



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN
PATOLOGÍAS REUMATOLÓGICAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL CARLOS VAN BUREN DE
VALPARAÍSO

INTERNADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

RODRIGO ALBERTO NIÑO REINOSO

Director de Internado: Prof. Patricia Acuña Johnson (MSc)
Co-Director de Internado: QF. Rosa Sandoval Guzmán

2016

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, en especial a mi mamá y hermana, quienes son un pilar primordial en mi vida.

Agradezco a la QF Rosa Sandoval G. por todo el apoyo y colaboración que me entregó durante todas las etapas de esta investigación. El conocimiento que me ha entregado durante todo este periodo es una de las cosas más valiosas que me pudo entregar.

De igual forma quiero agradecer a la profesora QF. Patricia Acuña J. por aceptar ser la directora de este internado y por toda la ayuda que me brindó para poder llevar a cabo esta investigación.

Mis agradecimientos a todos los QF del Hospital Carlos Van Buren, por la buena acogida que me dieron durante mi estadía en el hospital y el apoyo que siempre me brindaron. A sí mismo quiero agradecer a todo el personal del Servicio de Farmacia del HCVB, en especial, a las técnicas paramédicos de la farmacia de dosis unitaria, quienes siempre me acogieron y entregaron palabras de apoyo en todo momento.

Al equipo de Reumatología, mis agradecimientos por permitirme ingresar a su unidad y trabajar con sus pacientes, además de siempre responder todas mis inquietudes. De igual manera, agradecer a las técnicas paramédicos de este servicio, quienes siempre tuvieron una buena disposición en los momentos que lo necesite.

Agradezco a la QF Mariana Torres por guiarme y ayudarme en todo el proceso para que esta investigación fuese aprobada por el Servicio de Salud Valparaíso San Antonio.

Agradezco al profesor Enrique Cabrera por ayudarme con el manejo estadístico de los datos.

Quiero agradecer a todos mis amigos, ya que fueron un apoyo fundamental durante todo este proceso, por siempre darme palabras de apoyo y creer en mí. En particular, agradezco a mis amigas Camila, Carmen, Javiera y Leyla, quienes fueron mis compañeras y amigas desde los inicios de mi etapa universitaria y con quienes hoy la termino.

Por último, agradezco a todos aquellos que, directa o indirectamente, ayudaron a que esta investigación pudiese llevarse a cabo.

INDICE

Resumen	vi
Summary	vii
Introducción	1
Medicamentos Biológicos	1
Reacciones adversas a medicamentos biológicos	5
Farmacovigilancia	8
Situación actual en el HCVB	9
Objetivos	10
Pacientes y métodos	11
Definiciones	12
Detección de EAM	13
Consideraciones	13
Clasificación de los EAM detectados	14
Notificación de sospechas de EAM	14
Elaboración de planillas	14
Recolección de datos y tratamiento	14
Análisis estadísticos de los datos	15
Aprobación por comités éticos científicos	15

Resultados	16
Caracterización de la población estudiada	16
Caracterización de los medicamentos biológicos utilizados	18
Caracterización de los fármacos concomitantes al uso de medicamentos biológicos	20
Caracterización de los EAM detectados	20
Clasificación de los EAM detectados	22
EAM detectados por medicamento biológico	24
Caracterización de EAM según causalidad	25
Caracterización de EAM graves	27
Determinación de factores de riesgo	29
Discusión	30
Conclusiones	37
Bibliografía	38
Anexos	
Anexo 1 – RAM poco frecuentes y raras de medicamentos los biológicos	43
Anexo 2 – Consentimiento informado	47
Anexo 3 – Protocolo de administración de rituximab	50
Anexo 4 – Protocolo de administración de tocilizumab	51
Anexo 5 – Carta de confidencialidad	52
Anexo 6 – Formulario de caracterización de pacientes	53

Anexo 7 - Ficha de registro de EAM – Abatacept	54
Anexo 8 – Ficha de registro de EAM – Adalimumab	55
Anexo 9 – Ficha de registro de EAM – Etanercept	56
Anexo 10 – Ficha de registro de EAM – Rituximab	57
Anexo 11 – Ficha de registro de EAM – Tocilizumab	58
Anexo 12 – Ficha de registro de resultados de signos vitales y exámenes de laboratorio	59
Anexo 13 – Algoritmo de Naranjo	61
Anexo 14 – Planilla con EAM más frecuentes de adalimumab	62
Anexo 15 – Planilla con EAM más frecuentes de etanercept	63
Anexo 16 – Planilla con EAM más frecuentes de rituximab	65
Anexo 17– Planilla con EAM más frecuentes de tocilizumab	66
Anexo 18 – Formulario de notificación sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM)	68
Anexo 19 – Acta de aprobación de Comité de Bioética de Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso.	69
Anexo 20 – Acta de aprobación de CEC del SSVSA	71
Anexo 21 – Resolución exenta de aprobación por parte del director del HCVB.	75

RESUMEN

Entre las terapias farmacológicas utilizadas en el tratamiento de patologías reumatológicas se encuentran los medicamentos biológicos, los que son indicados cuando existe una refractariedad a la terapia convencional. Estos responden al principio de terapia dirigida o molecular y de los cuales, al menos inicialmente, se esperaban menos efectos adversos producto de su mecanismo de acción. El presente trabajo tuvo por objetivo identificar y evaluar los eventos adversos a medicamentos biológicos (EAM) utilizados en el tratamiento de estas patologías en pacientes adscritos al Consultorio de Especialidades del hospital Carlos Van Buren de Valparaíso. Se realizó un estudio retrospectivo a partir de la revisión de fichas clínicas para detectar EAM notificados en las evaluaciones médicas y alteraciones de exámenes de laboratorio. Los EAM detectados se clasificaron según sistema afectado, causalidad y gravedad. Se detectó un total de 340 EAM, la mayoría atribuidos a rituximab, el medicamento más utilizado por la población estudiada. Según sistema afectado los EAM más prevalentes fueron los trastornos de la sangre (22,4%) e individualmente, el EAM más frecuente correspondió a infecciones del tracto respiratorio (5%). En cuanto a causalidad, 12,6% resultó ser probable y un 6,7% fueron clasificados como graves. A partir de los resultados obtenidos, se pudo identificar los posibles y probables EAM a estos medicamentos, lo que permitió la elaboración de planillas con estos eventos para ser utilizadas en los controles de evaluación médica de los pacientes para una mejor y mayor pesquisa de eventos adversos.

ABSTRACT

Among the pharmacological therapies used in the treatment of rheumatic diseases are the biological therapies, which are required when the conventional therapy is not effective anymore. These drugs respond to the principle of directed or molecular therapy which, at least initially, was expected to produce fewer side effects caused by their mechanism of action. This study aimed to identify and assess adverse events to biological therapies (ADE) used in the treatment of these pathologies in patients assigned to Carlos Van Buren Hospital of Valparaíso. A retrospective study was conducted based on a review of medical records to detect ADE reported in medical evaluations and laboratory test abnormalities. The ADE detected were classified according to affected system, causality and severity. A total of 340 ADE were detected, most attributed to rituximab, the most used drug by the population studied. According to affected system, the most prevalent ADE were the blood disorders (22.4%) and individually, the most common ADE corresponded to respiratory tract infections (5%). As for causality, 12.6% turned out to be probable and 6.7% were classified as serious. From the results, it was possible to identify possible and probable ADE to these drugs, which allowed the preparation of check lists with these events in order to be used in medical evaluation of these patients for more and better investigation of ADE.

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo del sistema inmune es proteger al organismo de los agentes externos, sin embargo, en algunas ocasiones este sistema ya no es capaz de distinguir un elemento exógeno de uno propio del organismo. Tanto factores genéticos como estímulos ambientales (virus y tabaquismo) pueden influir en que este sistema reaccione de manera errónea, lo que lleva a que dirija la respuesta inflamatoria en contra de su propio tejido causando daños en las articulaciones, músculos, vasos sanguíneos, riñones y prácticamente cualquier tejido en el cuerpo provocando así distintas enfermedades, entre ellas las de tipo reumatológico¹.

Las patologías reumatológicas incluyen más de doscientas enfermedades que tienen en común la presencia de manifestaciones clínicas en el aparato locomotor y por lo general, se asocian con dolor y limitación de la movilidad con particularidades en sus manifestaciones clínicas, morbilidad y mortalidad. Dentro de ellas se encuentran enfermedades articulares como la artritis reumatoide (AR) y artritis idiopática juvenil (AIJ), enfermedades del tejido conectivo como el lupus eritematoso sistémico (LES), miopatías inflamatorias, distintos tipos de vasculitis, enfermedades de la columna vertebral como las espondiloartropatías (EA), reumatismos de partes blandas como la bursitis, artrosis, osteoporosis, entre otras. Estas enfermedades se pueden presentar tanto como cuadros agudos como crónicos y tienen en común un proceso inflamatorio y la vinculación del sistema inmune en la patogénesis de la enfermedad, por lo que el tratamiento debe focalizarse en disminuir la actividad de este sistema ².

Todas las patologías reumatológicas mencionadas tienen en común, en los casos en que el paciente se hace refractario a la terapia convencional previamente utilizada o ha presentado algún evento adverso a ella que no le permite seguir utilizándola, el uso de medicamentos biológicos como la alternativa más adecuada³⁻⁴.

1.1 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los medicamentos biológicos como: *“medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos vivos, cuyos procedimientos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustrato, empleo de células eucariotas, extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales, productos obtenidos por tecnología de ADN recombinante o hibridomas, y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otras”*⁵.

Los medicamentos biológicos son de naturaleza más compleja que los medicamentos convencionales, ya que tiene un origen proteico, y por lo mismo, poseen un tamaño molecular y complejidad mucho mayor⁶. Dentro de los medicamentos biológicos

encontramos vacunas, sueros, hemoderivados, hormonas, antibióticos, alérgenos, terapia génica y biotecnológicos o fármacos recombinantes, en donde dentro de estos últimos encontramos los **anticuerpos monoclonales (MAb) y proteínas de fusión (PF)**, que en los últimos años han tomado un papel de gran relevancia en los nuevos tratamientos para la AR, LES y otras patologías reumatológicas⁵.

La producción de estos medicamentos ha presentado variaciones durante los últimos años, a medida que progresa la investigación y desarrollo sobre ellos. En primer lugar, eran producidos utilizando células de origen animal, obteniéndose los MAb denominados murinos⁷, sin embargo, generaban intensas respuestas de hiperreactividad en los pacientes⁸. Esto dio paso a la producción de MAb de tipo quiméricos-humanos, que tienen tanto una región humana como animal⁹, no obstante, se han observado respuestas importantes de tipo anticuerpo-antiquiméricos en el 40% de los productos de uso humano¹⁰. Esto generó la incorporación de la técnica de humanización de anticuerpos con el objetivo de minimizar los componentes del anticuerpo de ratón, que corresponden a los que generan la respuesta inmune indeseada. Aunque de esta forma se ha minimizado la respuesta anti-anticuerpo, se han reportado respuestas autoinmunes exageradas con el 9% de los medicamentos de este tipo⁹. Las diferencias estructurales entre los distintos MAb son representadas en la figura 1.

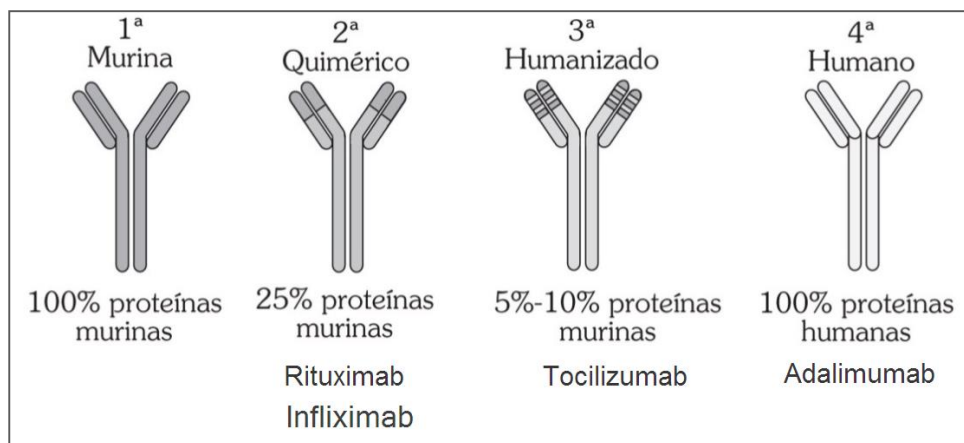


Fig. 1. Diferencias estructurales entre MAb¹¹.

Actualmente se encuentran aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) cerca de 42 MAb para uso terapéutico, y 6 en etapa de estudios clínicos¹².

Los medicamentos biológicos que la Guía Clínica MINSAL para la AR¹³ indica para el tratamiento de esta patología son infliximab, anakinra, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab y rituximab. Sin embargo, la canasta GES para la AR no incluye a todos estos medicamentos. El año 2007, el Ministerio de Salud incorporó en la modalidad de Garantías explícitas el problema de salud AR en adultos, con el objetivo de apoyar el tratamiento de pacientes refractarios a tratamiento habitual, se estableció un "Programa

Piloto de Medicamentos Biológicos”, que incluye medicamentos de primera línea etanercept y adalimumab y de rescate para esta segunda etapa se incorpora el rituximab. De los medicamentos biológicos ya antes mencionados, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab y rituximab han sido utilizados por parte del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso (HCVB) para tratar la AR.

La Guía Clínica MINSAL para el LES del año 2013¹⁴ contempla el uso de medicamentos biológicos que tienen por blanco receptores de linfocitos B, como rituximab, el cual se utiliza en el HCVB para el tratamiento del LES.

Para el tratamiento del resto de patologías reumatológicas se han utilizado y aprobado el uso de adalimumab, etanercept, rituximab y tocilizumab.

A continuación, se indica una descripción de cada medicamento biológico utilizado en las patologías reumatológicas (Tabla1).

Tabla 1. Descripción de los medicamentos biológicos a estudiar.

Medicamento Biológico	Estructura y mecanismo de acción	Usos aprobados por FDA
Abatacept	Proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Mecanismo de acción: Modulador selectivo de señal co-estimuladora necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28 ¹⁵ .	AIJ (moderada a severa) y AR (moderada a severa) ¹⁵ .
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal 100% humano. Mecanismo de acción: Unión específica a TNF (Factor de necrosis tumoral) neutralizando su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular ¹⁶ .	EA, enfermedad de Crohn, hidradenitis supurativa, AIJ, psoriasis, artritis psoriática, AR y colitis ulcerativa ¹⁶ .
Etanercept	Proteína humana dimérica compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana. Mecanismo de acción: Unión específica a TNF (Factor de necrosis tumoral) neutralizando su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular ¹⁷ .	EA, AIJ, AR, psoriasis y artritis psoriática ¹⁷ .

Rituximab	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Mecanismo de acción: Unión específica al antígeno CD20, expresado en los linfocitos pre-B y B maduros, causando la lisis celular de ellos ¹⁸ .	Leucemia linfoide crónica, poliarteritis nodosa, linfoma no-Hodgkin, AR, granulomatosis de Wegener ¹⁸ .
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6) humana. Mecanismo de acción: Unión específica a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm) ¹⁹ .	AIJ y AR ¹⁹ .

En la figura 2 se representan los distintos mecanismos de acción para los medicamentos biológicos anteriormente descritos.

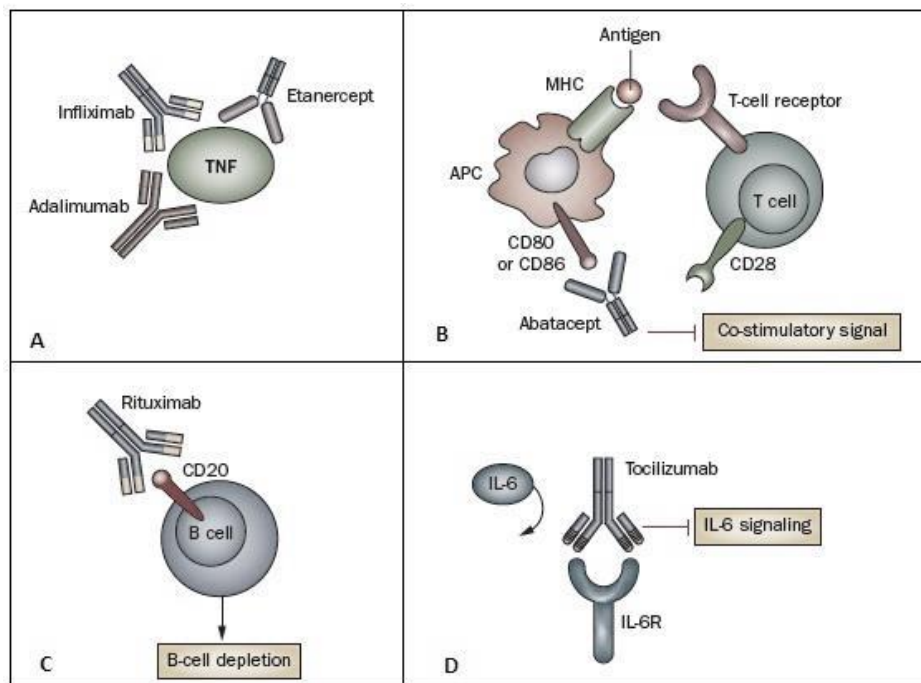


Fig. 2. Mecanismos de acción de los medicamentos biológicos²⁰.

1.2 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A pesar de haber mejorado considerablemente la capacidad para tratar estas patologías y otras enfermedades autoinmunes, existen riesgos asociados con su uso y que se relacionan con alteraciones de las vías del sistema inmune responsables tanto del efecto terapéutico como de reacciones adversas.

A continuación, se presentan las RAM más frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) relacionadas con los medicamentos anteriormente descritos (Tabla 2). El resto de las RAM (poco frecuentes y raras) se presentan en el Anexo 1.

Tabla 2. RAM más frecuentes y frecuentes de los medicamentos biológicos en estudio¹⁵⁻¹⁹.

ABATACEPT		
Sistema afectado	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Infección de las vías respiratorias inferiores y urinarias, infección por herpes, rinitis, neumonía y gripe
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia
Trastornos del sistema nervioso		Cefaleas, mareos y parestesia
Trastornos oculares		Conjuntivitis
Trastornos vasculares		Hipertensión y rubor
Trastornos respiratorios		Tos
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia, úlceras bucales, estomatitis aftosa y vómitos
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de función hepática anormales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, alopecia y prurito
Trastornos musculoesqueléticos		Dolor en las extremidades
Trastornos generales y en el lugar de la administración		Fatiga y astenia
ADALIMUMAB		
Sistema afectado	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio	infecciones sistémicas, intestinales, de la piel y tejidos blandos, oídos, cavidad oral, del tracto reproductor y urinario, infecciones fúngicas e infección de las articulaciones
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas		Cáncer de piel (excluido el melanoma) y neoplasia benigna
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Leucopenia y anemia	Leucocitosis y trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológicos		Hipersensibilidad y alergias

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Incremento de lípidos	Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia y deshidratación
Trastornos psiquiátricos		Cambios de humor, depresión, ansiedad e insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Parestesias, migraña y compresión de la raíz nerviosa
Trastornos oculares		Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis e hinchazón de ojos
Trastornos del oído		Vértigo
Trastornos cardiacos		Taquicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión, rubor y hematomas
Trastornos respiratorios		Asma, disnea y tos
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas y vómitos	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico y síndrome del ojo seco
Trastornos hepáticos	Incremento de enzimas hepáticas	Colecistitis y coleditiasis, esteatosis hepática e incremento de la bilirrubina
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Rash (incluyendo rash exfoliativo)	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición, aumento de hematomas, dermatitis, onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia y prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal y hematuria
Alteraciones en el lugar de administración	Eritema	
Exploraciones complementarias		Alteraciones en la coagulación y el sangrado, presencia de autoanticuerpos e incremento de lactato deshidrogenasa plasmática
ETANERCEPT		
Sistema afectado	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis e infecciones cutáneas	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas y formación de autoanticuerpos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor e hinchazón en el lugar de la administración	Fiebre

RITUXIMAB		
Sistema afectado	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto urinario	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis y tiña del pie
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la perfusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, edema periférico y eritema)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia
Trastornos psiquiátricos		Depresión y ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, migraña y mareos
Trastornos musculoesqueléticos		Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis y bursitis
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca y dolor en la parte superior del abdomen
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia
Exploraciones complementarias	Disminución de los niveles de IgM	Disminución de los niveles de IgG
TOCILIZUMAB		
Sistema afectado	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, neumonía, Herpes simple oral y Herpes Zoster
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia y Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea y mareos
Trastornos oculares		Conjuntivitis
Trastornos vasculares		Hipertensión
Trastornos respiratorios		Tos y disnea
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, ulceración oral y gastritis
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción, prurito y urticaria
Trastornos generales		Edema periférico y reacciones de hipersensibilidad
Exploraciones complementarias		Elevación de transaminasas hepáticas, aumento de peso y elevación de bilirrubina total

* Fuente: *European Medicines Agency (EMA)*.

1.3 FARMACOVIGILANCIA

A pesar de las ventajas que ofrecen los fármacos en general, cada vez más existen pruebas que las reacciones adversas a los medicamentos son causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de morbi-mortalidad. Independiente del riesgo asociado a cada medicamento, existen pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a ellos. Para prevenirlos o reducirlos es fundamental contar con mecanismos de evaluación y control, lo que en la práctica significaría contar con un programa de farmacovigilancia²¹. La OMS define la farmacovigilancia como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos²².

La farmacovigilancia cumple un rol fundamental en lo que respecta a la seguridad de los medicamentos, especialmente para aquellos de reciente aparición en el mercado, como es el caso de los medicamentos biológicos. Para su registro y comercialización todos los medicamentos requieren ser sometidos a ensayos clínicos que demuestren su eficacia, seguridad y calidad. Sin embargo, estos estudios sólo permiten identificar las RAM de mayor frecuencia de aparición, de manera que las menos frecuentes serán identificadas por medio de la farmacovigilancia efectuada a un número mucho mayor de pacientes. Por esto es fundamental controlar la seguridad que presentan en condiciones reales, una vez puestos a disposición de quienes los requieren, ya sea como monoterapia y muy especialmente en combinación con otros medicamentos, ya que se ha demostrado que gran número de efectos adversos, y también de interacciones con alimentos u otros fármacos, no son detectados hasta años posteriores a la comercialización.

Los recintos asistenciales deben contar con sistemas de vigilancia, rastreo, investigación y notificación de las RAM a las instancias correspondientes en cada país. La farmacovigilancia de las RAM no sólo tiene por objeto la elaboración de informes y estadísticas, sino lo que es más importante, tienen por finalidad el fomento de un uso más seguro y racional de los medicamentos. A nivel nacional se cuenta con un programa de Farmacovigilancia activa que se lleva a cabo a través del Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF), unidad dependiente de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) y que a su vez se encuentra adscrita al Instituto de Salud Pública de Chile dependiente del Ministerio de Salud (ISP). Este centro es responsable de la recepción de los reportes de sospechas de RAM de las profesionales de establecimientos hospitalarios, clínicas, laboratorios y farmacias privadas del país. A su vez el CENIMEF informa al Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala (CIMM) encargado de almacenar todos los reportes de reacciones adversas a nivel mundial y que en la actualidad alcanzan más de tres millones de sospechas de RAM²³.

Debido a las serias reacciones adversas descritas para los medicamentos biológicos, sumado al poco tiempo de uso que estos fármacos tienen en el mercado si se les compara

con los medicamentos convencionales, los medicamentos biológicos son excelentes candidatos a ser sometidos a programas de farmacovigilancia en los recintos hospitalarios en que se utilicen.

1.4 SITUACIÓN ACTUAL EN EL HOSPITAL CARLOS VAN BUREN DE VALPARAÍSO

El HCVB es un hospital de alta complejidad, el más grande de la región y uno de los más grandes del país^a. El uso de medicamentos biológicos para patologías de naturaleza reumatológica fue aprobado en este establecimiento a partir del año 2010 aproximadamente.

Del grupo de pacientes que se atienden en el HCVB para tratar patologías reumatológicas, 44 han recibido algún tratamiento con medicamentos biológicos entre enero de 2011 y julio de 2015, debido a respuestas insatisfactorias al tratamiento con medicamentos convencionales. El tratamiento anual de la combinación de medicamentos biológicos con terapia convencional puede variar entre \$3.686.004 y \$12.991.488 (5.303 USD – 18.692 USD) versus \$487.200, que corresponde al costo anual con medicamentos convencionales y cuya diferencia es asumida por el HCVB.

La situación en el HCVB respecto a la seguridad de las terapias biológicas utilizadas en el tratamiento de estas patologías no ha sido aún evaluada, dado que no se han realizado estudios en esta materia y tampoco existen antecedentes al respecto.

Todo lo anterior sirvió de fundamento para efectuar un estudio retrospectivo de detección de eventos adversos en los pacientes con patologías reumatológicas que se estén o hayan estado en tratamiento con medicamentos biológicos.

^a www.hospitalcarlosvanburen.cl

2. OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar y evaluar los eventos adversos a medicamentos (EAM) biológicos utilizados en el tratamiento de las patologías reumatológicas en pacientes adscritos al Consultorio de Especialidades del hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar socio-demográficamente a los pacientes participantes del estudio.
2. Identificar y caracterizar los medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de patologías reumatológicas.
3. Identificar las terapias concomitantes al uso de medicamentos biológicos.
4. Determinar la causalidad y gravedad de los eventos adversos detectados.
5. Determinar posibles factores de riesgo que determinan la aparición de eventos adversos provocados por los medicamentos biológicos estudiados.
6. Notificar todas las sospechas de EAM debidas a los medicamentos biológicos ocurridas durante el año 2015 y las graves acontecidas en los años anteriores, particularmente los casos de muerte de pacientes.
7. Crear una planilla de registro para los EAM más frecuentes para ser utilizada en evaluaciones periódicas de los pacientes y mejorar su pesquisa y prevención.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de tipo retrospectivo sobre detección de EAM a medicamentos biológicos en pacientes diagnosticados con alguna patología reumatológica y que recibieron la primera dosis de estos medicamentos entre enero de 2010 y julio de 2015.

El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico (CEC) del Servicio de Salud Valparaíso – San Antonio (SSVSA) y el Comité de Bioética de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso.

Criterios de inclusión:

- Haber estado en tratamiento con un medicamento biológico para tratar alguna patología reumatológica durante el período de estudio.
- Contar con ficha clínica completa
- Haber firmado el Consentimiento Informado (CI) (Anexo 2)

Criterios de exclusión:

- Haber recibido la primera dosis de algún medicamento biológico en otro recinto asistencial.

Los medicamentos biológicos considerados fueron:

1. Rituximab (Mabthera® 500 mg/50 mL concentrado para solución para infusión EV^b – Laboratorio Roche y Reditux® 500 mg/50 mL concentrado para solución para infusión EV – Laboratorio Recalcine). Dosis: 2 pulsos de 1 g con un intervalo de 15 días, según protocolo de administración (Anexo 3).
2. Tocilizumab (Actemra® 200 mg/10 mL y 400 mg/20 mL concentrado para solución para infusión EV – Laboratorio Roche). Dosis: 8 mg/Kg de peso vía EV mensualmente, según protocolo de administración (Anexo 4).
3. Abatacept (Orencia® 250 mg/vial polvo liofilizado para solución inyectable – Laboratorio Bristol-Myers Squibb). Dosis: 500 mg vía EV mensualmente.
4. Etanercept (Enbrel® 50 mg/mL solución en jeringa pre llenada de uso único – Laboratorio Wyeth). Administración ambulatoria por vía SC^c a cargo del paciente cada 7 días.
5. Adalimumab (Humira® 40 mg/0,8 ml solución en jeringa pre llenada de uso único – Laboratorio Abbot). Administración ambulatoria por vía SC a cargo del paciente cada 15 días.

^b EV: Endovenosa.

^c SC: Subcutánea.

El listado de pacientes que utilizaban terapias biológicas se obtuvo a partir del registro elaborado por el equipo de Reumatología. Esta información se cruzó con el informe de Farmacia de pacientes reumatológicos a los que se les despachó algún medicamento biológico durante el periodo del estudio, según datos registrados en el sistema informático ORDEN. De esta manera, se tuvo el listado total de pacientes reumatológicos que usaron uno o más medicamentos biológicos durante el periodo del estudio.

Los pacientes fueron invitados a participar del estudio el día de su control en el Policlínico de Reumatología, según calendario establecido por el Servicio de Gestión Global del HCVB. A cada uno se le entregó y leyó el CI para su posterior firma de aceptación de formar parte del estudio. Los casos en que no se pudo acceder a ellos por esta vía fueron contactados telefónicamente, coordinándose una visita domiciliaria a quienes manifestaron interés. El procedimiento en estos casos fue el mismo empleado con los pacientes abordados en el policlínico, es decir, se hizo lectura del consentimiento informado y obtención de firma de participación en el estudio.

Los casos en que el paciente se encontraba fallecido, el CEC concedió autorización para revisar sus fichas sin necesidad de consentimiento de algún familiar. Sin perjuicio de lo anterior, se firmó un compromiso de confidencialidad que garantiza una reserva en el manejo de la información durante la investigación y una vez finalizada (Anexo 5).

La caracterización de los pacientes se realizó a partir de la elaboración de una ficha que reuniese información sobre datos sociodemográficos, clínicos, estado serológico previo con el fin de detectar VIH, hepatitis B y C, estatus de *screening* para TBC e información sobre uso de otros medicamentos prescritos (Anexo 6).

3.1 DEFINICIONES

- a. Evento Adverso a Medicamento (EAM): Cualquier acontecimiento adverso, ya sea síntoma, signo o examen de laboratorio alterado, que pueda presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente una relación causal con este medicamento²⁴.

Se consideró examen de laboratorio alterado como cualquier examen cuyo resultado haya estado fuera de los rangos de referencias otorgados por el laboratorio que realizó dicho examen (Laboratorio Clínico HCVB y Laboratorio Clínico Hospital Claudio Vicuña de San Antonio), y previo a la administración del medicamento se encontraba dentro de los rangos normales o posterior a la administración del medicamento hubo una diferencia mayor respecto de un examen cuyo valor ya se encontraba alterado.

- i. EAM grave: EAM que provocaron la muerte o amenazaron la vida del paciente, produjeron incapacidad permanente o sustancial, requirieron o prolongaron el

tiempo de hospitalización y aquellos que produjeron anomalías congénitas o procesos malignos²⁵.

- ii. EAM inesperado: Aquellos cuya naturaleza o intensidad no es consistente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento²⁶.
- b. Reacción Adversa a Medicamento (RAM): Una respuesta nociva y no intencionada, y que se produce a dosis normalmente utilizadas en los seres humanos. Se caracteriza por la sospecha de una relación de causalidad entre el medicamento y el suceso, es decir, se juzga que ha sido, al menos, posiblemente relacionada con el tratamiento²⁷.

3.2.1 DETECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

El listado de EAM asociados al uso de medicamentos biológicos se obtuvo mediante la revisión de las evaluaciones médicas como en los exámenes de laboratorios presentes en la ficha clínica. Para realizar una pesquisa de EAM más adecuada, se elaboró una planilla de registro con las RAM más frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) entregadas por el laboratorio innovador. Los EAM obtenidos a partir de las evaluaciones médicas fueron registrados en las fichas correspondientes (Anexo 7) (Anexo 8) (Anexo 9) (Anexo 10) (Anexo 11) y los obtenidos de los exámenes de laboratorio en su ficha *ad-hoc* (Anexo 12).

3.2.2 CONSIDERACIONES

De acuerdo a los estudios clínicos¹⁵⁻¹⁹ que fueron presentados a las agencias de medicamentos, FDA y EMA, para la aprobación de los medicamentos biológicos estudiados, se consideró a todos los EAM registrados en las evaluaciones médicas y alteraciones de exámenes de laboratorio, hasta 6 meses posteriores de haber sido administrada la última dosis del medicamento.

En los casos en que uno de los medicamentos biológicos fue suspendido y se inició tratamiento con otro medicamento biológico antes de los 6 meses de haber suspendido el anterior, se atribuyó el EAM a ambos medicamentos.

Cabe destacar que para adalimumab y etanercept, ambos de uso ambulatorio, dado que no se tenía conocimiento de la fecha exacta de administración por parte del paciente, se utilizó como fecha para el día 1 la del retiro del medicamento desde la farmacia ambulatoria del HCVB y posterior a ello se estimó la fecha de las siguientes administraciones considerando el intervalo de administración específico para cada medicamento.

3.2.3 CLASIFICACIÓN DE EAM DETECTADOS

La totalidad de EAM detectados fueron identificados en base a la terminología establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominada WHOART por su sigla en inglés (*World Health Organization Adverse Reactions Terminology*) y posteriormente, se agruparon según la clasificación SOC (*System Organic Class*) del MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)^d.

La clasificación según causalidad se efectuó utilizando el Algoritmo de Naranjo, lo que permitió determinar si el medicamento sospechoso era causante seguro, probable, posible o improbable del EAM estudiado (Anexo 13). Este análisis se realizó en conjunto con el equipo médico de reumatología.

Los EAM graves se establecieron según fueran o no causa de hospitalización, de prolongación de la estadía hospitalaria o estuvieran asociados a la muerte del paciente, constatándose esto en la ficha clínica de dichos pacientes.

3.3 ELABORACIÓN DE PLANILLAS

Se elaboraron planillas con los EAM detectados más frecuentes por medicamento biológico, las alteraciones en el sitio de administración más frecuentes descritas según el laboratorio innovador (adalimumab y etanercept) y los exámenes de laboratorio necesarios de monitorizar. (Anexo 14) (Anexo 15) (Anexo 16) (Anexo 17)

3.4 NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE EAM

Se enviaron al profesional responsable del Sub-departamento de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) la totalidad de los EAM recopilados y por acuerdo, se notificaron todos los registrados durante el año 2015 y sólo los EAM graves de los años previos del periodo estudiado. La notificación se realizó a través del sistema RED-RAM de notificación del CENIMEF (Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia) disponible en el HCVB (Anexo 18).

3.5 RECOLECCIÓN DE DATOS Y TRATAMIENTO

Los datos de EAM recopilados fueron registrados en una planilla Excel considerando datos demográficos, medicamento biológico administrado, dosis, inicio y término del tratamiento, cantidad de pulsos recibidos, EAM y fecha de aparición, fuente de detección, etc. y clasificación de causalidad y gravedad.

^d www.meddra.org

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Los resultados fueron registrados en tablas de distribución de frecuencias y representados en gráficos.

Además, se analizaron los posibles factores de riesgo utilizando el método estadístico “test exacto de Fisher”. Este test permite analizar si dos variables dicotómicas están asociadas cuando la muestra a estudiar es demasiado pequeña. Al trabajar con un *p value* = 0,05, se deberá rechazar la hipótesis y asumir que las dos variables están asociadas cuando $p < 0,05$. En el caso contrario ($p > 0,05$) se dirá que no existe evidencia estadística de asociación entre ambas variables²⁸⁻²⁹.

Los análisis estadísticos para obtener el valor *p* asociado al test exacto de Fisher fueron realizados con el programa estadístico STATA en su versión número 12.

3.7 APROBACION POR COMITÉS ÉTICO CIENTÍFICOS.

Esta investigación cuenta con la aprobación del Comité de Bioética de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso (Anexo 19), el CEC del SSVSA (Anexo 20) y la autorización del director del HCVB (Anexo 21).

Se adjunta CI validado por el CEC del SSVSA (Anexo 2).

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Entre enero de 2011 y julio de 2015, 44 pacientes con patología reumatológica recibieron uno o más medicamentos biológicos como parte de su tratamiento. De ellos, se descartaron 4 pacientes que decidieron no participar, 3 por no contar con su ficha clínica completa, 1 al haber recibido el medicamento biológico durante el periodo 2008-2010 y 1 paciente por encontrarse inubicable (Figura 3).

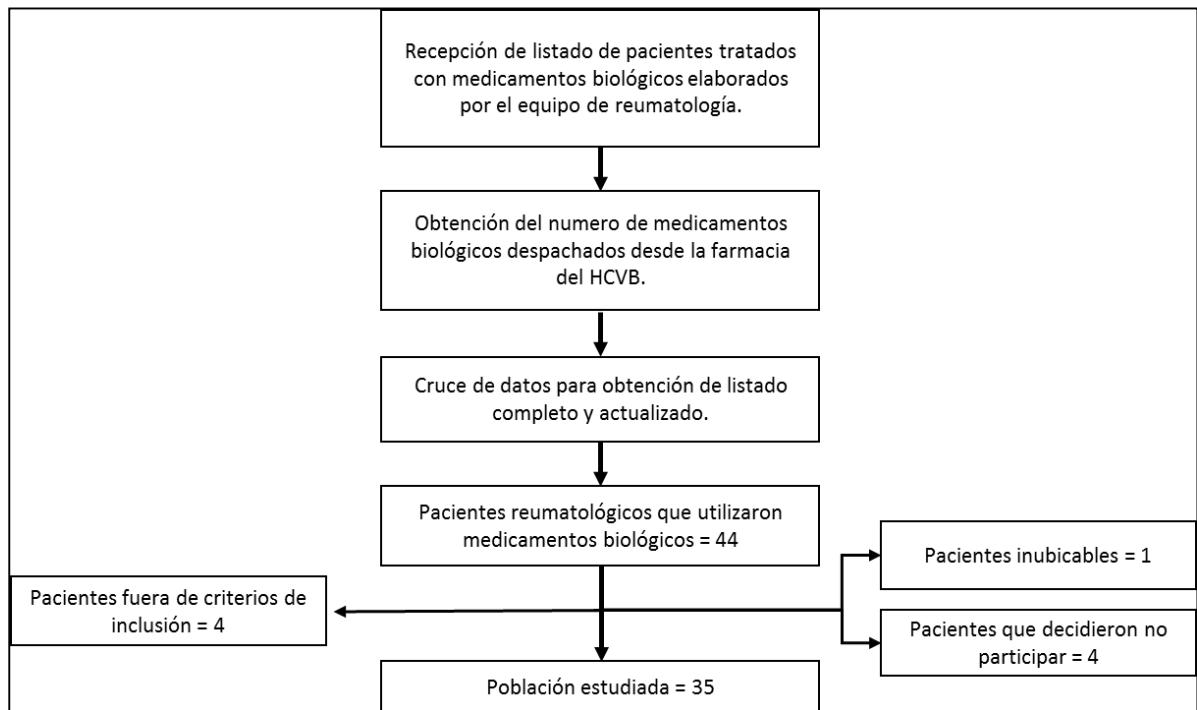


Fig. 3. Flujograma de obtención de población estudiada.

Las características demográficas de los 35 pacientes se indican en la tabla 3.

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes participantes (n=35).

Característica		Pacientes	
		Nº	%
Genero	Total	35	100
	Femenino	26	74,3
	Masculino	9	25,7
Edad (años)	<65	33	94,3
	≥ 65	2	5,7

Procedencia			
	Provincia de Valparaíso	25	71,4
	Provincia de San Antonio	6	17,4
	Provincia de Marga Marga	1	2,8
	Provincia de Los Andes	1	2,8
	Provincia de Quillota	1	2,8
	Provincia de Choapa	1	2,8

La distribución total de las patologías reumatológicas se presentan en la tabla 4. Se pudo observar que 30 pacientes están diagnosticados con una de las descritas en la tabla 4, mientras que los 5 restantes con dos de ellas, siendo la AR la más prevalente, con un 37,1%.

Tabla 4. Distribución de las patologías reumatológicas de los pacientes del estudio.

Patología Reumatológica	Pacientes					
	Total	%	Mujeres	%	Hombres	%
AIJ + EA	1	2,9	0	0,0	1	11,1
AR + LES	1	2,9	1	3,8	0	0,0
AR + Poliangeítis asociada a granulomatosis de Wegener	1	2,9	1	3,8	0	0,0
AR + Vasculitis reumatoide	1	2,9	0	0,0	1	11,1
Esclerosis sistémica + Miopatía	1	2,9	1	3,8	0	0,0
Artritis psoriática	2	5,7	2	7,7	0	0,0
AR	10	28,6	8	30,8	2	22,2
Crioglobulinemia tipo 1	1	2,9	0	0,0	1	11,1
Dermatomiositis	2	5,7	2	7,7	0	0,0
Enfermedad de Still	1	2,9	0	0,0	1	11,1
EA	3	8,6	1	3,8	2	22,2
LES	7	20,0	7	26,9	0	0,0
Miopatía	1	2,9	1	3,8	0	0,0
Poliangeítis asociada a granulomatosis de Wegener	3	8,6	2	7,7	1	11,1
Total	35	100	26	100	9	100

En la tabla 5 se muestra las comorbilidades más frecuentes y su prevalencia. Éstas se presentaron en el 88,6% de los pacientes, siendo la hipertensión arterial la más prevalente.

Tabla 5. Comorbilidades más frecuentes.

Comorbilidad	Nº de pacientes	% de pacientes
HTA	18	51,4
Diabetes (tipo 1 y 2)	9	25,7
Síndrome de Sjogren secundario a patología reumatológica	9	25,7

Otros datos clínicos importantes a considerar es que el 100% contaba con screening negativo para VDRL (Sífilis), VIH, Hepatitis B y C, mientras que el 11,4% de los pacientes contaba con screening positivo para TBC, estando el 75% de ellos en tratamiento con Isoniazida y el 25% con Isoniazida y Rifampicina.

4.2 CARACTERIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS

La distribución del uso de estos medicamentos se presenta en la tabla 6. El medicamento más prescrito corresponde a rituximab (54,3%).

De los 35 pacientes, a 32 se le indicó un medicamento biológico durante el estudio, mientras que a 3 se le indicó un segundo, debido a una refractariedad al utilizado previamente, realizándose el cambio, de adalimumab a tocilizumab, en el primer caso; tocilizumab a etanercept, en el segundo y de tocilizumab a rituximab, en el tercer caso.

Tabla 6. Pacientes por medicamento biológico y el tiempo promedio de tratamiento.

Medicamento Biológico	Nº de pacientes que lo utilizó	Tiempo promedio de tratamiento (meses)
Rituximab	19	NA
Etanercept	12	7,6
Tocilizumab	4	14,9
Adalimumab	3	7,5
Abatacept	0	0
Total	38	-

NA: No aplica para el caso de Rituximab considerando que se administran 2 pulsos con un intervalo de 15 días.

A continuación, se presentan los números de pulsos administrados para cada medicamento biológico (Tabla 7) y el número utilizado según sexo (Tabla 8).

Tabla 7. Pulsos administrados de medicamentos biológicos.

Medicamento Biológico	Nº de pulsos administrados en promedio [rango]		
Adalimumab	16 [12-23]		
Etanercept	38 [5-183]		
Tocilizumab	14 [3-20]		
	Pulsos administrados	Pacientes	%
Rituximab	1	3	15,8
	2	12	63,2
	3	2	10,5
	4	2	10,5

Tabla 8. Número de medicamento biológico utilizados según género.

Medicamento Biológico	Total	%	Mujeres	%	Hombres	%
Rituximab	19	50,0	15	53,6	4	40,0
Etanercept	12	31,6	9	32,2	3	30,0
Tocilizumab	4	10,5	2	7,1	2	20,0
Adalimumab	3	7,9	2	7,1	1	10,0

*Se debe considerar que hubo 3 pacientes (dos mujeres y un hombre) que utilizaron dos medicamentos biológicos, por lo que el n total corresponde a 38 para esta tabla.

En la tabla 9 se muestra la cantidad de medicamentos biológicos utilizados según patología reumatológica, siendo etanercept el más prescrito para AR y rituximab para LES.

Tabla 9. Cantidad de medicamentos biológicos utilizados según patología reumatológica.

Diagnóstico	Medicamento Biológico			
	Adalimumab	Etanercept	Rituximab	Tocilizumab
	N°	N°	N°	N°
AR	2	7	1	3
AR + LES	0	0	1	0
AR + Poliangeítis asociada a Granulomatosis de Wegener	0	0	1	0
AR + Vasculitis reumatoide	0	0	1	0
Artritis idiopática juvenil + Espondiloartropatia	0	1	0	0
Artritis psoriatica	0	2	0	0
Crioglobulinemia tipo 1	0	0	1	0
Dermatomiositis	0	0	2	0
Enfermedad de Still	0	0	0	1
Esclerosis sistémica + Miopatía	0	0	1	0
Espondiloartropatia	1	2	0	0
LES	0	0	7	0
Miopatía inflamatoria	0	0	1	0
Poliangeítis asociada a Granulomatosis de Wegener	0	0	3	0

*Se debe considerar que hubo 3 pacientes (dos mujeres y un hombre) que utilizaron dos medicamentos biológicos en momentos diferentes para el tratamiento de la AR, es por eso que la suma total de medicamentos biológicos utilizados en esta patología es 13 y el n total corresponde a 38 para esta tabla.

4.3 CARACTERIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS CONCOMITANTES AL USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Los pacientes en promedio utilizaron 8,8 medicamentos concomitantemente, siendo prednisona y metotrexato los más usados en 94,3% y 40%, respectivamente. En la tabla 10 se muestra el número de medicamentos concomitantes prescritos y en tabla 11 los distintos medicamentos concomitantes y la cantidad de pacientes que lo utilizó, diferenciando entre los indicados para tratamiento de la patología reumatológica de otras patologías.

Tabla 10. Numero de medicamentos concomitantes prescritos a cada paciente (n=35).

Nº de fármacos	Nº de pacientes	% de pacientes
2-4	3	8,6
5-7	9	25,7
8-10	12	34,3
11 o más	11	31,4

Tabla 11. Fármacos concomitantes utilizados por los pacientes del estudio. (n=35).

Fármaco para tratamiento de patología reumatológica	Nº de pacientes	% de pacientes
Prednisona	33	94,3
Metotrexato	14	40,0
Paracetamol	13	37,1
Sulfasalazina	6	17,1
Fármaco para tratamiento de otras patologías	Nº de pacientes	% de pacientes
Omeprazol	29	82,9
Ácido Fólico	29	82,9
Calcio	17	48,6
Calcio-Vitamina D	12	34,3
Lagrimas artificiales	11	31,4
Aspirina	9	25,7
Atorvastatina	8	22,9
Atenolol	6	17,1
Cotrimoxazol	6	17,1
Insulina NPH	6	17,1

4.4 CARACTERIZACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS DETECTADOS

Al completar la revisión de las fichas clínicas, se detectó un total de 340 EAM, lo que corresponde a 118 EAM distintos y en promedio se detectaron 9,7 EAM por paciente. El 43,2% se detectó en los exámenes del paciente, mientras que el 56,8% en los controles de evaluación médica.

En la tabla 12 se representa la totalidad de los EAM detectados asociados al medicamento biológico considerado como sospechoso.

Tabla 12. Número de EAM por medicamento biológico sospechoso.

Medicamento Biológico	Nº EAM	% de EAM
Rituximab	179	52,6
Tocilizumab	82	24,1
Etanercept	52	15,3
Adalimumab	11	3,2
Tocilizumab – Etanercept	10	2,9
Adalimumab – Tocilizumab	4	1,2
Tocilizumab – Rituximab	2	0,7
Total	340	100

En la tabla 13 se muestra la totalidad de EAM por paciente por pulso administrado del medicamento biológico y en la tabla 14 se muestra lo obtenido solo con los EAM detectados en las evaluaciones médicas de los pacientes.

Tabla 13 – EAM por paciente por pulso del medicamento administrado.

Medicamento Biológico	Nº EAM	Nº de pacientes	EAM x paciente	EAM x paciente x pulso
Rituximab	181	19	9,5	0,23
Tocilizumab	98	4	24,5	0,45
Etanercept	62	12	5,2	0,01
Adalimumab	15	3	5,0	0,10

Se debe considerar que hubo 16 EAM atribuidos a dos medicamentos biológicos, por lo que el total de EAM para este caso corresponde a 356.

Tabla 14. EAM (detectados en evaluación médica) por paciente por pulso del medicamento administrado.

Medicamento Biológico	Nº EAM	Nº de pacientes	EAM x paciente	EAM x paciente x pulso
Rituximab	103	19	5,4	0,13
Tocilizumab	60	4	15,0	0,27
Etanercept	29	12	2,4	0,01
Adalimumab	7	3	2,3	0,05

En la tabla 15 se muestra la mediana del día de aparición del EAM respecto a la última dosis recibida del medicamento biológico al momento de presentar el evento y en la tabla 16 la mediana del número del pulso al que aparece el EAM.

Tabla 15. Mediana del día de aparición del EAM respecto a última dosis administrada.

Medicamento Biológico	Mediana de días de aparición
Adalimumab	15
Etanercept	7
Rituximab	19
Tocilizumab	28

Tabla 16. Mediana del número del pulso al que aparece el EAM.

Medicamento Biológico	Mediana del Nº del pulso
Adalimumab	12
Etanercept	22
Rituximab	1
Tocilizumab	8

*Se utilizó la mediana ya que permite una interpretación más real de los resultados.

De los EAM detectados, 22 (6,5%) ocurrieron durante la administración del medicamento, siendo la hipertensión arterial el más frecuente. De estos, 14 atribuidos a rituximab, 7 a tocilizumab y solo 1 a etanercept.

4.4.1 CLASIFICACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS

Los 340 eventos adversos detectados se agruparon según el sistema afectado. En la tabla 17 se muestran los sistemas con más EAM asociados, siendo los trastornos de la sangre y el sistema linfático los más frecuentes con un 22,4% de la totalidad de los EAM.

Tabla 17. Distribución de EAM según sistema afectado.

Sistema afectado	Nº de EAM	%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	76	22,4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	47	13,8
Infecciones e infestaciones	36	10,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	31	9,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	21	6,2
Trastornos vasculares	18	5,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	17	5
Trastornos renales y urinarios	16	4,7
Trastornos del sistema nervioso	15	4,4
Trastornos hepatobiliares	13	3,8
Trastornos gastrointestinales	12	3,5
trastornos cardiacos	9	2,5
Trastornos del sistema inmunológico	6	1,8
Trastornos generales	6	1,8
Trastornos oculares	5	1,5
Trastornos psiquiátricos	5	1,5
Alteraciones en el lugar de administración	2	0,6

Exploraciones complementarias	2	0,6
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	1	0,3
trastornos del oído y el laberinto	1	0,3
Trastornos endocrinos	1	0,3
Total	340	100

En la tabla 18 se muestran los EAM más frecuentes, independiente del sistema al cual haya afectado y el medicamento biológico sospechoso, destacando las infecciones del tracto respiratorio.

Tabla 18. Distribución de EAM con mayor frecuencia de aparición.

EAM	Frecuencia	%
Infección del tracto respiratorio	17	5,0
Colesterol en sangre, exceso	14	4,1
Hipertensión arterial	12	3,5
Linfopenia	12	3,5
Leucopenia	10	2,9
Cefalea	9	2,6
Hipertrigliceridemia	9	2,6
LDL aumentada	9	2,6
Disnea	8	2,4
Infección vías urinarias	8	2,4
Leucocitosis	8	2,4
Neutrófilos, recuento aumentado	8	2,4
Plaquetas aumentadas	8	2,4
Taquicardia	8	2,4

De los EAM detectados, el 31,2% recibió tratamiento. Entre ellos destacan los de tipo infecciones e infestaciones, siendo un 94,4% de estos tratados con algún tipo de antimicrobiano. En la tabla 19 se muestran los antimicrobianos utilizados con más frecuencia para tratar los EAM mencionados anteriormente.

Tabla 19. Antimicrobianos utilizados con más frecuencia para tratar EAM de tipo infeccioso.

Antimicrobiano	Cantidad	%
Total	40	100
Amoxicilina - Acido clavulanico	5	12,5
Fluconazol	5	12,5
Vancomicina	3	7,5
Otros	27	67,5%

4.4.2 EVENTOS ADVERSOS DETECTADOS POR MEDICAMENTO BIOLÓGICO

En la tabla 20 presentada a continuación se muestran los EAM más frecuentes asociados a cada medicamento biológico. Se debe considerar que 16 EAM fueron atribuidos a dos medicamentos biológicos, por lo que el total de EAM corresponde a 356 para las siguientes tablas.

Tabla 20. EAM más frecuentes para cada medicamento biológico.

ADALIMUMAB	
EAM	Frecuencia
Total	15
Colesterol en sangre, exceso	2
Infección del tracto respiratorio	2
Leucopenia	2
Linfocitosis	2
Otros	7
ETANERCEPT	
EAM	Frecuencia
Total	62
Infección vías urinarias	4
Leucocitosis	4
Plaquetas aumentadas	4
Otros	50
RITUXIMAB	
EAM	Frecuencia
Total	181
Hipertensión arterial	11
Leucopenia	7
Linfopenia	7
Infección del tracto respiratorio	6
Otros	150
TOCILIZUMAB	
EAM	Frecuencia
Total	98
Cefalea	5
Colesterol en sangre, exceso	5
Infección del tracto respiratorio	5
Linfopenia	5
Otros	78

De la totalidad de EAM detectados, el 62,7% fue clasificado como EAM inesperado. En la tabla 21 se muestran los EAM inesperados más frecuentes para cada medicamento y su causalidad.

Tabla 21. EAM inesperados más frecuentes por medicamento biológico.

Medicamento biológico	EAM inesperado	Frecuencia	Causal probable	Causal posible
Adalimumab	Linfocitosis	2	0	2
Etanercept	Plaquetas aumentadas	4	0	4
	Colesterol en sangre, exceso	3	2	1
	Eritrocitos disminuidos	3	0	3
	Hemoglobina en deposiciones	3	0	3
	Tos	3	0	3
Rituximab	Hemoglobina disminuida	5	0	5
	Hipertrigliceridemia	5	1	4
	Taquicardia	5	0	5
	Hematocrito disminuido	4	0	4
	Hiperglicemia	4	0	4
Tocilizumab	Linfopenia	5	1	4
	Neutrófilos, recuento aumentado	4	0	4
	Plaquetas aumentadas	3	0	3
	Taquicardia	3	0	3

4.5 CARACTERIZACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS SEGÚN CAUSALIDAD

Se analizó los EAM aplicando el Algoritmo de Naranjo para obtener la causalidad del medicamento sospechoso respecto del evento. Un 64,8% de los EAM fueron analizados en conjunto con el equipo de Reumatología, mientras que los restantes por los investigadores principales del presente estudio debido a una serie de inconvenientes laborales que afectaron al equipo de reumatología. La figura 4 representa los resultados obtenidos a partir de este algoritmo siendo la mayoría de los EAM posible.

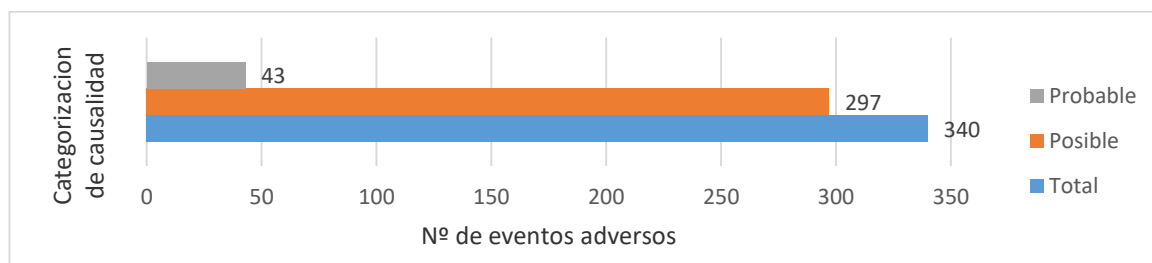


Fig. 4. Categorización de causalidad según Algoritmo de Naranjo.

La figura 5 muestra la distribución de los EAM con causalidad probable. De ellos, 23 (48,8%) son atribuidos al medicamento tocilizumab y 29,5% ocurrió durante la administración del medicamento.

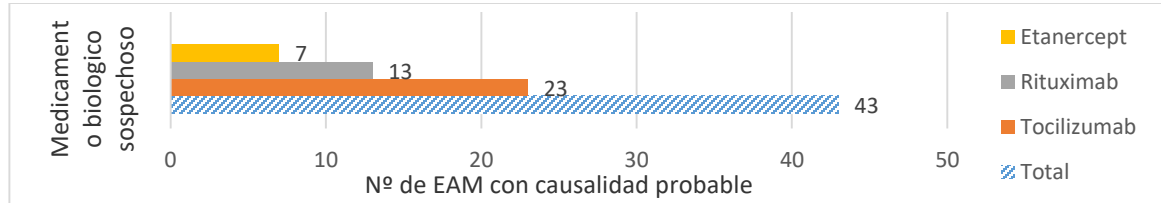


Fig. 5. Distribución por medicamento biológico de los EAM con causalidad probable.

En la tabla 22 se presentan los EAM con causalidad probable para cada medicamento biológico. En el caso del medicamento adalimumab, todos los EAM detectados son de causalidad posible.

Tabla 22. EAM de los medicamentos biológicos con causal probable.

ETANERCEPT	
Evento Adverso	Nº de EAM con causalidad probable
Colesterol en sangre, exceso	2
GOT aumentado	2
GPT aumentado	1
Hipertrigliceridemia	1
Zona de inyección, eritema	1
RITUXIMAB	
Evento Adverso	Nº de EAM con causalidad probable
Hipotensión	3
Infección del tracto respiratorio	2
Diaforesis	1
Disnea de esfuerzo	1
Falla renal	1
Hipertensión arterial	1
Hipertrigliceridemia	1
Ig M en sangre disminuida	1
Poliartritis	1
Zona de inyección, dolor	1
TOCILIZUMAB	
Evento Adverso	Nº de EAM con causalidad probable
Colesterol en sangre, exceso	5
Cefalea	3
LDL aumentada	3
Hipertrigliceridemia	2
Mareos	2
Leucopenia	2
GOT aumentado	1
GPT aumentado	1
Hipotensión	1

Infección del tracto respiratorio	1
Linfopenia	1
Rash	1

4.6 CARACTERIZACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES

De los 340 EAM detectados, se sospecha que 9 (2,6%) provocó la hospitalización del paciente y 14 (4,1%) la prolongó. Del total de EAM graves, se sospecha que 6 (1,8%) pudieron estar relacionados con la muerte de los pacientes. A partir de ello se determinaron 23 EAM graves (6,7%) que se presentaron en 8 pacientes (22,8%). En la figura 6 se muestra la distribución de EAM graves según el medicamento biológico sospechoso.

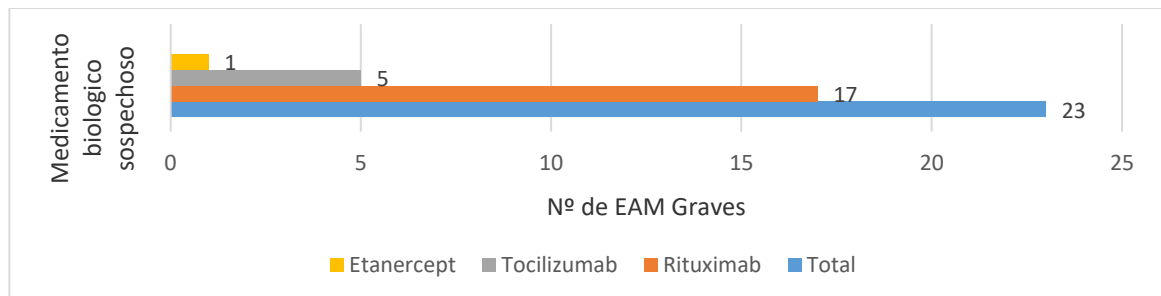


Fig. 6. Distribución del medicamento biológico sospechoso de los EAM graves.

A partir de esto se desprende que; de los 19 pacientes que se le administró rituximab, 6 presentaron uno o más EAM graves; de los 4 pacientes que se le administró tocilizumab, 3 de 4 presentó uno o más EAM graves; de los 12 pacientes que se le administró etanercept, solo uno presentó uno o más EAM graves; y de los 3 pacientes que se le administró adalimumab, ninguno presentó EAM graves.

En la tabla 23 se muestran los sistemas afectados por EAM grave y el número respectivo de EAM detectados, mientras que en la tabla 24 los EAM graves detectados por medicamento biológico, siendo el más prevalente con un 8,7% las infecciones del tracto respiratorio.

Tabla 23. Sistemas afectados por EAM clasificados como graves.

Sistema afectado por EAM grave	Nº de EAM	Nº de EAM grave con causal probable
Infecciones e Infestaciones	10	1
Trastornos respiratorios	6	1
Trastornos Generales	4	0
Trastornos Cardiacos	1	0
Trastornos de la sangre	1	0
Trastornos Musculoesqueléticos	1	0

Tabla 24. EAM grave y medicamento biológico sospechoso.

Medicamento biológico	EAM grave	Frecuencia	%
Etanercept	Infección del tracto respiratorio	1	4,3
Rituximab	Infección del tracto respiratorio	3	13,3
	Muerte	3	13,3
	Disnea de esfuerzo	2	8,9
	Empeoramiento de insuficiencia renal	1	4,3
	Falla respiratoria aguda	1	4,3
	Fracturas osteoporóticas de vertebras	1	4,3
	Hipoplasia medular	1	4,3
	IAM	1	4,3
	Infección por <i>Listeria</i>	1	4,3
	Pielonefritis aguda	1	4,3
	Sepsis con foco renal	1	4,3
	Tocilizumab	Hemorragia alveolar	1
Hipertensión pulmonar		1	4,3
Infección del tracto respiratorio		1	4,3
Tromboembolismo pulmonar		1	4,3
Tocilizumab – Rituximab	Sepsis sin foco determinado	1	4,3
	Muerte	1	4,3

De los 23 eventos graves, se sospecha que 6 estuvieron asociados a la muerte del paciente. En la tabla 25 se muestra el tiempo en días transcurrido entre la administración de la última dosis del medicamento y la fecha de muerte del paciente.

Tabla 25 – EAM que provocaron muerte de paciente, medicamento biológico sospechoso y tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la muerte del paciente.

Causa de muerte	ID Paciente	Medicamento sospechoso	Días entre última dosis y muerte del paciente	Causalidad
Sepsis sin foco determinado	1	Tocilizumab	30	Posible
Sepsis sin foco determinado	1	Rituximab	4	Posible
Falla respiratoria aguda severa	2	Rituximab	9	Posible
IAM sin SDST	2	Rituximab	9	Posible
Infección por <i>Listeria</i>	3	Rituximab	130	Posible
Infección por <i>Pneumocystis</i>	3	Rituximab	130	Posible
Sepsis con foco renal – digestivo	4	Rituximab	99	Posible

4.7 DETERMINACIÓN DE FACTORES DE RIESGO

Al aplicar el test de Fisher para establecer la relación entre los EAM más frecuentes y posibles factores de riesgo, como el sexo y el uso concomitante con metotrexato y prednisona, se obtuvo los resultados expresados en las tablas 26 y 27. En base a estos, se determina que no existe evidencia estadística de asociación entre ambas variables para ningún caso.

Tabla 26. Relación entre EAM más frecuentes y sexo.

EAM	% Mujeres	% Hombres	<i>p</i>
Cefalea	100,0	0,0	0,304
Colesterol en sangre, exceso	72,7	27,3	0,685
Disnea	57,1	42,9	0,340
Hipertensión arterial	88,9	11,1	0,390
Hipertrigliceridemia	77,8	22,2	1,000
Infección del tracto respiratorio	80,0	20,0	1,000
infección vías urinarias	87,5	12,5	0,648
LDL aumentada	25,0	75,0	1,000
Leucocitosis	50,0	50,0	0,162
Leucopenia	87,5	12,5	0,648
Linfopenia	62,5	37,5	0,396
Neutrófilos, recuento aumentado	40,0	60,0	0,095
Plaquetas aumentadas	100	0	0,297
Taquicardia	50,0	50,0	0,162

Tabla 27. Relación entre EAM más frecuentes y uso concomitante con metotrexato y prednisona.

EAM	% pacientes con metotrexato	<i>p</i>	% pacientes con prednisona	<i>p</i>
Cefalea	66,7	0,191	100,0	1,000
Colesterol en sangre, exceso	50,0	0,477	91,7	1,000
Disnea	28,6	0,676	100,0	1,000
Hipertensión arterial	11,1	0,056	100,0	1,000
Hipertrigliceridemia	33,3	0,712	88,9	0,454
Infección del tracto respiratorio	50,0	0,474	100,0	1,000
infección vías urinarias	50,0	0,685	100,0	1,000
LDL aumentada	50,0	0,685	100,0	1,000
Leucocitosis	50,0	0,685	87,5	0,410
Leucopenia	25,0	0,431	100,0	1,000
Linfopenia	22,2	0,262	87,5	0,410
Neutrófilos, recuento aumentado	60,0	0,369	100,0	1,000
Plaquetas aumentadas	60,0	0,369	100,0	1,000
Taquicardia	16,7	0,366	100,0	1,000

5. DISCUSIÓN

Aspectos metodológicos del estudio

El presente estudio tiene el valor de ser el primero que se realiza en un hospital público de la región de Valparaíso y que entrega información que permite evaluar el riesgo-beneficio del uso de medicamentos biológicos utilizados en pacientes reumatológicos. Sin embargo, por tratarse de una investigación retrospectiva, el estudio en si presenta ciertas desventajas como el hecho de contar con fichas de pacientes con información incompleta y la dificultad para controlar las variables que pudieran haber inducido a dudas o confusión al momento de determinar la aparición de eventos adversos provocados por los medicamentos biológicos³⁰. La razón de efectuar un estudio de esta naturaleza se debió a cambios internos dentro del establecimiento en donde se llevó a cabo la investigación, ya que inicialmente se había considerado efectuar un estudio de tipo prospectivo.

Como se indicó anteriormente, en este trabajo se empleó la ficha clínica del paciente, lo que significó que solo se pudieron detectar los EAM descritos en ella. Por lo mismo, la ocurrencia de EAM puede estar subvalorada, ya que es posible que los pacientes no siempre hayan notificado a su médico tratante todos los EAM ocurridos y, por otra parte, aunque el paciente haya señalado un EAM, es posible que no hubiese sido registrado en la ficha, situación mencionada por el equipo de reumatología debido al breve tiempo de atención disponible. Es por ello que de la experiencia obtenida en este estudio se plantea la necesidad de contar con un listado, a modo de *check list* con los EAM más frecuentes por cada medicamento, a ser aplicado durante las evaluaciones médicas. Lo anterior está avalado por un estudio realizado en 2013³¹, donde el 61% de los EAM fueron posibles de ser detectados gracias a la entrevista con el paciente, quedando demostrado así la importancia de esta vía de detección.

Por otra parte, en lo referido a exámenes de laboratorio, no se contó con un *pool* estándar para todos los pacientes, de manera que existe un número de EAM que pudieron haber ocurrido y que no fue posible detectar. Ello tiene gran importancia considerando que entre las reacciones adversas de los medicamentos estudiados existen alteraciones de ciertos exámenes de laboratorio (aumento de creatinfosfoquinasa, por ejemplo) que no estaban dentro de los exámenes de control de los pacientes.

Otro factor a considerar es el uso de medicamentos concomitantes al tratamiento con el medicamento biológico. Si bien se pudo saber cuáles eran los medicamentos que el paciente utilizaba a través de las evaluaciones médicas, no fue posible tener un conocimiento total de ellos, ya que los prescritos para tratar patologías crónicas como hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, son retirados por cada paciente en sus respectivos consultorios y no fue posible constatar que medicamentos eran retirados por

esa vía. Por el tipo de estudio, tampoco fue posible conocer si los pacientes además se automedicaron.

Resultados

En este estudio se pudo detectar un total de 340 EAM, de los cuales 118 eran distintos entre sí y afectaron a 21 sistemas. De estos, el mayor número se asoció a rituximab (53,2%) como medicamento sospechoso, mientras que solo un 28,2%, 18,2% y 4,4% correspondieron a tocilizumab, etanercept y adalimumab, respectivamente. Estos valores presentan un sesgo, debido a que rituximab es el medicamento más utilizado en los pacientes reumatológicos atendidos en el HCVB (54,3%). Además, la administración de éste y tocilizumab se realiza con el paciente hospitalizado, por lo que existe mayor supervisión médica y de enfermería, lo que permite una mayor detección de EAM. En contraposición, las administraciones ambulatorias de etanercept y adalimumab, el paciente las efectúa en su hogar, de manera que su notificación depende de lo que el paciente recuerde y que lo asocie al uso de estos fármacos, que adicionalmente el evento lo informen a su médico y que éste, finalmente lo registre en la ficha de cada uno.

Por otra parte, respecto del número de EAM por paciente según medicamento el mayor número de EAM se atribuyó a tocilizumab, lo que tiene relación con la administración mensual del medicamento, lo que permite una evaluación periódica y continuada del paciente, comparada con rituximab, etanercept y adalimumab.

En cuanto a la determinación de factores de riesgo, el análisis no se realizó para cada medicamento en específico, sino considerando los EAM más frecuentes, independientemente del medicamento biológico utilizado, considerando el bajo número de pacientes por medicamento, especialmente para adalimumab y tocilizumab. Los EAM se relacionaron con posibles factores de riesgo, como sexo de los pacientes y medicamentos concomitantes más prevalentes, como metotrexato y prednisona, ya que ambos poseen un efecto inmunosupresor y algunas de sus RAM son similares a las producidas por los medicamentos biológicos. En base a los resultados obtenidos, se determinó que no existe evidencia estadística de asociación entre las variables relacionadas. Aunque aún no existe bibliografía disponible en cuanto a factores de riesgo para la aparición de EAM con el uso de este tipo de medicamentos, si existen publicaciones que indican que ciertos biomarcadores de tipo inmunológico pueden determinar el riesgo de generar infecciones³², lo que podría ser de utilidad considerando que las infecciones están dentro de los EAM más frecuentes detectados en este estudio.

De los 340 EAM detectados, el 6,5% (22 EAM) ocurrió durante la administración del medicamento, siendo 14 atribuidos a rituximab, 7 a tocilizumab y 1 a etanercept. Estudios clínicos³³⁻³⁵ indican que ante la administración de rituximab 36% de los pacientes sufrió alguna reacción durante su administración (hipertensión, náuseas, rash, hipotensión,

entre otras). En el presente estudio 52,6 % de los pacientes presentó EAM de este tipo, ocurriendo episodios de hipertensión arterial, hiperglicemia, hipotensión y taquicardia, todos descritos como reacciones esperadas ante la administración del medicamento. Sin embargo, la hipertensión arterial e hiperglicemia, los más frecuentes, pueden ser causados o potenciados por la pre medicación que se les da a los pacientes, que consiste en paracetamol, clorfenamina y metilprednisolona, siendo este último el medicamento asociado a estas RAM³⁶.

En el caso de los estudios clínicos referentes a tocilizumab³⁷⁻³⁹ 6,9% de los pacientes sufrió algún tipo de reacción durante la administración, siendo los más comunes hipertensión, cefalea, rash y urticaria. De los 4 pacientes que se le administró este medicamento, solo uno presentó EAM durante la administración, siendo cefalea y mareos los más frecuentes, lo que coincide con la bibliografía, ya que los mareos también se señalan por el laboratorio innovador como una reacción frecuente.

Para etanercept⁴⁰⁻⁴² los estudios indican que el 36% de los pacientes sufrió algún tipo de reacción en el sitio de inyección del medicamento, destacando sangrado, moretones, eritema, prurito, dolor e hinchazón, y usualmente ocurren dentro del primer mes. Por otro lado, estudios demuestran que un 13,6% de los pacientes con adalimumab sufrió algún tipo de reacción en el lugar de la administración, describiéndose eritema, picazón, hemorragia, dolor o hinchazón⁴³⁻⁴⁴. Para estos dos últimos casos, solo se detectó un EAM para etanercept. Se debe considerar que la administración de estos medicamentos se realiza de forma ambulatoria, cada 7 días (etanercept) y 15 días (adalimumab) y los controles médicos de evaluación no siempre son de forma mensual, de esta forma, es muy posible que exista una subnotificación de este tipo de EAM.

Al comparar los EAM más frecuentes detectados por cada medicamento con diversos ensayos clínicos se puede apreciar que los EAM más frecuentes, tales como hipertensión arterial (6,1%), leucopenia (3,8%), linfopenia (3,8%) e infecciones del tracto respiratorio (3,3%) se atribuyen a rituximab. Estos resultados son distintos a los hallados en diversos estudios clínicos³³⁻³⁵ que muestran que las infecciones del tracto respiratorio, sinusitis, náuseas e infección del tracto urinario son las de mayor prevalencia para este fármaco. Estas diferencias podrían explicarse por el tamaño muestral y por el tipo de estudio efectuado en esta investigación (retrospectivo).

En el caso de tocilizumab, destacan en esta investigación las infecciones del tracto respiratorio, linfopenia, cefaleas y aumento del colesterol total en sangre, todas con un 5,1% de presentación. La bibliografía reporta³⁷⁻³⁹ que los EAM más frecuentes son aumento del colesterol LDL, nasofaringitis y dolor de cabeza, en valores muy superiores respecto de los indicados para los efectos no deseados encontrados en esta investigación. Al comparar estos resultados con la bibliografía, una vez más la influencia del tamaño muestral puede ser un factor preponderante al momento de realizar la comparación.

Los EAM más frecuentes para etanercept son las infecciones de las vías urinarias, leucocitosis y plaquetas aumentadas (todos con un 7,5%). Diversos estudios clínicos⁴⁰⁻⁴² obtienen en sus resultados que los EAM más frecuentes son aumento del colesterol total, las reacciones en el sitio de inyección (eritema y prurito) y aumento de la ALT. Como se ha mencionado anteriormente, los EAM a nivel de sitio de inyección son difíciles de detectar, más aún al tratarse de un estudio retrospectivo.

Por último, en el caso del adalimumab destacan las infecciones del tracto respiratorio con una frecuencia 27,2% de los eventos detectados. Los estudios clínicos realizados con adalimumab⁴³⁻⁴⁴ obtienen en sus resultados que los EAM más frecuentes son nasofaringitis con un 46,3%, infecciones del tracto respiratorio con un 40,3% y dolor de cabeza 24,4% de los pacientes afectados. Algunos EAM obtenidos para este fármaco coinciden con lo que señala la bibliografía, pero al igual que el caso anterior, se debe considerar que solo tres pacientes utilizaron este medicamento.

Para determinar la causalidad de los eventos detectados se aplicó el algoritmo de Naranjo, sin embargo, existen algunas limitaciones y alcances que se analizan a continuación:

- En el caso de la pregunta 3 y 4 ¿La reacción adversa mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico? y ¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?, ambas son poco aplicables para el medicamento rituximab, ya que el medicamento se administra en un ciclo único en la mayoría de los casos, a diferencia del resto de los medicamentos estudiados que se administran continuamente. Este es un factor importante a considerar al obtener la puntuación final, tomando en cuenta que rituximab es el medicamento con mayor EAM asociados en este estudio.
- Para la pregunta 5 ¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción? al realizar la evaluación de los EAM en conjunto con el equipo de reumatología, se determinó que el 64,7% de los EAM presentaban otras causas distintas a la administración de medicamento que pudiesen haber ocasionado el EAM estudiado.
- En el caso de las preguntas 6, 7 y 8 ¿Reapareció la reacción al ser administrado un placebo? ¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida? y ¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla? estas no pueden ser aplicadas a los medicamentos biológicos estudiados ya que la administración de placebo no aplica para los tratamientos médicos, en el HCVB no se realizan mediciones de niveles plasmáticos de anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión y las dosis

de estos medicamento son estandarizadas por lo que no se realiza un aumento o disminución de dosis de los medicamentos.

Al ser las preguntas 3, 4, 6, 7, y 8 poco aplicables para este estudio dada la naturaleza de los medicamentos, especialmente para rituximab, el puntaje máximo que se podría obtener con las preguntas restantes es 7, por lo que ningún EAM podría ser clasificado como causante segura del evento adverso analizado. A pesar de estas limitancias, el algoritmo de Naranjo se presenta como una herramienta fácil y rápida para poder determinar la causalidad de algún EAM⁴⁵.

Otra limitación del algoritmo de Naranjo al momento de efectuar el análisis de causalidad, se presenta en los casos donde existen dos medicamentos sospechosos. La indicación es aplicar el algoritmo para cada medicamento por separado, y el que obtenga mayor puntaje debe considerarse como el medicamento sospechoso⁴⁵. En los 16 EAM detectados con dos medicamentos sospechosos se obtuvo la misma puntuación, de esta forma, no se puede discriminar bajo este criterio, cuál de los dos medicamentos es más probable que sea el sospechoso del EAM.

Al realizar el análisis comparativo para EAM graves (6,8%) con la literatura respectiva, se encontró que para rituximab, el 31,6% de los pacientes presentó EAM graves, lo que coincide con la literatura, ya que distintos estudios clínicos³³⁻³⁵ señalan que los EAM graves se presentaron entre un 10% - 42,60% de los pacientes en riesgo. En cuanto a los pacientes tratados con tocilizumab, 3 de 4 pacientes presentaron EAM graves, lo que discrepa con los distintos estudios clínicos³⁷⁻³⁹ que indican que los EAM graves se presentan en un 2,7% - 14,3% de los pacientes en riesgo. En este caso se debe considerar que solo a 4 pacientes se le administró este medicamento, a diferencia de los estudios clínicos que trabajaron entre 75 a 286 pacientes por lo que existe cierto sesgo al querer comparar resultados. Para etanercept, el porcentaje de pacientes que presentó EAM graves fue de 8,3%, mientras que la bibliografía reporta que se han presentado entre un 1,1% - 16,6% de los pacientes participantes en los estudios clínicos⁴⁰⁻⁴². Por último, ninguno de los pacientes que utilizaron adalimumab presentó EAM graves, en comparación con estudios clínicos⁴³⁻⁴⁴ que señalan que estos se presentaron entre un 4,25% - 24,4% de los pacientes en riesgo, diferencia que se sustenta en el tamaño muestral de los pacientes que utilizaron este medicamento.

En este mismo contexto, cuatro pacientes fallecieron en el periodo de estudio. El primer caso, corresponde a infarto agudo al miocardio (IAM) y falla respiratoria aguda debida a rituximab. El IAM está descrito dentro de las RAM del medicamento, además de existir algunos reportes de casos⁴⁶⁻⁴⁷ en los que se describe IAM en pacientes a los que se le administró rituximab, sin embargo, en ellos se menciona que éste ocurre durante la infusión del medicamento, situación que no se asemeja al caso presente en el estudio. Al aplicar el análisis de causalidad para este evento se obtuvo que el medicamento podría ser

una causal posible de desencadenar dicho evento, debido a que existen otras variables asociadas, entre ellas que el fármaco se usó como terapia de rescate para un estado crítico de la patología (crioglobulinemia), fue dado de alta, pero reingresa a las 40h desde la penitenciaria. Se sospecha que no se cumplieron las medidas de cuidado (mantener abrigado) para un paciente con esta patología, lo que pudo agravar la condición del paciente, la que ya era delicada antes de la administración del medicamento.

Los tres casos restantes fallecieron a causa de infecciones graves, dos por sepsis (una sin foco determinado y una con foco renal-digestivo) y el tercero por una infección concomitante por *Lysteria* y *Pneumocystis*, ocasionando la muerte de los pacientes a los 4, 99 y 130 días de haber recibido la infusión de rituximab respectivamente, todos estos con una causalidad posible. Las infecciones están descritas como parte de las RAM ocasionadas por rituximab, sin embargo, estas son de tipo respiratorio frecuentemente. La bibliografía⁴⁸ indica que las infecciones graves y con causa de muerte no son muy frecuentes, en donde se señala que, de 185 pacientes que recibieron rituximab, se presentaron solo 13 infecciones graves y ninguna de ellas causo la muerte del paciente. En el caso del paciente que falleció 99 días luego de haber recibida la infusión, no existe registro en su ficha clínica de lo que ocurrió entre el momento en que fue dado de alta por lo que, en este caso, pueden existir múltiples variables que pueden haber ocasionado su deceso. En cuanto al paciente que falleció 4 días después de la administración de rituximab, previamente estuvo en tratamiento con tocilizumab, recibiendo la última dosis 30 días previo a su muerte. En este caso, además de poder existir otras causas distintas a los medicamentos biológicos que pueden haber ocasionado la muerte del paciente, el uso de dos medicamentos biológicos pudo ocasionar un sinergismo de su efecto inmunosupresor al provocar ambos un efecto de este tipo por vías distintas, aumentando de esta forma el riesgo de infecciones graves. En este aspecto, no existe bibliografía que respalde que el uso de dos medicamentos biológicos provoque un estado mayor de inmunosupresión.

Para todos los casos anteriormente descritos se debe considerar que estos pacientes recibieron el medicamento como terapia de rescate ante cuadros críticos de sus patologías, por lo que sus condiciones ya eran inestables al momento de la administración del medicamento, pudiendo estar estos implicados o no en las causas de muerte de los pacientes.

La importancia de llevar a cabo esta investigación radica en la escasa literatura que existe respecto de las RAM que generan los medicamentos biológicos, y más escasa aún a nivel nacional, por lo que es necesario aumentar el conocimiento de las RAM ocurridas en nuestra población que están asociadas a estos medicamentos. En base a los resultados obtenidos, se puede establecer que la determinación de la relación causal entre el medicamento biológico sospechoso y el EAM es compleja, debido al tipo de estudio realizado (retrospectivo), al tamaño muestral con que se trabajó y a la diversidad de los

pacientes, teniendo en cuenta que sus diagnósticos eran distintos y la gran mayoría se encontraba en tratamiento con otros medicamentos, entre ellos otros inmunosupresores, pudiendo generar una mayor inmunosupresión aumentando el riesgo de generar distintos EAM. Sin perjuicio de lo anterior, los resultados obtenidos permitirán generar lineamientos base en cuanto a cuáles son los EAM más frecuentes, para poder realizar nuevas investigaciones de este tipo, y lo más importante, poder detectarlos tempranamente y tratarlos en los casos que sea posible para poder asegurar una terapia segura a los pacientes.

6. CONCLUSIONES

1. La ejecución de este estudio retrospectivo, realizado en pacientes con patología reumatológica del HCVB tratados con medicamentos biológicos permitió identificar los posibles y probables EAM a estos medicamentos, permitiendo la elaboración de planillas tipo *check list* para cada medicamento y que sean aplicadas en las evaluaciones médicas por los tratantes para así mejorar la pesquisa de EAM.
2. Es difícil determinar la causalidad de los EAM estudiados debido a las características propias de los pacientes, las diversas patologías reumatológicas que presentaban y uso concomitante de otros fármacos inmunosupresores, los que podrían también relacionarse con la aparición de los EAM. Solo el 12,9% de los EAM fueron de causalidad probable, mientras que el 87,1% causalidad posible.
3. El Algoritmo de Naranjo para determinar causalidad de eventos adversos a medicamentos biológicos es una herramienta útil, rápida y fácil de aplicar, pero presenta limitaciones respecto de este grupo de medicamentos en particular.
4. Los medicamentos biológicos estudiados demostraron ser potencialmente seguros, pues en la mayoría de los casos el beneficio obtenido fue mayor que el riesgo generado. Sin perjuicio de lo anterior, existieron cuatro casos de pacientes fallecidos post administración de un medicamento, los que requieren un estudio más exhaustivo para analizar las variables no asociadas a la administración del medicamento propiamente tal que pudieron haber influido o potenciado el fallecimiento de estos pacientes.
5. No fue posible determinar los factores de riesgo que pudiesen agravar o potenciar la aparición de los EAM más frecuente detectados debido al pequeño tamaño muestral del estudio.
6. Se considera que los resultados obtenidos en este estudio no son extrapolables, pero si utilizables como un acercamiento a los EAM más frecuentes detectados en los pacientes de este hospital tratados con medicamentos biológicos, generando de esta forma lineamientos para investigaciones futuras en el mismo establecimiento.
7. La participación activa del Químico Farmacéutico en programas de farmacovigilancia es fundamental para prevenir y disminuir la aparición de EAM incorporándose de esta forma a un equipo sanitario interdisciplinario, para lograr el objetivo común de otorgar a los pacientes tratamientos seguros y eficaces.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Rheumatology. 2015. The Immune System and Its Link to Rheumatic Disease. www.rheumatology.org (página visitada el 10 de septiembre de 2015).
2. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. 2013. Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud.
3. EULAR. Recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.
4. ACR. 2015. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.
5. Norma técnica de registro sanitario de productos biotecnológicos derivados de técnicas adn recombinantes. Ministerio de Salud de Chile. 2014. 5 pp.
6. Cámara de la Industria Farmacéutica de Chile A.G. Avances en medicamentos biotecnológicos: Aspectos críticos de su seguridad y eficacia. Octubre 2006.
7. Little M, Kipriyanov SM, Le Gall F y Moldenhauer G. 2000. Of mice and men: hibridoma and recombinant antibodies. *Immunol Today*. 21(8). 364 pp.
8. Li F, Vijayasankaran N, Shen AY, Kiss R y Amanullah A. 2010. Cell culture processes for monoclonal antibody production. *MAbs*. 2(5):466-479 pp.
9. Sindelar RD. Pharmaceutical biotechnology. An introduction for pharmacists and pharmaceutical scientists. 1° Edición. Amsterdam: Harwood Academic Publisher. 1997. 288-9 pp.

10. Little M, Kipriyanov SM, Le Gall F y Moldenhauer G. 2000. Of mice and men: hibridoma and recombinant antibodies. *Immunol Today*. 21(8). 364 pp.
11. Marengo de la Fuente JL. 2005. Aplicaciones de anticuerpos monoclonales y productos de biotecnología en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas. *Rev Clin Esp*.205:127-136.
12. Reichert JM. 2015. Therapeutic monoclonal antibodies approved or in review in the European Union or the United States. Reichert Biotechnology Consulting.
13. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica Artritis Reumatoide. Santiago, 2007.
14. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica Lupus Eritematoso Sistémico. Santiago, 2013.
15. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto Abatacept.
16. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto Adalimumab.
17. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto Etanercept.
18. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto Rituximab.
19. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto Tocilizumab.
20. Woodrick RS y Ruderman EM. 2011. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 7, 639–652.

21. OMS. Ser miembro del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. 2010.
22. OMS. 2004. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Octubre, 2004.
23. Organización Mundial de la Salud. 2003. Comités de Farmacoterapia; Guía Práctica. Disponible en: <http://www.who.int/> (Página visitada el 26 de mayo de 2015).
24. Organización Mundial de la Salud. 2012. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos.
25. Organización Panamericana de la Salud. 2010. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas.
26. Organización Mundial de la Salud. 2009. Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente.
27. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013. Boletín de Farmacovigilancia N° 1. Diciembre, 2013.
28. Aguilera del Pino AM. Tablas de Contingencias Bidimensionales. Editorial La Muralla. Madrid, 2001.
29. Sprent P y Smeeton NC. Applied Nonparametric Statistical Methods. 3ra Edición. Chapman and Hall, Londres, 2001.
30. Armijo R. Epidemiología básica en atención primaria de la salud. Ediciones Díaz de Santos, Madrid, 1993. 320 pp.

31. Concha CI. Farmacovigilancia en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales del Hospital Naval Almirante Nef. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, 2013.
32. Carbone J, del Pozo N, Gallego A y Sarmiento E. 2011. Immunological risk factors for infection after immunosuppressive and biologic therapies. *Rev. Anti Infect. Ther.* 9: 405–413.
33. Genetech, Inc. 2014. A Study to Evaluate Rituximab in Combination With Methotrexate Compared to Methotrexate Alone in Patients With Rheumatoid Arthritis (SERENE).
34. Genetech, Inc. 2009. A Study to Evaluate the Safety of Rituximab Retreatment in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (EXPLORER).
35. Genetech, Inc. A Study of the Safety and Efficacy of Rituximab in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate (RUMBA).
36. Flórez J. Farmacología Humana. 6° Edición. Editorial Elsevier Masson. Barcelona, España. 2014. 831-833.
37. Hoffmann-La Roche. 2014. A Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Adult Patients With Rheumatoid Arthritis (SVOBODA Programme).
38. Hoffmann-La Roche. 2014. A Study of Tocilizumab in Patients With Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis.
39. Hoffmann-La Roche. 2012. A Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) Versus Placebo in Patients With Systemic Sclerosis.
40. Amgen. 2014. Observational Safety Study of Etanercept (Enbrel) for Treatment of Psoriasis.

41. Pfizer. 2014. Study Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept in Patients With Psoriatic Arthritis Treated by Rheumatologists.
42. Wyeth. 2011. Study Evaluating the Safety of Etanercept in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis.
43. Abbott. 2011. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis.
44. Abbott. 2011. Safety and Effectiveness of Adalimumab in Patients Diagnosed With Rheumatoid Arthritis (DALI).
45. Naranjo CA. 1981. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 30: 239-245.
46. Gogia A, Khurana S y Paramanik R. 2013. Acute Myocardial Infarction after First Dose of Rituximab Infusion. *Turk J Hematol* 2014. 31: 95-96.
47. Arunprasath P, Gobu P, Dubashi B, Satheesh S y Balachander J. 2011. Rituximab induced myocardial infarction: A fatal drug reaction. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* - 7: 346-348.
48. Cobo-Ibáñez T, Descalzo MA, Loza-Santamaría E, Carmona L y Muñoz-Fernández S. 2013. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatol Int.*

ANEXO 1 – RAM poco frecuentes y raras de los medicamentos biológicos.

Abatacept		
Sistema afectado	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección dental, onicomicosis, septicemia, infecciones musculoesqueléticas, úlceras cutáneas y pielonefritis	Tuberculosis, bacteriemia e infección gastrointestinal
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Carcinoma de células basales y escamosas y papiloma cutáneo	Linfoma y neoplasia pulmonar maligna
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos	Depresión, ansiedad y alteración del sueño	
Trastornos del sistema nervioso	Migraña	
Trastornos oculares	Ojo seco y disminución de la agudeza visual	
Trastornos del oído y el laberinto	Vértigo	
Trastornos cardiacos	Palpitaciones, taquicardia y bradicardia	
Trastornos vasculares	Hipotensión, sofocos, vasculitis y disminución de la presión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo, sibilancias y disnea	Dolor de garganta
Trastornos gastrointestinales	Gastritis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Aumento de tendencia a la aparición de cardenales, piel seca, urticaria, psoriasis, eritema e hiperhidrosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea y menorragia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Síndrome pseudogripal y aumento de peso	

Adalimumab		
Sistema afectado	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones neurológicas, infecciones oportunistas y tuberculosis, infecciones bacterianas, infecciones oculares y diverticulitis	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Linfoma, neoplasia de órganos sólidos y melanoma	Leucemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Púrpura trombocitopénica idiopática	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Sarcoidosis y vasculitis	Anafilaxis
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular, temblor y neuropatía	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes y síndrome de Guillain-Barré
Trastornos oculares	Diplopía	
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera y tinnitus	
Trastornos cardiacos	Infarto de miocardio, arritmia e insuficiencia cardíaca congestiva	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial y tromboflebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis y efusión pleural	Fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis, disfagia y edema facial	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, reactivación de la hepatitis y hepatitis autoinmune	Falla hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sudores nocturnos y cicatrices	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema y vasculitis cutánea.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rabdomiolisis y lupus eritromatoso sistémico	Síndrome similar al lupus
Trastornos renales y urinarios	Nicturia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	

Etanercept		
Sistema afectado	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones graves, incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis e infecciones parasitarias	Tuberculosis, infecciones oportunistas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma	Linfoma y melanoma
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia y anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	Vasculitis sistémica	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves y sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones, casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa
Trastornos oculares	Uveítis y escleritis	
Trastornos cardíacos		Empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos hepatobiliares		Enzimas hepáticas aumentadas y hepatitis autoinmune
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema, urticaria, erupción, erupción psoriasiforme y psoriasis (incluyendo de nueva aparición o empeoramiento y pustular)	Vasculitis cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrosis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide y síndrome similar al lupus
Rituximab		
Sistema afectado	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Leucoencefalopatía multifocal progresiva y reactivación de la Hepatitis B

Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia tardía y reacciones tipo enfermedad del suero
Trastornos del sistema inmunológico - Trastornos generales y alteraciones en el Lugar de administración	Reacciones relacionadas con la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis y reacción anafilactoide)	
Trastornos cardíacos		Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio y aleteo auricular.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson
Tocilizumab		
Sistema afectado	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemias	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis y úlcera gástrica	
Trastornos renales y urinarios	Nefrolitiasis	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo	

ANEXO 2 - CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado(a) paciente:

Le invitamos a participar en un estudio de investigación titulado: ***“DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A TERAPIAS BIOLÓGICAS UTILIZADAS EN PATOLOGÍAS REUMATOLÓGICAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL CARLOS VAN BUREN DE VALPARAÍSO.”*** internado para optar al Título de Químico Farmacéutico desarrollado por el alumno de la Carrera de Química y Farmacia Rodrigo Niño Reinoso, dirigido por Rosa Sandoval Guzmán, Químico Farmacéutico del Hospital Carlos Van Buren, y por la docente Q.F. Patricia Acuña Johnson, de la Escuela de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso.

El motivo de esta invitación es porque Usted tiene diagnóstico de alguna patología reumatológica y ha recibido algún medicamento biológico como parte de su tratamiento.

Su participación es **voluntaria**, esto significa que puede elegir ser o no ser parte del estudio, de modo que si se niega a participar no le afectará en absoluto la atención de salud que actualmente le brinda el Hospital Carlos Van Buren. De igual forma, si usted acepta participar, puede retirarse en cualquier momento que desee con solo informar al encargado de la investigación. Antes que tome una decisión queremos entregarle la siguiente información para que la lea y podamos responder todas las consultas que tenga.

Su médico tratante y todo el equipo de Reumatología están al tanto y han aprobado esta investigación.

Objetivo del estudio de investigación

El objetivo principal es identificar y evaluar las reacciones adversas de las terapias biológicas utilizadas para tratar las patologías reumatológicas en pacientes del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.

En qué consiste su participación

Al firmar el formulario del consentimiento informado Usted está autorizando la revisión de su ficha clínica y en caso de ser necesario, que se le realicen consultas vía telefónica para información de atenciones y/u hospitalizaciones en otros recintos, las que siempre serán realizadas por alguno de los investigadores.

Beneficio del estudio de investigación

No existen beneficios directos, pero el conocimiento que se obtendrá de este estudio es que se determinen las reacciones adversas más comunes a los medicamentos biológicos, y se evalúe si estas son prevenibles, para evitarlas a futuro en los casos que sea posible.

Riesgos del estudio de investigación

Este estudio no tiene riesgo para Usted ni su estado de salud.

Confidencialidad de los datos

Sus datos serán identificados por medio de sus iniciales que no permitirán identificar a que paciente pertenecen, de manera que toda la información recopilada al respecto sea **estrictamente confidencial**. Los resultados de los análisis efectuados serán tratados y custodiados con total respeto a la intimidad de los pacientes y a la normativa legal vigente en Chile para la protección de los datos privados e investigación científica en seres humanos. (Ley 20.120 y su reglamento, Ley 20.584 y Ley 19.628).

¿Esta investigación tiene costo?

Es importante destacar que su participación es gratuita y ninguno de los miembros del equipo en este estudio recibirá dinero ni compensaciones por ello. Asimismo, tampoco va a recibir dinero por participar en este estudio. Sin embargo, si la firma de este documento no es realizada posterior a su control médico y se hace en un lugar acordado tanto por usted como los investigadores, el costo del traslado se le será reembolsado.

Publicación de los resultados

Los resultados de este estudio serán publicados, pero su nombre o identidad no será revelado y sus datos clínicos permanecerán en la confidencialidad.

Evaluación Ético-Científico

Este estudio de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso y por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio.

¿Con quién me puedo contactar en caso de duda?

En caso que Usted presentara alguna duda respecto de esta investigación se puede comunicar directamente con alguno de los investigadores, Rosa Sandoval Guzmán, Q.F. HCVB, teléfono de contacto: **032-2364425** o Rodrigo Niño Reinoso, alumno tesista, teléfono de contacto: **09-94951020**. En el caso que la duda sea sobre aspectos éticos de este estudio puede comunicarse con la secretaria ejecutiva del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio al teléfono **(032)-2576581** o al mail comiteetica.ssvsa@redsalud.gov.cl

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Declaro haber comprendido la información proporcionada, he podido aclarar mis dudas y mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente. Autorizo voluntariamente para que se utilice la información solicitada anteriormente y declaro haber recibido una copia de este documento.

Nombre del participante: _____

Rut: _____ Firma: _____

Fecha: _____

Nombre del Investigador Principal: _____

Rut: _____ Firma: _____

Fecha: _____

Nombre del Director del HCVB o delegado: _____

Rut: _____ Firma: _____

Fecha: _____

ANEXO 3 – PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE RITUXIMAB

Departamento de Reumatología
Hospital Carlos Van Buren
Valparaíso

PROTOCOLO DE ADMINISTRACION DE RITUXIMAB

Nombre de paciente: _____

Fecha: _____

Dosis: _____ mg.

Nº pulso: _____

Fecha de primera dosis (en caso de ser segundo pulso): _____

Pre medicación (30 minutos antes de infusión):

- Metilprednisolona 125 mg EV.
- Paracetamol 1 gr. VO.
- Clorfenamina 10 mg. EV.

Infusión

- Presentación 100 mg/10 ml, 500 mg/50 ml.
- Preparar dilución entre 1 a 4 mg/ml en solución fisiológica 0,9% o glucosada al 5 %.
- La solución ya preparada permanece estable durante 12 horas a temperatura ambiente y 24 horas refrigerada (2-8º C)
- **Primera infusión:** Iniciar la infusión a 50 mg/h. En ausencia de eventos adversos aumentar la velocidad de infusión en 50 mg/h cada 30 minutos a un máximo de 400 mg/h.
- **Segunda infusión:** Iniciar la infusión a 100 mg/h. En ausencia de eventos adversos aumentar la velocidad de infusión en 100 mg/h cada 30 minutos a un máximo de 400 mg/h.
- Los signos vitales deben controlarse previa a la administración, cada 30 minutos y 30 minutos después de terminada la infusión.
- Posibles reacciones a la infusión: fiebre, escalofríos, hipotensión, urticaria y angioedema.

Médico tratante: _____

ANEXO 4 – PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE TOCILIZUMAB

Departamento de Reumatología
Hospital Carlos Van Buren
Valparaiso

PROTOCOLO DE ADMINISTRACION DE TOCILIZUMAB

Nombre de paciente: _____

Fecha: _____

Dosis: _____ mg.

Nº pulso: _____

Infusión

- Presentación 200 mg/10 ml (20 mg/ml).
- Dosis: 8 mg/kg EV.
- No requiere pre medicación.
- Extraer de una solución estéril de cloruro de sodio 0,9% de 100 ml, un volumen igual al volumen requerido para la dosis del paciente, bajo condiciones asépticas.
- Mezclar la solución, invirtiendo suavemente la bolsa de infusión para evitar la formación de espuma.
- El producto debe administrarse como infusión endovenosa durante una hora. La velocidad de infusión debe ser de 10 ml/h durante 15 minutos y luego aumentar a 130 ml/h hasta completar la dosificación de una hora.
- Los signos vitales deben controlarse previa a la administración, cada 30 minutos y 30 minutos después de terminada la infusión.

Médico tratante: _____

ANEXO 5 – COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

Rodrigo Niño Reinoso, Investigador del proyecto de investigación *“DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A TERAPIAS BIOLÓGICAS UTILIZADAS EN PATOLOGIAS REUMATOLOGICAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL CARLOS VAN BUREN DE VALPARAÍSO”* y Rosa Sandoval Guzmán, Investigador principal del mismo, mediante la suscripción del presente documento nos comprometemos a:

Revisar bajo estricta confidencialidad las fichas clínicas de pacientes que hayan sido tratados con medicamentos biológicos como parte de su tratamiento para alguna patología reumatológica.

Rodrigo Niño Reinoso
17.993.452-3

Rosa Sandoval Guzmán
12.227.168-4

___ de _____ del 2015

ANEXO 6 - FORMULARIO DE CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES

DATOS PERSONALES			
Iniciales		ID	
Edad			
Sexo			
Estado civil			
Teléfono de contacto			

DATOS CLINICOS			
Diagnostico Enfermedad Reumatológica			
Terapia Convencional Previa			
Causa de la suspensión			
Inmunización previa			
Estado serológico de VIH			
Estado serológico de VDRL			
Estado serológico Hepatitis B-C			
Estatus de screening para TBC		Profilaxis con Isoniazida	
Enfermedades concomitantes			
DATOS SOBRE MEDICAMENTOS			
Uso de medicamentos concomitantes			
Medicamento	Dosis	Fecha de inicio	Indicación
Fármacos en uso actual para el tratamiento de ER			
Fármaco	Dosis	Fecha de inicio	Observación
Uso previo de terapias biológicas para ER			
Fármaco	Dosis	Fecha de uso	Motivo de cambio

ANEXO 7 - FICHA DE REGISTRO DE EAM – ABATACEPT

Paciente:	Fármaco 1:	Inicio:	Fin:
ID:	Fármaco 2:	Inicio:	Fin:

REACCIONES ADVERSAS			
Descripción	Si	No	Observaciones
Infecciones del tracto respiratorio alto			
Infecciones del tracto respiratorio bajo			
Infecciones urinarias			
Herpes			
Leucopenia			
Hipersensibilidad (SI)			
Depresión			
Ansiedad			
Insomnio			
Dolor de cabeza			
Conjuntivitis, ojo seco			
HTA			
Tos			
Dolor abdominal			
Diarrea			
Nauseas			
Aumento de transaminasas			
Rash			
Alopecia			
Dolor en extremidades			
Fatiga			

APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DURANTE LA APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO		
DOSIS:	PULSO:	FECHA:

DESCRIPCIÓN DE EAM	
TRATAMIENTO DE LA RAM	
SI	NO

ANEXO 8 - FICHA DE REGISTRO DE EAM – ADALIMUMAB

Paciente:	Fármaco 1:	Inicio:	Fin:
ID:	Fármaco 2:	Inicio:	Fin:

REACCIONES ADVERSAS			
Descripción	Si	No	Observaciones
Nasofaringitis			
Infecciones del tracto respiratorio alto			
Sinusitis			
Eritema en el sitio de inyección (SI)			
Prurito (SI)			
Hemorragia (SI)			
Dolor (SI)			
Hinchazón (SI)			
Pancitopenia			
Anemia aplásica			
Síndrome similar al LES			
Síndrome de Stevens Johnson			
Leucopenia			
Agranulocitosis			
Aumento de los lípidos sanguíneos			
Alteraciones del animo			
Ansiedad			
Insomnio			
Infecciones a nivel ocular			
Vértigo			
Taquicardia			
HTA			
Disnea			
Asma			
Dolor abdominal			
Nauseas			
Vómitos			
Dolor musculo esquelético			

APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DURANTE LA APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO		
DOSIS:	PULSO:	FECHA:

DESCRIPCIÓN DE EAM	
TRATAMIENTO DE LA RAM	
SI	NO

ANEXO 9 - FICHA DE REGISTRO DE EAM – ETANERCEPT

Paciente:	Fármaco 1:	Inicio:	Fin:
ID:	Fármaco 2:	Inicio:	Fin:

REACCIONES ADVERSAS		
Descripción	Si	No
Infecciones del tracto respiratorio alto		
Bronquitis		
Cistitis		
Infecciones de la piel		
Prurito		
Fiebre		
Dificultad para tragar o respirar (SI)		
Hinchazón de cara, manos o pies (SI)		
Sensación de nerviosismo/ansiedad (SI)		
Enrojecimiento/Tumefacción de la piel (SI)		
Urticaria/Picor (SI)		

APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DURANTE LA APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO		
DOSIS:	PULSO:	FECHA:

DESCRIPCIÓN DE EAM	
TRATAMIENTO DE LA RAM	
SI	NO

ANEXO 10 - FICHA DE REGISTRO DE EAM – RITUXIMAB

Paciente:	Fármaco 1:	Inicio:	Fin:
ID:	Fármaco 2:	Inicio:	Fin:

REACCIONES ADVERSAS			
Descripción	Si	No	Observaciones
Diarrea			
Espasmos musculares			
Edema periférico			
Artralgia			
Insomnio			
Tos			
Hipertensión			
Disfonía			
Hemorragia nasal			
Dolor de espalda			
Mareos			
Tremores			
Trombocitopenia			
Infección del tracto urinario			
Acné			
Dispepsia			
Disminución de la hemoglobina			
Congestión nasal			
Constipación			
Síndrome de liberación de citoquinas			
Bronquitis			
Herpes zoster			
Nasofaringitis			
Hipercalemia			
Debilidad muscular			
Dolor musculo esquelético			
Dolor en extremidades			
Coloración roja de rostro			

APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DURANTE LA APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO		
DOSIS:	PULSO:	FECHA:

DESCRIPCIÓN DE EAM			
TRATAMIENTO DE LA RAM			
SI		NO	

ANEXO 11 - FICHA DE REGISTRO DE EAM – TOCILIZUMAB

Paciente:	Fármaco 1:	Inicio:	Fin:
ID:	Fármaco 2:	Inicio:	Fin:

REACCIONES ADVERSAS			
Descripción	Si	No	Observaciones
Infección de las vías respiratorias altas			
Hipercolesterolemia			
Celulitis			
Neumonía			
Herpes			
Dolor abdominal			
Ulceras orales			
Gastritis			
Erupción			
Prurito			
Urticaria			
Cefalea			
Mareos			
Elevación de transaminasas			
Aumento de peso			
Leucopenia			
Neutropenia			
Edema periférico			
Reacciones de hipersensibilidad			
Conjuntivitis			
Tos			
Disnea			
Hipotiroidismo			

APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DURANTE LA APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO		
DOSIS:	PULSO:	FECHA:

DESCRIPCIÓN DE EAM	
TRATAMIENTO DE LA RAM	
SI	
NO	

ANEXO 12 - FICHA DE REGISTRO DE RESULTADOS DE SIGNOS VITALES Y EXAMENES DE LABORATORIO

Paciente:	Fármaco 1:	Fecha:
	Fármaco 2:	Fecha:

	FECHA DE REALIZACIÓN							
Peso								
Presión Arterial								

EXAMEN DE LABORATORIO	FECHA DE REALIZACIÓN - RESULTADO
Factor Reumatoideo	
Anti – CCP	
Hemoglobina	
Hematocrito	
Recuento de Plaquetas	
Recuento de Leucocitos	
% Neutrófilos	
Eosinofilos	
GOT/GPT	
Fosfatasas Alcalinas	
GGTP	
TSH	
T3/T4 Libre	
Calcio	
Colesterol Total	
T3/T4 Libre	
Sedimento Urinario	
Creatinina	

Urea	
Sodio	
Potasio	
Cloro	
Glicemia	
Bilirrubina Total	
Bilirrubina Directa	

ANEXO 13 – ALGORITMO DE NARANJO

PREGUNTA	SI	NO	NO SABE
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Reapareció la reacción al ser administrado un placebo?	-1	+1	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
PUNTUACIÓN TOTAL			

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:

PUNTAJE	INTERPRETACIÓN
≥ 9	Definitiva. El EAM se produce con una relación temporal verosímil con respecto a la administración del medicamento y no puede ser explicado por una enfermedad concurrente o por la administración de otros fármacos o sustancias químicas.
5-8	Probable. El EAM guarda una relación temporal razonable con la administración del fármaco y es improbable que se deba a una enfermedad concurrente o a otros fármacos o sustancias químicas.
1-4	Posible. El EAM guarda una relación temporal razonable con la administración del medicamento, pero podría ser explicado por una enfermedad concurrente o por el efecto de otros fármacos o sustancias químicas.
0	Dudosa. El EAM está probablemente relacionado a otras causas distintas al medicamento.

ANEXO 14 – PLANILLA CON EAM MAS FRECUENTES DE ADALIMUMAB

Servicio de Farmacia
Hospital Carlos Van Buren
Valparaiso



Planilla de detección de EAM para Adalimumab

Nombre del paciente: _____

Edad: _____

Diagnostico: _____

Fecha de inicio de tratamiento: _____

Evento Adverso	Fecha de control												
Cefalea													
Dolor lumbar													
Infección del tracto respiratorio													
Sinusitis													

Eventos adversos ocurridos durante la administración:

Evento Adverso	Fecha de control												
Eritema													
Prurito													
Hinchazón													
Dolor													
Hemorragia													

Otros eventos	Fecha

Hospitalizaciones en otros recintos asistenciales – Asistencia a UEA o SAPU	Fecha

Recordar control de exámenes como perfil lipídico (colesterol total y LDL) y recuento de leucocitos.

Médico tratante: _____

Eventos adversos ocurridos durante la administración:

Evento Adverso	Fecha de control											
Dolor												
Hinchazón												
Prurito												
Enrojecimiento												
Sangrado												

Otros eventos	Fecha

Hospitalizaciones en otros recintos asistenciales – Asistencia a UEA o SAPU	Fecha

Recordar control de exámenes como perfil lipídico (colesterol total y triglicéridos), recuento de leucocitos, recuento de plaquetas y niveles de GOT.

Médico tratante: _____

ANEXO 16 – PLANILLA CON EAM MAS FRECUENTES DE RITUXIMAB

Servicio de Farmacia
Hospital Carlos Van Buren
Valparaíso



Planilla de detección de EAM para Rituximab

Nombre del paciente: _____

Edad: _____

Diagnostico: _____

Fecha de inicio de tratamiento: _____

Evento Adverso	Fecha de control											
Alopecia												
Anasarca												
Artralgia												
Candidiasis oral												
Cefalea												
Diaforesis												
Disnea												
Dolor lumbar												
Edema												
Hipertensión arterial												
Hipotensión												
Infección del tracto respiratorio												
Infección vías urinarias												
Rash												
Taquicardia												
Tos												

Otros eventos	Fecha

Hospitalizaciones en otros recintos asistenciales – Asistencia a UEA o SAPU	Fecha

Recordar control de exámenes como perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos) recuento de leucocitos y niveles de hemoglobina.

Médico tratante: _____

Otros eventos	Fecha

Hospitalizaciones en otros recintos asistenciales – Asistencia a UEA o SAPU	Fecha

Recordar control de exámenes como perfil lipídico (colesterol total y colesterol LDL) recuento de leucocitos (linfocitos y neutrófilos) y conteo de plaquetas.

Médico tratante: _____

ANEXO 18 – FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)













	Sistema Red-RAM Reacción Adversa de Medicamentos Farmacovigilancia	Desde 1892 comprometidos con la salud pública del país Establecimiento: HOSPITAL CARLOS VAN
		Perfil: Profesional Usuario: Rodrigo Niño

[Home](#) | [Notificaciones](#) | [Ingresar RAM](#) | [Búsqueda de RAM enviadas a ANAMED](#) | [Aclaraciones](#) | [Salir](#)

Notificación Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) y Vacunas (ESAVI)

N° RAM:
Fecha Reporte: 01/12/2015

Tipo RAM: * Toma de conocimiento: * Los campos con * son obligatorios

Observaciones del Responsable Farmacovigilancia 															
Datos del Paciente 															
Iniciales: * -															
N° Ficha: -	Peso (kg): -	Talla (cm): -	Unidad/Servicio: -												
Sexo: * -	Grupo Etario: * -	Edad: * -	Declara Pueblo originario: * -												
Reacción Adversa 															
Descripción de la Reacción Adversa: * -															
Tratamiento de RAM 															
¿Paciente recibió tratamiento específico para la Reacción Adversa?: * -															
Describe: * -															
Suspensión/Readministración ¿Se suspendió el fármaco sospechoso debido a la reacción adversa? -	Resultado de RAM - -	Consecuencia de RAM Requirió Hospitalización: * - Prolongó Hospitalización: * - - ¿La RAM puso en riesgo la vida del paciente?: * - Secuela: * - -													
¿La disminución de la dosis o la suspensión del fármaco sospechoso produjo una disminución de la RAM? -															
¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo? -															
¿Apareció RAM luego de la readministración? -															
Comentarios 															
Describe: (Ej. Antecedentes Clínicos Relevantes, Patología de Base, Alergias, Exposición Previa al Fármaco y Evolución) -															
Archivos															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Archivo</th> <th style="text-align: left;">Fecha</th> <th style="text-align: left;">Tamaño (KB)</th> <th style="text-align: left;">Acción</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1628750_2.doc</td> <td>20/11/2015 15:16:39</td> <td>170496</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1628750_2_0_CIOMS.pdf</td> <td>20/11/2015 15:15:47</td> <td>97908</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Archivo	Fecha	Tamaño (KB)	Acción	1628750_2.doc	20/11/2015 15:16:39	170496		1628750_2_0_CIOMS.pdf	20/11/2015 15:15:47	97908				
Archivo	Fecha	Tamaño (KB)	Acción												
1628750_2.doc	20/11/2015 15:16:39	170496													
1628750_2_0_CIOMS.pdf	20/11/2015 15:15:47	97908													
Antecedentes donde se detecta la RAM 															
Informado por: - Nombre: - Establecimiento: - Dirección: - Teléfono: -															
		Ciudad: - E-Mail: -													



ANEXO 19 – ACTA DE APROBACION DE COMITÉ DE BIOETICA DE FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE VALPARAISO.



CBI – Facultad de Farmacia

ACTA DE EVALUACIÓN 10M/2015

El Comité de Bioética para la Investigación (CBI) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, constituido por Sergio Blaimont, Marcela Escobar, Rafael Jiménez, Claudia Vega y Raúl Vinet y declara haber evaluado el protocolo experimental del proyecto “DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS CORRESPONDIENTES A TERAPIAS BIOLÓGICAS UTILIZADAS EN ARTRITIS REUMATOÍDEA EN PACIENTES DEL HOSPITAL CARLOS VAN BUREN DE VALPARAÍSO”, presentado por RODRIGO NIÑO, alumno regular de la carrera de Química y Farmacia y dirigida por la PROF. PATRICIA ACUÑA.

Para su evaluación, el CBI revisó los antecedentes contenidos en la “SOLICITUD PARA LA APROBACIÓN DE INVESTIGACIÓN QUE INVOLUCRE AL SER HUMANO COMO SUJETO DE INVESTIGACION, EL USO DE MUESTRAS HUMANAS O EL USO DE DATOS PERSONALES” (Versión Diciembre 2014). La solicitud incluye como Anexos: (1) Consentimiento Informado (Anexo 1), (2) Carta de Confidencialidad (Anexo 2), (3) Formulario de Caracterización de Pacientes (Anexo 3), (4) Ficha de Registro de Reacciones Adversas (Anexos 4-8), (5) Ficha de Registro de Resultados de Signos Vitales y Exámenes de Laboratorio (Anexo 9), (6) Algoritmo de Naranjo (Anexo 10) y (7) Convenio de Confidencialidad.

Objetivo del Estudio. El proyecto plantea como objetivo general identificar y evaluar las reacciones adversas provocadas por fármacos utilizados en las terapias biológicas para el tratamiento de la Artritis Reumatoídea en pacientes del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.

Metodología. Se trata de un estudio retrospectivo de revisión de fichas clínicas. Los criterios de inclusión y exclusión quedan bien establecido en el proyecto. Los investigadores se comprometen a no divulgar, utilizar o transferir información del proyecto.

- I. El CBI considera que los objetivos del proyecto han sido bien definidos y que la metodología asociada a sus logros se han establecido adecuadamente.
- II. En la valoración bioética del proyecto, el CBI no objetó otro aspecto que pudiera estar relacionado con el proyecto.
- III. Por lo anterior, el CBI de la Facultad de Farmacia **APRUEBA** el protocolo experimental, tal y cual se señala en el proyecto de tesis de pregrado, por el período de ejecución contemplado en el mismo.

Firman el Acta los miembros del Comité:



Marcela Escobar



Claudia Vega



Sergio Blaimont



Rafael Jiménez



Raúl Vinet

Valparaíso, 05 de julio de 2015.

**ANEXO 20- ACTA DE APROBACION DE COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DEL SERVICIO DE
SALUD VALPARAISO – SAN ANTONIO.**



SERVICIO DE SALUD
VALPARAÍSO-SAN ANTONIO
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
DDQ/MCG/Int. N°55

1176 14-08-15

ORD.:
ANT.: TESIS DE PREGRADO, Química y Farmacia
MAT.: APROBACIÓN DE TESIS

DE: DR. DAGOBERTO DUARTE QUAPPER
DIRECTOR (S) SERVICIO DE SALUD
VALPARAÍSO-SAN ANTONIO

A: Q.F. ROSA SANDOVAL GUZMÁN
INVESTIGADORA PRINCIPAL
HOSPITAL CARLOS VAN BUREN

Respecto de la referencia, protocolo de estudio y tesis titulada: "DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS UTILIZADAS EN PATOLOGÍAS REUMATOLÓGICAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL CARLOS VAN BUREN DE VALPARAÍSO", el Comité de Evaluación Ética Científica del SSVSA determina su aprobación, con fecha 11 de Agosto del 2015, al constatar que no existen riesgos para la seguridad de los sujetos participantes en la investigación.

DOCENTE TUTOR DE TESIS E INVESTIGADORA PRINCIPAL: Q.F. ROSA SANDOVAL GUZMÁN
ALUMNO TESISTA: SR. RODRIGO NIÑO REINOSO
SITIO DE INVESTIGACIÓN: UNIDAD REUMATOLOGÍA, HOSPITAL CARLOS VAN BUREN
PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACEÚTICO, ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA, UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO.
SE OTORGA LA APROBACIÓN DE ACUERDO A LAS NORMAS VIGENTES NACIONALES PARA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN SERES HUMANOS, CON FECHA 11 DE AGOSTO DEL 2015.

ESTE ESTUDIO CUENTA CON UN DOCUMENTO DE RESGUARDO Y CONFIDENCIALIDAD SOBRE LA INFORMACIÓN A LA CUAL SE ACCEDERÁ, FIRMADO POR LA INVESTIGADORA PRINCIPAL. TAMBIÉN REQUIERE DE UNA AUTORIZACIÓN EXPRESA DEL DIRECTOR DEL ESTABLECIMIENTO DE INVESTIGACIÓN, PARA LA REVISIÓN DE FICHAS CLÍNICAS.

MIEMBROS DEL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO:

- | | | |
|----------------------------------|----------------------|------------------------------|
| 1. Rodrigo Vergara Fisher | Presidente, | Médico Pediatra |
| 2. Mariana Cubillos Gómez | Secretaria Ejecutiva | Odontóloga |
| 3. Claudia Cartagena Salinas | Vicepresidente | Médico Broncopulmonar |
| 4. Marta Colombo Campbell | | Médico, Pediatra |
| 5. Edith Cuadra Aravena | | Secretaria Administrativa |
| 6. Mirta Gárate Bernal | | Enfermera Universitaria |
| 7. Giulian Giachetti Herrera | | Administrativo, Capacitación |
| 8. Octavio Guzmán Aguilera | | Asistente Social |
| 9. Evelyn Quezada Collado | | Administrativa |
| 10. Anita Olivos Jeneral | | Médico, Cardiología |
| 11. Eduardo Schele Stoller | | Licenciado en Filosofía |
| 12. Mariana Torres Brito | | Químico Farmacéutico |
| 13. Ana María Valdebenito Rivera | | Químico Farmacéutico |
| 14. Javier Valenzuela Clavero | | Abogado |

Saluda atentamente a Usted





SERVICIO DE SALUD
VALPARAISO-SAN ANTONIO
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
ACTA DE APROBACIÓN N°51

ACTA DE APROBACIÓN

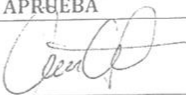

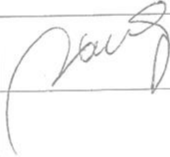

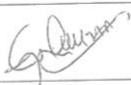
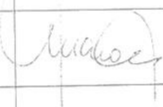
El Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio, evaluó Proyecto de Tesis: "DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS UTILIZADAS EN PATOLOGÍAS REUMATOLÓGICAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL CARLOS VAN BUREN DE VALPARAÍSO" y con fecha 11 de Agosto del 2015 y resuelve su aprobación, de acuerdo a la normativa legal vigente para la Investigación Científica en Seres Humanos.

TUTORA DE TESIS E INVESTIGADORA PRINCIPAL: Q.F. ROSA SANDOVAL GUZMÁN

ALUMNO TESISISTA: SR. RODRIGO NIÑO REINOSO

SITIO DE INVESTIGACIÓN: UNIDAD REUMATOLOGÍA, HOSPITAL CARLOS VAN BUREN

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACEUTICO, ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA, UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO.

Miembros del CEC	APRUEBA	RECHAZA
Claudia Cartagena Salinas		
Marta Colombo Campbell		
Edith Cuadra Aravena		
Mariana Cubillos Gómez		
Mirta Gárate Bernal		
Giulian Giachetti Herrera		
Octavio Guzmán Aguilera		
Anita Olivares Jeneral		
Evelyn Quezada Collado		
Eduardo Schele Stoller		
Mariana Torres Brito		
Ana María Valdebenito		
Javier Valenzuela Clavero		



APROBACIÓN DE DOCUMENTOS

El Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valparaíso San Antonio, presidido por el Dr. Rodrigo Vergara Fisher, certifica haber evaluado y aprobado Proyecto de Tesis titulado: "DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS UTILIZADAS EN PATOLOGÍAS REUMATOLÓGICAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL CARLOS VAN BUREN DE VALPARAÍSO", con fecha 11 de Agosto del 2015.

DOCENTE TUTOR DE TESIS E INVESTIGADORA PRINCIPAL: Q.F. ROSA SANDOVAL
 ALUMNO TESISTA: SR. RODRIGO NIÑO REINOSO
 SITIO DE INVESTIGACIÓN: UNIDAD REUMATOLOGÍA, HOSPITAL CARLOS VAN BUREN
 PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO, ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO.

Documentación Aprobada:

Protocolo de investigación, Tesis: "DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS UTILIZADAS EN PATOLOGÍAS REUMATOLÓGICAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL CARLOS VAN BUREN DE VALPARAÍSO"	Aprobado
Hoja de Registro de Datos	Aprobada
Formulario de Consentimiento Informado "DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS UTILIZADAS EN PATOLOGÍAS REUMATOLÓGICAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL CARLOS VAN BUREN DE VALPARAÍSO"	Aprobado

Saluda atentamente a Usted,



DR. RODRIGO VERGARA FISHER
 PRESIDENTE CEC
 SERVICIO DE SALUD VALPARAÍSO-SAN ANTONIO



VALPARAÍSO, 11 DE AGOSTO DEL 2015

DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Este Comité de Evaluación Ética Científico del Servicio de Salud Valparaíso San Antonio, está organizado, actúa y emite sus dictámenes en pleno acuerdo con la Declaración de Helsinki (1964 y sus modificaciones de 1975,1983,1989,1996,2000,2002,2004 y 2009), con las Normas de la "Buena Práctica Clínica" (GCP) establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS, WHO) 1996, la Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice (1996), por las Normas Éticas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas con sujetos humanos (Organización Panamericana de la Salud y por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). 1996, las Operacional Guidelines for Ethics Comités that Review, Biomedical Research (WHO, 2000) y por las Regulaciones Nacionales (Norma Técnica nº 57 del 04 de junio de 2001, del Ministerio de Salud del Gobierno de Chile: Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos).



DR. RODRIGO VERGARA FISHER
PRESIDENTE CEC
SERVICIO DE SALUD VALPARAÍSO-SAN ANTONIO

ANEXO 21 – RESOLUCION EXENTA DE APROBACION POR PARTE DEL DIRECTOR DEL HCVB.



Dirección
Int. N° 33-
Dr. IPCG/DR. GPN/egt.-

8110 25.08.2015

RESOLUCIÓN EXENTA N°

VISTOS: Decreto N° 38 de 2005 Reglamento orgánico de los establecimientos de Salud de Menor Complejidad y de los Establecimientos de Autogestión en Red, que delega facultades a los Directores de Hospitales Autogestionados; el D.F.L. N° 1/2005, que fija texto refundido coordinado y sistematizado del D.L. N° 2763/79; su Reglamento aprobado por D.S. N° 140/2004 del Ministerio de Salud; la Resolución N° 1600/08 de la Contraloría General de la República y en uso de las facultades que me confiere la R.T. R. N° 46/2015, se dicta lo siguiente:

CONSIDERANDO: En el Acta de Aprobación del Comité Ético Científico SSVSA de fecha 11 de Agosto del 2015. Lo informado en el Ordinario N° 1176 del 14 de Agosto del 2015 de la Dirección del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio en donde aprueba la presentación realizada del Protocolo de estudio y tesis titulada "Detección de reacciones adversas a Medicamentos de las Terapias Biológicas utilizadas en Patologías Reumatológicas en Pacientes del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso" investigador responsable y Docente Tutor de Tesis QF Rosa Sandoval Guzmán, alumno tesista Sr. Rodrigo Niño Reinoso

RESUELVO:

Autorízase la realización del Protocolo de Investigación de Tesis "Detección de reacciones adversas a Medicamentos de las Terapias Biológicas utilizadas en Patologías Reumatológicas en Pacientes del Hospital Carlos Van Buren de



Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso
Instituto de Previsión Social (IPS)
Ministerio de Salud



Valparaíso investigador responsable QF Rosa Sandoval Guzmán, sitio de la investigación es Reumatología perteneciente al Servicio de Medicina, se designa a la Dra. Mónica Carvajal o quien este designe en resolución exenta autorizada por la Subdirección de Gestión Asistencial, como profesional idóneo para la firma del Acta de Consentimiento Informado para padres o tutores y/o los documentos pertinentes para llevar a cabo en debida regla la investigación

ANOTESE Y COMUNIQUESE,



DR. JUAN P. CASTRO GALLARDO
DIRECTOR

HOSPITAL CARLOS VAN BUREN

DISTRIBUCIÓN:

- Interesado ✓
- SDGA
- SDAF
- Jefe Medicina HCVB
- Jefe Farmacia
- Jefe de Gestión Docente HCVB
- Dra. Claudia Cartagena – Encargada de Investigaciones Científicas HCVB
- Of. De Partes.
- Archivo.

CLAUDIA HELMENTE

[Signature]
Claudia Vargas M.
MINISTRO DE FE



Unidad Asistencial Carlos Van Buren - Valparaíso
Departamento de Gestión Asistencial de San Antonio
Ministerio de Salud

