

**SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA N°04-2021**

**"Farmacovigilancia intensiva a Inmunoglobulina humana 5% y la  
Inmunoglobulina humana anti-D (Rh)"**

**DIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, FARMACOVIGILANCIA Y  
TECNOVIGILANCIA (DGPCFYT)**

**CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y  
TECNOVIGILANCIA (CRI-ESSALUD)**

**Setiembre, 2021**





**SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD**

**Mario Carhuapoma Yance**  
**Presidente Ejecutivo, EsSalud**



**Martha Linares Barrantes**  
**Gerente General, EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETS**



**Cristian Díaz Vélez**  
**Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

**Ricardo Peña Sánchez**  
**Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

**Moisés Apolaya Segura**  
**Gerente de la Dirección de Investigación en Salud**

**Héctor Miguel Garavito Farro**  
**Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia**

**Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta**  
**Directora de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia**

**AUTORES**

- Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta, Responsable CRI-ESSALUD, IETSI-EsSalud.
- Paola Fernández Rojas, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud.
- Tania Solís Yucra, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Enrique Cachay Rojas, Comité de Farmacovigilancia, HNERM- EsSalud
- Gisela Alva Lozada, Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM - EsSalud
- José Joel calero Herrera, Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM – EsSalud
- Marielena Milla Pimentel, Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM – EsSalud
- Claudia Renteria Valdiviezo, Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM - EsSalud
- Carla García Torres, Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM - EsSalud
- María Siccha Pérez, Servicio de Alergia e Inmunología, HNERM - EsSalud



**CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo de registro, análisis y redacción manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero

**FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.



**CITACIÓN**

IETSI-EsSalud. Farmacovigilancia intensiva a Inmunoglobulina humana 5% y la Inmunoglobulina humana anti-D (Rh). Protocolo de Farmacovigilancia Intensiva N° 04-CRIFyT-DGPCFyT-IETSI-2020

**AGRADECIMIENTO**

Personal asistencial del Servicio de Alergia e Inmunología – HNERM – EsSalud

**CONTACTO**

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta  
[lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe](mailto:lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe)  
 Tel.: 265-6000, anexo 1953  
 Av. Arenales 1302, of. 310, Jesús María, Lima 11

## INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia es la actividad asistencial relacionada a la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, como falta de efectividad, el uso *off-label*, entre otros.

Según la Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD N°022 IETSI- ESSALUD 2019 V-01, se debe realizar farmacovigilancia intensiva a los siguientes productos farmacéuticos: los que establece el petitorio farmacológico de EsSalud que se debe realizar; a todos los productos biosimilares, principalmente en aspectos inmunológicos; a algunos productos biológicos y de síntesis química de estrecho margen terapéutico; como requisito, según lo señale el anexo N°01 del dictamen de aprobación de productos farmacéuticos y dispositivos médicos fuera del petitorio; en casos de problemas de seguridad detectados mediante farmacovigilancia pasiva; como parte de un plan de minimización de riesgos o al existir insuficiente información sobre el perfil de seguridad de un producto farmacéutico (1).

Es en este sentido, que el presente protocolo tiene como objetivo implementar la actividad de farmacovigilancia intensiva a Inmunoglobulina Humana, según lo establecido en el petitorio institucional y según dictámenes de aprobación de uso del producto farmacéutico fuera del petitorio para las siguientes enfermedades: neuropatía motora funcional, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y enfermedad de Kawasaki fase aguda.

## INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

La Inmunoglobulina Humana normal contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos frente a agentes infecciosos. Esta contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Generalmente se obtiene a partir de mezclas de plasmas de no menos de 1000 donaciones. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G casi proporcional a la del plasma humano nativo. El uso de dosis adecuadas de este medicamento puede restablecer los niveles de inmunoglobulina G anormalmente bajos a valores normales. No se conoce con certeza el mecanismo de acción en aquellas indicaciones diferentes al tratamiento reconstitutivo, pero incluye efectos inmunomoduladores (2).

El mecanismo de acción es complejo, se cree que regula la expresión y función de los receptores Fc, lo cual interfiere con la cascada de activación del complemento y citoquinas; así como el crecimiento celular y la neutralización de auto-anticuerpos circulantes en el plasma. Se estipula que la inmunoglobulina humana, conduce a cambios en los siguientes procesos del sistema inmune (3):

- a) Inactivación del sistema de complemento
- b) Acción sobre los linfocitos TCD4 y CD8, compitiendo con el reconocimiento de los antígenos.
- c) Posee acción sobre los linfocitos B.
- d) Disminuye la producción de anticuerpos
- e) Bloquea al receptor Fc, produciendo interferencia en la fagocitosis mediada por el receptor.

- f) Impide la acción de los anticuerpos
- g) Inactiva los anticuerpos circulantes
- h) Disminuye la producción de citoquinas y las inactiva
- i) Estimula la remielinización

En relación con la administración intravenosa de inmunoglobulina humana pueden producirse, en ocasiones reacciones adversas muy frecuentes (1/10 pacientes): cefalea, hipertensión, náuseas, erupción, reacciones locales en el lugar de administración (dolor, inflamación prurito), pirexia, fatiga, dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia, dolor de cuello y enfermedad de tipo gripal, incluyendo nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, vesiculación orofaríngea y sensación de presión en la garganta (3).



Como reacciones adversas frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar: anemia, hemólisis, leucopenia, hipersensibilidad, mareos, hipertensión, rubefacción, disnea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia, trastorno de la piel (erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular eritema, exfoliación de la piel), mialgia, astenia, disminución de la hemoglobina, incremento de las aminotransferasas e incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre. Además, entre las reacciones adversas poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) se describen: Meningitis aséptica, anisocitosis, trombocitosis, somnolencia, temblores, palpitaciones, taquicardia, acontecimientos tromboembólicos, vasculitis, proteinuria, creatinina elevada en sangre y dolor en el lugar de inyección (3).



En la tabla 1, se resume la información de seguridad de inmunoglobulina Humana según Micromedex.

**Tabla 1. Información de seguridad de Inmunoglobulina Humana (4):**

<b>Reacciones adversas comunes</b>	
Gastrointestinal	Náuseas (10% a 18%), dolor abdominal superior (14%), vómitos (10%)
Hematológico	anemia (10%)
Inmunológico	Reacción a la infusión (50% a 76%)
Neurológicos	mareos (10%), dolor de cabeza (14,8% a 50%)
Otros	fatiga (6%), fiebre (14% a 23%)
<b>Reacciones adversas Serias</b>	
Cardiovascular	Hipertensión (7,7%)
Metabólico endocrino	Hiponatremia
Hematológico	Hemólisis, anemia hemolítica (10%), trombosis
Inmunológico	Anafilaxia
Neurológico	Meningitis aséptica
Renal	Insuficiencia renal aguda, enfermedad renal, nefropatía osmótica
Respiratorio	Lesión pulmonar aguda durante y después de la administración de hemoderivados.

**Inmunoglobulina humana anti-D (Rh)** contiene anticuerpos específicos (IgG) frente al antígeno D (Rh) de los eritrocitos humanos. El producto puede contener también anticuerpos frente a otros antígenos Rh, ej. Anticuerpos anti-Rh C.

Durante el embarazo y especialmente durante el parto, los eritrocitos fetales pueden penetrar en el sistema circulatorio de la madre. Cuando la madre es Rh (D) negativa y el feto es Rh (D) positivo, la madre puede inmunizarse frente al antígeno Rh (D) y producir anticuerpos anti-Rh (D) que atraviesan la placenta y pueden ocasionar enfermedades hemolíticas en el neonato. La inmunización pasiva con inmunoglobulina anti-D previene la inmunización Rh (D) en más de un 99% de los casos en que se administra la dosis necesaria de inmunoglobulina anti-D con la debida antelación, antes y después de la exposición a eritrocitos fetales. (5)

El mecanismo por el cual la inmunoglobulina anti-D suprime la inmunización a Rh (D) positivo es desconocido. Sin embargo, la supresión puede relacionarse con la eliminación de los eritrocitos en la circulación antes de alcanzar los sitios inmunocompetentes. También podría tratarse de un mecanismo más complejo que involucraría el reconocimiento del antígeno extraño y la presentación del antígeno por las células apropiadas en los sitios específicos en presencia o ausencia de anticuerpo.

Tabla 2. Información de seguridad de Inmunoglobulina humana anti-D (Rh) (5)

Sistema MeDRA por órganos	Reacciones adversas (RAM) (Terminología MeDRA)	Frecuencia de RAM
Sistema inmunológico	Hipersensibilidad, shock anafiláctico	Rara
Sistema Nervioso	Cefalea	Poco frecuente
Cardiovascular	Taquicardia	Rara
Vascular	Hipotensión	Rara
Respiratorio	Disnea	Rara
Gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Rara
Dermatológico	Reacción cutánea, eritema, prurito	Poco frecuente
Musculoesquelético	Artralgia	Rara
Trastornos generales	Pirexia, malestar general, Escalofrío.	Poco frecuente
Trastorno en el lugar de administración	Lugar de inyección: hinchazón, dolor, eritema, induración, calor, prurito, erupción.	Rara

**Inmunoglobulina humana antihepatitis B**, contiene principalmente Inmunoglobulina G (IgG) con un contenido específicamente alto de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs). (6) Proporciona protección inmediata a corto plazo contra la infección por hepatitis B. La inmunoglobulina antihepatitis B contiene grandes cantidades de anticuerpos de la hepatitis B extraídos de la sangre humana donada.

El mecanismo de acción no se conoce completamente, pero comporta unión directa a partículas víricas y sub-víricas en circulación, bloqueo de receptores VHB en los hepatocitos e inducción de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células.

La inmunoglobulina antihepatitis B es un componente normal del organismo humano tras la vacunación o la recuperación de una infección previa. Las pruebas de toxicidad a dosis única no son aplicables en animales ya que altas dosis dan lugar a sobrecarga.



Las inmunoglobulinas son componentes normales del cuerpo humano. Las pruebas de toxicidad a las dosis repetidas y los estudios de toxicidad embriofetal no se pueden realizar en la práctica debido a la inducción de los anticuerpos y a la interferencia con los mismos. No se han investigado los efectos del producto sobre el sistema inmunitario de los recién nacidos. Puesto que la experiencia clínica no proporciona indicios de efecto cancerígeno o mutágeno de las inmunoglobulinas, no se consideran necesarios los estudios experimentales, en particular con especies heterólogas. (6)

**Tabla 3. Información de seguridad de Inmunoglobulina humana antihepatitis B (6)**

Clasificación estándar por grupos y sistemas (SOC)	Reacciones adversas
Sistema inmunológico	Shock anafiláctico, Hipersensibilidad
Sistema Nervioso	Cefalea, mareo
Cardiovascular	Taquicardia
Vascular	Hipotensión
Respiratorio	Disnea
Gastrointestinales	Náuseas
Dermatológico	Reacción cutánea, erupción, prurito
Musculoesquelético	Artralgia
Trastornos generales	Pirexia, malestar general.



**INFORMACIÓN DE DETECCIÓN DE SEÑALES DE SRAM ASOCIADOS A INMUNOGLOBULINA HUMANA 5%:**

Se han recibido un total de 23 notificaciones con SRAM asociadas a inmunoglobulina humana 5% entre los tres últimos meses del presente período, los cuales llegaron al CRI-EsSalud, referido de una red asistencial de la institución de EsSalud, donde posterior a la evaluación de causalidad respectiva se encontraron 39 SRAM asociadas al fármaco, todos se recuperaron, y más de 25 SRAM fueron moderados y el restante, leves; a continuación, se mostrará un cuadro de frecuencia de las SRAM.

**Tabla 4. Información de seguridad de Inmunoglobulina humana normal 5%, período JUNIO-AGOSTO 2021**

Reacciones Adversas	Total (N=39)
FIEBRE	17
CEFALEA	8
MALESTAR GENERAL	2
DOLOR ABDOMINAL	2
FEBRÍCULA	1
ESCALOFRÍO	1
VÓMITOS	1
NÁUSEAS	1
SÍNCOPE	1
BRADICARDIA	1
DOLOR EN EXTREMIDAD	1
HIPÓXIA	1
TREMOR	1
ALOPECIA	1
Fuente: CRI-ESSALUD-FVyTV-IETSI	



# FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA A INMUNOGLOBULINA HUMANA 5% Y LA INMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-D (RH)

## 1. FINALIDAD

Garantizar la seguridad de la administración de inmunoglobulina humana en los asegurados de EsSalud.

## 2. OBJETIVO

### Objetivo general:

Vigilar la seguridad de la administración de Inmunoglobulina Humana, mediante farmacovigilancia activa, en pacientes con las siguientes indicaciones:

- **Según Pettitorio institucional:** pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, en el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune, síndrome de Guillain Barré, agammaglobulinemia, pénfigo vulgar refractario o severo y necrólisis epidérmica tóxica.
- **Aprobadas fuera del Pettitorio Institucional:** neuropatía motora funcional, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y enfermedad de Kawasaki fase aguda.

### Objetivos específicos:

- Detectar sospechas de reacción adversa en pacientes asegurados de EsSalud, expuestos a Inmunoglobulina Humana.
- Evaluar los casos de sospechas de reacción adversa y establecer patrones de presentación según asegurados expuestos.
- Establecer el riesgo-beneficio de la administración de Inmunoglobulina Humana.

## 3. METODOLOGÍA y ACTIVIDADES

### a) Metodología de Seguimiento

- La fuente de información de pacientes en tratamiento con inmunoglobulina humana podrá ser obtenida por el Departamento de Farmacia/ Comité Farmacovigilancia.
- Se monitoreará a todas las administraciones de inmunoglobulina humana 5% y la Inmunoglobulina humana anti-D (Rh)\* que ocurran en el periodo 1 de octubre al 30 de noviembre en los centros asistenciales de la institución seleccionados.
- Los integrantes del Comité harán seguimiento presencial previo, durante y 30 minutos post infusión de Inmunoglobulina humana a cada administración con la finalidad de verificar que no se haya suscitado alguna RAM.
- Cada control deberá ser registrado en la ficha de seguimiento virtual (anexo N°01) que será compartido por el CRI-EsSalud antes de iniciar la vigilancia.

### b) Registro de las sospechas de reacciones adversas al medicamento

- De identificarse alguna RAM, se procederá a notificarla en el Formato Virtual de SRAM disponible en la página web del IETSI a través del siguiente link: <https://acortar.link/W8pYq2>
- Se recuerda que las SRAM graves deben ser notificadas durante las 24 horas de identificado el caso. En el caso de moderadas/leves deben ser registradas durante las 72 horas de reconocer la SRAM.
- Los profesionales de salud deben tener en cuenta que una RAM es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece posterior a la administración de un medicamento, siendo su clasificación:



- **RAM leve:** Reacción asintomática o con sintomatología que no interrumpe la actividad diaria del paciente. No requiere tratamiento
- **RAM moderada:** Reacción adversa que interfiere de manera moderada con la actividad diaria del paciente, requiere tratamiento farmacológico si está disponible.
- **RAM grave:** Reacción que incapacite al paciente en realizar sus actividades diarias, pone en riesgo la vida del paciente; requiere hospitalización o la prolongue; cause invalidez o secuelas permanentes; o cause la muerte del paciente.

**c) Evaluación y validación de los reportes de sospechas de reacciones adversas**

- El CFV realiza la evaluación de causalidad según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado en la misma ficha de seguimiento virtual.
- Para ello, verifica la historia clínica del paciente y de ser necesario, realiza la gestión del riesgo clínico en coordinación con el médico tratante.
- El CRI-EsSalud en cumplimiento a lo establecido por el Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, procederá a remitir las notificaciones de RAM a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

**d) Evaluación Riesgo/Beneficio**

- Con la información de los pacientes incluidos en el seguimiento, el CRI-EsSalud actualizará diariamente la base de datos de la información obtenida durante el proceso de seguimiento en el Software Microsoft® Excel® 2013 y realizará el análisis usando STATA 13®
- La información deberá ser evaluada semanalmente por el CRI-EsSalud y se elaborará un reporte mensual institucional.
- Posterior a ello, en coordinación con la Dirección de Evaluación de Tecnologías en Salud del IETS, Comités de Farmacovigilancia y profesionales especialistas (clínicos) de la institución, se evaluará el riesgo/beneficio del uso de tocilizumab.
- Finalmente, se comunicará a la DIGEMID las medidas adoptadas en la institución.



#### 4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud. N°022 IETSI- ESSALUD 2019 V-01.
- 2.- Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 039-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Eficacia y Seguridad de Inmunoglobulina intravenosa en pacientes adultos con diagnóstico de Neuropatía Motora Multifocal.
- 3.- Ficha técnica. Privigen (Inmunoglobulina Humana) 100 mg/ml. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- 4.- Micromedex. Inmune globulin. IBM. Consultado el 20 de julio del 20201. Disponible en: [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/4CACDD/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/3F6D73/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Immune+Globulin&fromInterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearchTerm&>false=null&=null#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/4CACDD/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/3F6D73/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Immune+Globulin&fromInterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearchTerm&>false=null&=null#)
- 5.- Ficha técnica. Rhophylac (inmunoglobulina humana anti-D) 300 microgramos/2 ml, solución inyectable, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- 6.- Ficha técnica. Hepatect (Inmunoglobulina humana antihepatitis B) Hepatect 50 UI/ml solución para perfusión, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).



