

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 19, núm. 5 • octubre - diciembre 2021



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Síndrome de liberación de citocinas por medicamentos
- Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Síndrome de liberación de citocinas por medicamentos ■

El síndrome de liberación de citocinas es una reacción inflamatoria sistémica repentina e intensa, a veces mortal, asociada a la activación de numerosas células del sistema inmunitario y la liberación masiva de mediadores de la inflamación, sobre todo citocinas, sin dirigirse a un antígeno específico. A pesar de las numerosas similitudes con la “tormenta de citocinas”, asociada a la COVID-19,¹ el síndrome de liberación de citocinas se considera secundario a varios medicamentos, sobre todo a los anticuerpos monoclonales.² En este número se hace una breve descripción de los principales fármacos implicados.

Clínicamente cursa con manifestaciones poco específicas, como fiebre, escalofríos, diaforesis, taquicardia, hipotensión, disnea u opresión torácica, trastornos digestivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea) y cutáneos (erupción, prurito), entre otros. A veces, la liberación masiva de citocinas puede resultar en fracaso de uno o varios órganos con compromiso del pronóstico vital (por afectación respiratoria, cardíaca, renal, neurológica o coagulación intravascular diseminada). A menudo se produce después de la

primera perfusión intravenosa de un medicamento, algunas veces después de la segunda administración. La intensidad del síndrome se acostumbra a atenuar o desaparece durante las perfusiones siguientes.

Si bien los síntomas son similares a los de una reacción de hipersensibilidad alérgica, el mecanismo, la evolución y las consecuencias son diferentes. En caso de una reacción de hipersensibilidad alérgica, los síntomas aparecen después de al menos una exposición al alérgeno, es decir, después de una sensibilización. Es importante diferenciarlas, ya que las reacciones de hipersensibilidad alérgicas se agravan con las reexposiciones, mientras que el síndrome de liberación de citocinas se va desvaneciendo.

La primera descripción del síndrome de liberación de citocinas fue al principio de los años noventa, después de la comercialización del **muromonab**, un anticuerpo monoclonal que actúa sobre los receptores CD3 de la superficie de los linfocitos T y causa depleción de los linfocitos. Fue autorizado para ser administrado por vía intravenosa como inmunosupresor para el rechazo agudo en los trasplantes de órganos, pero se retiró del mercado por motivos comerciales. Los trastornos aparecían durante la primera perfusión y se atenúan durante las infusiones posteriores. El **basiliximab**, indicado para la profilaxis del rechazo agudo en el

trasplante renal, también se ha asociado al síndrome de liberación de citocinas.

El año 2006, la administración intravenosa del TGN1412, primer anticuerpo monoclonal anti-CD28, provocó en 6 voluntarios sanos durante un ensayo de fase I un síndrome inflamatorio sistémico grave asociado a una liberación masiva de citocinas, durante los 90 minutos de la inyección.^{3,4}

Los principales medicamentos implicados en el síndrome son **anticuerpos monoclonales**, administrados por vía intravenosa y utilizados sobre todo en algunas neoplasias o hemopatías malignas, o como inmunosupresores en algunas enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple.⁵

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno CD20 de los linfocitos B (**rituximab**, **ocrelizumab** y **obitumumab**) se han asociado a casos graves de síndrome de liberación de citocinas. El **alemtuzumab**, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD52 de la superficie de los linfocitos T y B y de otras células del sistema inmunitario y autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, puede causar síndrome de liberación de citocinas.^{6,7}

El **blinatumomab**, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD19 de la superficie de los linfocitos B y contra el antígeno CD3 de los linfocitos T, causa síndrome de liberación de citocinas. Está autorizado, pero no comercializado, para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.

Otros anticuerpos que se han implicado en el síndrome son el **trastuzumab** y el **pertuzumab**, anti-HER 2 utilizados en el cáncer de mama, el **cetuximab**, un anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) indicado en el cáncer colorrectal metastático con expresión del receptor del EGFR y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, el **dinutuximab beta**, un anti-GD 2 utilizado en el neuroblastoma, el **elotuzumab**, un anti-slamf7 utilizado en el mieloma múltiple, y el **siluximab**, un anti-IL 6 utilizado en la enfermedad de Castleman linfoproliferativa. Los inhibidores del punto de control inmunológico (*checkpoint inhibitors*), como **nivolumab** o **pembrolizumab**, también se han asociado al síndrome de liberación de citocinas.^{8,9}

El síndrome de liberación de citocinas también es una toxicidad significativa de la terapia **CAR-T** (*chimeric antigen receptor T cells*) para tumores malignos hematológicos, como el axicabtagen ciloleucel (Yescarta®) o el tisagenlecleucel (Kymriah®).^{10,11}

Con respecto a la gravedad del síndrome de liberación de citocinas, la carga de la enfermedad de base (carga de antígeno) es uno de los predictores más importantes. Así, un tumor de tamaño grande o una gran cantidad de células malignas circulantes son factores que indican la gravedad del síndrome.²

Para la **prevención** del síndrome de liberación de citocinas se recomienda una premedicación que incluye la asociación de un antihistamínico con paracetamol y un corticoide, aunque hace falta una vigilancia muy estrecha de los pacientes durante las primeras administraciones. Su **tratamiento** es, sobre todo, sintomático y se basa, especialmente, en oxigenoterapia, hidratación intravenosa y/o vasoconstrictores.^{2,5} El **tocilizumab**, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la interleucina 6 aprobado en varias enfermedades reumatológicas, también está autorizado para el tratamiento del síndrome grave o potencialmente mortal inducido por terapias CAR-T.¹²

Si sospecha un síndrome de liberación de citocinas, le animamos a notificarlo al sistema de farmacovigilancia a través de www.targetagroga.cat.

Referencias bibliográficas

1. England JT, Abdulla A, Biggs CM, Lee AYY, Hay KA, Hoiland RL, et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev.* 2021;45:100707.
2. Syndrome de libération de cytokines causé par les médicaments. *Rev Prescrire.* 2019;39(428):430-2.
3. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355:1018-28.
4. Vessillier S, Eastwood D, Fox B, Sathish J, Sethu S, Dougall T, et al. Cytokine release assays for the prediction of therapeutic mAb safety in first-in man trials—Whole blood cytokine release assays are poorly predictive for TGN1412 cytokine storm. *J Immunol Methods.* 2015;424:43-52.
5. Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, Bouman-Thio E. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5:499-521.
6. Adams PS, Shapiro R, Hilmi IA. Postoperative cardiac tamponade after kidney transplantation: a possible consequence of alemtuzumab-induced cytokine release syndrome. *Transplantation.* 2013;95(3):e18-9.
7. Vessillier S, Fort M, O'Donnell L, Hinton H, Nadwodny K, Piccotti J, et al; participants of the study. Development of the first reference antibody panel for qualification and validation of cytokine release assay platforms - Report of an international collaborative study. *Cytokine X.* 2020;2(4):100042.
8. Rogers BB, Zawislak C, Wong V. Management of Hematologic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Adv Pract Oncol.* 2021;12:392-404.
9. Ceschi A, Noseda R, Palin K, Verhamme K. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cytokine Release Syndrome: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database. *Front Pharmacol.* 2020;11:557.
10. Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, Barrett DM, Lacey SF, Melenhorst JJ, Shaw P, Berg RA, June CH, Porter DL, Frey NV, Grupp SA, Teachey DT. Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Crit Care Med.* 2017;45:e124-e131.
11. Banerjee R, Fakhri B, Shah N. Toci or not toci: innovations in the diagnosis, prevention, and early management of cytokine release syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2021;62:2600-11.
12. Tvedt THA, Vo AK, Bruserud Ø, Reikvam H. Cytokine Release Syndrome in the Immunotherapy of Hematological Malignancies: The Biology behind and Possible Clinical Consequences. *J Clin Med.* 2021;10:5190. [or therapy. Ther Adv Med Oncol.](https://doi.org/10.3390/jcm10055190) 2020;12:1758835920944359.

Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ■

Textos completos de estas comunicaciones

Nota informativa (fecha y enlace)	Riesgos	Recomendaciones
<p>Xeljanz (tofacitinib): nuevas precauciones de uso.</p> <p>5 de julio de 2021</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2021050</p>	<p>Los resultados preliminares del Estudio ORAL Surveillance (A3921133) muestran un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (en concreto, infarto agudo de miocardio no mortal) y de neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanoma) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con aquellos que reciben un inhibidor del factor de necrosis tumoral α (TNFi).</p> <p>El estudio A3921133 es un estudio clínico aleatorizado, de no inferioridad, controlado con tratamiento activo, que tiene como objetivo principal evaluar la seguridad cardiovascular y la malignidad del tofacitinib comparado con un TNFi en pacientes de 50 años o más, con artritis reumatoide y que tienen como mínimo un factor de riesgo cardiovascular adicional.</p>	<p>De acuerdo con estos resultados, se ha establecido que los pacientes de más de 65 años, pacientes fumadores o exfumadores y aquellos que tengan factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, no tienen que ser tratados con tofacitinib a menos que no puedan recibir ningún otro tratamiento alternativo.</p>
<p>Vacunas contra la COVID-19: conclusiones de la evaluación del riesgo de miocarditis/pericarditis.</p> <p>9 de julio de 2021</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2021052</p>	<p>La AEMPS informa sobre las conclusiones de la evaluación detallada del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) sobre el potencial riesgo de miocarditis y pericarditis después de la administración de algunas vacunas contra la COVID-19.</p> <p>El PRAC ha concluido que muy raramente se pueden dar cuadros de miocarditis y/o pericarditis después de la administración de las vacunas de ARNm, Comirnaty (Pfizer) y Spikevax (Moderna).</p> <p>Estos cuadros se presentan sobre todo en hombres jóvenes, después de la segunda dosis de estas vacunas y en los 14 días siguientes a la vacunación. La evolución es similar a los cuadros de miocarditis y pericarditis por otras causas y, en general, la evolución es buena.</p> <p>De momento, no se ha establecido relación causal de miocarditis o pericarditis con las otras dos vacunas disponibles (COVID-19 Vaccine Janssen y Vaxzevria).</p>	<p>La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que consideren la posibilidad de miocarditis y/o pericarditis en caso de que se presenten síntomas sugestivos para poder hacer un diagnóstico y tratamiento adecuados.</p> <p>Hay que informar a las personas que reciben estas vacunas sobre los síntomas que sean indicativos de una miocarditis/pericarditis.</p>
<p>Vacuna contra la COVID-19 de Janssen y riesgo de síndrome de extravasación capilar.</p> <p>12 de julio de 2021</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2021053</p>	<p>El PRAC ha evaluado los tres casos notificados de síndrome de extravasación capilar (SEC) que se presentaron durante los primeros días después de la administración de la vacuna contra la COVID-19 de Janssen. Dos de estos fueron mortales, y uno de ellos tenía antecedentes de SEC. Este posible riesgo ya había sido identificado con la vacuna Vaxzevria (alerta de seguridad 2021041).</p> <p>El PRAC ha concluido que aunque la evidencia basada en estos tres casos es insuficiente para establecer una relación causal definitiva con la vacuna, el hecho que en uno de los pacientes con SEC reapareciera la sintomatología inmediatamente después de la vacunación, con desenlace mortal, indica que no se puede descartar que la vacuna pueda tener relación con la aparición de esta sintomatología.</p>	<p>Se contraindica la vacuna contra la COVID-19 de Janssen en personas que han presentado previamente episodios de SEC.</p> <p>Se recomienda a los profesionales sanitarios que vigilen la posible aparición de signos o síntomas de SEC, como edema periférico, aumento rápido de peso, hipotensión grave, hipoalbuminemia, hemoconcentración. Los pacientes que sufren un episodio agudo de SEC pueden necesitar ingreso hospitalario y terapia de cuidados intensivos.</p> <p>Es importante explicar a los vacunados que deben solicitar atención médica inmediata en caso de que aparezcan estos síntomas.</p>
<p>Vacuna contra la COVID-19 de Janssen y riesgo de síndrome de Guillain-Barré.</p> <p>23 de julio de 2021</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2021058</p> <p>Vaxzevria y riesgo de síndrome de Guillain-Barré.</p> <p>10 de septiembre de 2021</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2021074</p>	<p>Se ha identificado el síndrome de Guillain-Barré (SGB) como una posible reacción adversa muy rara asociada a las vacunas contra la COVID-19 de Janssen y de Astra-Zeneca (Vaxzevria).</p>	<p>Se recomienda a los profesionales sanitarios que estén atentos a la aparición de síntomas o signos relacionados con el SGB, vista la gravedad de esta enfermedad, con el fin de obtener un diagnóstico y tratamiento precoces.</p> <p>Se recomienda a los pacientes vacunados que después de recibir esta vacuna presenten debilidad en las extremidades o en la cara; dificultad de coordinación en el movimiento, con la marcha o para mantenerse derecho; dolor u hormigueo en las extremidades; dificultad para hablar, masticar o tragar; visión doble o dificultad para mover los ojos, entre otros síntomas, deben buscar asistencia médica inmediata.</p>
<p>Vacunas contra la COVID-19 de Janssen y riesgo de trombocitopenia inmunitaria y tromboembolismo venoso.</p> <p>4 de octubre de 2021</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2021081</p>	<p>La AEMPS informa sobre la evaluación de los datos de seguridad por parte del PRAC de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que ha concluido que la trombocitopenia inmunitaria (TPI) y el tromboembolismo venoso (TEV) han sido identificados como potenciales reacciones adversas asociadas a la vacuna contra la COVID-19 de Janssen.</p> <p>Se han notificado casos de TPI con una frecuencia muy baja en personas que habían recibido esta vacuna. Algunos de estos casos tuvieron desenlace mortal y también se presentaron en personas con antecedentes de TPI.</p> <p>También se ha identificado el TEV como posible reacción adversa de la vacuna con una frecuencia de aparición rara.</p> <p>Estas pueden aparecer con independencia la una de la otra y con una frecuencia muy baja. Son entidades clínicas diferentes al síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT).</p>	<p>Se recomienda a los profesionales sanitarios que presten atención a la posible aparición de signos y síntomas de TPI y TEV, y que expliquen a las personas vacunadas que, en caso de que aparezcan, deben solicitar atención médica inmediata.</p> <p>En pacientes con antecedentes de TPI hay que considerar antes de la administración de la vacuna el posible riesgo de TPI y se recomienda que se vigile el recuento plaquetario después de su administración.</p> <p>A las personas vacunadas que presenten trombocitopenia y/o trombosis durante las tres semanas posteriores a la vacunación se les debe hacer una evaluación esmerada para descartar un STT.</p>

<p>Vacunas contra la COVID-19 de AstraZeneca (Vaxzevria) y riesgo de trombocitopenia inmunitaria.</p> <p>7 de octubre de 2021</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2021083</p>	<p>De acuerdo con la evaluación actualizada de seguridad, el PRAC de la EMA ha concluido que la TPI es una potencial reacción adversa asociada a la administración de esta vacuna.</p> <p>Aunque en los ensayos clínicos se observaron casos de trombocitopenia leve y transitoria, no se observó TPI como posible reacción adversa.</p> <p>Se han notificado casos de TPI, algunos con trombocitopenia y/o acompañados de hemorragia. Algunos de los casos tuvieron desenlace mortal. La mayoría se produjeron durante las cuatro semanas posteriores a la vacunación. El análisis de los casos notificados indica que las personas con antecedentes de TPI pueden tener más riesgo de trombocitopenia y de TPI después de la administración de Vaxzevria.</p>	<p>Se recomienda a los profesionales sanitarios que estén atentos a la posible aparición de síntomas de TPI. También se les recomienda que informen a los vacunados sobre estos síntomas y que, en caso de que aparezcan, pidan atención médica inmediata.</p>
<p>Suspensión de la vacunación contra la COVID-19 con Spikevax (vacuna de Moderna) en los países nórdicos.</p> <p>7 de octubre de 2021</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2021084</p>	<p>La AEMPS informa sobre la suspensión de la administración de la vacuna Spikevax en personas menores de 30 años (Suecia, Finlandia) y en menores de 18 años (Dinamarca, Noruega) como medida de precaución después de conocer los resultados preliminares de un estudio epidemiológico llevado a cabo en estos cuatro países.</p> <p>Los resultados preliminares de este estudio confirman la miocarditis y pericarditis después de la administración de las vacunas de ARNm (Comirnaty i Spikevax), ya descritas como posibles reacciones adversas de estas vacunas, y que podrían ser más frecuentes con la vacuna Spikevax que con Comirnaty.</p> <p>De acuerdo con la decisión adoptada en los países nórdicos, la AEMPS informa a los profesionales y la ciudadanía: la miocarditis y/o pericarditis después de la vacuna contra la COVID-19 con vacunas ARNm es una posible reacción adversa conocida, de frecuencia de aparición muy baja y generalmente de buena evolución. Parecen más probables a las dos semanas de la administración de la segunda dosis y en hombres jóvenes.</p> <p>La decisión adoptada por los países nórdicos se ha tomado como medida de precaución a raíz de los resultados preliminares de un estudio, y, por lo tanto, hay que interpretarla con cautela. El PRAC de la EMA evaluará los resultados de este estudio y valorará si hacen falta nuevas recomendaciones.</p>	<p>A la espera de los resultados de la evaluación del PRAC de la EMA, la AEMPS emite un mensaje de tranquilidad y recuerda a los profesionales sanitarios y a los ciudadanos que estén atentos a la posible aparición de síntomas de sospecha de un diagnóstico de miocarditis y/o pericarditis. En este caso, hay que buscar atención médica especializada.</p>
<p>Actualización sobre el riesgo de miocarditis y pericarditis con las vacunas de ARNm contra la COVID-19.</p> <p>9 de diciembre de 2021</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2021101</p>	<p>El PRAC ha evaluado datos recientes en relación con el riesgo de miocarditis y pericarditis, después de la administración de las vacunas de ARNm, Comirnaty (BioNTech/Pfizer) y Spikevax (Moderna), que proporcionan información adicional a la ya existente —ver las notas de seguridad MUH (FV) 9/2021, de 11 de junio; MUH (FV) 11/2021, de 9 de julio; y MUH (FV) 17/2021, de 7 de octubre—. Estas dos entidades son reacciones adversas ya identificadas y descritas en la ficha técnica y el prospecto de Comirnaty y Spikevax.</p> <p>La última evaluación del PRAC incluye los resultados de dos grandes estudios observacionales europeos: un estudio de casos y controles realizado con datos del Sistema Nacional de Salud de Francia (Epi-phare) y un estudio de cohortes realizado con datos de registros nórdicos. A partir de la revisión de los datos disponibles, el PRAC estima que la frecuencia global de estas afecciones es muy rara, es decir, de hasta 10 casos por 100.000 personas vacunadas.</p> <p>Los datos disponibles confirman que estos cuadros son más frecuentes en hombres jóvenes (30 años de edad o menos), después de recibir la segunda dosis de estas vacunas y durante los 14 días siguientes a la vacunación. La evolución clínica es similar a los cuadros de miocarditis y pericarditis que aparecen por otras causas, generalmente de buena evolución.</p> <p>Por lo tanto, los resultados de los estudios epidemiológicos son consistentes con la información ya existente y confirman las hipótesis establecidas previamente según la evaluación de los casos de miocarditis y/o pericarditis procedentes de los programas de notificación espontánea de acontecimientos adversos después de la vacunación.</p>	<p>A partir de los resultados de estos estudios y el resto de información disponible, se mantienen las conclusiones hasta ahora en las notas de seguridad mencionadas anteriormente, y las fichas técnicas y prospectos de estas dos vacunas se actualizarán para incluir la información derivada de los estudios.</p> <p>El balance beneficio/riesgo de Comirnaty y Spikevax se mantiene favorable y se considera la alta eficacia de estas vacunas para prevenir hospitalizaciones y muertes por COVID-19 y la baja frecuencia de aparición de estos cuadros, de curso generalmente benigno.</p> <p>Se recomienda a los profesionales sanitarios que informen a las personas vacunadas sobre los posibles síntomas y que, en caso de que identifiquen un caso de miocarditis o pericarditis, consulten con un cardiólogo para hacer el manejo y tratamiento más adecuados.</p> <p>Se recomienda notificar estos acontecimientos en relación temporal con la vacuna.</p>
<p>Otra información de interés (fecha y enlace)</p>		
<p>11.º Informe de farmacovigilancia de las vacunas COVID-19.</p> <p>21 de diciembre de 2021</p> <p>Alerta con referencia 2021106</p>	<p>La AEMPS ha publicado el undécimo Informe sobre acontecimientos adversos relacionados con las vacunas contra la COVID-19 notificados en el Estado español hasta el 12 de diciembre de 2021.</p> <p>También hace una recopilación de otras informaciones relevantes sobre posibles nuevos riesgos y reacciones adversas identificadas en relación con estas vacunas.</p> <p>Las novedades principales del Informe son la actualización del riesgo de miocarditis/pericarditis con vacunas de ARNm y la información sobre una nueva reacción adversa identificada, la vasculitis cutánea de pequeños vasos con COVID-19 Vaccine Janssen.</p>	

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Azucena Carranzo

Comité editorial Mercè Armelles, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Núria Garcia, Anna Jambrina, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Suscripciones y bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se ha de realizar la sol·licitut a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat