



FACULTAD DE FARMACIA

QUÍMICA Y FARMACIA

**“FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES TRATADOS CON ANTICUERPOS
MONOCLONALES DEL HOSPITAL NAVAL ALMIRANTE NEF”**

Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico

Autor: Carolina Ivonne Concha Suárez

Directores de tesis: QF. Yanneth Moya Olave

QF. René Vásquez Arenas

2013

*Dedicada a Dios por darme el conocimiento y
la fortaleza para terminar una etapa más en mi vida.
A mi padres Berta y Patricio por todo su amor y apoyo
incondicional durante toda mi vida.*

AGRADECIMIENTOS

- Primeramente le doy gracias a Dios por darme la vida y la oportunidad de vivir esta experiencia, además de empezar una nueva etapa en mi vida, ya que gracias a él soy la persona que soy.
- Al Hospital Naval Almirante Nef por darme la oportunidad de realizar mi tesis en sus dependencias, al personal clínico tanto como doctores, enfermeros y personal naval que siempre estuvieron disponibles cuando lo necesité y a los pacientes que participaron del estudio por su buena disponibilidad y cooperación.
- A mis directores de tesis profesora Yanneth Moya y QF Rene Vásquez por su apoyo, ayuda y comprensión, durante todo este proceso.
- A mis amigos con los cuales crecí en esta etapa universitaria: Camila, Simón, Inés y Romina, gracias por todos esos momentos alegres y tristes que vivimos juntos, además de esas largas noches de estudios.
- Y finalmente y siendo lo más importante a mi familia hermosa, a mis padres por su gran apoyo y amor incondicional en todo lo que emprendo día a día, por su paciencia y confianza en lo que podía lograr, a mi hermana por su apoyo en todas las cosas que me propongo entregándome su ánimo y cariño, a mi familia en general, abuelita, tíos y primos que en más de una vez conté con su oración y palabras de aliento y a mi pololo que siempre está ayudándome y entregándome su amor constantemente.

RESUMEN

Los avances en la medicina molecular han contribuido a la creación de nuevas terapias para patologías como el cáncer y la artritis reumatoide. Actualmente la industria farmacéutica ha desarrollado anticuerpos monoclonales que actúan fomentando la respuesta del sistema inmunológico ante una determinada patología. Sin embargo es un proceso de alta exigencia que conlleva potenciales riesgos, siendo uno de estos la inmunogenicidad. Por estos motivos, existe la necesidad de implementar programas de farmacovigilancia que permitan controlar y garantizar la seguridad y eficacia de los productos biofarmacéuticos. En este estudio se desarrolló un programa de farmacovigilancia a todos los pacientes del Hospital Naval Almirante Nef, que estuvieron en tratamiento con anticuerpos monoclonales. Para ello se realizaron entrevistas y se analizó la información obtenida desde las fichas clínicas para identificar las incidencias de reacciones adversas medicamentosas (RAMs). Se determinaron un total de 66 tipos de RAMs con una frecuencia de 454 veces, la mayor parte de las reacciones adversas fueron clasificadas como posibles. El anticuerpo monoclonal con mayor toxicidad fue Avastin con una frecuencia de 5,7 RAMs por paciente, se determinaron factores de riesgo respecto a sus datos demográficos, comorbilidades, enfermedades y tratamientos concomitantes. Lo que permite realizar estrategias para identificar grupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas, para que además éstas puedan en un futuro ser previstas y prevenidas de forma temprana.

PHARMACOVIGILANCE IN PATIENTS WITH MONOCLONAL ANTIBODIES AT NAVAL
ALMIRANTE NEF HOSPITAL

Advances in molecular medicine have contributed to the creation of new therapies for diseases such as cancer and rheumatoid arthritis. Currently, the pharmaceutical industry has developed monoclonal antibodies which act to promote the immune response to a given condition. However it is a highly demanding process which involves potential risks, one of these immunogenicity. For these reasons, there is the need to implement surveillance programs to control and ensure the safety and efficacy of biopharmaceuticals. In this study we developed a pharmacovigilance program for all the patients at Almirante Nef Naval Hospital, who were treated with monoclonal antibodies. For these interviews were conducted and the information obtained analyzed from the medical records to identify the incidences of adverse drug reactions (ADRs). There were 454 ADRs with 66 different types of ADRs, the most of the reactions were classified as possible. The monoclonal antibody with the higher toxicity was Avastin with a frequency of 5,7 ADRs per patient. Risk factors were identified regarding their demographics, comorbidities, and concomitant diseases. This allows to perform strategies to identify groups of patients at higher risk of developing adverse reactions; and also to visualize and prevented ADRs early in the future.

ÍNDICE

1.-Introducción._____	7
Estructura general de los Anticuerpos Monoclonales._____	10
Uso y mecanismo de Anticuerpos Monoclonales._____	11
Reacciones adversas de Anticuerpos Monoclonales._____	13
Farmacovigilancia._____	16
2.-Hipotesis._____	19
3.-Objetivos.	
Objetivo general._____	20
Objetivos específicos._____	20
4.-Pacientes y métodos._____	21
5.-Resultados._____	24
5.1.- Caracterización demográfica de los pacientes._____	24
5.2.- Caracterización de RAM encontradas._____	27
5.2.1- Caracterización de RAM asociada al medicamento._____	28
5.2.2- Caracterización de RAM frente a la vía de detección._____	28
5.2.3.- Evaluación de RAM según causalidad._____	29
5.2.4.- Evaluación de RAM según Gravedad._____	30
5.2.5.- Evaluación de RAM según velocidad de aparición._____	32
5.2.6.-Evaluación de RAMs clasificadas según mAbs._____	33
5.2.7.- Caracterización de RAMs relacionado al ciclo de administración._____	34
5.2.8.- Caracterización de RAM en relación a la dosis de anticuerpos monoclonales_____	35
5.3.-Identificación de factores de riesgo._____	36
5.3.1.- Relación entre RAMs y datos demográficos._____	36
5.3.2.- Relación entre RAMs y administración de mAbs._____	37
5.3.3.- Relación entre RAMs y comorbilidades._____	38
5.3.4.- Relación entre RAMs y polifarmacia._____	39

5.3.5.- Caracterización de RAM en relación a tratamientos concomitantes._____	40
5.3.6.- Caracterización de RAM relacionado a enfermedades concomitantes._____	42
6.-Discusión_____	44
7.-Conclusión_____	51
8.-Bibliografía_____	53
9.-Anexos_____	58
Anexo N° 1: Consentimiento informado para la inclusión de pacientes._____	58
Anexo N° 2: Ficha de seguimiento._____	60
Ficha de seguimiento Mabthera._____	60
Ficha de seguimiento Herceptin._____	67
Ficha de seguimiento Avastin._____	73
Ficha de seguimiento Actemra._____	78
Ficha de seguimiento Remicade_____	82
Anexo N° 3: Algoritmo de Naranjo y colaboradores para evaluar la causalidad de una RAM._____	88
Anexo N° 4: Formulario Oficial Notificación de RAM de CENIMEF._____	89
Anexo N° 5: Ciclos seguidos por paciente._____	90
Anexo N° 6: Frecuencia y forma de detección de RAM pesquisadas._____	91
Anexo N° 7: Evaluación de RAM según su Gravedad y Causalidad._____	94
Anexo N° 8: Clasificación de RAMs según aparición._____	96
Anexo N° 9: RAMs clasificadas según anticuerpo monoclonal._____	99
Anexo N° 10: relación de RAM por paciente con administración de fármacos concomitantes._____	101

1.-INTRODUCCIÓN

El avance científico y tecnológico obtenido en los últimos años ha permitido que el hombre innove en la búsqueda de medicamentos con el fin de tratar las enfermedades de importancia en la Salud Pública. El cáncer es una de las enfermedades que causan gran impacto económico, emocional y social, no sólo en la persona afectada, sino también en su familia.

La carcinogénesis en los seres humanos es un proceso de múltiples etapas que expresan alteraciones genéticas que conllevan a la transformación progresiva de células normales en células malignas, que poseen defectos en sus circuitos reguladores de proliferación celular normal y de la homeostasis. ⁽¹⁾ Se propone que el cáncer es una manifestación de un conjunto de seis alteraciones esenciales en la fisiología celular, que determinan conjuntamente el crecimiento maligno (Figura 1): una autosuficiencia en señales de crecimiento, insensibilidad a señales inhibitoria de crecimiento, evasión a la muerte celular (apoptosis), un potencial de replicación ilimitado, una angiogénesis sostenida y una invasión de tejidos y metástasis. Se piensa que en la mayoría o quizás en todos los tumores, se presentan estas seis alteraciones en común. Esta complejidad de manifestaciones puede explicar por qué el cáncer es relativamente poco frecuente durante la vida humana. ⁽¹⁾

Se propone que la adquisición de estas seis capacidades durante el curso de la progresión del tumor, son mayoritariamente adquiridas, directa o indirectamente a través de cambios en el genoma de las células cancerosas, pero además está el mantenimiento de la integridad genómica en el control del ADN y enzimas de reparación, ya que un mal funcionamiento de este sistema explicaría el aumento de mutaciones genéticas. ⁽¹⁾.

La investigación molecular ha confirmado que las células tumorales difieren en su fenotipo, siendo en algunos de los casos el cambio en la sobreexpresión o activación de receptores de factores de crecimiento, de manera que se han convertido en el blanco terapéutico de algunas terapias. ⁽²⁾.

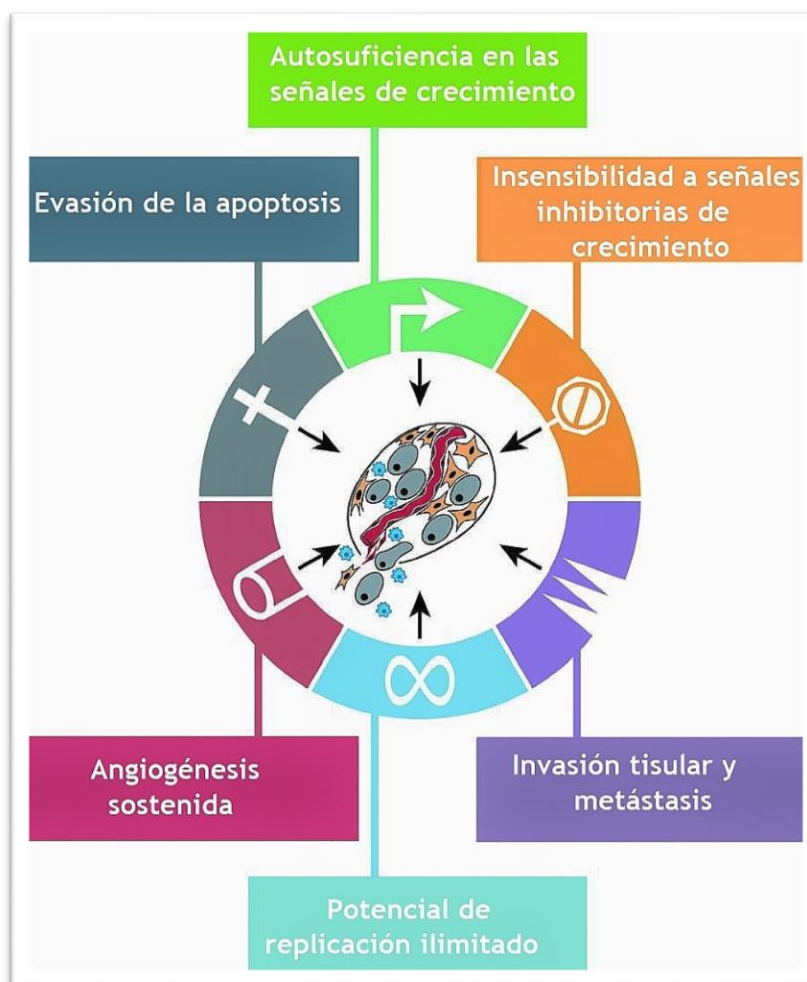


Figura N° 1: Capacidades adquiridas en el cáncer. ⁽¹⁾

Los avances en la medicina molecular, así como las técnicas de obtención de perfiles de genes y de proteínas han contribuido a un mayor conocimiento de la biología celular y del cáncer. Esto ha conducido a un desarrollo de agentes más específicos de las enfermedades, que se dirigen contra puntos críticos con desarrollo y progresión tumoral, ⁽³⁾ con métodos farmacoterapéuticos que utilizan descubrimientos asociados con la transmisión de señales dentro y fuera de la célula ⁽⁴⁾.

Al igual que en el cáncer, la artritis reumatoide (AR) constituye uno de los modelos más estudiados en el plano de la inmunoterapia en la actualidad, y se han encontrado diversas propuestas en dependencia del blanco terapéutico. Los procesos inflamatorios y destructivos característicos de la AR están mediados en parte, por las citoquinas provenientes de los macrófagos y los linfocitos, TNF-alfa es uno de los más importantes de estos mediadores humorales. La unión de los TNF-alfa con receptores de superficie puede inducir la migración de células inflamatorias hacia las áreas activas de la enfermedad. Por consiguiente, la

inhibición de la actividad TNF-alfa es beneficiosa en el tratamiento de la artritis reumatoide. ^(5,6)

El desarrollo de medicamentos biológicos ha ido en aumento desde el año 1982, cuando se introduce en el mercado una insulina sintetizada mediante ingeniería genética. Desde esa fecha, más de 250 medicamentos biológicos distintos han sido aprobados en Estados Unidos o en Europa constituyendo el 22% de todas las nuevas moléculas aprobadas en el año 2006. En Estados Unidos, las ventas de estos productos muestran un crecimiento anual del 20% en comparación a un 6% a 8% de crecimiento del resto del mercado farmacéutico. Por lo demás, el número de nuevos agentes con efecto antitumoral ha aumentado durante los últimos años y por el número de ensayos en marcha y productos en fase de desarrollo de las compañías farmacéuticas, hay muchas razones para creer que esta tendencia continuará en el futuro. ⁽⁷⁾

La Organización Mundial de la Salud define a los productos 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 ADN recombinante ó hibridomas, y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros. Dentro de los productos biológicos se encuentran las vacunas, antígenos, hormonas, citocinas, derivados de sangre entera y de plasma humano, sueros, inmunoglobulinas y los biotecnológicos, estos últimos han tenido un mayor desarrollo en los últimos años. ⁽⁸⁾

Se entiende por productos biotecnológicos, a las proteínas que han sido fabricadas por un organismo vivo que ha sido modificado a través de tecnología ADN recombinante. Estos compuestos, representan una probada eficacia en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas y potencialmente mortales, pero como su desarrollo demanda una inversión considerable de tiempo y dinero, habitualmente son protegidos por medio de patentes farmacéuticas, por lo cual su costo suele ser elevado y en consecuencia se ve limitado el acceso de los pacientes a este tipo de terapia. ⁽⁹⁾

A diferencia de los productos farmacéuticos de síntesis química tradicional, las moléculas biotecnológicas suelen ser proteínas de alto peso molecular, con un tamaño de hasta 1000 veces el de las moléculas de síntesis química. La actividad biológica de estas moléculas está condicionada en gran medida por su estructura, por el grado y el patrón de glicosilación en el caso que se trate de una glicoproteína, y el perfil de isoformas del producto final. Es precisamente por esto la dificultad de su síntesis, purificación y su almacenamiento. Mientras que los medicamentos tradicionales, obtenidos

mediante síntesis química, suelen ser más estables, en comparación a las moléculas de origen biológico que se destacan por la inestabilidad, complejidad y heterogeneidad. ⁽⁹⁾

Hoy en día la fabricación de productos biotecnológicos es un proceso de alta exigencia que requiere grandes inversiones en tecnología, automatización e instalaciones. Para garantizar la calidad del producto, no sólo son importantes las propiedades que pueden ser evaluadas mediante análisis del producto final, sino que también, es importante el proceso de fabricación. La complejidad de este proceso, convierte a la molécula final en un producto totalmente dependiente de cada una de las etapas del proceso de fabricación, de manera que pequeños cambios (en los excipientes, uso de nuevos bancos de células, entre otros.) podrían conducir a alteraciones clínicamente significativas en términos de seguridad, eficacia e inmunogenicidad del producto final. Es por este motivo, que se dice en biotecnología que “el proceso es el producto”, en referencia a la total dependencia que los biotecnológicos tienen respecto de cada uno de los detalles de su manufactura. ⁽¹⁰⁾

Los mAbs son glicoproteínas especializadas que son parte del sistema inmune, producidos por las células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). Los mAbs son herramientas esenciales en el ámbito clínico y biotecnológico, y han probado ser útiles en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas, así como también en el estudio de las interacciones patógeno-hospedero y la marcación, detección y cuantificación de diversas moléculas. ⁽¹¹⁾

Los Anticuerpos Monoclonales (mAbs) tienen como principal ventaja su mecanismo de acción, ya que poseen una selectividad favorable en comparación con el perfil de toxicidad quimioterapéutica tradicional: actúan en dianas concretas muy específicas responsables de la aparición de las características anormales de las células cancerosas. ⁽¹⁾ La aplicación de estos en el tratamiento de tumores depende de la existencia de antígenos asociados a células tumorales en el tejido canceroso, en mayor proporción que en las células normales. ⁽¹¹⁾

Estructura general de los anticuerpos monoclonales

Los mAbs son proteínas que involucra una estructura bioquímica compleja demarcada por la unión de cuatro cadenas proteicas: dos pesadas (Ch), y dos ligeras (Cl), unidas mediante puentes disulfuro (figura 2). Debido al peso molecular alto (~ 150 kDa) los anticuerpos monoclonales no penetran en la membrana de la célula siendo su blanco los dominios extracelular de proteínas de señalización. Funcionalmente, los mAbs se dividen en una fracción que involucra el reconocimiento antigénico, denominada Fab, y una fracción cristalizable (Fc) que media funciones efectoras como la citotoxicidad celular que depende del anticuerpo (antibody dependant cellular cytotoxicity: ADCC) y la citotoxicidad que depende del complemento (CD). ⁽¹¹⁾

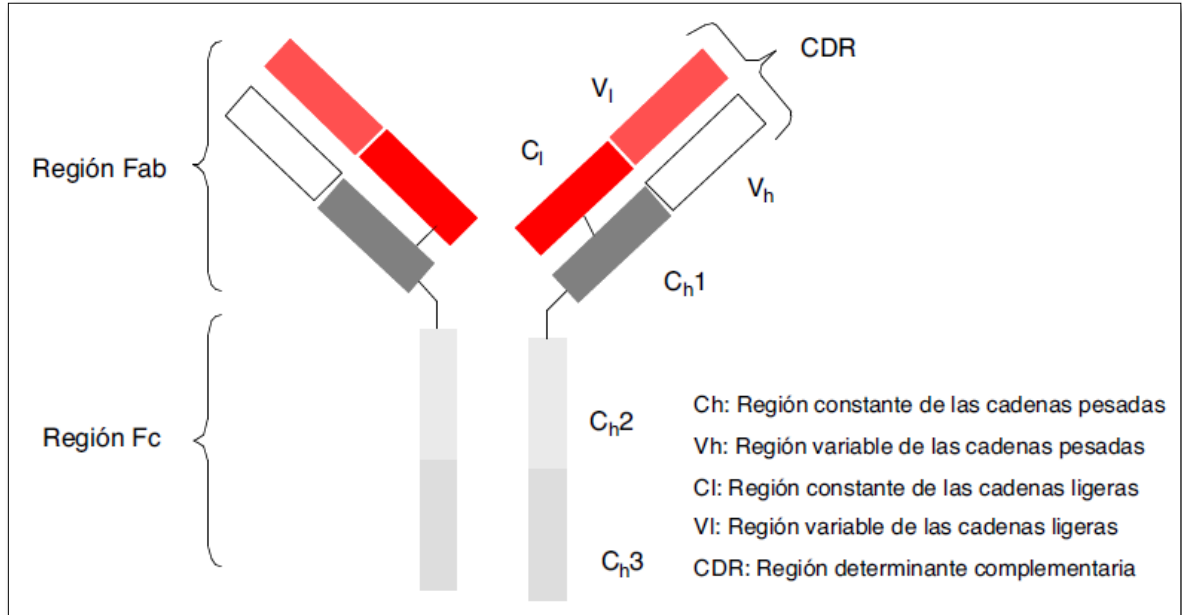


Fig 1: Estructura general de los mAbs. *Vl: fracción variable de la cadena ligera; Vh: fracción variable de la cadena pesada; Ch1, Ch2: dominios de la cadena pesada en los que se concentran las funciones de reconocimiento antigénico; Fab: fracción de unión antigénica; Fc: fracción cristalizante conformada por Ch2, Ch3 de ambas cadenas pesadas y la bisagra.* ⁽¹¹⁾

Uso y mecanismo de Anticuerpos Monoclonales

Trastuzumab:

Es un mAb humanizado dirigido de forma selectiva al dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). En 25 a 30% de los cánceres de mama primarios se ha descrito amplificación del gen HER2, con el consiguiente aumento en la expresión de la proteína HER2 en la superficie de las células tumorales, que se traduce en un receptor HER2 constitutivamente activado. Tanto en los estudios *in vitro* como *in vivo*, se ha comprobado que el trastuzumab inhibe la proliferación de las células tumorales humanas con sobreexpresión de HER2. ⁽²⁾

Está comprobada su eficacia en:

1. Cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresen HER2 (+)
2. Cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresen HER2 (+): después de cirugía, quimioterapia y radioterapia (si procede).
3. Cáncer gástrico metastásico cuyos tumores sobreexpresen HER2.

Bevacizumab:

Es un mAb recombinante humanizado que se une selectivamente al factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF), siendo este un potente estimulador de la angiogénesis. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF reduce la vascularización de los tumores, lo que conlleva a la muerte celular, principalmente a través de la apoptosis y disminución del suministro de sangre ⁽¹²⁾

Está comprobada su eficacia en:

1. Carcinoma metastásico de colon o recto.
2. Cáncer de mama metastásico.
3. Cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante.
4. Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.
5. Cáncer de ovario epitelial

Rituximab:

Es un mAb quimérico que se une específicamente al antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no-glicosilada localizada en los linfocitos pre-13 y B maduros. El antígeno se expresa en más del 95% de todos los linfomas no Hodgkin de células B (LNH). Los CD20 se encuentran tanto en células B normales como en malignas, pero no en células progenitoras hematopoyéticas, pro-células B o células plasmáticas normales. El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 de los linfocitos B y restablece funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de células B vía dominio Fc. Los mecanismos posibles de la lisis celular incluyen citotoxicidad complemento-dependiente y citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente. ⁽¹³⁾

Rituximab está indicado en:

1. Linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de células B CD20-positivas, recidivante o quimiorresistente.
2. Linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.
3. En mantenimiento de pacientes con linfoma folicular
4. Linfoma no hodgkiniano difuso de células B grandes CD20-positivas,
5. Leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente o recidivante/refractaria.
6. Artritis reumatoide activa que no hayan respondido adecuadamente a otros tratamientos
7. Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

Tocilizumab:

Es un mAb humanizado que se une al receptor celular de la interleucina-6. Esta interleucina proinflamatoria juega un papel importante en la respuesta inmunitaria. ⁽¹⁴⁾

Tocilizumab está indicado en:

1. Artritis reumatoide (AR) activa de moderado a grave
2. Artritis idiopática juvenil sistémica

Infliximab:

Es un mAb quimérico que se conjuga con gran afinidad al factor alfa de necrosis tumoral (TNF). Esta es una proteína del grupo de citoquinas liberadas por las células inmunitarias que intervienen en la inflamación y la destrucción articular secundaria a la artritis reumatoide, así como en otras patologías.⁽¹⁵⁾ Este anticuerpo monoclonal une al TNF-alfa circulante, con lo cual inhibe su unión a receptores y sus efectos proinflamatorios. Además, es citotóxico para las células del fluido sinovial reumatoideo que expresa TNF-alfa de superficie.

Se ha demostrado que disminuye la inflamación y el dolor de las articulaciones, la rigidez de éstas, el entumecimiento matutino, el nivel de la proteína C reactiva en el suero, la tasa de eritrosedimentación, la concentración del amiloide A en el suero. ⁽⁶⁾

Infliximab está indicado en:

1. artritis reumatoidea
2. artritis psoriática
3. enfermedad de Crohn.

Reacciones adversas de anticuerpos monoclonales

Al comparan el perfil de seguridad de los mAbs y los agentes quimioterapéuticos tradicionales, se evidencia una menor toxicidad debido a la selectividad por el tejido patológico que por el tejido sano, este hecho unido a los resultados satisfactorios de la respuesta obtenidos en el tratamiento de los distintos tumores, ha propiciado el amplio desarrollo de estos agentes, su inclusión en ensayos clínicos, y su uso, cada vez más frecuente, en la práctica clínica diaria. Aun así, a pesar de la alta selectividad de los nuevos agentes biológicos su espectro de toxicidad, rango de gravedad y posibles efectos

adversos derivados de un uso prolongado de los mismos, aún permanecen en estudio. ⁽⁹⁾

Algunas de las reacciones adversas generales de los mAbs derivados de su mecanismo de acción son:

1.-Reacciones adversas durante la infusión (RI)

Durante o inmediatamente después de la administración de un mAbs, se pueden desarrollar el síndrome de liberación masiva de citoquinas y/o una reacción de hipersensibilidad.

1. a. Síndrome de liberación masiva de citoquinas (SLC)

Es un cuadro sistémico caracterizado por la aparición de artralgias con mialgias, fiebre, cefalea, disnea, hipo o hipertensión, náuseas, vómitos, rash cutáneo con descamación, prurito, sudoración y taquicardia.

La frecuencia de presentación de esta reacción varía en función del anticuerpo monoclonal, así se ha descrito en menos del 0,2% en casos de Bevacizumab y hasta en un 10% cuando se infunde Rituximab. El origen de este síndrome se encuentra en la movilización de células efectoras hacia el lugar de actuación del anticuerpo monoclonal con su diana y la consiguiente liberación de citosinas. ⁽¹⁶⁾

1. b. Reacción de hipersensibilidad (RH)

También es un cuadro sistémico caracterizado por disnea, broncoespasmo, fiebre, hipo o hipertensión arterial, edema/angioedema y manifestaciones dermatológicas que van desde el rash cutáneo a la urticaria grave. La RH es una reacción de tipo1 (mediada por IgE), por lo que debe haber habido una exposición previa al antígeno, de ahí que ocurra con mayor frecuencia en la segunda o tercera infusión, si bien hay casos descritos de aparición más tardía. El mecanismo de producción es por una liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandinas, así como citocinas. ⁽¹⁶⁾

2. Efectos secundarios por la alteración del sistema inmune

2. a. Infecciones adquiridas en la comunidad y nuevas infecciones: Generalmente reflejadas como un aumento en la incidencia de neumonías adquiridas en la comunidad; infecciones por virus del tracto respiratorios superior: adenovirus, virus respiratorios sincicial; y por el desarrollo de infecciones relacionadas con bacterias encapsuladas (*Streptococos*, *Neisseria meningitidis*, *haemophilus*, u hongos). El desarrollo de sepsis urinaria, sobre todo en pacientes tratados con Rituximab ha dado lugar a casos de muerte por dicha complicación. Un problema importante lo constituye la posibilidad de reactivación de una tuberculosis latente. ⁽¹⁶⁾

2. b. Infecciones oportunistas

- **Infecciones por virus de la familia herpes:** por ejemplo la infección por el virus de la varicela zoster, lo que obliga a aplicar un tratamiento específico pero no supone criterio de retirada de medicación. Existen también casos referidos de infección generalizada por varicela-zoster, situación potencialmente mortal así como un caso de encefalitis herpética. Se ha observado casos de encefalitis por VHH-6 y reactivaciones de dicho virus durante el tratamiento con Rituximab. ⁽¹⁶⁾

- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):** es una infección con una mortalidad alta (60%) y una producción de discapacidad prácticamente de un 100% de los pacientes. Se produce por el virus JC (John Cunningham), que es un virus ubicuo. Más del 60% de las personas presentan anticuerpos frente a dicho virus, por lo que no existen pruebas diagnósticas que permitan definir un patrón de riesgo en función de un contacto previo. El porqué del aumento de frecuencia con este virus concreto en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales, se desconoce, por lo que en la actualidad únicamente se puede mantener un elevado nivel de sospecha y un control estrecho de los pacientes en tratamiento con cualquier anticuerpo monoclonal, dado que se han descrito casos con Rituximab, Infliximab, e incluso con inmunosupresores inespecíficos. ⁽¹⁷⁾

- **Otras infecciones oportunistas:** se han descrito casos de colitis (mortal) por *Clostridium difficile* en casos de tratamiento con Rituximab. ⁽¹⁶⁾

3. Desarrollo de anticuerpos a los mAbs.

Los mAbs son proteínas y como tales se comportan como antígenos, lo que da lugar a que el organismo pueda desencadenar una respuesta inmunológica frente a dichos antígenos con la generación de anticuerpos frente a los anticuerpos monoclonales que se administran.

Se han descrito dos tipos de anticuerpos: los anticuerpos ligandos «binding», que en general no tienen acción sobre el efecto farmacológico del fármaco y los Ac neutralizantes, los cuales sí pueden actuar disminuyendo e incluso anulando el efecto farmacológico. En caso del tratamiento con Rituximab se desarrollan Ac conocidos como HACA, acrónimo de «*Human Antichimeric Antibodies*»; que aparecen en un 24%. Un caso distinto es el desarrollo de Ac neutralizantes en caso del tratamiento con Natalizumab, que se presentan en un 6% de pacientes y que guardan relación con el desarrollo tanto de efectos secundarios, reacción de hipersensibilidad, como de pérdida del efecto terapéutico. ⁽¹⁸⁾

4. Otros efectos secundarios. (Anexo N° 2)

Cada mAb es único, con diferencias estructurales que impactan significativamente la funcionalidad y por lo tanto, la actividad biológica. Los

múltiples mecanismos de acción de un anticuerpo monoclonal (incluyendo tanto las funciones de unión y efecto inmunológico) limitan la extrapolación de los datos preclínicos a la actividad clínica, ya que los múltiples mecanismos de acción de un anticuerpo monoclonal contribuyen en varios aspectos al comportamiento clínico y puede variar de una indicación a otra. ⁽¹⁰⁾

Como ya se mencionó anteriormente los anticuerpos monoclonales tienen la capacidad de provocar una respuesta inmune. Esta inmunogenicidad en la mayoría de los casos son reacciones inofensivas, pero en ocasiones pueden generar efectos adversos graves. La inmunogenicidad no se puede predecir utilizando modelos preclínicos y debe ser siempre evaluada clínicamente en una población específica, por lo mismo el seguimiento de sus reacciones adversas (RAM) es un requerimiento fundamental para la aprobación de cualquier nuevo medicamento biológico, especialmente evaluando la seguridad a largo plazo, que permita identificar aquellas reacciones adversas que no hayan sido detectadas durante los estudios clínicos. ⁽¹⁰⁾ Debido a estos riesgos potenciales, existe la necesidad de aplicar programas de farmacovigilancia rigurosos para evaluar los aspectos de seguridad y eficacia, en el periodo de post- aprobación de los mAbs. ⁽⁸⁾

Farmacovigilancia

La OMS define a la Farmacovigilancia, como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, ⁽⁷⁾ nace la necesidad de obtener información acerca de aquellas RAM, que no son detectadas en los estudios de pre-marketing de un producto farmacéutico. Debido a que el número de personas en que se ha evaluado es bajo, que en estos estudios se descartan pacientes de edades extremas, que los individuos no presentan patologías ni farmacoterapia concomitante a la de la indicación del fármaco estudiado o el período de uso del medicamento en el estudio es mucho más reducido que el que posteriormente se empleará. Además, muchos fármacos son desarrollados en países distintos a donde serán comercializados, por lo cual se pueden esperar diferencias en los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de las poblaciones, basadas en la genética de la comunidad, como también relacionando sus hábitos alimenticios, entre otras cosas. Por lo tanto, todas aquellas reacciones adversas de hipersensibilidad, idiosincráticas, de baja frecuencia, o las que se presentan por interacción entre medicamentos, sólo pueden ser detectadas una vez que el fármaco es aprobado para su comercialización. ⁽¹⁹⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el año 2001 definió Reacción Adversa a Medicamento (RAM) como: “cualquier respuesta al uso de un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que se produce a dosis

normalmente administradas en seres humanos con fines de diagnóstico, profilaxis, tratamiento o modificación de una función fisiológica”.⁽²⁰⁾

Cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte del paciente,⁽²⁰⁾ hallándose, esta mortalidad por RAM, entre el 0,05- 5% y situándose entre la cuarta a sexta causa global de muerte, lo que manifiesta que actualmente la muerte inducida por medicamentos es un problema no resuelto.⁽²¹⁾

Los primeros reportes de reacciones adversas a medicamentos datan desde 1848 y se basaba en las muertes por fibrosis ventricular auricular en pacientes a quienes se les aplicó anestesia general con cloroformo. Sin embargo no es hasta 1961 con la tragedia de la talidomida cuando se sistematizan sus reportes y registros. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud desarrolla un programa sobre la seguridad de los medicamentos en 1968, que fue adoptado inicialmente por Inglaterra, seguida después por otros países. Instaura el Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala (CIMM), que es el centro internacional 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 RAM.⁽²⁰⁾

A partir de esa fecha y hasta diciembre de 2006, se han incorporado un total de 82 países, incluido Chile en Marzo del año 1996, siendo el quinto país latinoamericano en incorporarse al programa.⁽²¹⁾ El Programa de Farmacovigilancia chileno 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), que a su vez pertenece al Instituto de Salud Pública (ISP) del Ministerio de Salud. 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.⁽²¹⁾

Desde el 2004 se establecen políticas nacionales de medicamentos, la reforma MINSAL, que establece la obligatoriedad de notificación por industrias farmacéuticas y señala obligaciones y deberes de los profesionales de salud. Incluyendo la obligatoriedad de notificar medicamentos como clozapina, domperidona, COX-2, AINES, entre otros. Donde ya en el año 2006 con 1577 reportes de medicamentos excluyendo a medicamentos biológicos. Pero ya con la norma 140 sobre farmacovigilancia (Artículo 12b) se señala la importancia de la evaluación del riesgo de inmunogenicidad de los medicamentos biológicos.

Por los datos antes mencionados, es que se proyecta realizar una farmacovigilancia activa en pacientes oncológicos y con artritis reumatoidea pertenecientes al Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar, que en su tratamiento estén presentes los anticuerpos monoclonales.

En este momento en el Arsenal Farmacológico del hospital Naval Almirante Nef, hospital clínico institucional, perteneciente a la Armada de Chile, figuran 6 mAbs: Rituximab (Mabthera®), Trastuzumab (Herceptin®), Bevacizumab (Avastin®), Infliximab (Remicade®) y Tocilizumab (Actemra ®). Estos son usados en tratamientos oncológicos y en artritis reumatoide; presentando un consumo anual en oncología que varía entre 650 a 700 unidades y para artritis reumatoide entre 100 y 130 unidades aproximadamente.

De esta manera se espera establecer las principales RAM obtenidas del uso de mAbs con el objetivo de mejorar la seguridad de estos medicamentos al interior del establecimiento.

2.- HIPOTESIS

La formulación y desarrollo de un programa de farmacovigilancia de Anticuerpos Monoclonales en pacientes oncológicos y con artritis reumatoide del hospital Naval Almirante Nef, permitirá dimensionar la frecuencia de RAMs de este grupo de fármacos para establecer sus factores de riesgo.

3.- OBJETIVOS

Objetivo General

- ✓ Evaluar las Reacciones Adversas de los anticuerpos monoclonales, administrados a pacientes del Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar demográfica y farmacológicamente a los pacientes con tratamiento de mAbs, considerando tanto datos de su patología como de la farmacoterapia que posee.
2. Determinar la incidencia de reacciones adversas asociadas al uso de anticuerpos monoclonales en los pacientes evaluados.
3. Clasificar las reacciones adversas encontradas según gravedad, aparición y causalidad.
4. Determinar posibles factores de riesgo que determinan aparición de reacciones adversas.

4.- PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

La metodología de trabajo consistió en un estudio descriptivo y prospectivo realizado entre Enero - Abril del año 2013 (120 días), en pacientes ambulatorios y hospitalizados que cumplan los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes adultos (mayores de 18 años) de ambos géneros
- ✓ Tratados con anticuerpos monoclonales intravenosos
- ✓ Que firmen Consentimiento Informado para participar en este estudio. (Anexo N° 1)

Como criterio de exclusión se considera el paciente decida retirarse del estudio. El protocolo de investigación constó con la certificación del Comité de Ética del Hospital Naval Almirante Nef, el que generó un permiso temporal para acceder a las fichas clínicas de los pacientes involucrados, con la supervisión del médico tratante.

A los pacientes seleccionados se les analizó tanto su farmacoterapia actual como la terapia retrospectiva, con objeto de poder complementar su historial farmacológico en forma adecuada. Se diseñó una ficha de seguimiento que constó de tres secciones (Anexo N° 2).

-Datos demográficos: nombre del paciente (traspasado a código alfabético con objetivo de resguardar la confidencialidad), edad, género, talla.

-Datos farmacológicos: medicamentos administrados, esquema terapéutico, número de ciclos, alergias medicamentosas y tratamientos farmacológicos anteriores, RAM presentadas durante o después de cada ciclo de tratamiento, evaluando tanto exámenes de laboratorios como entrevistas a los pacientes.

-Datos patológicos: diagnóstico, fecha de diagnóstico y comorbilidades.

Estas fichas fueron confeccionadas con la información proveniente desde fichas clínicas de los pacientes, curvas de enfermería y entrevistas personales a pacientes y personal del equipo médico involucrado.

Para realizar una adecuada pesquisa de RAM se elaboró previamente, en base a la literatura existente, una ficha con las RAM y los parámetros útiles en la evaluación de RAM de los anticuerpos monoclonales involucrados (Anexo N° 2). La

determinación de RAM se realizó mediante entrevistas al paciente al inicio y al final de cada ciclo tratante; y se complementaron con los datos registrados en fichas clínicas, y con la apreciación clínica del personal que lo atiende.

La evaluación de causalidad de las sospechas de RAM determinadas, se realizaron mediante la utilización del Algoritmo de Naranjo (ANEXO N° 3) ⁽²²⁾, que se basa en la relación temporal entre la administración del medicamento y el acontecimiento detectado (síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, entre otros). De esta manera se clasificaron en reacciones adversas:

⁽²³⁾

- **1. Probada o Segura (>9 puntos):** acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento debe ser plausible clínicamente y el acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición concluyente.
- **2. Probable (5-9 puntos):** acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.
- **3. Posible (1-4 puntos):** acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- **4. Dudosa o improbable (0 puntos):** acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias.

Las reacciones adversas pesquisadas fueron notificadas hacia el Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF) ⁽²⁴⁾,

perteneciente al Instituto de Salud Pública de Chile (Anexo N° 4), señalando el puntaje alcanzado en el Algoritmo de Naranja.

La gravedad de las RAMs detectadas se evaluó según metodología de la OMS⁽²³⁾ y se modificó según un criterio farmacológico que permitiera facilitar su práctica. De esta manera se clasifica como RAM:

1. **Grave:** en la evaluación riesgo/beneficio de la reacción adversa, el equipo clínico considera que el riesgo sobrepasa el beneficio otorgado, y determina el retiro del medicamento sospechoso de la RAM observada
2. **Moderada:** la reacción adversa evaluada ocasiona riesgos que pueden manejarse mediante la disminución de dosis del fármaco sospechoso o la prescripción de otro medicamento. Los beneficios clínicos otorgados por el fármaco sospechoso aún son mayores que el riesgo evaluado.
3. **Leve:** los beneficios clínicos del fármaco sospechoso son mayores que los riesgos observados, el paciente lo tolera bien y no altera la condición clínica de él, por lo que se mantiene el plan terapéutico.

Además las RAM encontradas se clasificaron según su tiempo de aparición, ya fuera de tipo inmediata (<12 horas), rápida (12 - 72 horas) o retrasada (>72 horas⁽²⁵⁾).

Los resultados obtenidos durante el período de estudio, se organizaron en planillas EXCEL, luego de caracterizar y clasificar el tipo de reacciones adversas según la severidad, tiempo de aparición y causalidad, se determinó la frecuencia de reacciones adversas en los pacientes tratados relacionadas con el medicamento sospechoso.

Posterior a esto se realizó una selección de las principales RAM con mayor frecuencia, mayor gravedad y causalidad. A estas RAM se les relacionó su aparición con factores demográficos (edad, género), polifarmacia, presencia de comorbilidades (diabetes - HTA), anticuerpo monoclonal asociado, tratamientos concomitantes, ciclos de administración y dosis administradas de anticuerpos monoclonales.

En este estudio se utilizó el análisis estadísticos “Test exacto de Fisher”, que es usado cuando la muestra a estudiar es demasiado pequeña, permitiendo analizar si dos variables dicotómicas están asociadas entre sí. Se basa en evaluar la probabilidad asociada a cada una de las tablas 2 x 2 que se pueden formar manteniendo los mismos totales de filas y columnas. Cada una de estas probabilidades se obtiene bajo la hipótesis nula de independencia de las dos variables que se están considerando. Posteriormente, estas probabilidades se usan para calcular valor de la p asociado al test exacto de Fisher. Este valor de p indicará la probabilidad de obtener una diferencia entre los grupos mayor o igual

a la observada, bajo la hipótesis nula de independencia. Si esta probabilidad es pequeña ($p < 0.05$) se deberá rechazar la hipótesis de partida y deberemos asumir que las dos variables no son independientes, sino que están asociadas. En caso contrario, se dirá que no existe evidencia estadística de asociación entre ambas variables. ⁽²⁶⁾

Mediante los resultados obtenidos de este análisis se demostró las variables con asociación directa a la aparición de RAM, lo que permitió establecer factores de riesgos asociados a RAMs.

Determinando así, finalmente puntos críticos, mediante la evaluación de indicadores en los cuales se basen futuras estrategias para prevenir y/o tratar las RAMs.

5- RESULTADOS

5.1.- Caracterización demográfica de los pacientes.

Durante el periodo de estudio asisten al establecimiento 39 pacientes con tratamiento de anticuerpos monoclonales intravenosos. De los cuales 33 cumplen el criterio para participar en el estudio (85%). El 48% (n =16) son del género femenino y el 52% restante del género masculino.

El rango de edad en los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales va desde los 20 a los 86 años, teniendo una moda de 60 años y un promedio de 61 años.

Tabla N° 1.- Edad de pacientes estudiados (n=33)

EDAD				
	≤60	>60	\bar{x}	Moda
PACIENTES	16	17	61	60

En cuando a la patología que motiva la prescripción de los anticuerpos monoclonales, éstas se representan en la figura N° 1:

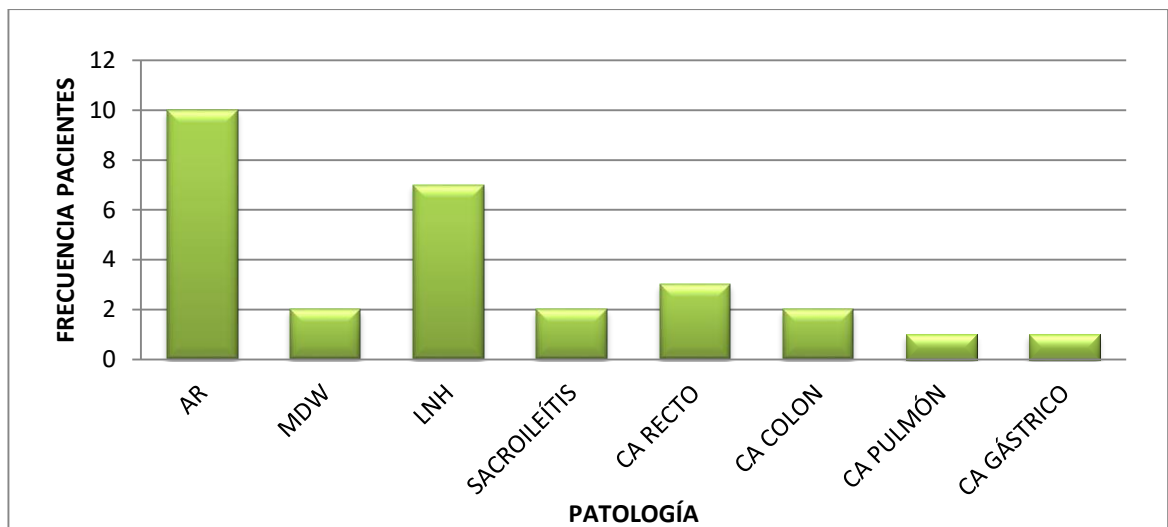


Figura N° 1. Distribución de patologías que motivan la prescripción de mAbs (n=33). (AR) Artritis Reumatoide, (MDW) Macroglobulinemia de Waldenstrom, (LNH) Linfoma no Hodgking, (CA) cáncer.

La distribución de mAbs utilizados en los pacientes estudiados se representa en la siguiente figura:

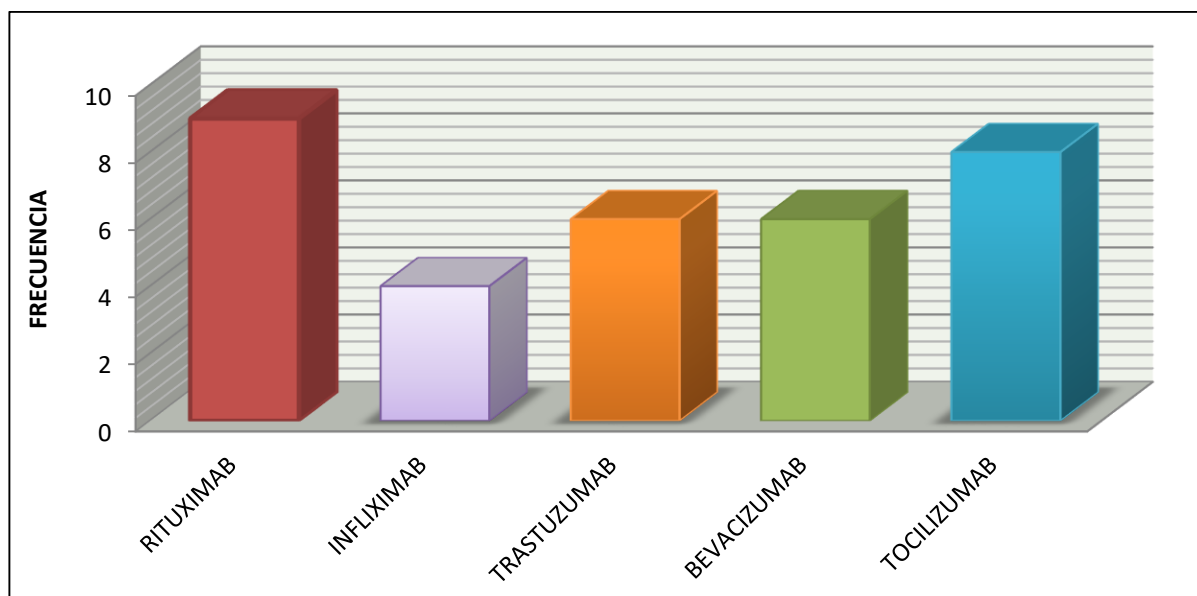


Figura N°2. Distribución de mAbs usados en pacientes estudiados (n=33). (Rituximab) Mabthera®, (Infliximab) Remicade®, (Trastuzumab) Herceptin®, (Bevacizumab) Avastin® y (Tocilizumab) Actemra®.

A los pacientes estudiados se les evaluó durante un rango de 1 a 8 ciclos dependiendo de su esquema de tratamiento prescrito. En el anexo N°5 se detalla en el momento que se evalúa cada paciente.

En relación a sus comorbilidades un 58%, de los pacientes estudiados, no posee comorbilidades, mientras que un 30 % padece de hipertensión arterial, y un 12% presenta tanto diabetes como HTA.

Cabe destacar que los pacientes con polifarmacia se identificaron mediante el uso de 6 o más medicamentos en su tratamiento, de esta manera se obtiene que la distribución es de 2 a 16 fármacos, siendo la moda 3 fármacos y el promedio 6 fármacos concomitantes.

Tabla N°2.- Polifarmacia en pacientes estudiados (n=33)

PACIENTES	POLIFARMACIA	
	SI	NO
<i>Frecuencia</i>	19	14
<i>Porcentaje %</i>	58	42

5.2.- Caracterización de RAMs encontradas.

A los 33 pacientes estudiados se les realiza un seguimiento durante 120 días con el objeto de detectar y evaluar las RAMs. Se determinaron 66 tipos de RAM que afectan a 17 sistemas. (Anexo 6)

El 58% de las RAMs observadas con mayor frecuencia son de 12 tipos diferentes y afectan a 5 sistemas.

A lo largo del seguimiento las RAMs se presentan, con una repetitividad de 454 veces, ya que se presentan en cada ciclo que el paciente recibe el medicamento. Todos los pacientes estudiados (n=33) fueron afectados por distintos tipos de RAMs, presentándose en un rango de 2 a 16 RAMs por pacientes. La más frecuente de ellas es la anemia afectando 44 ciclos, correspondiente a 19 pacientes. (tabla N°3)

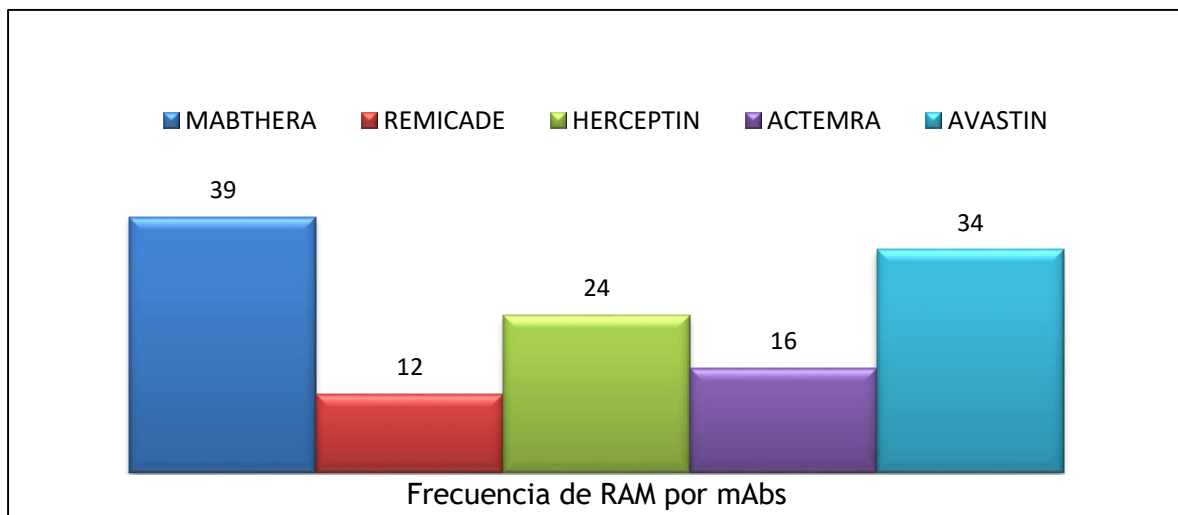
Tabla N°3. RAMs con mayor frecuencia desencadenada en los pacientes estudiados.

<i>Sistema Cardiovascular</i>	<i>Frecuencia pacientes</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia de aparición (n° ciclos)</i>
<i>Hipertensión</i>	19	58	38
Metabólico			
<i>Hiperglicemia</i>	7	21	12
Sanguíneo			
<i>Anemia</i>	19	58	44
<i>Leucopenia</i>	15	45	38
<i>Linfocitosis</i>	8	24	13
<i>Neutrofilia</i>	7	21	13
<i>Neutropenia</i>	7	21	12
<i>Linfopenia</i>	9	27	16
Sist. Nervioso			
<i>Cefalea</i>	10	30	17
Tracto gastrointestinal			
<i>Náuseas</i>	11	33	31
<i>Constipación</i>	6	18	16
Otros			
<i>Cansancio</i>	8	24	15

5.2.1- Caracterización de RAMs asociada al medicamento.

La relación de las 66 tipos de RAM asociadas al medicamento sospechoso encontradas en los 33 pacientes estudiados a lo largo del estudio, se demuestra en la figura N° 3.

Figura N° 3. Caracterización de RAMs asociadas al medicamento sospechoso (n=66).



Al evaluar la prevalencia de cada mAbs se observa que con Avastin se tienen 5,7 RAMs por paciente, con Mabthera 4,3 RAMs por pacientes, con Herceptin 4 RAMs por pacientes, con Remicade 3 RAMs por pacientes y por último con Actemra 2 RAMs por paciente.

5.2.2- Caracterización de RAMs frente a la vía de detección.

En la relación a la fuente de pesquisa de las RAMs, estas se logran mediante entrevistas, exámenes de laboratorio y personal clínico de acuerdo a lo que demuestra la figura N° 4. (Anexo N° 6)

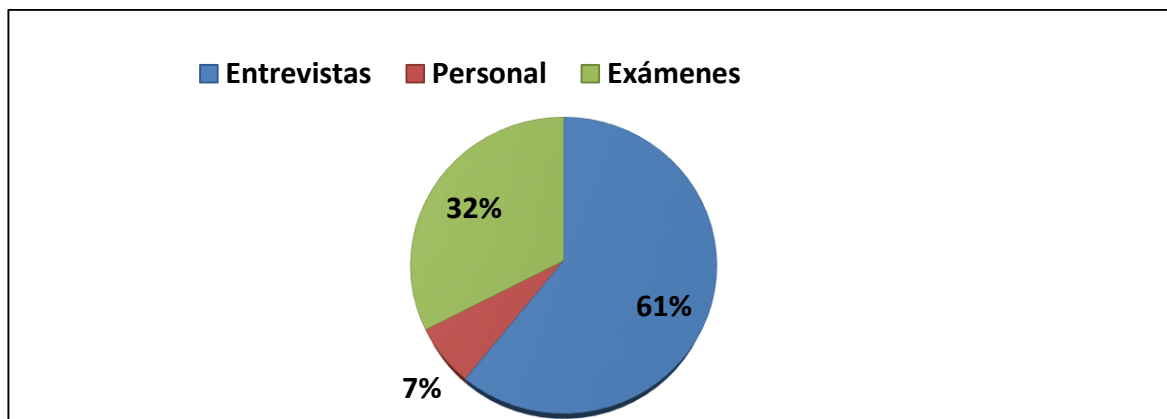


Figura N° 4. Distribución de fuente de pesquisa de las RAMs. (n=454)

5.2.3.- Evaluación de RAMs según causalidad:

Para evaluar la causalidad de que la RAM sea ocasionada por el fármaco sospechoso se aplica el Algoritmo de Naranjo (figura N°5), estas en su mayoría son de tipo posible. (Anexo N° 7)

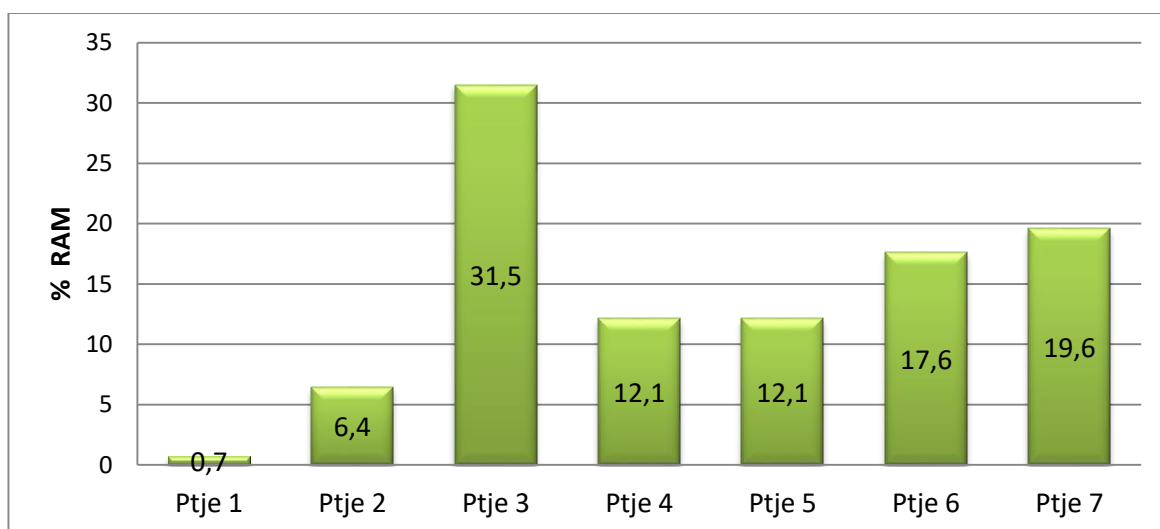


Figura N° 5. Distribución de RAM según Causalidad (n=454).

En la figura N° 6 se observa la caracterización de las RAMs seleccionadas relacionadas a su causalidad.

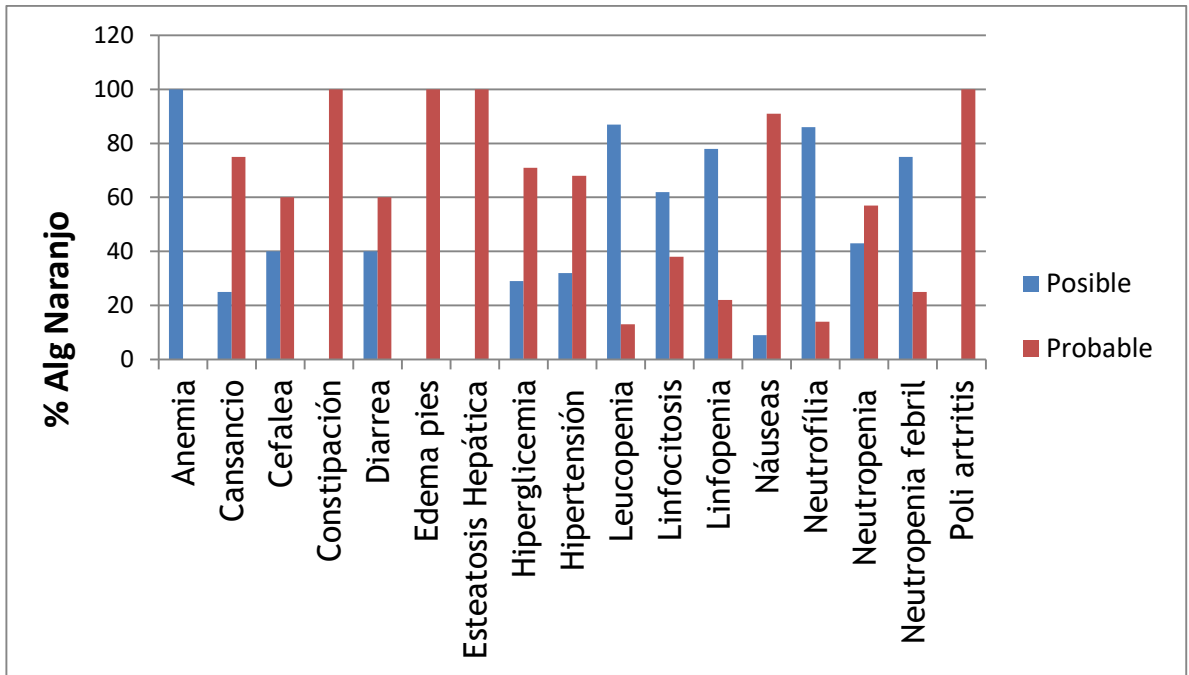


Figura N° 6. Distribución de RAM según causalidad.

5.2.4.- Evaluación de RAMs según Gravedad:

Otro criterio de evaluación de las RAMs es la gravedad, lo que corresponde a la figura N° 7 y Anexo n°7. Destacando que la mayoría es del tipo leve, es decir, que no requiere de ningún tratamiento para tolerar la RAMs.

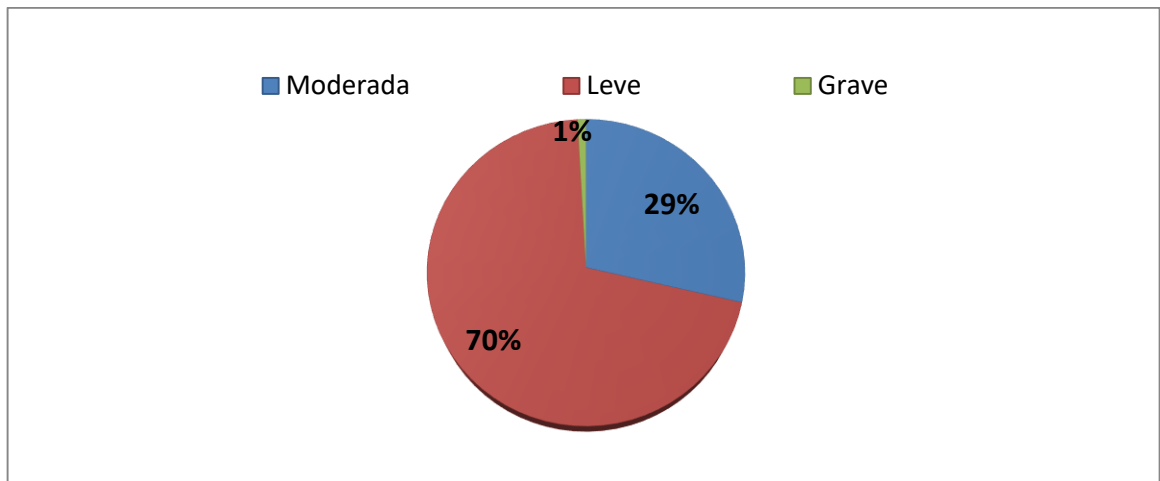


Figura N° 7. Distribución de RAM según gravedad (n= 454). (Anexo N° 7)

En el análisis de las RAMs moderadas y Graves se seleccionó para evaluar, as de mayor puntaje de Algoritmo de naranja. En el anexo X se especifica cada RAM con su Gravedad y puntaje de causalidad.

Tabla N° 4.- RAMs de mayor puntaje de causalidad y de gravedad moderada

<i>Gravedad</i>	<i>Algoritmo de Naranjo</i>	<i>RAM</i>	<i>Frecuencia</i>
Moderada	7	<i>Cefalea</i>	4
Moderada	7	<i>Constipación</i>	1
Moderada	7	<i>Diarrea</i>	3
Moderada	7	<i>Hiperglicemia</i>	5
Moderada	7	<i>Náuseas</i>	15
Moderada	7	<i>Neutropenia febril</i>	1

Tabla N° 5.- RAMs Graves con mayor puntaje

<i>Gravedad</i>	<i>Algoritmo de Naranjo</i>	<i>RAM</i>	<i>Frecuencia</i>
Grave	5	Esteatosis Hepática	1
Grave	6	Edema pies	1
Grave	6	Poli artritis	1

En la figura N° 8 se demuestra la relación de las RAMs seleccionadas con la gravedad. Se puede observar que existen solo 3 RAMs clasificadas como grave, siendo en este caso la discontinuación del mAb la solución para la RAM desencadenada.

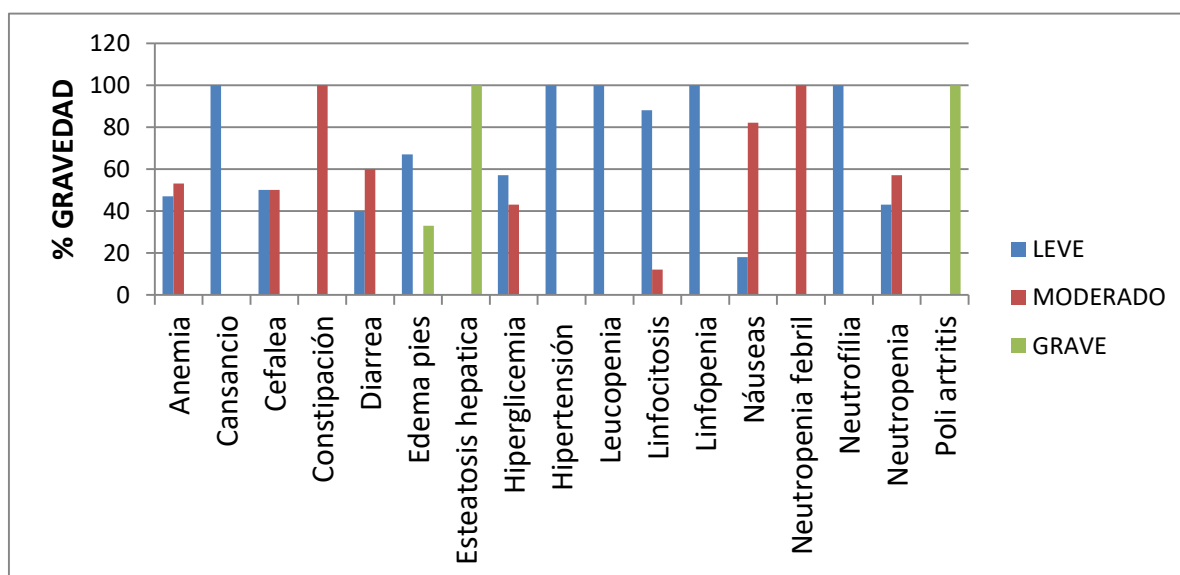


Figura N° 8. Distribución de RAMs según gravedad

5.2.5.- Evaluación de RAM según velocidad de aparición:

En el análisis de la velocidad de aparición se puede observar que la mayoría de las RAMs son de aparición inmediata, es decir, ocurren en menos de 12 horas. (Anexo N° 8)

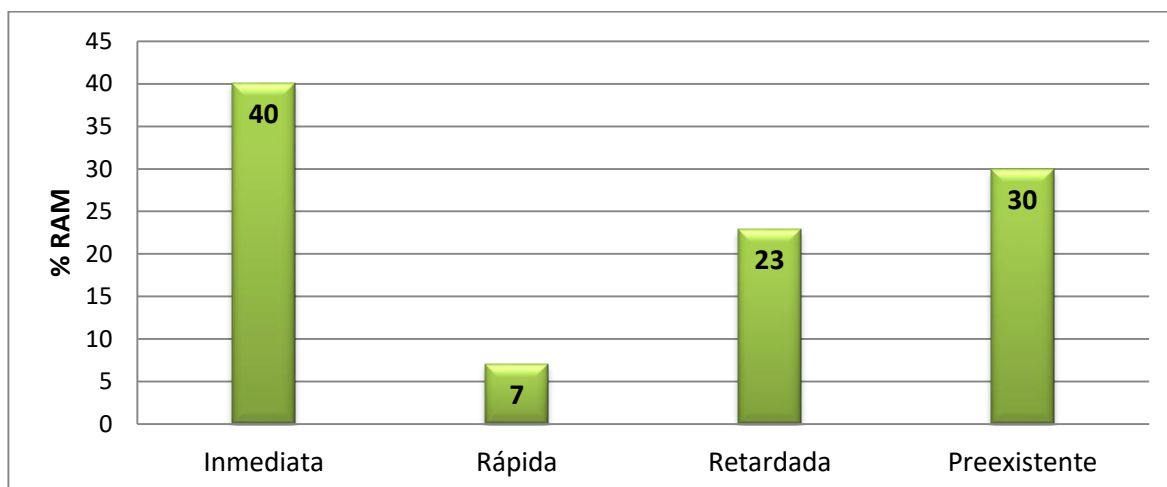


Figura N° 9. Distribución de RAM según Aparición(n= 454).

Para evaluar específicamente cada RAMs seleccionada, se relacionó con su porcentaje de aparición, en cada caso. Esto se puede observar en la Tabla N° 6.

Tabla N° 6. Evaluación de RAM según aparición.

RAM	% APARICIÓN			
	INMEDIATA	RÁPIDA	RETARDADA	PREEXISTENTE
<i>Anemia</i>			21	79
<i>Cansancio</i>	37	63		
<i>Cefalea</i>	80	20		
<i>Constipación</i>	83	17		
<i>Diarrea</i>	60	20	20	
<i>Edema pies</i>	67	33		
<i>Hiperbilirrubinemia</i>			100	
<i>Hiperglicemia</i>	100			
<i>Hipertensión</i>	100			
<i>Leucopenia</i>			33	67
<i>Linfocitosis</i>			75	25
<i>Linfopenia</i>		12	44	44

<i>Náuseas</i>	100		
<i>Neutrofilia</i>		57	43
<i>Neutropenia</i>		71	29
<i>Neutropenia febril</i>		25	75
<i>Poli artritis</i>		100	

5.2.6.-Evaluación de RAMs clasificadas según mAbs:

Para la evaluación de las RAMs, se realizó una clasificación según el mAbs involucrado. Se resume en las figuras 10, 11 y 12. Se puede observar la aparición de todas las RAMs en relación al mAbs implicado en el Anexo N°9.

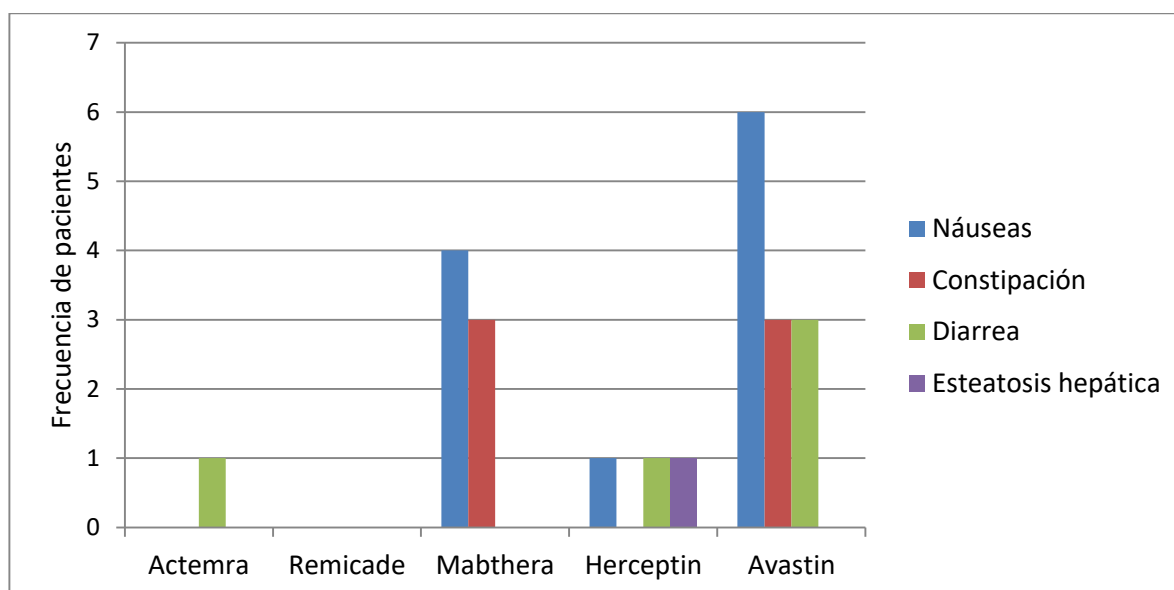


Figura N° 10: Distribución de RAMs gastrointestinales según mAbs.

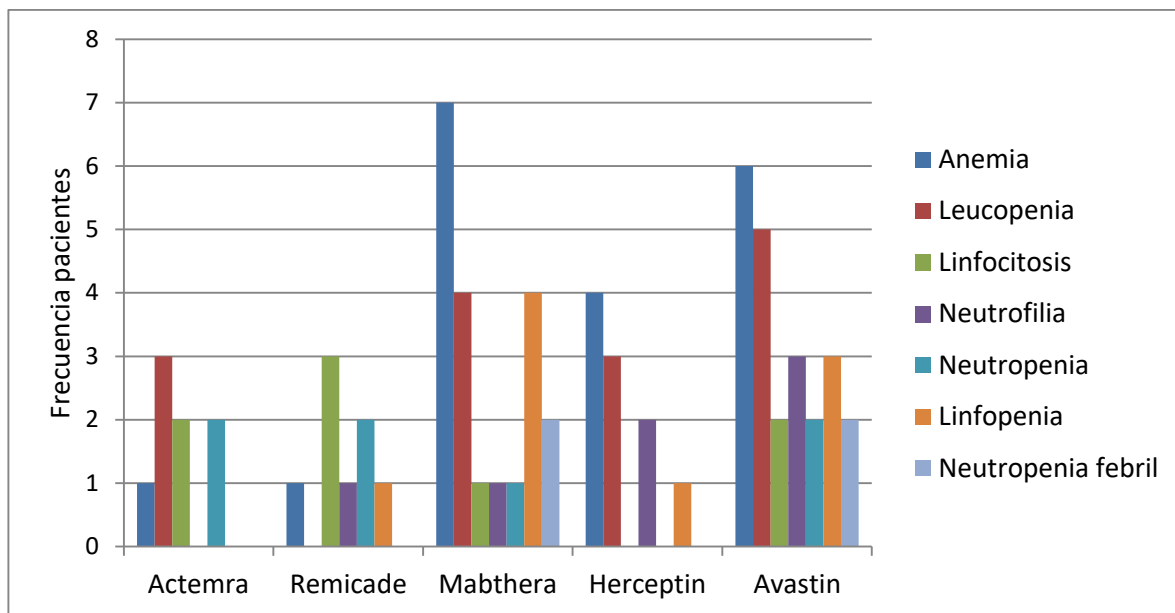


Figura N° 11: Distribución de RAMs Hematológicas según mAbs.

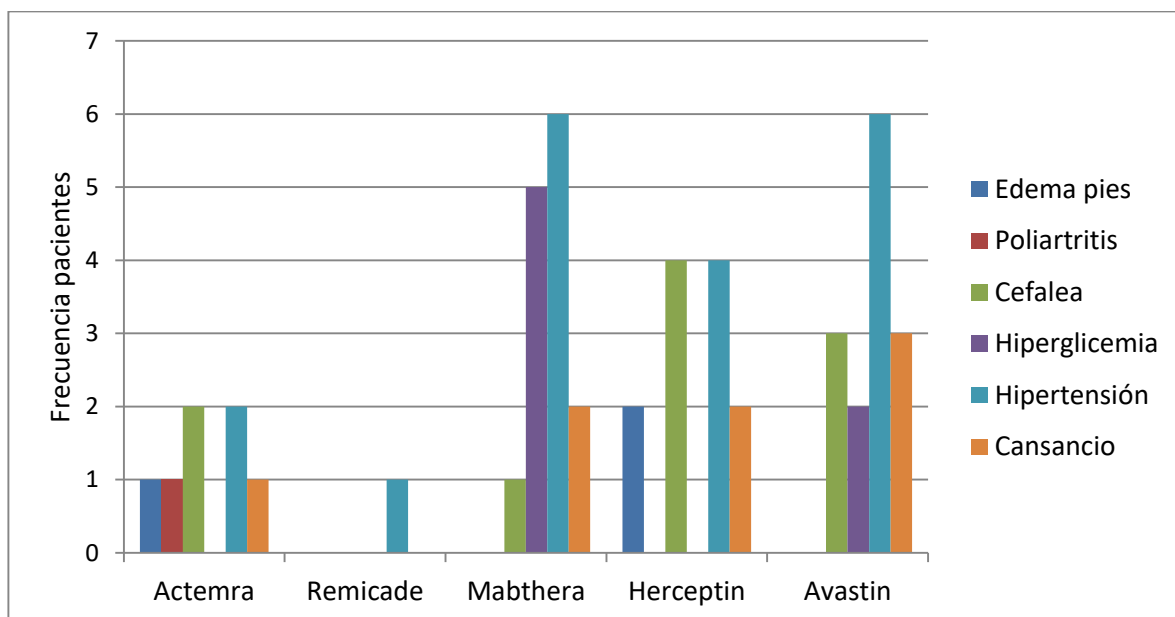


Figura N° 12: Distribución de otras RAMs según mAbs.

5.2.7.- Caracterización de RAMs relacionado al ciclo de administración.

Los pacientes estudiados se encontraban desde el ciclo 1 al 21 en sus tratamientos específicos con mAbs. Se observa que las RAMs están distribuidas en todos los ciclos. (Tabla N° 7)

Tabla N° 7.- RAMs distribuidas por ciclos de administración.

RAM	Ciclos												..21	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
<i>Anemia</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
<i>Cansancio</i>	*	*	*	*	*	*	*							
<i>Cefalea</i>		*	*	*	*	*	*	*	*	*				
<i>Constipación</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*				
<i>Diarrea</i>				*	*	*	*	*	*	*	*	*		
<i>Edema pies</i>		*							*	*				
<i>Esteatosis Hepática</i>											*			
<i>Hiperglicemia</i>	*	*	*	*	*	*								
<i>Hipertensión</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
<i>Leucopenia</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
<i>Linfocitosis</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Linfopenia</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
<i>Náuseas</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
<i>Neutropenia</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Neutrofíla</i>			*	*	*	*	*	*	*	*	*			
<i>Neutropenia febril</i>	*	*	*	*	*	*								
<i>Poli artritis</i>		*												

5.2.8.- Caracterización de RAMs en relación a la dosis de anticuerpos monoclonales.

Al evaluar las dosis administradas de mAbs con la aparición de RAMs, estas varían dependiendo de la RAMs y de los mAbs involucrados (Tabla N° 8).

Tabla N° 8.- RAMs distribuidas por rango de dosis de anticuerpos monoclonales

RAM	Herceptin (mg)	Actemra (mg)	Avastin (mg)	Remicade (mg)	Mabthera (mg)
Anemia	360-560	480	260-600	360	700
Cansancio	360-436	525	260-360		700
Cefalea	360-500	390-528	260-390		
Constipación			260-600		700
Diarrea	426	425	300-600		
Edema pies	360-560	480			
Esteatosis Hepática	560				
Hiperglicemia			260-300		600-700
Hipertensión	360-426	480-535	260-600	300	600-700
Leucopenia	360-426	400-560	300-600		700
Linfocitosis		400-480	390-600	300-400	700
Linfopenia	426		260-600	360	700
Náuseas	426		260-600		600-700
Neutropenia		400-480	390-600	300-375	700
Neutrofilia	426-500		260-600	360	700
Neutropenia febril			260-600		700
Poli artritis		480			

5.3.-Identificación de factores de riesgo.

5.3.1.- Relación entre RAMs y datos demográficos.

Para evaluar los factores de riesgo, se evaluó la relación entre las RAMs seleccionadas con la edad y el género de los pacientes. Al determinar la probabilidad se determina que en general no hay significancia estadística (excepto leucopenia y linfocitosis). Esto se demuestra en la tabla N° 9.

Tabla N° 9. Relación entre RAMs y datos demográficos.

RAM	% EDAD		p	% Género	% Género	p
	≤60 años	>60 años	Edad	Femenino	Masculino	Género
Anemia	36	63	0,166	36	63	0,166
Cansancio	50	50	0,619	75	25	0,093

<i>Cefalea</i>	60	40	0,311	70	30	0,105
<i>Constipación</i>	33	67	0,358	17	83	0,1
<i>Diarrea</i>	60	40	0,469	60	40	0,469
<i>Edema pies</i>	100		0,102	100		0,102
<i>Esteatosis Hepática</i>	100		0,484	100		0,484
<i>Hiperglicemia</i>	14	86	0,051	14	86	0,051
<i>Hipertensión</i>	42	58	0,308	53	47	0,42
<i>Leucopenia</i>	27	73	0,025	47	53	0,563
<i>Linfocitosis</i>	63	37	0,307	13	87	0,024
<i>Linfopenia</i>	33	67	0,251	22	78	0,071
<i>Náuseas</i>	27	73	0,087	45	55	0,549
<i>Neutrofilia</i>	57	43	0,463	29	71	0,224
<i>Neutropenia</i>	57	43	0,463	25	75	0,051
<i>Neutropenia febril</i>	25	75	0,324	25	75	0,324
<i>Poli artritis</i>	100		0,484	100		0,484

5.3.2.- Relación entre RAMs y administración de mAbs.

Al evaluar la significancia estadística de que la RAMs se presente por la administración de mAbs, se determina que es significativo para anemia con Actemra y Avastin, diarrea con Avastin, hiperglicemia con Mabthera, hipertensión con Actemra y Avastin, linfocitosis con Remicade y náuseas con Avastin. Lo que se puede observar en la tabla N° 10

Tabla N° 10: Relación entre RAMs y mAbs.

RAM	<i>p</i>				
	Actemra	Avastin	Mabthera	Remicade	Herceptin
Anemia	0,004	0,024	0,148	0,193	0,489
Cansancio	0,354	0,136	0,626		0,456
Cefalea	0,539	0,245	0,148		0,053
Constipación		0,057	0,187		
Diarrea	0,65	0,031			0,659
Edema pies	0,578				0,077
Esteatosis Hepática					0,181
Hiperglicemia		0,376	0,008		
Hipertensión	0,041	0,024	0,404	0,193	0,489
Leucopenia	0,458	0,053	0,627		0,577
Linfocitosis	0,645	0,456	0,277	0,035	
Linfopenia		0,187	0,178	0,704	0,466
Náuseas		0,0004	0,333		0,324
Neutrofilia		0,092	0,364	0,634	0,376
Neutropenia	0,555	0,376	0,364	0,189	
Neutropenia febril		0,142	0,295		
Poli artritis	0,242				

5.3.3.- Relación entre RAMs y comorbilidades.

Además se evaluó la presencia de las comorbilidades más frecuentes (HTA-DM) como factor de riesgo para el desarrollo de RAMs, esto se observa en la figura N° 13. De la tabla N° 11 se desprende que la hiperglicemia en pacientes diabéticos y las náuseas en pacientes con HTA son significativas estadísticamente.

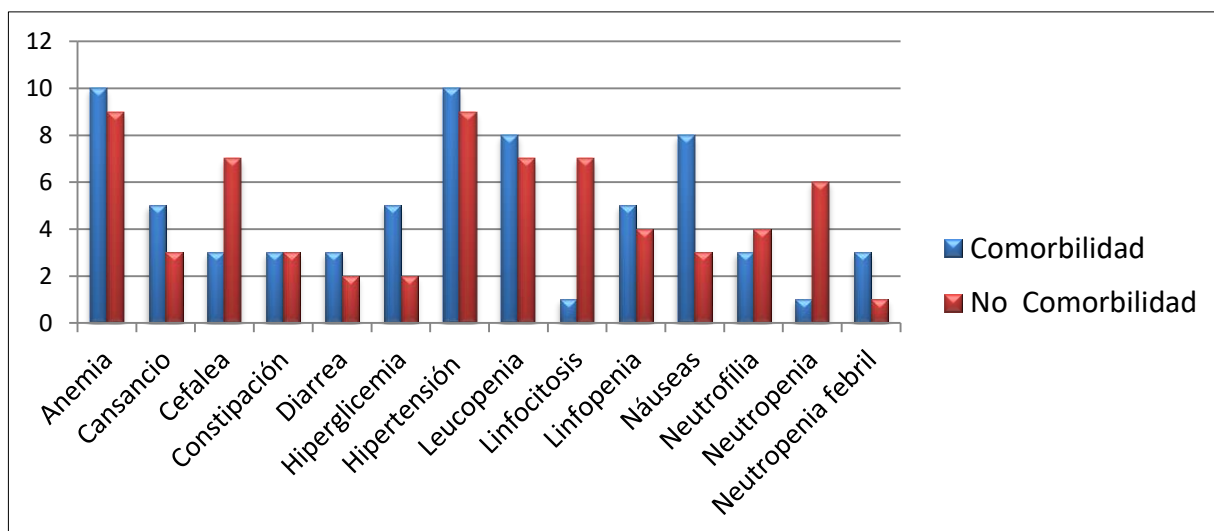


Figura N° 13. Relación de RAM y comorbilidad.

Tabla N° 11.-Relacion entre RAMs y comorbilidades.

RAM	HTA	p HTA	DIABETES	p DIABTES
Anemia	10	0,152	4	0,094
Cansancio	5	0,181	2	0,241
Cefalea	3	0,287	0	
Constipación	3	0,51	2	0,142
Diarrea	3	0,351	0	
Hiperglicemia	5	0,094	3	0,023
Hipertensión	10	0,152	1	0,193
Leucopenia	8	0,651	2	0,621
Linfocitosis	1	0,056	0	
Linfopenia	5	0,293	2	0,148
Náuseas	8	0,016	2	0,407
Neutrofilia	3	0,651	1	0,634
Neutropenia	1	0,101	0	
Neutropenia febril	3	0,193	2	0,193

5.3.4.- Relación entre RAMs y polifarmacia.

Al relacionar la frecuencia de RAMs con la polifarmacia del paciente, en este caso, el promedio de medicamentos concomitantes, se puede observar lo que aparece en la figura N° 14 (Anexo N° 10).

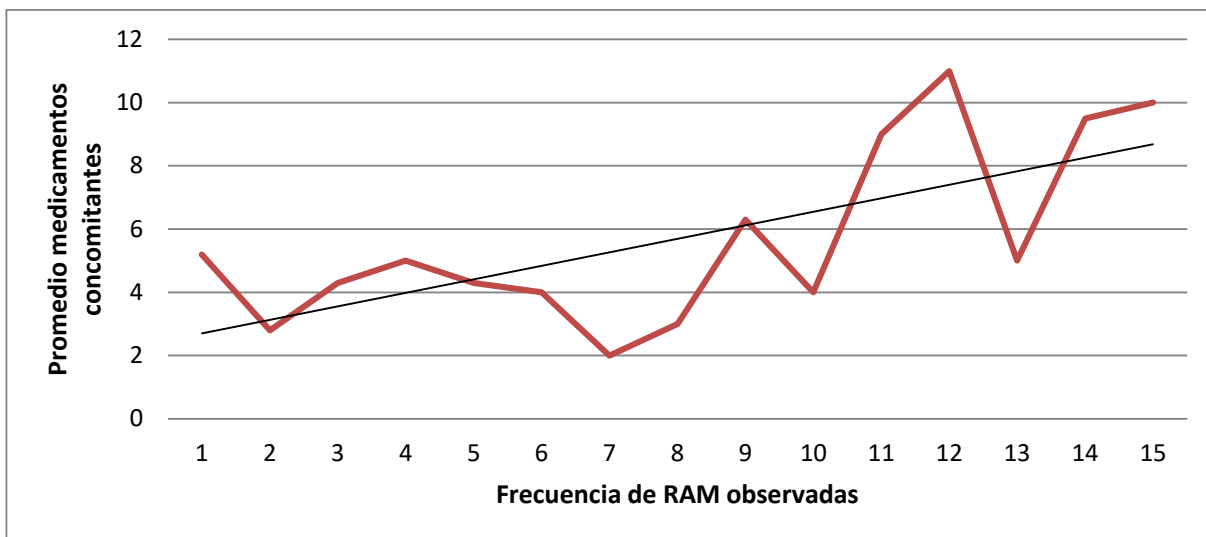


Figura N° 14. Distribución de RAMs (número ascendente de RAMs por paciente) según fármacos concomitantes.

Determinando el test de Fisher entre RAM y polifarmacia (tabla N° 12) da un *p* de 0.4587, es decir, no hay una significancia estadística entre polifarmacia y aparición de RAMs.

Tabla N° 12. Distribución de RAMs (≤ 3 , >3) según polifarmacia.

Polifarmacia	≤ 3 RAMs	>3 RAMs
SI	5	14
NO	6	8

5.3.5.- Caracterización de RAMs en relación a tratamientos concomitantes.

Al evaluar la relación durante la aparición de RAMs y los tratamientos, se grafica el n° de pacientes afectadas por la sospecha de una RAM, en relación con los tipos RAMs que se presentan con cada tratamiento concomitante. Se debe considerar que el total de tipos de RAMs fue de 66 y FOLFIRI presentó el mayor número de diferentes RAMs (Figura N° 15)

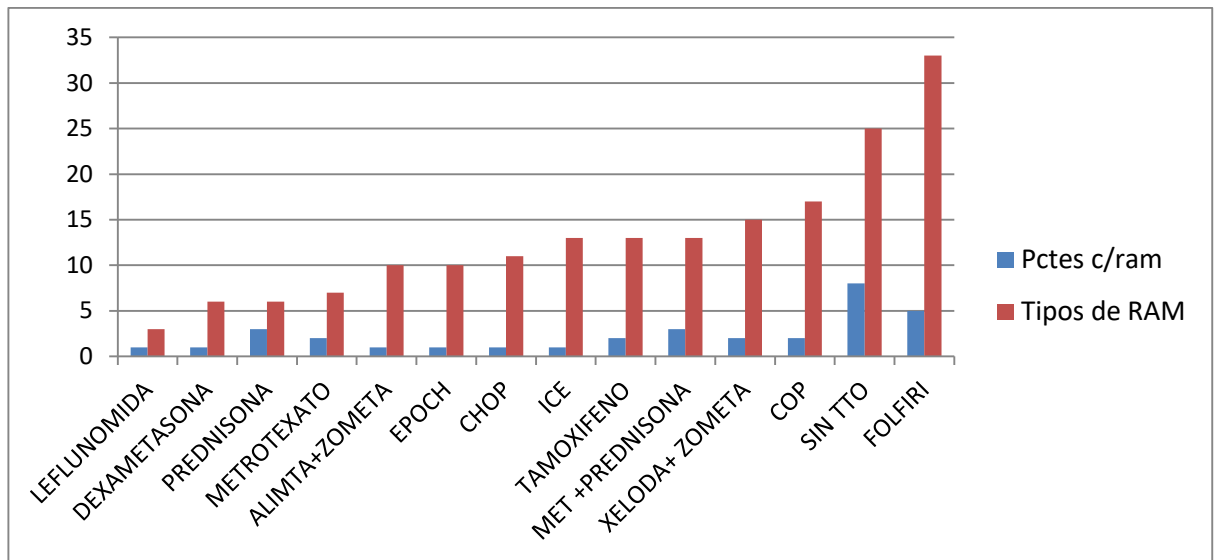


Figura N° 15. Distribución de RAMs según tratamiento concomitante .ALIMTA (Premetexed), ZOMETA (Ácido Zoledronico), EPOCH (Etopósido + doxorubicina +vincristina+ ciclofosfamida + Prednisona), CHOP (Ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + prednisona), ICE (ifosfamida + mesna + carboplatino + etopósido), MET (metotrexato), XELODA (Capecitabina), COP (ciclofosfamida + vincristina + prednisona), FOLFIRI (Irinotecan + Leucovorina+ 5-fluoracilo).

Se consideran los tratamientos concomitantes que en frecuencia se presentan en más de 1 paciente, los que se analizan en la tabla N° 13.

Tabla N° 13.- RAMs asociadas con tratamientos concomitantes.

RAM	P					
	P	F	M	C	M+P	T
Anemia	0,383	0,048		0,676	0,383	0,323
Cansancio		0,349	0,431			
Cefalea		0,149	0,52		0,675	0,52
Constipación		0,031		0,335		
Diarrea		0,016	0,284			
Edema pies						0,176
Esteatosis hepática						0,061
Hiperglicemia		0,718		0,039		
Hipertensión	0,383	0,048	0,676	0,323	0,383	0,676
Leucopenia		0,116			0,57	0,71
Linfocitosis		0,349	0,431		0,578	
Linfopenia		0,417			0,629	
Náuseas		0,001		0,562		

Neutrofilia					0,523	
Neutropenia					0,523	
Neutropenia febril		0,499				
Poli artritis						

P: prednisona, F: folfiri, M: metotrexato, C: cop, T: tamoxifeno.

5.3.6.- Caracterización de RAMs relacionado a enfermedades concomitantes.

Al evaluar la relación entre sospecha de RAMs y patología concomitante se observa la siguiente figura N° 16.

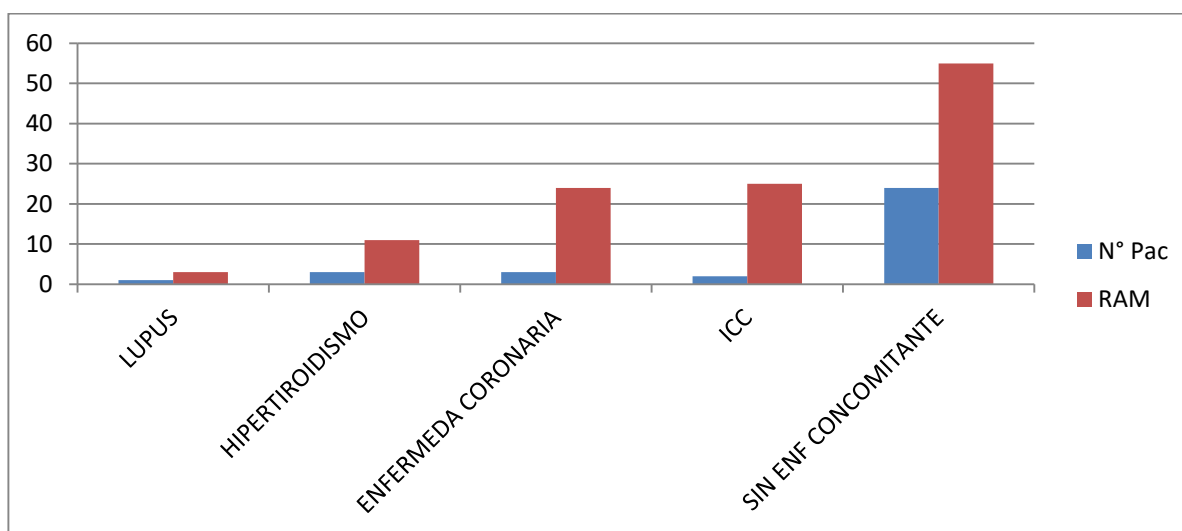


Figura N° 16. Relación entre RAM y enfermedad concomitante: ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, enf: enfermedad.

Sin embargo al evaluar su significancia estadística se tiene que no presenta un valor p adecuado para establecer la relación, a excepción de la poli artritis en el caso de lupus. Lo que se observa en la tabla N° 14.

Tabla N° 14.- RAMs asociadas con enfermedades concomitantes.

	<i>LUPUS</i>	<i>HIPERTIROIDISMO</i>	<i>ICC</i>	<i>E. CORONARIA</i>
<i>Anemia</i>		0,383	0,323	0,616
<i>Cansancio</i>			0,431	0,675
<i>Cefalea</i>		0,675	0,52	
<i>Constipación</i>			0,335	0,077
<i>Diarrea</i>			0,284	
<i>Edema pies</i>	0,091			
<i>Esteatosis Hepática</i>				
<i>Hiperglicemia</i>			0,384	0,523
<i>Hipertensión</i>		0,383	0,323	0,177
<i>Leucopenia</i>		0,57	0,71	0,57
<i>Linfocitosis</i>				0,578
<i>Linfopenia</i>			0,477	0,629
<i>Náuseas</i>			0,562	
<i>Neutrofília</i>		0,523	0,384	0,717
<i>Neutropenia</i>				0,523
<i>Neutropenia febril</i>				
<i>Poli artritis</i>	0,031			

6.-DISCUSIÓN

Después de la monitorización de 33 pacientes con mAbs se determinan 66 tipos diferentes de RAMs con una repetibilidad de 454 veces.

Las 66 RAMs afectan a 16 sistemas u órganos, siendo las de mayor frecuencia el sistema sanguíneo (19,7 %), sistema nervioso (15,2%) y tracto gastrointestinal (13,6 %). Estos resultados corresponden con estudios en donde los sistemas sanguíneo y gastrointestinal son los sistemas más afectados en pacientes inmunodeprimidos. ⁽²⁷⁾

Del total de las RAMs, un 61 % se detectan gracias a las entrevistas personales a los pacientes. Con esta información se puede dimensionar la importancia de la entrevista al paciente en la pesquisa de RAMs, ya que por esta vía se conoce la historia medicamentosa previa al ingreso; esto permite determinar medicamentos que no aparecen en la historia clínica y conocer si existió una exposición previa al medicamento. Por este motivo, un estudio que no sea prospectivo pierde validez debido a los importantes errores cometidos a la hora de relacionar medicamentos como responsables de las manifestaciones clínicas que padece el paciente. ⁽²⁸⁾ Otras vías de detección (seguimiento de Ficha Clínica, curva de enfermerías, exámenes clínicos e información obtenida del personal clínico) son complementarias. Ya que según se expresa en la literatura existen una serie de pasos intermedios que incluyen documentación del caso y consulta con médicos para la confirmación de sospechas de RAMs. ^(29, 30)

Para evaluar la relación entre las diferentes variables de estudio y las RAMs detectadas, se trabajó con las 17 tipos RAMs (61%) que revestían mayor frecuencia, mayor gravedad y mayor puntaje de causalidad que son moderadas.

En la evaluación de causalidad de RAMs se aplicó el algoritmo de Naranjo, sin embargo su aplicación tuvo una limitante: la confirmación de niveles séricos considerados como tóxicos, en el momento de la reacción. Lógicamente esta es difícil de encontrar, y ello justifica el hecho de no encontrar ninguna reacción adversa calificada con puntaje máximo y descrita como probada. La mayor parte de las reacciones fueron clasificadas como posibles (50,7%). A pesar de lo anterior es conveniente destacar que utilizar estos tipos de métodos de evaluación estructurada de causalidad permiten averiguar hasta qué punto aquellos fenómenos son reacciones adversas de una manera fiable y rápida.

Entre las RAMs que predominan en la categoría de probables (poli artritis, esteatosis hepática, edema de pies, constipación, náuseas y cansancio) predominando eventos de hipersensibilidad y tracto gastrointestinal, se puede evidenciar que poseen una cercana relación temporal, es decir, ocurren inmediatamente después de la administración del fármaco en cuestión.

En cuanto a la evaluación de la gravedad la mayor parte de las reacciones adversas encontradas fueron consideradas como leves (70%), es decir, el paciente las toleró bien y no alteraron su condición clínica. Las RAMs clasificadas como moderadas pudieron manejarse mediante la disminución de dosis del fármaco sospechoso o la prescripción de algún medicamento y las RAMs graves solo fueron el 1%, ya que solo 2 terapias fueron suspendidas, las que están asociadas a eventos de hipersensibilidad y complicación hepática de una sola paciente.

En cuanto a la velocidad de aparición de las RAMs, un 40% pertenece a las que ocurrieron de forma inmediata, un 30% las preexistentes, un 23% las retardadas y un 7% rápidas. En el análisis de las RAMs que ocurrieron de forma inmediata predominantemente son las que afectan al tracto gastrointestinal (diarrea, náuseas y constipación) y sistémicas (hipertensión, hiperglicemia y cefalea). Las RAMs que ocurrieron preferentemente de forma rápidamente son cansancio y poli artritis. Así mismo las RAMs predominantes que ocurren de forma retardada son la esteatosis hepática, linfocitosis, neutrofilia, neutropenia y neutropenia febril. Y por último las RAMs preexistentes, es decir, que estaban presentes antes de la administración del fármaco son la anemia y leucopenia. En este último caso se desconoce la procedencia de la RAM, ya que al ser eventos anteriores a la administración del fármaco, pueden ser desencadenadas tanto por la administración anterior del fármaco sospechoso, como también por la patología del paciente u otro medicamento concomitante. Siendo éstas además, las de menor puntaje de causalidad.

Al evaluar las 454 RAMs detectadas y relacionarlas con la edad se tiene que la población menor de 60 años presenta una prevalencia de 45% de RAMs; mientras que el segmento de la población mayor de 60 años se sitúa con un 55%. A pesar de esto solo se observa una relación con significancia estadística ($p < 0,05$) para leucopenia.

Los resultados en la literatura son contradictorios, ya que algunos han señalado que la incidencia de reacciones adversas se incrementa con la edad. ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾ En estos, se explica que además de la toxicidad intrínseca de los medicamentos, es conveniente también considerar que los pacientes mayores tienen de 2 a 3 veces más probabilidades de generar una RAM por fármacos, debido principalmente a una disminución del aclaramiento renal y hepático, cambios en la distribución tisular y reducción de los niveles séricos de albumina lo que genera mayor fármaco libre, es decir más activo. ⁽³³⁾ Sin embargo, numerosos estudios han obtenido resultados similares a los de este trabajo en que la edad no se comporta generalmente como un factor de riesgo de padecer reacciones adversas. ⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾ Los resultados son variables y aunque existe una tendencia clara por parte de la población anciana a sufrir RAMs con mayor frecuencia, cuando se ajusta al número de fármacos que toman, la relación entre la edad y la incidencia de RAMs desaparece.

En relación al género, en este estudio se observa una leve tendencia de aparición de RAM con el género masculino, sin embargo no se pudo establecer una significancia estadística, excepto para leucopenia en donde si se cumple esta condición. No obstante es conveniente evaluar detenidamente este factor de riesgo en futuros estudios, de manera de que sean más concluyentes.

En relación a esto, la literatura no es concluyente ya que existen trabajos que no han encontrado ninguna relación entre el género y el desarrollo de RAMs. ⁽³⁷⁾ ⁽³⁸⁾ mientras que otros autores han encontrado diferencias significativas, siendo éstas más frecuente en las mujeres. ⁽³⁹⁾

La verdad es que en la actualidad no existen factores concluyentes que expliquen el mayor desarrollo de RAMs en los hombres. A pesar de todo, existen aún importantes dudas que podrían aclararse con la realización de nuevas investigaciones.

Al evaluar las 454 RAMs con el fármaco sospechoso se demostró en el estudio, que Mabthera fue el medicamento que presentó la mayor prevalencia de RAM, con un 59,1%, en segundo lugar se encuentra Avastin con un 51,5%, seguido por Herceptin con un 36,4%, Actemra con un 24,2% y por ultimo Remicade con un 18,2% de las 66 RAMs en total. Esta prevalencia está afectada debido a que el número de pacientes en tratamiento con Mabthera era mayor. Así quedó demostrado al calcular el índice de prevalencia de toxicidad para cada fármaco; en donde Avastin es el de mayor toxicidad ya que se tienen 5,7 RAMs por paciente. Lo sigue Mabthera con 4,3 RAMs por pacientes, Herceptin con 4 RAMs por pacientes, Remicade con 3 RAMs por pacientes y por último con Actemra 2 RAM por paciente, siendo el mAbs de menor toxicidad. Esto pudo haberse debido a que los medicamentos con mayor % de RAMs son usados en pacientes oncológicos, que están sometidos a una depleción del sistema inmune mayor y que usan polifarmacia, no como Actemra o Remicade que generalmente se usan como monoterapia.

En este estudio se evaluó la aparición de RAMs en relación a los sistemas afectados por anticuerpo monoclonal, se puede observar que: el sistema sanguíneo es el más implicado en las RAMs: un 92% pertenece a los pacientes con Mabthera, el 67% Avastin, el 42% Remicade y con un 33% Herceptin y Actemra cada uno.

En general si se compara con la literatura los datos obtenidos, en este estudio, Mabthera fue el de mayor porcentaje de RAMs, y algunas de las principales fueron anemia (78%), hipertensión (67%), hiperglicemia (55%), además es importante mencionar que las reacciones de hipersensibilidad como picazón de rostro, pies, manos y escalofríos (Anexo N°9). Se ha visto en estudios clínicos que las reacciones más observadas de Mabthera son las de que están

relacionadas con la infusión, como erupción cutánea, enrojecimiento facial, prurito y otras reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia que no se vieron en este estudio. ⁽⁴⁰⁾ Sin embargo se ha demostrado que las RAMs con mayor frecuencia son las náuseas, hiperglicemia, hipertensión, hipotensión, anemia, infecciones bacterianas o virales, escalofríos, cefalea y neutropenia febril. ⁽⁴¹⁾

En referencia a Herceptin las principales RAMs observadas son anemia, HTA y cefalea (67%), sofocos y leucopenia (30%), depresión, dolor articular en manos, edema en pies y rubefacción (33%), y esteatosis hepática (17%). En estudios clínicos se muestra con un alto porcentaje (30%) la falla cardíaca, la cual no se presentó en este estudio, eso se podría deber al constante seguimiento de exámenes cardíacos que se sometían los pacientes con Herceptin. En las publicaciones son muy frecuentes las sofocos, rubefacción, HTA, cefalea (>21%) y frecuentes anemia depresión, dolor óseo, edema, y esteatosis hepática muy rara de ocurrir. ^(40, 42)

En los pacientes que se les administraba Avastin principalmente se les presentó anemia, HTA y náuseas (100%). Leucopenia (83%), cansancio, cefalea, constipación y diarrea (50%). Alteración de la voz, dolor anal, hiperbilirrubinemia, dispepsia y piel seca (33%). Estos datos concuerdan con estudios de Avastin que dan cuenta de diarrea, HTA, leucopenia, y en forma frecuente dispepsia (50%), piel seca (7%-20%), náuseas, dolor anal, constipación, cefalea, y anemia (23%). En el caso de hiperbilirrubinemia se ha observado una rara aparición en estos pacientes (0,5%). Además se han encontrada RAMs postcomercialización como alteración de la voz o disfonía en una forma muy frecuente, siendo en este estudio un 22% de la población. ^(43, 44)

En el caso de los pacientes con Actemra se pudo observar que las principales RAMs desencadenadas fueron: hipercolesterolemia (38%), aumento de enzimas hepáticas, cefalea, hiperbilirrubinemia, neutropenia e HTA (25%), y poli artritis (como reacción de infusión) solo en un 13% pero fue una de la RAMs grave que provoco la discontinuación del tratamiento. Se encuentra en la literatura que este medicamento frecuentemente desencadena elevación de enzimas hepáticas (5%), cefalea, hipercolesterolemia (25%), neutropenia e HTA, siendo poco frecuente la hiperbilirrubinemia (0,06%) y poli artritis (0,15%). ⁽⁴⁵⁾ Es importante mencionar que el bloqueo de la vía de la interleuquina-6 por Actemra, se ha asociado con cambios en el perfil de lipoproteínas, lo cual puede afectar el riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide, siendo un tema sumamente importante para analizar en los pacientes que están con este medicamento. ⁽⁴⁶⁾

Por último las RAMs asociadas a Remicade principalmente son linfocitosis 45%, herpes y neutropenia 50%, acné 25%. En las publicaciones existentes se evidencia que es muy frecuente las infecciones virales como herpes y poco

común el aumento de peso en un 0,6%, neutropenia y linfocitosis 0,8%. El acné (0,09%) no es muy común en estos pacientes siendo también relacionado con el consumo concomitante de prednisona. Además se revela en los estudio que un alto porcentaje (30%) de estos pacientes desarrollan anticuerpos contra el medicamento, pero en este estudio no se presencié esta reacción.^{(47) (48)}

En este caso se puede evidenciar una relación directa entre linfocitosis con Remicade y anemia con Actemra y Avastin, ya que en estos casos se cumple el límite de relación estadístico que comprueba su relación significativa ($p < 0,05$).

En cuanto a las RAMs asociadas al sistema gastrointestinal se puede decir que un 78% pertenece a Avastin, 55% Mabthera, 33% Herceptin y 11% Actemra. Además se consideró la relación directa estadísticamente que existe entre diarrea y náuseas con la administración de Avastin, presentando un $p < 0,05$.

Dentro de las RAMs que corresponden al sistema cardiovascular, se observó que HTA tiene una relación significativa con la administración de Actemra y Avastin, presentando un $p < 0,05$.

En las RAMs que corresponden al sistema metabólico, se observó que la hiperglicemia tiene una relación significativa con la administración de Mabthera, presentando un $p < 0,05$.

En cuanto a las comorbilidades en los pacientes del estudio se destaca la HTA en un 30%, dicha patología a nivel nacional tiene una alta prevalencia del 26,9%,⁽⁴⁹⁾ y para los pacientes mayores de 65 años aumenta a 74,6%⁽⁴⁹⁾. La Diabetes Mellitus se dio en un 12% en los pacientes del estudio, siendo similar a la prevalencia de esta enfermedad en Chile del 9,4%⁽⁴⁹⁾.

Por otra parte se relacionó la aparición de RAMs con la comorbilidad presentada en algunos pacientes. De las 66 RAMs, se pudo evidenciar que en el 30% de ellas se daba en pacientes con comorbilidad (diabetes o HTA) en comparación al 20% de pacientes que no poseen comorbilidades.

Sin embargo al establecer una relación estadística ($p < 0,05$) entre la presencia de RAM y la comorbilidades existente solo se cumple para dos de ellas. En el caso de náuseas es posible concluir que los pacientes con HTA tienen mayor probabilidad de desencadenar náuseas. También es destacable el caso de hiperglicemia con Diabetes Mellitus en donde existe una relación estadística ($p < 0,05$), es decir los pacientes que poseen Diabetes Mellitus tienen mayor probabilidad de desarrollar un desequilibrio en la homeostasis de la glucosa. Al relacionar el tratamiento de mAbs con la literatura disponible, existen estudios en donde se habla de que las comorbilidades inducen mayor riesgo ya que

pueden afectar la absorción, excreción y metabolización de fármacos y la necesidad de ampliar las terapias complican la prescripción segura.⁽³⁶⁾

La polifarmacia se puede definir como el consumo regular de 4 o más medicamentos, aunque existen autores que aumentan el número a 5 o más medicamentos. Las tasas de uso de medicamentos aumentan con la edad llegando hasta un 90% en aquellos mayores a 65 años⁽⁵⁰⁾, esto se debe al aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas en un mismo paciente⁽⁵¹⁾. En este estudio los pacientes que tienen polifarmacia corresponden al 58% de la población de estudio, estos poseían una alta polifarmacia, estos medicamentos concomitantes eran destinados para el tratamiento de base, como terapia de soporte y/o para el tratamiento de sus patologías concomitantes. Al evaluar la aparición de RAMs en relación a la presencia de polifarmacia, se puede observar que existe una clara tendencia al aumento de RAMs en estos pacientes. Sin embargo al evaluar estadísticamente esta relación se puede decir que la relación de contingencia no es significativa ya que $p > 0,05$, donde el nivel de confianza exigido para una relación estadística no se cumple.

A raíz de lo mismo existen estudios que indican que la necesidad de indicar un medicamento para suplir los efectos colaterales de otro, conduce a mayor riesgo de interacciones y RAMs⁽³⁶⁾⁽³⁸⁾. En el análisis estadístico, ha documentado que si un paciente está tomando 5 medicamentos, existe la probabilidad de 50% de una interacción importante clínicamente y, cuando son 7 los fármacos por paciente, la posibilidad se incrementa al 100%; 20% de ellos podrían ser con manifestaciones de reacciones adversas severas. Las interacciones medicamentosas son causantes de 4,4% de todas las hospitalizaciones atribuidas a fármacos y representan 4,6% de todas las reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados.⁽⁵²⁾

En cuanto a los ciclos de administración, no se vio una tendencia en cuanto a la relación con la aparición de RAMs, ya que estas están distribuidas en casi todos los ciclos de observación del estudio. Lo que sí es importante mencionar que la mayoría de las RAMs que pertenecen al sistema sanguíneo ocurren desde el primer ciclo de administración del medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad como poli artritis, picazón rostro y escalofríos ocurrieron en la segunda infusión del medicamento. Esto se debe a la re exposición del medicamento, en que inicialmente se han creado anticuerpos. Además se puede observar que las RAMs que comprometen el sistema hepático como esteatosis hepática o hiperbilirrubinemia aparecen después del 6° ciclo, lo que es importante para eventualmente realizar un seguimiento previo al evento.

En relación a las dosis de anticuerpos monoclonales, no se puede relacionar a la aparición de RAMs, ya que en todas las RAMs las dosis están distribuidas en un amplio rango. Además que todos los pacientes están en las mismas

condiciones, ya que estas dosis nacen del cálculo dependiente de la superficie corporal del paciente.

Además en este estudio se evaluó la relación de la aparición de RAMs con la presencia de tratamientos concomitantes. En este se observa que los pacientes con FOLFIRI son los que más presentan RAMs, al analizar estadísticamente se ve que existe una relación ($p < 0.05$) entre la administración de FOLFIRI y el desarrollo de anemia, constipación, diarrea, HTA y náuseas. Y una relación entre el tratamiento con COP e hiperglicemia.

Por último se evaluó la relación de la aparición de RAMs con la presencia de enfermedades concomitantes, como ICC (6%), enfermedad coronaria (9%), hipertiroidismo (9%) y lupus eritematoso (3%). En este tema se puede dimensionar que en general no existe una relación entre estas enfermedades con la aparición de RAMs ya que la mayor frecuencia de RAMs fue en pacientes que no poseen estas enfermedades. Lo que sí se puede analizar, es la relación de la reacción de poli artritis con la presencia de lupus ($p < 0,05$), donde el único paciente que desarrollo esta reacción presentaba lupus eritematoso. Siendo este un importante dato de seguimiento.

La importancia de realizar este estudio, radica especialmente en la escasa literatura existente sobre las reacciones adversas de los mAbs. Conllevando a mejorar significativamente la seguridad de la terapia en los pacientes que en su tratamiento poseen mAbs. Además permite establecer niveles basales de RAMs para la manipulación de biosimilares en el futuro. Es donde el rol del Químico Farmacéutico se hace vital debido a sus conocimientos, empleándolos así para prevenir, minimizar o bien para contribuir a resolver tempranamente las RAMs; además que al complementarse al equipo clínico multidisciplinario ayuda a una mejor y completa asistencia sanitaria en los pacientes.

Finalmente y basada en la experiencia adquirida se puede aportar que los estudios de farmacovigilancia de este tipo de medicamentos, se hace muy difícil relacionar la aparición de RAM con el fármaco sospechoso, ya que el número de pacientes para realizar una comparación es muy baja, debido a sus terapias específicas y costosas. Además cada paciente tiene características y tratamientos específicos, lo que dificulta la comparación entre ellos. Se necesitarían estudios con una población mayor para realizar una farmacovigilancia más representativa en cuanto a estos medicamentos.

Por otra parte, se debe decir que estas acciones son parte del tratamiento de las RAM, es decir, para poder desarrollar estrategias tendientes a minimizar, prevenir o tratar las principales RAM de este grupo de fármacos y están bajo el criterio médico que evalúo el equilibrio riesgo beneficio del uso de los medicamentos involucrados.

7.-CONCLUSIÓN

- 1.- La Realización de una farmacovigilancia activa en pacientes con tratamiento de Anticuerpos Monoclonales atendidos en hospital Naval Almirante Nef permitió la identificación de las posibles RAMs desencadenadas y orientó el diseño de estrategias que permiten la optimización de la terapia farmacológica prescrita. Al ser estas estrategias implementadas, lograrían mejorar de gran manera la seguridad de estos tratamientos en los pacientes. Además la implementación de un programa de Farmacovigilancia activa basado en la búsqueda de RAMs por parte del Químico Farmacéutico, permite detectar y notificar un mayor número de RAM. Demostrado durante el periodo de estudio, donde se realizaron 240 notificaciones de sospechas de RAMs, y considerando que el promedio de notificaciones desde el año 2007 al 2012 fue de 26 casos, el aumento corresponde aproximadamente 9 veces más, considerado que en este estudio se realizó una farmacovigilancia activa se considera un resultado satisfactorio.
- 2.- Se considera que estos resultados no son extrapolables, pero si constituyen una línea basal para futuros estudios en el Hospital Naval.
- 3.- Se establece la importancia de un seguimiento riguroso en estos pacientes, para así poder caracterizar, evaluar y detectar en forma temprana las RAMs.
- 4.- En cuanto a la clasificación de las RAMs según causalidad un 50,7% se clasifican como posibles y el resto fueron notificaciones como probables. De esta manera el método de Algoritmo de Naranjo a pesar que tienes sus limitaciones, demostró ser un método rápido, fiable, fácil de usar y permite tomar decisiones a tiempo.
- 5.-En cuanto a la identificación de posibles factores de riesgo que determinan la aparición de reacciones adversas presenta una relación estadística significativa ($p < 0,05$) la administración de Actemra o Avastin con la aparición de HTA y la seguridad presencia de comorbilidades como hiperglicemia con la aparición de hiperglicemia, entre otros. Esto nos dirige a establecer factores de riesgo específicos de aparición de RAMs en pacientes con mAbs,
- 6.-Se establece que el rol del Químico Farmacéutico se hace vital debido a sus conocimientos, empleándolos así para prevenir, minimizar o bien para contribuir a resolver tempranamente las RAMs; además que al complementarse al equipo clínico multidisciplinario ayuda a una mejor y completa asistencia sanitaria en los pacientes.

Se aprueba la hipótesis de este estudio ya que estas determinaciones son un hallazgo que permitirá elaborar indicadores tendientes a realizar una farmacovigilancia activa en los Anticuerpos Monoclonales, evaluando y siguiendo

con más cautela estos factores prescritos, para así eventualmente en el futuro poder minimizar y/o prevenir la aparición de RAMs de estos medicamentos. De esta manera se demuestra que la Farmacovigilancia Intensiva aplicada en pacientes hospitalizados, permite conocer los factores de riesgo y fomenta la documentación del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica del país, además de proporcionar beneficios en el orden educativo al centro hospitalario, lo que mejora la práctica de la prescripción y eleva la calidad de vida del paciente.

8. - BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hanahan D, Weinberg R. 2000. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 100: 57-70.
- (2) Regulska K, Stanisiz B, Regulski M. 2012 Individualization of anticancer therapy; molecular targets of novel drugs in oncology. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 15; 66:855-67.
- (3) Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S. 1998. Addition of Herceptin to first line chemotherapy for HER2 over expressing metastatic breast cancer (HER2=/*MBC*) markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 17:98.
- (4) Palombella V, Rando O, Goldberg A. 1994. The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF- κ B1 precursor protein and the activation of NF- κ B. *Cell*, 78: 773-785.
- (5) Torres V, Hernández M. 1999. Inmunoterapia en la artritis reumatoidea. *Rev Cubana Med Gen Integr*; 15(1):41-45.
- (6) Kenneth H, Fye M. 2000. Nuevos tratamientos para la artritis reumatoidea, Drogas antirreumáticas de acción lenta disponibles y prometedoras. *Rev Cubana Med*; 39(3):180-189.
- (7) B. Jönsson, U. Staginnus y N. Wilking. 2006. *Revista española de la economía de la salud, Revisión de tratamientos oncológicos*. 6:3-5.
- (8) Comité de productos biológicos ANAMED. Propuesta de norma y aspectos técnicos para la evaluación de productos farmacéuticos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinante. Instituto de Salud Pública de Chile.
- (9) Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. 2008. The challenge of biosimilars *Annals of Oncology*; 19(3):411-419.
- (10) Fassihi, A.R. 1990. Postmarketing drug surveillance. Concepts, insights and applications. *SAMJ*; 77: 577-580.
- (11) Machado N, Téllez G, Castaño J. 2006. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infection*. 10(3): 186-197.
- (12) Islam R, Chyou P, Burmester J. 2013. Modelado eficacia del tratamiento bevacizumab para el cáncer de colon metastático. *Cancer J*. 4 (4): 330-335.
- (13) Plosker G, Figgitt D. 2003. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. 2003;63(8):803-43.

- (14) Snir A, Kessel A, Haj T, Rosner I. 2011. Anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab): a B cell targeting therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 29(4):697-700.
- (15) Korczowska I, Krzysztof J, Hrycaj P. 2013. Influence of Infliximab on Cytokines Network and Markers of Bone Remodeling in Rheumatoid Arthritis Patients. *Yonsei Med J*. 1; 54(1): 183-188.
- (16) Casanova E. 2011. Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment. *Neurología*. 28(3); 169-178
- (17) Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J. 2009. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med*. 361:1075-80
- (18) Carter P. 2001. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nature Rev Cancer*. 1:118-29.
- (19) Organización Mundial de la Salud. 2004. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, boletín 9. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Disponible en: <http://www.who.int/> (Página consultada el 15 de Diciembre de 2012).
- (20) Puche E, De Dios L. 2006. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. *Rev Clin Esp*. 206(7): 336-339.
- (21) Caro C. 2007. Influencia del Químico Farmacéutico en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, a través de su estadía en tres servicios del Hospital Clínico Regional de Valdivia. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad Austral de Chile, Valdivia.
- (22) Organización Mundial de la Salud. 2003. Comités de Farmacoterapia; Guía Práctica. Disponible en: <http://www.who.int/> (Página consultada el 29 de Noviembre de 2012).
- (23) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Sistema de Vigilancia. Guía de Buenas prácticas de Farmacovigilancia. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar> (página visitada el 9 de Noviembre de 2012).
- (24) Instituto de Salud Pública de Chile. Farmacovigilancia. Formulario de Notificación a Reacción Adversa a Medicamento. Disponible en: <http://www.ispch.cl> (Página consultada el 6 de Diciembre de 2012).
- (25) Gómez L y Hernández C. 2006. Identificación e impacto clínico de las interacciones farmacológicas potenciales en prescripciones médicas del hospital Issste Pachuca, México. *Rev Mex Cs Farm* 37(4):30-37.

- (26) Diaz. P, Fernández. P. 2004. Asociación de variables cualitativas: El test exacto de Fisher y el test de McNemar. CAD. Atención Primaria; 11: 304-308.
- (27) Portillo H, Fernández C, 2007. Efectos secundarios del tratamiento en el paciente oncológico. Servicio de oncología Hospital General. Boletín Farmacoterapéutico de castilla La Mancha. Vol. 7, n° 4.
- (28).-Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F,. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study.Clin Pharmacol Ther 2001; 69:458-62.
- (29).-Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2000.
- (30).-Isis B. Bermúdez Camps, Nailet Real Bestard, José R. Acosta Torres· 2000. Farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos Revista Cubana de Farmacia. 33 (2):111-15.
- (31) Smidt N.A, McQueen E.G.1972.Adverse Reaction to drugs: A comprehensive Hospital Inpatient Survey.N.Z. Med.J.76; 487:397-401.
- (32) Seidel L.G, Thornton G.F., Smith J.W, Cluff L.E.1966. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions; Reactions in Patients on a Medical Service. Bull.Johns.Hopk.Hosp.119:299-315.
- (33) Martinez C, Perez VT, Carballo M & Larrondo JJ. 2005. Polifarmacia en los adultos mayores. Rev Cubana Med Gen Integr. 21:1-2.
- (34) Arnau J.M, Camps A, Urull V, Muniz R, Laporte J.R.1984.Programa de detección de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. Métodos y Resultados de la fase piloto.Med.Clin. 82:433-7.
- (35) Carboni P, Bernabel R, Sgadari A.1991. Is Age an Independent Risk Factor of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Medical Patients?. Jaggs;39: 1093-99.
- (36) Gace H. 2012. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. Rev. Med. Clin; 23(1) 31-35.
- (37) Vakil B.J, Kulkapny R.D, Chabria N.L, Chadha D.R, Deshpande VA.1995. Intensive surveillance of adverse drug reactions. J.Clin. Pharmacol.15:435-41.
- (38) Anna Vila, Antonio San Joséb, Cristina Rourec, 2003. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. Med Clin; 120(16):613-8.

(39) Villar L.E. Creación, aplicación y evaluación de un programa de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) antimicrobianos, en el Hospital San José. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad Austral de Chile, Valdivia, 2002.

(40) González V, Salgueiro E, Jimeno FJ, 2008, Post-marketing safety of antineoplastic monoclonal antibodies: rituximab and trastuzumab, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*;17(7):714-21.

(41) EMA. MabThera®. Disponible en formato web: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf. (Página consultada el 11 de Enero de 2013).

(42) EMA Herceptin®. Disponible en formato web: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf. (Página consultada el 10 de Enero de 2013).

(43) Wu L, Martínez M, Quiroz H, 2008. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *ArchClin Exp Ophthalmol*; 246(1): 81-87.

(44) EMA Avastin®. Disponible en formato web: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf. (Página consultada el 12 de Enero de 2013).

(45) EMA Actemra®. Disponible en formato web: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf. (Página consultada el 15 de Enero de 2013).

(46) Strang AC, Bisioendial RJ, Kootte RS. 2013. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 229(1):174-81.

(47) Moiseev SV, Novikov PI, Semenкова EN. 2013. Severe adverse events from treatment with genetically engineered biological agents in patients with rheumatic diseases. *Ter Arkh.*; 85(5):37-43.

(48) EMA Remicade®. Disponible en formato web: [:http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf). (Página consultada el 15 de Enero de 2013).

(49) Encuesta Nacional de salud ENS Chile 2009-2010, tomo II, Resultados.

(50) Velázquez ML & Gómez R. 2011. Frecuencia y factores asociados al empleo de polifarmacia en pacientes hospitalizados en el Servicio de Urgencias. Archivos de Medicina de Urgencia de México. 3 (2): 49-54.

(51) Velasco V, Juárez M, López E, Salamanca AI, Barrios E & Álvarez S. 2011. Análisis de las interacciones medicamentosas en población extrahospitalaria mayor de 65 años. SEMERG. 246:1-5.

(52) Pugh M, Fincke B, Bierman A. 2005. Potentially inappropriate prescribing in elderly veterans: are we using the wrong drug, wrong dose, or wrong duration?. JAGS; 53: 1282-88.

9.- ANEXOS

Anexo N° 1: Consentimiento informado para la inclusión de pacientes.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE INFORMACIÓN CONTENIDA EN FICHA CLINICA DE PACIENTES TRATADOS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES.

Mi nombre es Carolina Concha Suárez interna de la carrera Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso, y estaré realizando un proyecto de investigación el cual tiene por objetivo desarrollar un programa de farmacovigilancia activa a los pacientes del Hospital Naval Almirante Nef que estén en tratamiento con anticuerpos monoclonales. Para ello se realizarán entrevistas y se obtendrá la información entregada por las fichas clínicas para identificar las reacciones no deseadas de los medicamentos administrados (Reacciones Adversas Medicamentosas), evaluar su gravedad y desarrollar estrategias que permitan minimizarlas o prevenirlas. De esta manera solicito su consentimiento para obtener acceso a la información contenida en su ficha clínica. La información obtenida a través de este estudio será mantenida bajo estricta confidencialidad, no se hará uso de los datos personales y los datos extraídos se mantendrán en anonimato.

Su participación en este estudio es voluntaria no remunerada y usted tiene derecho a retirar el consentimiento para la participación en cualquier momento.

Preguntas o dudas sobre este estudio puedes ser dirigidas al correo carolina.conchasu@alumnos.uv.cl o al Químico Farmacéutico Rene Vásquez quien es el director de esta investigación. (rvasquez@sanidadnaval.cl)

Desde ya se agradase su participación.

Don/Doña

Nombre:Apellidos.....

de.....años, Run N°

Don/Doña

Nombre:Apellidos.....

de años, en calidad de.....

(Representante Legal, familiar o cuidador responsable)

DECLARO

Que la interna de Química y Farmacia de la universidad de Valparaíso, Srta. Carolina Concha, me ha otorgado la información necesaria sobre el estudio titulado “Farmacovigilancia en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales del hospital Naval Almte Nef”. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme en cualquier momento que me afecte en ninguna manera.

Por ello manifiesto que estoy complacido con la información recibida y que comprendo el alcance del estudio y en tales condiciones:

CONSIENTO voluntariamente participar en el estudio realizado por Carolina Concha sobre el desarrollo de un programa de farmacovigilancia en pacientes con anticuerpos monoclonales del Hospital Almte Nef.

En Viña del Mar.....de.....del 2013

Firma Interno.....

Firma director investigación.....

Firma paciente..... RUN.....

Firma Representante Legal.....

Anexo N° 2 : Ficha de seguimiento.

Hospital Naval Almirante Nef



Universidad de Valparaíso

Formulario de Mabthera

Nombre del paciente:	Nombre del fármaco:		
Edad	Talla:	Sexo:	Peso:
Fecha inicio	Tratamiento:	Numero de ciclos:	Dosis:
Inicio seguimiento:		N° Ficha:	
Diagnóstico, Anamnesis (fármacos)			
Problemas de salud			

Exámenes de Laboratorio		
Fecha	Parámetro	Valor

Premedicación:

Seguimiento de reacciones adversas de Mabthera

Resumen de las RAM notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que han recibido MabThera en monoterapia o como terapia de mantenimiento en estudios clínicos.

Órgano, aparato o sistema	Reacción adversa	Momento que presentó la RAM (inmediato, horas, días, meses)	Parámetros de medición.
Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria		Fiebre. Congestión nasal y secreciones. Afonía o ronquera. Dolor de garganta, tos.
	Infección bacteriana o viral		N° linfocitos, neutrófilos
	Herpes		
	Hongos		Cansancio, congestión
	Neumonía		Dolor de garganta, dificultad al deglutir
	Sinusitis		Dolor de cabeza, congestión.
	Rinitis		Rinorrea Estornudos Prurito
	Infección del tracto urinario		Dolor al orinar Micción frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia		Hematocrito N° Glb. Rojos. Hemoglobina
	Trombocitopenia		N° Plaquetas
	Neutropenia		N° Neutrofilos

	Leucocitopenia		Glob. Blancos
	Neutropenia febril		Fiebre >38,5° C N° neutrófilos
	Trastornos de la coagulación		INR
	Linfadenopatía		Aumento de volumen o inflamación de los ganglios linfáticos
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		Anafilaxia, prurito, escalofríos.
	Angioedema		Hinchazón en ojos o boca
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Peso disminuido		Peso disminuido desde el comienzo del tto.
	Hiper glucemia		Glucosa en sangre
	Edema facial		Hinchazón facial
	Edema periférico		Hinchazón manos o pies
	Hipocalcemia		Calcio en sangre
	Aumento LDH		Valor LDH
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo		
	Depresión		
	Ansiedad		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo		
	Insomnio		
	Parestesia		Hormigueo Adormecimiento

			pies, manos y brazos.
	Hipoestesia		Percepción por debajo de la normal.
Trastornos oculares	Trastorno del lacrimal		
	Conjuntivitis		Molestia ocular.
Trastornos auditivos y laberínticos	Otalgia		Dolor de oídos.
	Acúfeno		Zumbidos
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio		ECG, MB
	Arritmias		ECG
	Fibrilación auricular		ECG
	Taquicardia supraventricular ventricular		ECG
	Trastorno cardíaco		ECG
	Angina de pecho		ECG
	Insuf.ventricular izq.		ECG
	Bradicardia		ECG
Trastornos vasculares	Hipotensión ortoestática		Mareos al cambiar de posición
	Hipotensión		Presión arterial (PA)
	Hipertensión		PA
	Vasodilatación		Dolor de cabeza, enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	broncoespasmo		Dificultad al respirar Reposo: Actividad:
	Tos		
	Dolor torácico		
	Disnea		
	Bronquiolitis obliterante		
	Hipoxia		% SAT O2
	Asma		Dificultad al respirar, Silibancias, Broncoespasmo.
	Alteración pulmonar		Dificultad al respirar
	Derrame pleural		TAC
Trastornos gastrointestinales	Diarrea		Deposiciones diarias (acuosas)
	Vómitos		
	Náuseas		
	Dolor abdominal		
	Dispepsia		Flatulencias, dolor abdominal, náuseas.
	Estreñimiento		Disminución de evacuación, dolor y malestar.
	Estomatitis		Dolor estomacal
	Agrandamiento estomacal		

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sudoración nocturna		
	Urticaria		
	Alopecia		Caída del cabello desde el comienzo del tto.
	Exantema		
	Prurito		
Musculo esquelético	Artralgia		Dolor articular
	Hipertonía		
	Mialgia		
	Dolor de espalda		
	Dolor cervical		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre		T° > 38° C
	Escalofríos		
	Astenia		
	Cefalea		
	Dolor tumoral		
	Rubefacción		
	Malestar general		

	Síndrome pseudogripal		
	Dolor en el sitio de la infusión		

Resumen de las RA en pacientes tratados con R-CHOP contra LDCBG, R-CHOP contra linfomas foliculares R-CVP contra linfomas foliculares o R-FC contra leucemia linfocítica crónica en pacientes no tratados previamente o en recidiva/refractarios.

Órgano, aparato o sistema	Reacción adversa	Momento que presentó la RAM (inmediato, horas, días, meses)	Síntomas para medición.
Infecciones e infestaciones	Bronquitis		
	Sinusitis		
	Hepatitis B		Enzimas hepáticas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Pancitopenia		N° G rojos, G blancos y plaquetas.
	Trombocitopenia		N° Plaquetas
	Neutropenia		N° Neutrófilos
	Neutropenia febril		Fiebre >38,5°C N° neutrófilos
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		Anafilaxia, prurito.
	Angioedema		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia		Caída del cabello
	Trastornos de la piel		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga		
	Escalofríos		



Hospital Naval Almirante Nef



Universidad de Valparaíso

Formulario de Herceptin

Nombre del paciente:	Nombre del fármaco:		
Edad	Talla:	Sexo:	Peso:
Fecha inicio	Tratamiento:	Numero de ciclos:	Dosis:
Inicio seguimiento:		N° Ficha:	
Diagnóstico, Anamnesis (fármacos)			
Problemas de salud			

Exámenes de Laboratorio		
Fecha	Parámetro	Valor

Premedicación:

Seguimiento de reacciones adversas de Herceptin

Órgano, aparato o sistema	Reacción adversa*	Momento que presentó la RAM (inmediato, horas, días, meses)	Parámetros de medición
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis		Fiebre. Congestión nasal y secreciones. Afonía o ronquera. Dolor de garganta intenso y tos
	Infección		
	Herpes		
	Gripe		Cansancio, congestión
	Faringitis		Dolor de garganta, dificultad al deglutir
	Sinusitis		Dolor de cabeza, congestión.
	Rinitis		Rinorrea Estornudos Prurito
	Infección del tracto urinario		Dolor al orinar Micción frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia		Hematocrito N° Glb. Rojos. Hemoglobina
	Trombocitopenia		N° Plaquetas
	Neutropenia		N° Neutrofilos
	Recuento disminuido leucocitos /leucitopenia		Glob. Blancos
	Neutropenia febril		Fiebre >38° C

			N° neutrófilos
	Epistaxis		Hemorragia nasal
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		Anafilaxia, prurito, tos, dolor, angioedema, escalofríos, dolor, astenia.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Peso disminuido		
	Peso aumentado		
	Apetito		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		
	Depresión		
	Ansiedad		
	Somnolencia		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo		
	Cefalea		
	Parestesia		Hormigueo Adormecimiento pies, manos y brazos
	Hipertonía		Tensión muscular
	Neuropatía periférica		Hormigueo, quemazón, endurecimiento, adormecimiento de pies y dedos de las manos.
Trastornos oculares	Lagrimo aumentado		

	Conjuntivitis		Molestia ocular
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva		Disnea, cansancio, fatiga
	Disfuncion cardiaca		Disnea, cansancio, fatiga.
	Miocardopatía		ECG
	Taquiarritmia supraventricular		ECG
	Disminución de la fracción de eyección		ECG
	Palpitaciones		
Trastornos vasculares	Linfoedema		Edema en extremidades
	Hipotensión		
	Hipertensión		
	Vasodilatación		Dolor de cabeza, enrojecimiento
	Sofocos		Calor.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea		Dificultad al respirar Reposo: Actividad:
	Tos		
	Asma		Dificultad al respirar, silbancias,

			broncoespasmo
	Alteración pulmonar		Dificultad al respirar
	Derrame pleural		TAC
Trastornos gastrointestinales	Diarrea		3 deposiciones diarias (acuosas)
	Vómitos		
	Náuseas		
	Dolor abdominal		
	Dispepsia		Flatulencias, dolor abdominal, náuseas.
	Estreñimiento		Disminución de evacuación, dolor y malestar.
	Estomatitis		Dolor estomacal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema		Enrojecimiento de la piel
	Erupción		
	Alopecia		
	Acné		
	Piel seca		Sensibilidad en la piel
	Hiperhidrosis		Sed.
	Erupción maculopapular		

	Trastorno de las uñas		
	Prurito		Picazón.
Musculo esquelético	Artralgia		Dolor articular
Sistema Renal	Glomerulonefritis		Proteinuria
Dolor:	Abdominal		
	Esplada		
	Hueso		
	Cabeza		

Hospital Naval Almt. Nef

Universidad de Valparaíso



Formulario de Avastin

Nombre del paciente:	Nombre del fármaco:		
Edad	Talla:	Sexo:	Peso:
Fecha inicio	Tratamiento:	Numero de ciclos:	Dosis:
Inicio seguimiento:		N° Ficha:	
Diagnóstico, Anamnesis (fármacos)			
Problemas de salud			

Exámenes de Laboratorio		
Fecha	Parámetro	Valor

Premedicación:

Seguimiento de reacciones adversas de Avastin

Órgano, aparato o sistema	Reacción adversa*	Momento que presentó la RAM (inmediato, horas, días, meses)	Parámetros de medición
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia		Hematocrito N° Glb. Rojos. Hemoglobina
	Trombocitopenia		N° Plaquetas
	Neutropenia		N° Neutrófilos
	Leucopenia		N° Glob. Blancos
	Neutropenia febril		Fiebre >38° C N° neutrófilos
	Epistaxis		Hemorragia nasal
*Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		Anafilaxia, prurito, tos, dolor, angioedema, escalofríos, dolor, astenia.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Peso disminuido		
	Peso aumentado		
	Apetito disminuido, anorexia		
	Deshidratación		
*Trastornos psiquiátricos	Insomnio		
	Depresión		
	Ansiedad		

	Somnolencia		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo , síncope		
	Accidente cerebro vascular		
	Cefalea		
	Somnolencia		
	Parestesia		Hormigueo Adormecimiento pies, manos y brazos
	Hipertonía		Tensión muscular
	Neuropatía sensorial periférica		Hormigueo, quemazón, endurecimiento, adormecimiento de pies y dedos de las manos
	Disgeusia		Alteración en el gusto
Trastornos oculares	Lagrimo aumentado		
	Conjuntivitis		Molestia ocular
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva		Disnea, cansancio, fatiga
	Taquiarritmia supraventricular		ECG
	Disminución de la fracción de eyección		ECG
	Palpitaciones		
Trastornos vasculares	Hemorragia		INR
	Hipertensión		

	Tromboembolismo (arterial-venoso)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea		Dificultad al respirar Reposo: Actividad:
	Hipoxia		
	Rinitis.		
	Embolia pulmonar		Dificultad al respirar, silbancias, broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Diarrea		3 deposiciones diarias (acuosas)
	Vómitos		
	Náuseas		
	Dolor abdominal		
	Dispepsia		Flatulencias, dolor abdominal, náuseas.
	Estreñimiento		Disminución de evacuación, dolor y malestar.
	Estomatitis		Dolor estomacal
	Perforación intestinal		
	Hemorragia rectal		
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome eritrodiseptesia palmoplantar	
Piel seca			Sensibilidad en la piel

	Dermatitis exfoliativa		Sed.
	Decoloración de la piel		
Musculo esquelético	Debilidad muscular		Dolor
Sistema Renal	Proteinuria		Proteinuria
	ITU		
Trastornos generales y alteración en el lugar de la administración	Dolor		
	Astenia		
	Fatiga		
	Letargia		
	Pirexia		



Hospital Naval Almirante Nef



Universidad de Valparaíso

Formulario de Actemra

Nombre del paciente:	Nombre del fármaco:		
Edad	Talla:	Sexo:	Peso:
Fecha inicio	Tratamiento:	Numero de ciclos:	Dosis:
Inicio seguimiento:		N° Ficha:	
Diagnóstico, Anamnesis (fármacos)			
Problemas de salud			

Exámenes de Laboratorio		
Fecha	Parámetro	Valor

Premedicación:

Formulario de Seguimiento Actemra

Órgano, aparato o sistema	Reacción adversa*	Momento que presentó la RAM (inmediato, horas, días, meses)	Parámetros de medición de
Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria alta		Fiebre. Congestión nasal y secreciones. Afonía o ronquera. Dolor de garganta intenso y tos
	Celulitis		
	Herpes simples bucal		
	Diverticulitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia		N° Neutrofilos
	Leucocitopenia		Glob. Blancos
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		Anafilaxia, prurito, tos, dolor, angioedema, escalofríos, dolor, astenia.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercolesterolemia		
	Hipertrigliceridemia		
Trastornos renales	Nefrolitiasis		Aumento enzimas obstrucción.
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		LDH, T4
Trastornos del sistema nervioso	Mareo		

	Cefalea		
Trastornos oculares	Lagrimeo aumentado *		
	Conjuntivitis		Molestia ocular
Trastornos respiratorios	Tos		
	Disnea		
Trastornos vasculares	Hipertensión		
Trastornos gastrointestinales	Úlceras bucales		
	Aumento de peso		
	Gastritis		
	Úlcera gástrica		
	Dolor abdominal		
	Estomatitis		Flatulencias, dolor abdominal, náuseas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema		Enrojecimiento de la piel
	Erupción		
	Prurito		Picazón.
Musculo esquelético	Artralgia		Dolor articular
Trastornos generales y alteración en el lugar de la	Edema periférico		

administración			
	Hipersensibilidad		
	Elevación aminotransferasas		
	Elevación de la bilirrubina		

Hospital Naval Almirante Nef

Universidad de Valparaíso



Formulario de Remicade

Nombre del paciente:	Nombre del fármaco:		
Edad	Talla:	Sexo:	Peso:
Fecha inicio	Tratamiento:	Numero de ciclos:	Dosis:
Inicio seguimiento:		N° Ficha:	
Diagnóstico, Anamnesis (fármacos)			
Problemas de salud			

Exámenes de Laboratorio		
Fecha	Parámetro	Valor

Premedicación:

Seguimiento de reacciones adversas de Remicade

Órgano, aparato o sistema	Reacción adversa	Momento que presentó la RAM (inmediato, horas, días, meses)	Síntomas para medición.
Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria		Fiebre. Congestión nasal y secreciones. Afonía o ronquera. Dolor de garganta, tos.
	Infección bacteriana o viral		
	Herpes		
	Hongos		
	Celulitis		
	Lesiones granulomatosas		
	Fiebre		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia		Hematocrito N° Glb. Rojos. Hemoglobina
	Linfopenia/linfocitosis		
	Trombocitopenia		N° Plaquetas
	Neutropenia		N° Neutrofilos
	Leucopenia		Glob. Blancos
	Trastornos de la coagulación		INR

	Linfadenopatía		
Trastornos del sistema urinario	ITU		Anafilaxia, prurito.
	Pielonefritis ,PIURIA		
Trastornos de la piel y apéndices cutáneos	Erupción cutánea		
	Prurito		
	Aumento del sudor		
	Piel seca		
	Dermatitis micótica/ onicomicosis		
	Orzuelos		
	Rx de fotosensibilidad		
	Rosácea		
	Verrugas		
	Cambios en la pigmentación		
	Alopecia		
	Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo	
Depresión			
Agitación			
Insomnio/ somnolencia			
Confusión			
Ansiedad			
Trastornos del	Mareo		

sistema nervioso			
	Cefaleas		
	Meningitis		
	Exacerbación de esclerosis múltiples		
Trastornos oculares	Endoftalmitis		Disminución de la visión, Dolor, Enrojecimiento, Hinchazón de los párpados
	Conjuntivitis		Molestia ocular
Trastornos cardíacos	rubores		
	Arritmias		
	Hematomas/equimosis		ECG
	Hipotensión-Hipertensión		ECG
	Petequias (puntos rojos)		ECG
	Bradicardia, palpitaciones, taquicardia		
	Vasoespasma		
	Isquemia periférica		
	Empeoramiento ICC		
	Cianosis		
Trastornos hepáticos	Función hepática anormal		
	Hepatitis		

	Colecistitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bronquitis/pulmonía/sinusitis		
	Disnea		
	Broncoespasmo		
	Epistaxis		
	Hipoxia		
	Alergia vías respiratorias		Dificultad al respirar, silibancias, broncoespasmo
	Edema pulmonar		Dificultad al respirar
	Derrame pleural		TAC
	Trastornos gastrointestinales	Diarrea	
Vómitos			
Náuseas			
Dolor abdominal			
Dispepsia			Flatulencias, dolor abdominal, náuseas.
Estreñimiento			Disminución de evacuación, dolor y malestar.
Reflujo			Dolor estomacal
Hemorragia			

	Gastrointestinal		
	Diverticulitis, queilitis		
	Perforación intestinal		
Musculo esquelético	Artralgia		Dolor articular
	Mialgia		
	Dolor de espalda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	FATIGA		
	Dolor en el pecho		
	Edema		
	Sofoco		
	Dolor en el sitio de la infusión		
	Escalofríos		
	Malestar general		
Otros	Vaginitis		
	Autoanticuerpos		

Anexo N° 3: Algoritmo de Naranjo y colaboradores para evaluar la causalidad de una RAM ⁽²²⁾

	SI	NO	NO SABE
1. ¿Existen informes concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Se produjo la RAM después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿Mejoro la RA tras suspender la administración del fármaco tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció la RAM tras re administración del fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por si misma?	-1	+2	0
6. ¿Reapareció la RAM tras administrar placebo?	+1	0	0
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones toxicas?	+1	0	0
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0
Puntaje			

RAM Probada: > 9 ptos.

RAM Probable: 5-9 ptos.

RAM Posible: 1-4 ptos.

RAM Dudosa: 0 ptos.

Anexo N° 4: Formulario Oficial Notificación de RAM de CENIMEF (24).

Datos del Paciente									
Nombres: <input type="text"/>			Ap. Paterno: <input type="text"/>			Ap. Materno: <input type="text"/>			
Sexo*: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino			Edad: <input type="text"/>			N° Ficha: <input type="text"/>			
Peso: <input type="text"/> Kg.			Talla: <input type="text"/> , <input type="text"/> cm.			Unidad/Servicio: <input type="text"/> Ej: Pediatría			
Descripción de la Reacción Adversa (Incluidos Datos de Laboratorios)									
FECHA INICIO RAM*:					Duración de la RAM (Días):				
DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA:									
Fármacos(s)								S = Fármaco Sospechoso C = Fármaco Concomitante	
Recibió Fármaco Concomitante * SI: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>									
Fármaco(s)	Marca® si la conoce	Dosis	Unidad	Vía de Adm.	Fecha Inicio	Fecha Término	Motivo de la Prescripción	S	C
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tratamiento de RAM									
Paciente recibió tratamiento de RAM*: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No									
Describe:									
¿Se suspendió el fármaco sospechoso debido a la reacción adversa? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/> ¿Apareció RAM luego de la readministración del fármaco? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/>				Resultado de RAM			Consecuencia de RAM		
				<input type="checkbox"/> Recuperado			Requirió Hospitalización Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/> No Recuperado			Prolongó Hospitalización Si <input type="checkbox"/> Señalar días: <input type="text"/> No <input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/> En Evolución			<input type="checkbox"/> Secuelas		
				<input type="checkbox"/> Muerte Fecha: <input type="text"/>			Describir: <input type="text"/>		
Causa:									
Comentarios (Ej. Antecedentes Clínicos Relevantes, Patología de Base, Alergias, Exposición Previa al Fármaco y Evolución)									
Describe:									
Informado por									
<input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Químico Farmacéutico <input type="checkbox"/> Enfermera <input type="checkbox"/> Otro (Señalar) <input type="text"/>									
Nombre: <input type="text"/>									
Establecimiento (Donde detecta la RAM):					Fecha de Reporte:				
Dirección:					Teléfono:				
E-Mail:			Fax: <input type="text"/>		Ciudad:				
Reporte Inicial: <input type="checkbox"/>					Seguimiento: <input type="checkbox"/>				

* **ciclos descritos en
ficha clínica**

√ ciclos monitorizados con el paciente,
familia y ficha clínica.

Anexo N° 6: Frecuencia y forma de detección de RAM pesquisadas.

Cardiovascular	Frecuencia pacientes	%	Frecuencia de aparición(n° ciclos)	Detección
Hipotensión	3	9	4	PERSONAL
Hipertensión	22	67	38	PERSONAL
Palpitaciones	1	3	1	ENTREVISTA
Electrolitos				
Hiperpotasemia	5	15	7	EXAMENES
Hiponatremia	2	6	2	EXAMENES
Hepático				
Esteatosis Hepática	1	3	1	EXAMENES
Hiperbilirrubinemia	4	12	6	EXAMENES
Aumento enzimas hepáticas	5	15	8	EXAMENES
Hipersensibilidad				
Escalofríos	1	3	1	PERSONAL
Picazón rostro, pies y manos	2	6	2	ENTREVISTA
Poli artritis	1	3	1	ENTREVISTA
Metabólico				
Hipercolesterolemia	5	15	7	EXAMENES
Hiperglicemia	7	21	12	EXAMENES
Hipertrigliceridemia	2	6	3	EXAMENES
Hiperuricemia	3	9	3	EXAMENES
Musculo esquelético				
Dolor espalda	2	6	3	ENTREVISTA
Dolor muscular	2	6	3	ENTREVISTA
Dolor general	1	3	3	ENTREVISTA
Ocular				
Conjuntivitis	1	3	1	ENTREVISTA

Óseo				
<i>Dolor articulaciones manos</i>	2	6	5	ENTREVISTA
Piel y anexos				
<i>Acné</i>	1	3	3	ENTREVISTA
<i>Piel seca</i>	2	6	2	ENTREVISTA
<i>Alopecia</i>	2	6	4	ENTREVISTA
Respiratorio				
<i>Congestión</i>	1	3	1	ENTREVISTA
<i>Síndrome Pseudogripal</i>	1	3	1	ENTREVISTA
Sanguíneo				
Anemia	19	58	44	EXAMENES
<i>Disminución albúmina</i>	1	3	2	EXAMENES
<i>Leucocitosis</i>	1	3	1	EXAMENES
Leucopenia	15	45	38	EXAMENES
<i>Linfocitosis</i>	8	24	13	EXAMENES
<i>Neutrofilia</i>	7	21	13	EXAMENES
<i>Neutropenia</i>	7	21	12	EXAMENES
<i>Neutropenia febril</i>	4	12	4	EXAMENES
<i>Linfopenia</i>	9	27	16	EXAMENES
<i>Disminución proteínas totales.</i>	2	6	2	EXAMENES
<i>Alteración de coagulación (INR)</i>	1	3	1	EXAMENES
<i>Alteración de cicatrización</i>	1	3	1	ENTREVISTA
<i>Trombocitopenia</i>	1	3	1	EXAMENES
Sist. Nervioso				
<i>Ansiedad</i>	2	6	4	ENTREVISTA
<i>Cefalea</i>	10	30	17	ENTREVISTA
<i>Neuropatía periférica</i>	3	9	11	ENTREVISTA
<i>Insomnio</i>	4	12	7	ENTREVISTA
<i>Baja de peso</i>	2	6	2	ENTREVISTA

<i>Mareo</i>	2	6	2	ENTREVISTA
<i>Hipoestesia</i>	1	3	4	ENTREVISTA
<i>Pérdida del apetito</i>	1	3	3	ENTREVISTA
<i>Depresión</i>	2	6	4	ENTREVISTA
<i>Sudoración</i>	2	6	3	ENTREVISTA
Tracto urinario				
<i>Orina con sangre</i>	1	3	1	ENTREVISTA
<i>ITU</i>	1	3	2	EXAMENES
TGI				
<i>Aftas</i>	1	3	1	ENTREVISTA
<i>Mucositis</i>	1	3	1	ENTREVISTA
<i>Náuseas</i>	11	33	31	ENTREVISTA
<i>Constipación</i>	6	18	16	ENTREVISTA
<i>Dolor estomacal</i>	4	12	6	ENTREVISTA
<i>Diarrea</i>	5	15	15	ENTREVISTA
<i>Dispepsia</i>	2	6	6	ENTREVISTA
<i>Alteración de la voz</i>	2	6	5	ENTREVISTA
<i>Dolor anal</i>	2	6	3	ENTREVISTA
Vascular				
<i>Rubefacción</i>	3	9	7	ENTREVISTA
<i>Edema Rostro</i>	1	3	1	ENTREVISTA
<i>Sofocos</i>	5	15	8	ENTREVISTA
<i>Edema pies</i>	3	9	5	ENTREVISTA
Infecciones				
<i>Herpes</i>	2	6	2	ENTREVISTA
Otros				
<i>Aumento de peso</i>	1	3	2	ENTREVISTA
<i>Cansancio</i>	8	24	15	ENTREVISTA
66 TIPOS DE RAM				
17 SISTEMAS IMPLICADOS				

Anexo N° 7: Evaluación de RAM según su Gravedad y Causalidad.

RAM	Rango Algoritmo de Naranjo	Rango Gravedad
Acné	6	Leve
Aftas	3	Leve
Alopecia	6	Leve
Alt Coagulación (INR)	3	Moderada
Alt. Cicatrización	4	Moderada
Alteración de la voz	5-7	Leve
Anemia	2-4	Leve-Moderada
Ansiedad	4-5	Leve
Aumento de peso	6	Leve
Aumento enzimas hepáticas	3-6	Leve-Moderada
Baja de peso	6-7	Leve
Cansancio	3-6	Leve
Cefalea	3-7	Leve-Moderada
Congestión	1	Leve
Conjuntivitis	4	Moderada
Constipación	5-7	Moderada
Depresión	3	Leve-Moderada
Diarrea	2-7	Leve-Moderada
Dism. Albúmina	5	Leve
Dism. Prot totales.	1-2	Leve
Dispepsia	7	Leve
Dolor anal	4-6	Leve
Dolor articulaciones manos	3-4	Leve-Moderada
Dolor espalda	3-6	Leve-Moderada
Dolor estomacal	2-7	Leve-Moderada
Dolor general	2	Moderada
Dolor muscular	4-5	Leve
Edema pies	6-7	Leve-Grave
Edema Rostro	4	Grave
Escalofríos	6	Moderada
Esteatosis Hepática	5	Grave
Herpes	4-6	Moderada
Hiperbilirrubinemia	1-3	Leve-Moderada

Hipercolesterolemia	3-4	Leve
Hiperglicemia	2-7	Leve-Moderada
Hiperpotasemia	3-6	Leve
Hipertensión	3-7	Leve
Hipertrigliceridemia	3-4	Leve
Hiperuricemia	3-4	Leve
Hipoestesia	3	Leve
Hiponatremia	4	Leve
Hipotensión	3-7	Leve
Insomnio	3-5	Leve-Moderada
ITU	6	Leve
Leucocitosis	3	Leve
Leucopenia	3-6	Leve-Moderada
Linfocitosis	2-6	Leve-Moderada
Linfopenia	2-6	Leve
Mareo	3-5	Leve-Moderada
Mucositis	3	Moderada
Náuseas	2-7	Leve-Moderada
Neuropatía periférica	2-3	Leve
Neutrofilia	2-4	Leve
Neutropenia	3-6	Leve-Moderada
Neutropenia febril	3-7	Moderada
Orina con sangre	4	Leve
Palpitaciones	5	Leve
Pérdida del apetito	4	Leve
Picazón rostro, pies y manos	6	Moderada
Piel seca	3	Leve
Poliartritis	6	Grave
Rubefacción	7	Leve
Sind. Pseudogripal	5	Moderada
Sofocos	4-7	Leve
Sudoración	4-7	Leve
Trombocitopenia	3	Leve

Anexo N° 8: Clasificación de RAMs según aparición.

1.-RAM con aparición Inmediata:

RAM	Frecuencia
Aftas	1
Alteración de la voz	5
Cansancio	7
Cefalea	15
Constipación	14
Diarrea	11
Dispepsia	6
Dolor anal	3
Dolor estomacal	6
Edema pies	4
Escalofríos	1
Hiperglicemia	12
Hipertensión	37
Hiponatremia	1
Hipotensión	4
Mareo	2
Náuseas	31
Neuropatía periférica	1
Palpitaciones	1
Picazón rostro, pies y manos	2
Rubefacción	7
Sofocos	8
Sudoración	3

2.-RAM con aparición Rápida:

RAM	Frecuencia
Cansancio	8
Cefalea	2
Congestión	1
Constipación	2

Diarrea	2
Dolor articulaciones manos	2
Dolor espalda	1
Dolor general	3
Dolor muscular	3
Edema pies	1
Edema Rostro	1
Hiperpotasemia	1
Hipertensión Sistólica	1
Hiponatremia	1
Linfopenia	1
Neutropenia febril	1
Poliartritis	1

3.-RAM con aparición Retardada:

RAM	Frecuencia
Acné	3
Alteración de la coagulación (INR)	1
Alteración cicatrización	1
Anemia	8
Alopecia	2
Ansiedad	4
Aumento de peso	2
Aumento enzimas hepáticas	5
Conjuntivitis	1
Diarrea	2
Disminución Albúmina	2
Disminución Proteínas totales	2
Esteatosis Hepática	1
Herpes	2
Hiperbilirrubinemia	4
Hipercolesterolemia	3
Hiperpotasemia	6
Hiperuricemia	2
Hipoestesia	4
Hipertrigliceridemia	1
ITU	2
Leucopenia	11
Linfocitosis	9

Linfopenia	6
Mucositis	1
Neutrofilia	6
Neutropenia	8
Neutropenia febril	3
Síndrome Pseudogripal	1
Trombocitopenia	1

RAM preexistentes:

RAM	Frecuencia
Anemia	36
Alopecia	2
Aumento enzimas hepáticas	3
Baja de peso	2
Depresión	4
Dolor articulaciones manos	3
Dolor espalda	2
Pérdida del apetito	3
Hiperbilirrubinemia	2
Hipercolesterolemia	4
Hiperuricemia	1
Hipertrigliceridemia	2
Insomnio	7
Leucocitosis	1
Leucopenia	27
Linfocitosis	4
Linfopenia	9
Neuropatía periférica	10
Neutrofilia	7
Neutropenia	4
Orina con sangre	1
Piel seca	2

Anexo N°9: RAMs clasificadas según anticuerpo monoclonal.

RAMs	N° de pacientes que desencadenaron la RAM				
	Actemra	Remicade	Mabthera	Herceptin	Avastin
Acné		1			
Aftas			1		
Alopecia			2		
Alt coagulación (INR)			1		
Alt. Cicatrización			1		
Alteración de la voz					2
Anemia	1	1	7	4	6
Ansiedad		1	1		
Aumento de peso		1			
Aumento enzimas hepáticas	2	1		1	1
Baja de peso			1		1
Cansancio	1		2	2	3
Cefalea	2		1	4	3
Congestión				1	
Conjuntivitis			1		
Constipación			3		3
Depresión				2	
Diarrea	1			1	3
Dism. Albúmina			1		
Dism. Proteínas totales			2		
Dispepsia					2
Dolor anal					2
Dolor articulaciones manos				2	
Dolor espalda	1				1
Dolor estomacal			2	1	1
Dolor general				1	
Dolor muscular			2		
Edema pies	1			2	
Edema Rostro	1				
Escalofríos			1		

Esteatosis Hepática				1	
Herpes		2			
Hiperbilirrubinemia	2				2
Hipercolesterolemia	3		1	1	
Hiperglicemia			5		2
Hiperpotasemia			3		2
Hipertensión	2	1	6	4	6
Hipertrigliceridemia	1			1	
Hiperuricemia			3		
Hipoestesia			1		
Hiponatremia			1		1
Hipotensión		1	2		
Insomnio			1	2	1
ITU			1		
Leucocitosis					1
Leucopenia	3		4	3	5
Linfocitosis	2	3	1		2
Linfopenia		1	4	1	3
Mareo				1	1
Mucositis			1		
Náuseas			4	1	6
Neuropatía periférica			1	2	
Neutrofilia		1	1	2	3
Neutropenia	2	2	1		2
Neutropenia febril			2		2
Orina con sangre					1
Palpitaciones					1
Pérdida del apetito					1
Picazón rostro, pies y manos			1		
Piel seca					2
Poli artritis	1				
Rubefacción				2	1
Síndrome Pseudogripal			1		
Sofocos				3	2
Suración			1		1
Trombocitopenia			1		

Anexo N° 10: relación de RAM por paciente con administración de fármacos concomitantes.

PACIENTE	TOTAL RAM	MED CONC	Medicamento
GV	2	6	ACTEMRA
JM	2	3	ACTEMRA
ML	2	7	ACTEMRA
LB	2	2	REMICADE
GC	2	8	MABTHERA
MF	3	3	ACTEMRA
RG	3	3	ACTEMRA
VP	3	4	ACTEMRA
RC	3	3	HERCEPTIN
DS	3	1	REMICADE
IV	4	2	HERCEPTIN
GB	4	4	REMICADE
GBA	4	7	MABTHERA
IS	5	5	ACTEMRA
MS	6	3	ACTEMRA
MV	6	6	HERCEPTIN
JL	6	4	MABTHERA
ED	7	4	REMICADE
CP	8	2	HERCEPTIN
OM	9	8	AVASTIN
AS	9	9	MABTHERA
EF	9	7	MABTHERA
PA	10	8	AVASTIN
CR	10	2	HERCEPTIN
EM	10	9	MABTHERA
DJ	11	4	MABTHERA
JA	12	8	AVASTIN
RF	12	10	MABTHERA
EH	13	11	MABTHERA
AV	14	5	AVASTIN
YH	15	10	AVASTIN
AA	15	9	HERCEPTIN
IJ	16	10	AVASTIN

