anti-IgA se recomienda utilizar preparados libres de dicha inmunoglobulina.

2.- Reacciones secundarias a la utilización de altas dosis de IGIV:

La administración de altas dosis de inmunoglobulinas

por vía endovenosa puede producir reacciones hematológicas, renales, neurológicas y dermatológicas.

Hematológicas: Se ha descrito anemia hemolítica con test de Coombs positivo en pacientes con púrpura trombopénica idiopática y enfermedad de Kawasaki que habían recibido inmunoglobulinas con altos títulos de anticuerpos de tipo IgG. Para prevenir dichos episodios se recomienda realizar pruebas cruzadas entre los glóbulos rojos del paciente y la inmunoglobulina si se van a administrar dosis superiores a 0.4 g/Kg/día y preparados con títulos altos de anticuerpos IgG (mayores de 1:8).

Existen en la literatura casos aislados de aparición de neutropenia transitoria en pacientes con miastenia gravis tratados con dosis altas de IGIV. Aunque el mecanismo de producción de dicha reacción es en la actualidad desconocido, se postula que la formación de inmunocomplejos y la presencia de anticuerpos antileucocitos puedan jugar algún papel.

La administración de 20-50 gr/día de IGIV aumenta la viscosidad sanguínea y favorece la aparición de episodios tromboembólicos. Deben extremarse las precauciones en sujetos de edad avanzada, grupo de edad en el que se ha objetivado la reacción, y en niños VIH positivos con hipergammaglobulinemia.

Neurológicas: Se han descrito casos de meningitis aséptica en pacientes con púrpura trombopénica idiopática y polineuropatía inflamatoria desmielinizante tratados con dosis altas de IGIV. El mecanismo de producción de esta reacción adversa es en la actualidad desconocido.

Renales: Se han objetivado elevaciones transitorias de la creatinina plasmática en pacientes con síndrome nefrótico que recibían altas dosis de IGIV (0.4 g/Kg/día durante cinco días), debido posiblemente a alteraciones en la secreción tubular y en la filtración glomerular.

Dermatológicas: Es rara la aparición de eczema, alopecia y eritema multiforme tras la administración de IGIV. Se postula que la formación de inmunocomplejos pueda estar implicada en la aparición del eritema multiforme. La patogenia del eczema y alopecia es en la actualidad desconocida.

3.- Transmisión de agentes infecciosos:

El inconveniente principal de la administración de hemoderivados es el riesgo de transmitir los virus de la hepatitis u otros virus, que pueden tener un efecto especialmente devastador en los pacientes inmunodeficientes.

Debido a que cada lote de IGIV se obtiene a partir del suero de 6.000-15.000 donantes, siempre ha existido el temor de que dichas IG transmitieran agentes vehiculados por vía sanguínea. Desde los años ochenta se han producido varios brotes de hepatitis no A no B en pacientes tratados con

ciertos lotes de IGIV. Se ha sugerido que la transmisión de la infección dependía en estos casos de la cantidad de virus inoculado y no de un defecto en el método de fabricación de la IGIV.

Hasta enero de 1.993 no era obligatorio analizar los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en el plasma de los donantes. Se determinaban las transaminasas y el antígeno Australia para detectar la existencia de patología hepática y se descartaban los donantes con antecedentes de hepatitis o en contacto con personas que la padecieran.

En la actualidad cada lote de IGIV se obtiene a partir del plasma de un grupo de donantes previamente analizado y encontrado negativo frente al antígeno de superficie de la hepatitis B, los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y los anticuerpos contra los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2.

Los procedimientos utilizados en la producción industrial de inmunoglobulinas pueden contribuir, en sus distintas etapas, a la destrucción de virus previamente no detectados, y la utilización de procedimientos adicionales de inactivación de los contaminantes infecciosos (utilización de detergentes,

fraccionamiento mediante calor húmedo), permitirá aumentar la seguridad de las IGIV. Sin embargo, aún así, no podrá descartarse completamente la posibilidad de transmisión de agentes virales cuando se utilice este tipo de preparados.

Por este motivo se recomienda utilizar IGIV sólo en aquellas patologías en las que su eficacia está científicamente establecida, y por ello en las que existe una clara relación beneficio/riesgo para el paciente.

BIBLIOGRAFIA

- Buckley R. and Schiff R.I. The use of Intravenous Immune Globulin in Immunodeficiency Diseases. *N. Engl. J. Med.* 1.991; 325(2): 110-117.

- Circular Nº 4/93. Anticuerpos frente al virus de la Hepatitis C en Hemoderivados. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo.

- Misbah S.A. and Chapel H.M. Adverse effects of Intravenous Immunoglobulin. *Drug Safety.* 1993; 9(4): 254-262.

- New Insights into Common Variable Immunodeficiency. *Ann. Inter. Med.* 1.993; 118: 720-730.

- Real Decreto 478/1.993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos derivados de la sangre y plasma humano. B.O.E. núm. 109, de 7 de Mayo de 1.993, pág. 13.684-87.

2.- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INDUCIDO POR FARMACOS: PAPEL DE LA FARMACOGENETICA APLICADA A LOS ANTIDEPRESIVOS.

INTRODUCCION

Los cuadros patológicos producidos por medicamentos son, en sus características clínicas, muy parecidos a los asociados a otras etiologías. Por ello su reconocimiento suele ser difícil, y en términos generales, depende de la identificación de una relación temporal entre la administración del medicamento y el desarrollo de los síntomas y de la familiaridad con las manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia produce un determinado medicamento. Sin embargo, hay que sospechar que cualquier fármaco puede provocar efectos adversos si existe la situación clínica adecuada para ello, y hay que estar atentos para reconocer ese primer caso.

Las manifestaciones clínicas que tienen como base una alteración del sistema inmune son muy diversas y pueden aparecer a nivel de uno o varios órganos (hepatitis colostática, anemia hemolítica, neutropenia, eosinofilia, neumonitis intersticial, glomerulonefritis, etc) .

En esta breve revisión nos hemos centrado en una entidad patológica de base autoinmune, el lupus eritematoso sistémico, para el que ya se conoce el papel que juegan algunos medicamentos en su producción, y en un grupo farmacológico de amplio uso como son los antidepresivos, con los que se han descrito casos muy esporádicos, centrándonos en los mecanismos que podrían explicar su rara aparición.

LUPUS ERITEMATOSO INDUCIDO POR FARMACOS.

Se han descrito tres categorías de fármacos en relación con la aparición de lupus eritematoso: fármacos con una asociación clara o definitiva, fármacos con asociación posible y fármacos para los que sólo se han descrito casos aislados (Tabla 1).

Aunque las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico espontáneo y del lupus eritematoso inducido por medicamentos son básicamente iguales, existen ciertas diferencias. El lupus eritematoso inducido por fármacos se desarrolla de 1 a 5 meses después de comenzar el tratamiento (Hughes, 1.987) suele ser más leve y cuando se suspende la medicación, los síntomas mejoran o se resuelven en días o semanas, aunque pueden persistir años en algunos pacientes (Alarcón-Segovia, 1.967; Alarcon-Segovia, 1.969). En comparación con el lupus espontáneo es menos frecuente en mujeres, y suele aparecer en la edad madura (edad media de comienzo 55 años frente a 27 años en el lupus eritematoso espontáneo). La afectación renal y del SNC es menos frecuente, sin embargo las manifestaciones pulmonares son más comunes. El lupus eritematoso asociado a procaína se acompaña con más frecuencia de pericarditis que en el caso de otros fármacos (Browning, 1.984).

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

El lupus eritematoso no puede considerarse como una