



## Carta al Editor

### Respuesta

#### Reply

Sr. Editor:

Agradecemos el interés de Aguirre y García por nuestra carta sobre la seguridad de las formulaciones de hierro IV (FEIV) y las aclaraciones presentadas sobre los datos de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RAM) recogidas por la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, así como la oportunidad de realizar algunas matizaciones a sus comentarios.

Según los autores, entre el 23 de enero y el 30 junio de 2017, 691 pacientes fueron tratados con hierro isomaltósido (ISM) en 7 hospitales del Servicio Vasco de Salud. Durante este periodo se notificaron 29 RAM a ISM, de las cuales 24 fueron reacciones de hipersensibilidad (2 de grado I, 18 de grado II, una de grado III y 3 de grado IV); esto es, una incidencia de 35 casos de reacciones de hipersensibilidad notificados por 1.000 pacientes expuestos. En la nota Informativa de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH.FV.08-2017-hierro.isomaltosido.pdf>) «de esas 108 notificaciones graves, 44 estaban relacionadas con la administración de ISM, con la estimación de 5.080 pacientes expuestos». Si de estos deducimos los correspondientes al País Vasco, para el resto de España tendríamos una incidencia estimada de 4,6 casos notificados por 1.000 pacientes expuestos; esto es, una incidencia 7,5 veces inferior.

¿Cómo explicar esta diferencia? Probablemente, esta sea debida, al menos en parte, al llamado «efecto Waeber»; esto es, a la aparición de un mayor número de notificaciones de RAM al iniciar el uso de un medicamento nuevo, en comparación con aquellos que llevan más tiempo utilizándose<sup>1</sup>. En el informe del sistema de farmacovigilancia holandés de 2015 (<https://databankwvs.lareb.nl/Downloads/Signals.2015.Intravenous.iron.pdf>) se reconoció la posibilidad del «efecto de Waeber» en la comunicación de RAM para ISM. El ISM continúa siendo utilizado en Holanda, sin que se haya detectado ninguna señal de riesgo para este producto, desde entonces.

Algo similar ocurrió con las notificaciones de RAM al servicio de farmacovigilancia helvético (Swissmedic) (<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/risikoinformationen/vigilance-news.html>) tras la introducción del hierro carboximaltosa (FCM). En los primeros 2 años y 3 meses (hasta enero 2010) hubo 257 notificaciones de RAM, de las cuales 114 fueron reacciones anafilácticas

(19 graves). Sin embargo, desde febrero de 2010 a diciembre de 2013 se notificaron 239 RAM, repartidas por igual en los 4 años (79 en 2010, 56 en 2011, 50 en 2012 y 54 en 2013), de las cuales 185 fueron reacciones anafilácticas, incluyendo 21 casos de *shock* anafiláctico. Por el contrario, en más de 20 años, solo hubo 265 notificaciones de RAM a hierro sacarosa (IS) (82 reacciones anafilácticas). Con ambos fármacos, estas RAM afectaron principalmente a mujeres jóvenes o de mediana edad durante o a continuación de la infusión de FEIV, independientemente de la dosis administrada.

Respecto a la seguridad comparativa entre ISM y FCM, debe decirse que el estudio de Bager et al.<sup>2</sup> en pacientes del Aarhus University Hospital (Dinamarca) no es una comparación directa entre ambos preparados, sino un análisis retrospectivo. Lo que realmente muestra este estudio es otro ejemplo del «efecto Waeber», ya que las notificaciones de RAM para FCM corresponden a las del uso del producto un par de años después de su introducción en el centro, mientras que las notificaciones de RAM para ISM se realizaron durante el periodo de introducción de este fármaco (que es el que usa este centro en la actualidad). Además, los autores evaluaron otros efectos adversos y concluyeron que «se encontró un riesgo significativamente mayor de hipofosfatemia con FCM comparado con ISM. Por el contrario, se encontró un riesgo significativamente mayor de reacciones leves de hipersensibilidad con ISM comparado con FCM». En cambio, 2 estudios aleatorizados que compararon IS e ISM muestran un buen perfil de seguridad para ISM<sup>3,4</sup>.

Resulta también interesante que 18 de las 24 reacciones de hipersensibilidad notificadas en el País Vasco fueron de grado II. Aunque no disponemos de información sobre las características clínicas de los pacientes, ni de la administración, ni de la intervención médica sobre estas reacciones, es posible que en realidad se tratasen de reacciones de infusión (reacciones pseudoalérgicas debida a la activación del sistema complemento por hierro «libre» o «lábil»). Estas reacciones se resuelven espontáneamente sin ningún tratamiento y raramente vuelven a presentarse tras reiniciar la infusión a menor ritmo. Si los síntomas reapareciesen, sería apropiado cambiar a otra formulación de FEIV. Además, debe evitarse tanto la premedicación como el tratamiento de estas reacciones leves, no alérgicas con antihistamínicos o vasopresores ya que pueden convertirlas en reacciones graves al provocar inestabilidad hemodinámica (Auerbach & Ballard. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:338-347). También es importante ser conscientes de que estas reacciones de infusión no deben ser malinterpretadas como hipersensibilidad, ya que el informe de 2013 del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) de la EMA advirtió que «los preparados de FEIV no se deben utilizar en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad graves a otro preparado diferente al que se va a administrar» ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/IV\\_iron\\_31/WC500151308.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500151308.pdf)).

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.05.033>

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.06.001>

0025-7753/© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Finalmente, Aguirre y García indican que, tras la nota Informativa de Seguridad de la AEMPS, «este tema está actualmente en estudio por el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) de la EMA y se espera que en 2018 se produzca una decisión al respecto». Es conveniente aclarar que, dentro de las recomendaciones propuestas por el PRAC en 2013 para gestionar el riesgo de reacciones alérgicas a los compuestos de FEIV, se encontraban «la revisión anual de las notificaciones de reacciones alérgicas y la realización de un estudio para confirmar la seguridad de los medicamentos intravenosos que contienen hierro» ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/IV\\_iron\\_31/WC500151308.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500151308.pdf)). Por tanto, la revisión que actualmente está llevando a cabo el PRAC sobre las RAM comunicadas a los servicios nacionales de farmacovigilancia no afecta exclusivamente al ISM, sino a todas las formulaciones de FEIV disponible en la Unión Europea.

A la espera del nuevo informe del PRAC, seguimos recomendando prudencia a la hora de emitir conclusiones sobre la seguridad de los preparados de FEIV autorizados, esenciales para el tratamiento de muchos pacientes, al tiempo que insistimos a los clínicos en la correcta indicación, administración y adecuado manejo de las posibles RAM a estos medicamentos.

### Bibliografía

1. Waeber G. Eisen und Herzfunktion: Dr. Jekyll und Mr. Hyde. Schweiz Med Forum. 2010;10:221 [consultado 20 May 2018]. Disponible en: [www:https://doi.org/10.4414/smfm.2010.07125](http://www.doi.org/10.4414/smfm.2010.07125).

2. Bager P, Hvas CL, Dahlerup JF. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:1118-25.  
3. Bhandari S, Kalra PA, Kothari J, Ambühl PM, Christensen JH, Essaïan AM, et al. A randomized, open-label trial of iron isomaltoside 1000 (Monofer®) compared with iron sucrose (Venofer®) as maintenance therapy in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1577-89.  
4. Derman R, Roman E, Modiano MR, Achebe MM, Thomsen LL, Auerbach M. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. Am J Hematol. 2017;92:286-91.

Manuel Muñoz<sup>a,b,c</sup> y José Antonio García-Erce<sup>b,c,d,e,f,\*</sup>

<sup>a</sup> Medicina Transfusional Perioperatoria, Facultad de Medicina, Málaga, España

<sup>b</sup> Grupo Multidisciplinar para el Estudio y Manejo de la Anemia del Paciente Quirúrgico (<http://www.awge.org>)

<sup>c</sup> Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea «Hemoterapia basada en sentido común»

<sup>d</sup> Banco de Sangre y Tejidos de Navarra, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Pamplona, Navarra, España

<sup>e</sup> Grupo Español de Rehabilitación Multimodal (GERM), Zaragoza, España

<sup>f</sup> Grupo idiPAZ de «Investigación en PBM»

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [jagarciaerce@gmail.com](mailto:jagarciaerce@gmail.com), [joseerce@vodafone.es](mailto:joseerce@vodafone.es) (J.A. García-Erce).