

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

BOLETÍN INFORMATIVO

DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Volumen 20 / N° 2 / julio 2013

### Índice

1. Riesgos de las inmunoglobulinas intravenosas
2. Neuropatía periférica en el Parkinson, levodopa y B12
3. //notificaRAM y la notificación de los ciudadanos
4. Noticias sobre seguridad de medicamentos

### ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/Ti poNoti.aspx?com=13>

### Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea 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.

#### Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.  
Carmen Ibáñez Ruiz

## Riesgos de las inmunoglobulinas intravenosas

# 1

Los preparados de inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa (Ig IV) se utilizan para el tratamiento de inmunodeficiencias (principalmente hipogammaglobulinemias, síndrome de inmunodeficiencia primaria y SIDA congénito) y para un grupo cada vez mayor de enfermedades con base autoinmune (trombocitopenia, Guillain-Barré, enfermedad de Kawasaki, polineuropatías...)<sup>1</sup>.

Contienen principalmente Inmunoglobulina G (Ig G) con un amplio espectro de anticuerpos contra agentes infecciosos, pues contienen los anticuerpos presentes en la población normal, con la proporción de las distintas subclases de Ig G habitual en el plasma humano nativo, al prepararse a partir de mezclas de plasma de no menos de 1.000 donantes, utilizando métodos que eviten la transmisión de infecciones y controlen su actividad procoagulante<sup>2</sup>.

Hay dos tipos de presentaciones: liofilizada (polvo que debe ser reconstituido antes de la administración) o líquida (que no necesita reconstituirse). Estas últimas han sido introducidas más recientemente en el mercado; en España han sido autorizadas a partir de 2006<sup>1</sup>.

Las diferencias en los procesos de fabricación implican diferencias en parámetros como el pH y la osmolaridad (cuyos límites están regulados en la Farmacopea Europea<sup>2</sup>), en la presencia de estabilizantes y en su contenido en sodio, que pueden influir en su perfil de seguridad. Por ejemplo, la utilización de sacarosa como estabilizante se relacionó con la aparición de insuficiencia renal aguda<sup>3</sup> y ya no está presente en ninguna Ig IV comercializada en España.

En la Farmacopea también se establecen límites, entre otras cosas, para la cantidad que pueden contener

de Ig-A, anticuerpos frente a antígeno de superficie de VHB, hemaglutininas anti-A y anti-B, anticuerpos anti-D, actividad anticomplemento o actividad de precalicreína<sup>2</sup>.

Estos límites se relacionan con algunos de los problemas asociados a estos medicamentos, como las reacciones anafilácticas, los eventos trombóticos, la transmisión de infecciones o la anemia hemolítica.

La posibilidad de transmisión de agentes infecciosos ha sido y es una de las principales preocupaciones con estos medicamentos, por lo que se toman medidas como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones tanto en las donaciones individuales como en las mezclas de plasma, así como la inclusión de procesos en la fabricación para eliminar e inactivar virus.

La transmisión de hepatitis C a pacientes que habían recibido inmunoglobulina IV en los años 80 fue determinante en la incorporación de técnicas de inactivación de virus en el proceso de fabricación<sup>4,5,6</sup>. Pese a las medidas de precaución, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de otros agentes infecciosos, emergentes o de naturaleza desconocida.

Otro de los problemas son los eventos tromboembólicos que se atribuyen a aumentos temporales de la viscosidad de la sangre, y en cuya aparición pueden influir la recepción de dosis altas en periodos cortos de tiempo, las características de la formulación administrada (carga de proteínas, estabilizantes, osmolaridad, trazas de factores de coagulación), así como factores de riesgo del propio paciente (edad avanzada, obesidad, inmovilización, deshidratación, síndromes de hiperviscosidad, hipertensión, diabetes, antecedentes de episodios trombóticos...)<sup>1,7</sup>. En 1996 se recibieron en el Centro de Farmacovigilancia procedentes de un hospital

de Madrid varios casos de enfermedad venooclusiva hepática, atribuidos inicialmente a carmustina, en pacientes que habían recibido terapia de acondicionamiento para trasplante de médula ósea autólogo; tras analizar la cohorte de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea en el hospital se confirmó un incremento de la frecuencia de este problema en los pacientes que habían recibido inmunoglobulinas, introducidas poco tiempo antes en el esquema terapéutico.

También se conoce la posibilidad de adquisición pasiva por los pacientes de isohemaglutininas anti-A y anti-B, lo que facilita que los eritrocitos se recubran de anticuerpos y en la presencia de complemento se produzca eritrofagocitosis<sup>8</sup>. El riesgo de hemólisis es mayor en pacientes que reciben altas dosis de Ig IV (independientemente de si se han administrado de una vez o divididas a lo largo de varios días), los que tienen grupo sanguíneo distinto de O y los que presentan estados inflamatorios subyacentes. En algunos pacientes la hemólisis puede tener trascendencia clínica, originando anemia hemolítica, y en ocasiones puede producir insuficiencia renal relacionada con la hemólisis, así como coagulación intravascular diseminada y muerte<sup>1</sup>.

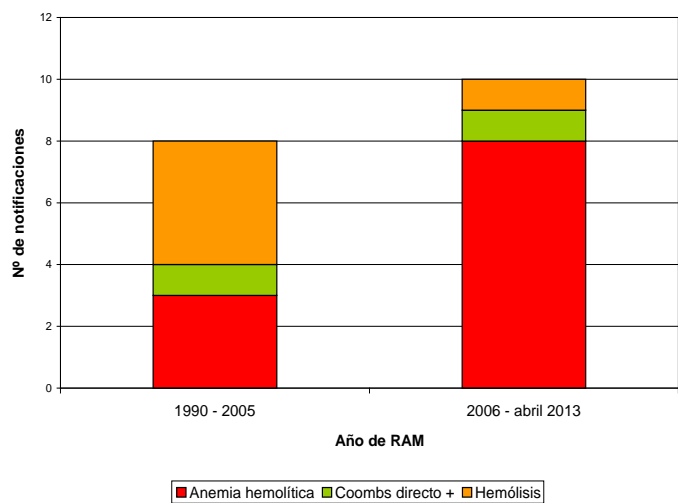
En los últimos años se han publicado al menos 63 casos de anemia hemolítica por inmunoglobulinas, y en las series de casos se observa que la frecuencia de anemia hemolítica es mayor en los pacientes que reciben formulaciones líquidas respecto a los que reciben presentaciones liofilizadas de inmunoglobulinas. En las presentaciones líquidas los títulos de anti-A y anti-B son más altos que en las liofilizadas, existiendo diferencias entre las diferentes marcas comerciales y hay publicados casos de anemia hemolítica a partir de títulos de Anti-A 1/16, incluidos dentro de los límites aceptados por la Farmacopea Europea<sup>8,9</sup>.

**Notificaciones de hemólisis en FEDRA**

Puesto que la frecuencia de hemólisis parece haberse incrementado en los últimos años, probablemente en relación con la comercialización y el uso de inmunoglobulinas en presentaciones líquidas, revisamos la base nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) en este sentido.

La búsqueda incluye las notificacio-

**Figura 1.** Reacciones adversas hemolíticas por Ig IV notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.



nes espontáneas en las que figura como fármaco sospechoso **inmunoglobulina humana polivalente o inmunoglobulina G humana** y como reacción adversa las incluidas en los términos de alto nivel **Anemia hemolítica o Anemia hemolítica inmune o Hemólisis NCOC** o el término preferente **Prueba directa de Coombs positiva** y se realizó el 26/04/2013.

En FEDRA figuran 18 notificaciones de alteraciones hemolíticas con inmunoglobulinas (el 5% de todas las notificaciones con inmunoglobulinas). Mientras que se notificaron 8 casos ocurridos en los 16 años que van desde 1990 hasta 2005 (previos a la autorización de las presentaciones líquidas), ya se han notificado 10 casos ocurridos después de 2006 (Figura 1). Hay 11 notificaciones de anemia hemolítica, 5 de hemólisis y 2 de prueba de Coombs directa positiva. De las anemias hemolíticas, 5 pacientes se habían recuperado en el momento de la notificación, 4 estaban en recuperación y 2 no se habían recuperado. Todos los casos de hemólisis se habían recuperado. En cuanto a los 2 casos con prueba de Coombs directa positiva el desenlace es desconocido en un caso y figura como recuperado en el otro.

En la Figura 2 puede observarse la evolución de las notificaciones de reacciones adversas hemolíticas a lo largo del tiempo y los medicamentos sospechosos de haber producido la reacción. Todas las notificaciones de hemólisis ocurridas a partir de 2006 corresponden

a presentaciones líquidas en concentración de 50 mg/ml (Privigen® y Kiovig®), 8 de ellas son anemias hemolíticas.

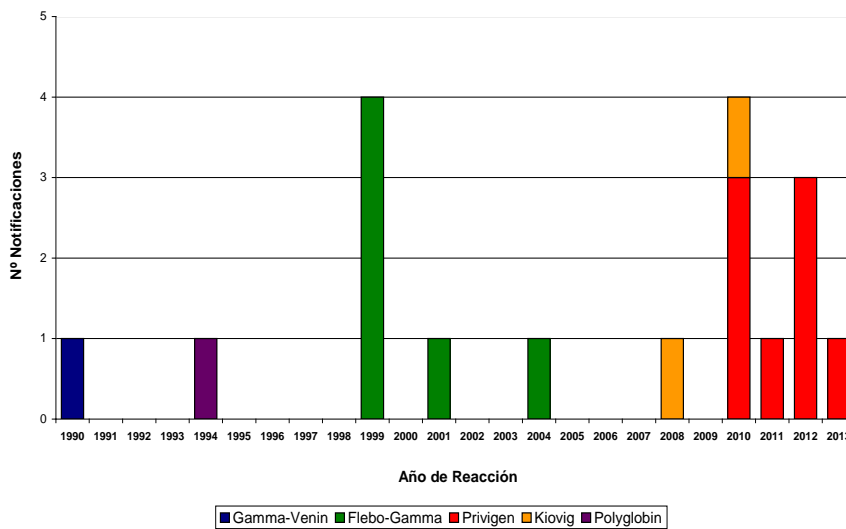
En el Sistema Madrileño de Salud sólo el 0,8% de los envases de inmunoglobulinas IV prescritos desde enero de 2012 hasta abril de 2013 corresponden a presentaciones en polvo. En la Figura 3 pueden observarse los datos de consumo por marca y concentración en la Comunidad de Madrid.

Recientemente se ha retirado un lote de una inmunoglobulina en solución para perfusión por presentar un resultado fuera de especificaciones de hemaglutinina anti-A, según recoge la Nota informativa<sup>10</sup>, pero parece que también existe un mayor riesgo de anemia hemolítica en los preparados de Ig IV cuyo contenido en hemaglutininas anti-A y anti-B se encuentran en el límite alto de las especificaciones de la Farmacopea, lo que podría justificar una revisión de los límites de hemaglutininas en estos medicamentos y reforzar las medidas encaminadas a disminuir este riesgo.

La posibilidad de que algunas presentaciones líquidas contengan hemaglutininas en el límite superior y el aumento del consumo de este tipo de presentaciones podría explicar el mayor número de notificaciones de reacciones hemolíticas recibidas en los últimos años.

Es importante tener en consideración los problemas relacio-

**Figura 2.-** Evolución temporal de las notificaciones de hemólisis por Ig IV



nados con las inmunoglobulinas para utilizarlas de forma segura, pues a la hora de seleccionarlas deben tenerse en cuenta tanto los factores de riesgo del paciente como las diferentes características de las distintas especialidades que contienen inmunoglobulinas.

Respecto a la hemólisis en concreto, es preciso controlar la posible aparición de signos y síntomas sugerentes, con objeto de retirar el tratamiento y tomar las medidas oportunas antes de que llegue a tener repercusión clínica, y en los pacientes con mayor riesgo valorar

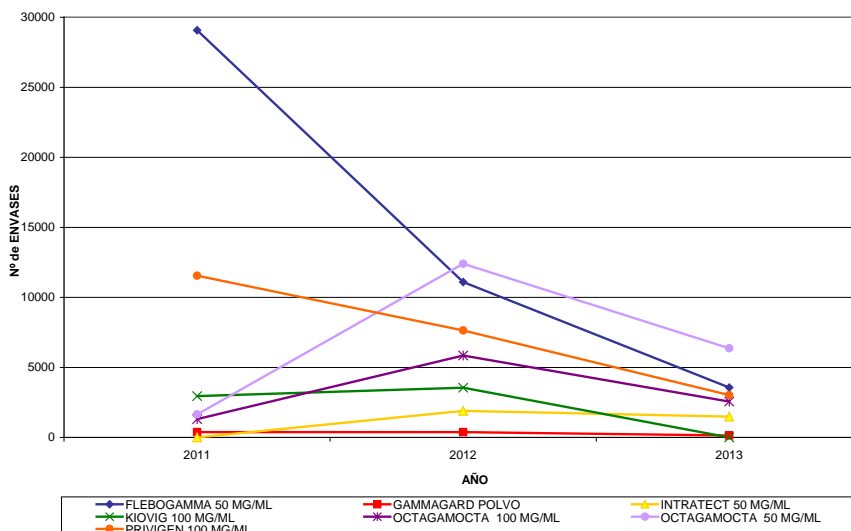
la utilización de presentaciones con títulos más bajos de hemaglutininas.

Aunque las reacciones adversas revisadas en este Boletín sean conocidas y estén bien recogidas en las fichas técnicas de las inmunoglobulinas, deben notificarse al Centro de Farmacovigilancia, por su relevancia clínica.

### Bibliografía

1. Fichas Técnicas de especialidades que contienen Inmunoglobulina Humana Normal. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. En: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration. (01/2012:0918) European Pharmacopoeia 7.5. 4645-6.
3. Sorensen R. Expert Opinion Regarding Clinical and Other Outcome Considerations in the Formulary Review of Immune Globulin. *JMCP* 2007; 13: 278-83.
4. Bjoro K. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *NEJM* 1994; 331: 1607-11.
5. Yap PL. The viral safety of intravenous immune globulin. *Clin Exp Immunol* 1996; 104 (Suppl 1): 35-42.
6. Razvi S, Schneider L, Jonas MM, Cunningham-Rundles C. Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis C virus infection in primary immunodeficiency. *Clin Immunol* 2001; 101: 284-8.
7. Marie I. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 714-21.
8. Kahwaji J. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1993-7
9. Baxley A. Hematologic toxicities associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol*. 2011; 11: 1663-7.
10. Alerta Farmacéutica R 27/2013. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/2013/calidad\\_27-13-octagamoccta.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/2013/calidad_27-13-octagamoccta.htm)

**Figura 3.-** Consumo de Inmunoglobulinas en la Comunidad de Madrid (Enero 2011- Abril 2013)



Datos proporcionados por la Subdirección General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.