

**UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**

**FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFIA**

**“ALBERTO CAZORLA TALLERÍ”**



**REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES TRATADOS  
CON INFLIXIMAB MEDIANTE EL USO DE LA  
FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA EN EL HOSPITAL  
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**

**AUTOR**

**MARCOS CUEVA CHUMPITAZ**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO  
FARMACÉUTICO**

**Lima-Perú**

**2017**

**ASESOR**

Q.F Mario Julio Viñas Véliz

**CO-ASESOR**

Dr. César López Matayoshi

## **JURADO CALIFICADOR**

PRESIDENTE: DR. JOSE ALIAGA ARAUCO

VOCAL: Q.F JORGE LESCANO BEJARANO

SECRETARIA: Q.F CAROLINA PONCE DE LEÓN

## **DEDICATORIA**

Agradezco en primer lugar a Dios  
por haberme dado la vida y haberme  
dado muchas fuerzas para seguir adelante.

Dedico este trabajo a mis padres, quienes son y siguen siendo  
mi fuente de inspiración y perseverancia para lograr cualquier  
objetivo que me pueda trazar en la vida.

**MARCOS**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **Un agradecimiento especial a mi asesor y co-asesor:**

Q.F Mario Viñas Veliz y Dr. César López Matayoshi

por el grandioso apoyo en el desarrollo de esta tesis.

### **Un sincero agradecimiento a las personas que colaboraron durante la realización de esta tesis:**

Dra. María Inés Segami Salazar  
Jefe del departamento de especialidades médicas-HNERM

Dr. José Eduardo Chávez Corrales  
Jefe del servicio de reumatología-HNERM

Dr. Gadwyn Sánchez Félix  
Jefe del servicio de dermatología-HNERM

Dr. Hermes Velásquez Chamochumbi  
Jefe del servicio de gastroenterología clínica-HNERM

Lic. María Elena Pérez León  
Enfermera coordinadora UNAR-HNERM

A los farmacéuticos del Departamento de Farmacia del  
HNERM por el apoyo brindado.

Al área de informática de Farmacia del HNERM.

# ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	3
	2.1 Objetivo general	3
	2.2 Objetivos específicos	3
III.	MARCO TEÓRICO	4
	3.1 Reacciones adversas	4
	3.2 Farmacovigilancia	5
	3.2.1 Métodos	8
	3.2.2 Desarrollo	11
	3.2.3 Farmacovigilancia intensiva	12
	3.2.4 Sistema Peruano de farmacovigilancia	14
	3.3 Medicamentos biológicos	17
	3.3.1 Farmacovigilancia de medicamentos biológicos	20
	3.4 Infliximab	20
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS	29

V.	RESULTADOS	32
VI.	DISCUSIÓN	50
VII.	CONCLUSIONES	56
VIII.	RECOMENDACIONES	57
IX.	BIBLIOGRAFÍA	58

ANEXOS

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Diferencias entre farmacovigilancia y farmacovigilancia intensiva.	13
Tabla 2: Nomenclatura de los agentes biológicos.	19
Tabla 3: Frecuencia de pacientes según los servicios de reumatología, gastroenterología y dermatología del HNERM. EsSalud. Enero- Marzo 2017	32
Tabla 4: Frecuencia de pacientes según su diagnóstico del HNERM. EsSalud. Enero- Marzo 2017.	33
Tabla 5: Frecuencia de RAM en pacientes del HNERM. EsSalud. Enero- Marzo 2017.	34
Tabla 6: Comparación de los porcentajes de pacientes totales y pacientes con RAM según el género. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	35
Tabla 7: Distribución de porcentajes de RAM según su grupo etario del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	37
Tabla 8: Reacciones adversas asociadas al uso de Infliximab en pacientes del HNERM. Enero- Marzo 2017.	39
Tabla 9: Reacciones adversas infusionales de Infliximab, de un total de 110 infusiones realizadas con Infliximab en pacientes del HNERM. .Enero- Marzo 2017.	40
Tabla 10: Descripción de las RAM por órgano y sistema según <i>Comom Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of National Cancer Institute</i> . (Versión 4.3, 2010).HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	41
Tabla 11: Distribución de porcentajes de medicamentos concomitantes en 14 pacientes del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	42
Tabla 12: Evaluación de las RAM según su causalidad. HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	44



Tabla 13: Evaluación de las RAM por paciente según su causalidad .HNERM. EsSalud .Enero-marzo 2017. 45

Tabla 14: Distribución de las RAM según su gravedad en el HNERM. EsSalud. Enero-marzo 2017. 48

Tabla 15: Valores de p luego de realizar la prueba de Chi-cuadro con el programa SPSS según sexo, edad, dosis y número de infusiones. EsSalud. Enero-marzo 2017. 49

Tabla 16: Reacciones adversas que ocurren en más del 5% de los pacientes que reciben más de 4 infusiones de REMICADE® (Infliximab) para la artritis reumatoide. 79

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Imagen que muestra las malformaciones ocasionadas la Talidomida.	7
Figura 2: Estructura química de los enantiómeros de la Talidomida.	7
Figura 3: Estructura química del infliximab.	20
Figura 4: Diagrama del Infliximab. Las áreas grises representan la porción murina (25%) y las regiones de secuencia variable de unión al FNT- $\alpha$ . Las áreas negras representa la porción humana (75%) de la Inmunoglobulina G1 de las regiones de secuencias constante.	20
Figura 5: Porcentajes de pacientes pertenecientes a los servicios de reumatología, gastroenterología y dermatología del HNERM. EsSalud. Enero - Marzo 2017.	32
Figura 6: Porcentajes de pacientes en relación con su diagnóstico del HNERM. EsSalud. Enero- Marzo 2017.	33
Figura 7: Porcentajes de pacientes con y sin RAM del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	34
Figura 8: Porcentajes total de pacientes y pacientes con RAM según el género del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	35
Figura 9: Porcentajes de pacientes con RAM en un mismo día y en dos días de administración de Infliximab del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	36
Figura 10: Porcentajes total de pacientes con RAM según su diagnóstico del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	36
Figura 11: Porcentajes de pacientes y pacientes con RAM según su grupo etario (años de edad) del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	37
Figura 12: Porcentajes de casos de RAM según dosis del Infliximab (mg) de 14 pacientes pertenecientes a los servicios de gastroenterología y reumatología del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	38

Figura 13: Porcentaje de reacciones relacionadas con la perfusión de Infliximab en pacientes del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	38
Figura 14: Porcentaje de reacciones adversas en pacientes tratados con Infliximab del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	39
Figura 15: Porcentaje de reacciones adversas infusionales de Infliximab, de un total de 110 infusiones realizadas con Infliximab en pacientes del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	40
Figura 16: Porcentaje de RAM de acuerdo a la clasificación por órgano y sistema según <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of National Cancer Institute</i> . (Versión 4.3, 2010). HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	41
Figura 17: Porcentajes de medicamentos concomitantes en 14 pacientes del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	43
Figura 18: Porcentajes de casos de RAM según el número de infusiones por paciente del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	43
Figura 19: Porcentaje de casos de RAM por causalidad en los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	44
Figura 20: Porcentaje de casos de RAM por gravedad en los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.	48

## ABREVIATURAS

AINEs	: Antiinflamatorios No Esteroideos
Aps	: Artritis psoriásica
ARS	: Autoridades Regionales de Salud
ARM	: Autoridad de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios
ANM	: Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios
CTCAE	: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CENADIM	: Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos
CENAFIM	: Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos
C <sub>máx</sub>	: Concentración sérica máxima
DIGEMID	: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DFAU	: Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso
DMARDs	: <i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>
EMA	: Agencia Europea de Medicamentos
EsSalud	: Seguro Social de Salud del Perú
EPO	: Eritropoyetina humana recombinante
EC	: Enfermedad de Crohn
EASN	: Espondiloartropatías seronegativas
EA	: Espondilitis anquilosante
FNT- $\alpha$	: Factor de Necrosis Tumoral alfa.
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FNT	: Factor de Necrosis Tumoral
HNERM	: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
IMS	: <i>Institute for Healthcare Informatics</i>
$\kappa$	: kappa
Mg	: miligramos
MINSA	: Ministerio de Salud del Perú
OMS	: Organización Mundial de la Salud

OD : Órganos Descentralizados de la Autoridad Nacional de Salud  
RAM : Reacción Adversa a Medicamentos  
UNAR : Unidad de Infusión Ambulatoria del Hospital Rebagliati  
UMC : *Uppsala Monitoring Centre*  
 $\gamma$  : Gamma

## RESUMEN

El Infliximab es un medicamento biológico que se une al Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) e inhibe la actividad biológica de esta citoquina. Está indicado para el tratamiento de la Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide activa, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis. El objetivo fue identificar y evaluar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en los pacientes tratados con Infliximab en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) entre Enero y Marzo de 2017, por medio del método de farmacovigilancia intensiva. En este estudio se incluyeron a los pacientes hospitalizados y ambulatorios de los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología del HNERM, que recibieron su dosis correspondiente de Infliximab. Se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado y adaptado al Sistema Peruano de Farmacovigilancia para la evaluación de las RAM, que ayuda a establecer la relación causal entre el fármaco y la reacción adversa (ANEXO 3). Se evaluó la gravedad de las RAM (ANEXO 3) y se clasificó según el órgano y sistema afectado de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Nuestro estudio incluyó a 73 pacientes y se realizaron 110 infusiones de Infliximab en pacientes de los servicios de reumatología (38.36%), dermatología (10.96%) y gastroenterología (50.68%) del HNERM. En total se presentaron 26 RAM, de los cuales según el algoritmo de causalidad, la mayoría de las RAM fueron probables (58%) y de acuerdo a su gravedad, leves (73.08%). Según el CTCAE, las RAM más frecuentes estuvieron distribuidas como desórdenes del tejido epitelial y subcutáneo (46.15%), siendo el prurito la reacción adversa más frecuente relacionada con la perfusión de Infliximab (6.36%). Se evaluó cuatro posibles factores asociados a las RAM (sexo, edad, dosis y número de infusiones), donde el sexo resultó ser el único factor involucrado en el desarrollo de las RAM ( $p < 0.05$ ).

**Palabras clave:** RAM, Infliximab, medicamento biológico, farmacovigilancia intensiva.

## ABSTRACT

Infliximab is an biologic medicine that attach to Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and inhibit biologic activity of this cytokine. It is indicated for the treatment of Crohn's Disease, active rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis. The Objective was identify and evaluate adverse drug reactions (ADR) in patients treatment with Infliximab at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital (ERMNH) between January and March of 2017 trough intensive pharmacovigilance method. In this study were included hospitalized patients and outpatients of the services of rheumatology, dermatology and gastroenterology of ERMNH. The algorithm of Karch and Lasagna modified and adapted to the Peruvian Pharmacovigilance System was used for the evaluation of ADR, that helps to establish the casual relationship between the drug and the adverse reaction (ANNEX 3). The severity of the ADR was evaluated (ANNEX 3) and classified according to the organ and system affected according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). The study included 73 patients. and 110 Infliximab infusions were performed and included patients from the rheumatology (38.36%), dermatology (10.96%) and gastroenterology (50.68%) services from the ERMNH. A total of 26 RAMs were presented, according to the causality algorithm, most of the RAM were probables (58%) and according to their severity, mild (73.08%). According to CTCAE, the most frequent ADR were distributed as epithelial and subcutaneous tissue disorders (46.15%), being pruritus the most frequent adverse reaction related to Infliximab infusion (6.36%). Four possible factors associated to the ADR (sex, age, dose and number of infusions) were evaluated, where sex resulted to be the only factor involved in the development of ADR ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** RAM, Infliximab, biological medicine, intensive pharmacovigilance.

## I) INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son utilizados para el tratamiento de diversas patologías que mejoran la calidad y esperanza de vida en los pacientes. Después de la segunda guerra mundial, se han descubierto una amplia variedad de medicamentos para el tratamiento de diversas enfermedades, que antes conducían a la muerte o a una grave incapacidad. El mercado de los medicamentos ha crecido en las últimas décadas, según el *Institute for Healthcare Informatics* (IMS) el mercado mundial de medicamentos presentó un crecimiento del 3 al 4% en 2012 y del 5 al 7% en 2016<sup>1</sup>. Hoy a pesar de tener una amplia variedad de medicamentos, es importante tomar en cuenta que pueden modificar profundamente la fisiología del organismo.

Los fármacos tienen como objetivo fundamental producir un efecto farmacológico deseado; sin embargo, pueden desencadenar la aparición de una reacción adversa, efecto secundario, reacción alérgica o efecto colateral. Para que un fármaco sea capaz de salir al mercado, necesita pasar por una serie de pruebas y ensayos a cargo de las autoridades sanitarias, como el que establece la *Food and Drug Administration* (FDA) para poder demostrar su eficacia y seguridad. Para que un nuevo fármaco sea utilizado en la práctica clínica se necesita investigar entre 5000 y 10000 compuestos diferentes, que puede durar entre 8 y 12 años, además se necesita invertir entre 500 y 1000 millones de dólares aproximadamente. En primer lugar se debe conocer las características físico-químicas del fármaco, su perfil farmacocinético-farmacodinámico durante la investigación, luego realizar pruebas en animales de experimentación y posteriormente en humanos (estudios o ensayos clínicos). Los estudios o ensayos clínicos se componen de cuatro fases (I al IV) y tienen como finalidad establecer la eficacia, conocer el perfil de reacciones adversas y establecer la seguridad del fármaco en estudio. En los estudios clínicos de fase IV, la farmacovigilancia es la principal actividad que se encarga del perfil de las reacciones adversas a medicamentos<sup>2</sup>. Si bien se realizan ensayos pre-clínicos y clínicos previos a la comercialización del fármaco, estos se realizan en poblaciones reducidas y en condiciones muy estandarizadas que no reflejan exactamente lo que sucederá en la práctica clínica habitual, pudiendo desencadenar la aparición de las RAM. Muchas veces no se pueden



conocer las RAM cuando existe baja incidencia o cuando se presentan después de varios años de haber utilizado el fármaco.

Es por ello que asegurar la eficacia y seguridad del fármaco en estudio es una tarea que debe ser garantizada desde los primeros ensayos realizados en su periodo de investigación y durante todo el tiempo en que el medicamento esté en uso<sup>2</sup>. Las RAM representan un importante riesgo para la salud, sin embargo no se sabe con exactitud su incidencia real en la población general, ya que no todos los pacientes comunican o informan a las autoridades sanitarias. Mayormente las RAM varían entre el 1 y 30% dependiendo de las distintas metodologías empleadas para detectarlas y evaluarlas, las diferentes poblaciones estudiadas, estilos diferentes de prescripción de medicamentos y los diferentes criterios de inclusión y exclusión utilizados<sup>3</sup>. Los programas de farmacovigilancia han ayudado a registrar y mejorar el diagnóstico de las RAM. Las manifestaciones de las RAM van desde una urticaria hasta un shock anafiláctico, inclusive hasta la muerte<sup>4</sup>. En Estados Unidos (EEUU) se encontró una mortalidad por RAM, en pacientes hospitalizados de 0.32% y representó la cuarta causa de mortalidad en ese país (Lazarou *et al*, 1998)<sup>5</sup>. Por otro lado, los profesionales de la salud de América Latina tienen que leer información sobre reacciones adversas a medicamentos que no proviene de sus propios países, teniendo en cuenta que las características alimentarias, geográficas, etnofarmacológicas, farmacogenéticas y de utilización de medicamentos varían en cada país<sup>3</sup>. Existen diferentes metodologías para la determinación de las RAM, siendo una de ellas la farmacovigilancia intensiva. Este método a diferencia de los otros, brinda una mayor confiabilidad para la detección de las RAM siendo muy provechoso.

## **II) OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

- Identificar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en pacientes tratados con Infliximab de los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) entre Enero y Marzo de 2017.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Registrar las RAM que se presenten en pacientes tratados con Infliximab de los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología en el HNERM.
- Determinar la RAM más frecuente relacionada con la perfusión de Infliximab en pacientes de los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología en el HNERM.
- Determinar la causalidad de las RAM que se presenten en pacientes tratados con Infliximab de los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología en el HNERM.
- Determinar la gravedad de las RAM que se presenten en pacientes tratados con Infliximab de los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología en el HNERM.
- Determinar los posibles factores asociados a la aparición de las RAM, tales como: sexo, edad, dosis y número de infusiones en pacientes tratados con Infliximab de los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología en el HNERM.
- Determinar cuál es el órgano y sistema más afectado provocados por las RAM en pacientes tratados con Infliximab de los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología en el HNERM.

### **III) MARCO TEÓRICO**

#### **3.1 REACCIONES ADVERSAS**

En el siglo XX, Paul Ehrlich consideró al fármaco ideal como “una bala mágica”; que se dirigía exactamente al lugar específico, sin afectar algún tejido sano. Actualmente existen fármacos innovadores; sin embargo ninguno de ellos alcanza la diana buscada, de una forma totalmente exclusiva<sup>6</sup>. Los fármacos pueden provocar diversos efectos; siendo el efecto terapéutico, el deseado para el tratamiento de una enfermedad. Las RAM es una respuesta que es nociva y no intencionada, que se produce a dosis normalmente utilizadas en los seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de la enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica. Se diferencia de un evento adverso, ya que se caracteriza por la sospecha de una relación de causalidad entre el medicamento y el suceso, posiblemente relacionada con el tratamiento<sup>7</sup>. No solo es muy importante detectar las reacciones adversas, también hay que evaluarlas para discernir de otros factores que puedan estar implicados en el desarrollo de las RAM, tales como: el desarrollo de la enfermedad, utilización de medicamentos de uso habitual, interacciones farmacológicas, etc. El poder establecer el diagnóstico de las RAM requiere el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento, sus interacciones metabólicas y los probables mecanismos fisiopatogénicos que llevan a una amplia gama de manifestaciones clínicas<sup>8</sup>.

Cuando un nuevo medicamento se ha registrado y salido al mercado, no significa que se conozca todo sobre él, por el contrario existen algunos medicamentos que han sido retirados del mercado después de su comercialización. Los ensayos clínicos de las fases I, II y III incluyen un número de pacientes muy pequeño, como para poder detectar una reacción adversa poco frecuente<sup>9</sup>. Las molestias digestivas (náuseas, sensación de distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, etc.) constituyen reacciones adversas generalmente frecuentes, ya que la mayoría de los fármacos se administran por vía oral y pasan a través del tracto digestivo; sin embargo cualquier órgano o sistema puede resultar afectado<sup>6</sup>. Para poder determinar la incidencia de las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos existe una clasificación según su frecuencia y se dividen en<sup>10</sup>:

- A. Muy frecuentes: sospechas de reacciones adversas, documentadas en literatura y que incidieron en una proporción igual o superior al 10%.
- B. Frecuentes: sospechas de reacciones adversas, documentadas en literatura y que incidieron en una proporción mayor o igual al 1% e inferior al 10%.
- C. Infrecuentes: sospechas de reacciones adversas, documentadas en literatura y que incidieron en una proporción mayor o igual al 0.1% e inferior al 1%.
- D. Raras: sospechas de reacciones adversas, documentadas en literatura y que incidieron en una proporción mayor o igual al 0.01% e inferior al 0.1%.
- E. Muy raras: sospechas de reacciones adversas, documentadas en literatura y que incidieron en una proporción inferior a 0.01%.
- F. Desconocidas: sospechas de reacciones adversas que no aparecen reportadas o documentadas en la literatura.

La mayoría de las RAM son leves y muchas desaparecen al suspender el fármaco o cuando se modifica la dosis. Algunas de las RAM desaparecen, ya que el cuerpo se va adaptando al fármaco; sin embargo pueden existir efectos adversos graves y de mayor duración. En los EEUU, del 3 al 7 % de los ingresos hospitalarios son debidos a reacciones adversas a fármacos, y entre 10 y 20% de las personas hospitalizadas, se producen reacciones adversas graves<sup>6</sup>. La incidencia y la gravedad de las RAM varían según las características del paciente, como edad, sexo, grupo étnico, enfermedades concomitantes, factores genéticos o geográficos y las características del fármaco, como tipo, vía de administración, duración del tratamiento, dosificación o biodisponibilidad<sup>11</sup>.

### **3.2 FARMACOVIGILANCIA**

Ante la existencia de una amplia variedad de medicamentos, cada persona puede responder de manera favorable o no, para ello es muy importante estar vigilantes ante cualquier evento adverso. La farmacovigilancia se define como la “ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión, prevención de efectos adversos y otros problemas relacionados con la medicación”<sup>12</sup>. Cada vez hay más pruebas de que las

reacciones adversas son una causa frecuente de enfermedad, discapacidad o incluso muerte<sup>13</sup>.

Existen diversos fármacos que causaron algún daño en los pacientes; sin embargo la catástrofe de la talidomida, ocurrida en los años 60 del siglo XX, marco un importante cambio en la regulación de los medicamentos donde los gobiernos empezaron a exigir a las compañías farmacéuticas pruebas de toxicidad más exhaustivas en animales y se empezaron a desarrollar estrategias para evitar accidentes similares, que tomaron cuerpo en lo que hoy se conoce como farmacovigilancia. La talidomida es un derivado sintético del ácido glutámico e hipnótico no barbitúrico; fue sintetizada en los años 50, del siglo pasado por el Dr. Wilhem Kunsz y lanzada al mercado en 1954, por el laboratorio alemán Chemic-Grunenthal, para el tratamiento de la ansiedad, el insomnio y en especial para tratar las náuseas matutinas durante la gestación<sup>14</sup>. El fabricante confiaba en la inocuidad de este producto y se comercializó en 50 países, con 80 nombres comerciales diferentes e inclusive llego a ser el tercer fármaco más vendido en estos tiempos<sup>14</sup>; sin embargo fue retirado del mercado a principios de los años 60 debido a su efecto teratógeno en humanos, que provocó graves deformaciones congénitas y puso en peligro la vida de los recién nacidos (40% de mortalidad fetal)<sup>15</sup>.

Aproximadamente hubo entre 10.000 y 20.000 víctimas de la talidomida, donde la focomelia fue la manifestación clínica más importante que se manifestaba a simple vista con alteraciones musculo- esqueléticas en la cara, en los miembros superiores e inferiores, manos, pies y dedos (Figura 1). Por otro lado, también había ausencia de aurículas cardíacas y otras cardiopatías congénitas, malformaciones oftálmicas, desde la pérdida de visión hasta la ceguera, variedad de anomalías auditivas hasta la sordera, microcefalia, anencefalia, y alteraciones multiorgánicas, especialmente renales y digestivas. El laboratorio manifestó que se realizaron experimentos en ratas, monas, conejas y perras embarazadas antes de su comercialización sin ningún evento adverso; sin embargo años más tarde se descubrió que los ensayos realizados fueron incorrectos, ya que se realizaron en periodos de tiempo y dosis equivocados<sup>14-16</sup>.

Se realizaron múltiples investigaciones para dilucidar cuál era la posible causa, y se descubrió que químicamente la talidomida era una mezcla racémica conformada por los enantiómeros R y S, y que el enantiómero S era responsable del efecto teratogénico en los humanos; mientras que, el enantiómero R era responsable del efecto buscado, la sedación<sup>15,17</sup>(Figura 2).



Figura 1: Imagen que muestra las malformaciones ocasionadas por la talidomida<sup>15</sup>.

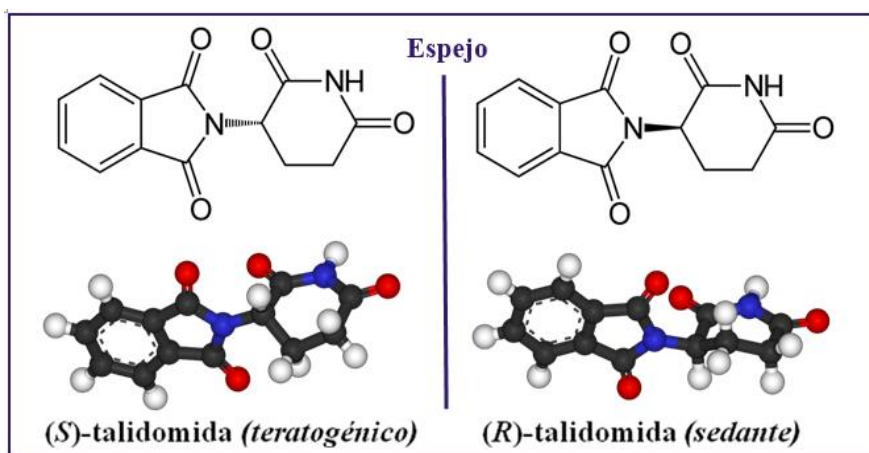


Figura 2: Estructura química de los enantiómeros de la Talidomida<sup>17</sup>.

### 3.2.1 MÉTODOS

Ningún método en farmacovigilancia puede dar todas las respuestas a la evaluación de las reacciones adversas a medicamentos, sin embargo se han desarrollado diferentes métodos con enfoques y metodologías particulares tales como<sup>18</sup>:

#### A) SISTEMAS Y ESTUDIOS NO EXPERIMENTALES

##### A.1) Sistema de notificación espontánea

La notificación espontánea de reacciones adversas es el método de farmacovigilancia más utilizado para la detección y cuantificación de las RAM. Se basa en la notificación voluntaria por parte de los profesionales de la salud, de las sospechas de las RAM, detectadas en la práctica diaria<sup>9</sup>. Este método tiene la ventaja de ser sencillo y de bajo costo, origina alertas a partir de las cuales pueden realizarse estudios más profundos, cubre a toda la población, es útil para detectar las RAM de baja incidencia y no interfiere en los hábitos de prescripción. Aunque la notificación espontánea es considerada uno de los pilares básicos de la farmacovigilancia, uno de sus principales problemas es la infranotificación<sup>19</sup>. Además no permite verificar hipótesis, no informa sobre incidencias, resulta difícil la detección de las RAM a largo plazo y no provee información con relación al número de prescripciones de los diferentes medicamentos<sup>3</sup>. Inclusive algunos autores señalan este método como de poca utilidad (Venning *et al.*, 1983)<sup>20</sup>.

##### A.2) Publicaciones en boletines y/o revistas

Las publicaciones de las RAM en revistas médicas constituyen un importante método de detección de sospechas de reacciones adversas, pero involucra un alto grado de responsabilidad. Por medio de la revisión en la literatura médica se puede generar las primeras señales de alerta, tal como sucedió en 1983, cuando Venning demostró que de un total de 18 reacciones adversas importantes, en 13 de ellas la alerta surgió a partir de notificaciones espontáneas, incluyendo cuatro publicaciones a partir de casos

individuales<sup>20</sup>. A diferencia de otros métodos se caracteriza por ser de bajo costo, indicador precoz, generador de señales de “alerta” y multiplicador de estas señales; sin embargo presenta limitaciones como: necesidad de otros métodos de farmacovigilancia para corroborar la hipótesis, no es posible determinar la incidencia de las RAM debido a la falta de información sobre la población expuesta, dificultad para establecer la relación de causalidad por falta de datos, retraso entre el diagnóstico de la RAM y su publicación, e inclusive se pueden generar falsas alarmas hasta en un 25 %<sup>21</sup>.

### A.3) Sistema de farmacovigilancia intensiva

Estos programas se basan en la recolección detallada y sistemática de datos de todos los efectos que puedan darse como inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de población del ámbito hospitalario<sup>9</sup>. Se dividen en dos grandes grupos:

A.3.1) Sistemas centrados en el medicamento: se recolecta la información de todos los pacientes, de una población definida a quienes se les administra un determinado medicamento o grupo de medicamentos, con el objetivo de registrar cualquier reacción adversa conocida, presunta o insospechada.

A.3.2) Sistemas centrados en el paciente: se basan en la elección de un grupo de pacientes y el registro de todos los medicamentos que se les administran, así como de cualquier reacción adversa que se produzca.

### A.4) Estudios epidemiológicos

Tienen como finalidad comprobar la hipótesis de establecer una causalidad entre la presencia de las RAM y el uso de los medicamentos. Se pueden dividir en:

#### A.4.1) Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles son estudios observacionales que identifican una enfermedad o el efecto indeseable de interés “casos” y simultáneamente identifican otra



población sin la enfermedad o efecto adverso “controles”. Luego cada una de estas poblaciones es investigada, sobre la exposición previa al fármaco o a los fármacos sospechosos y de este modo se compara la frecuencia del uso del fármaco en uno y otro grupo<sup>3</sup>. Son estudios analíticos, donde las asociaciones identificadas entre un fármaco y una reacción adversa se estudian con detalle, con el fin de determinar si se debe considerar o no una hipótesis de relación causal. Se caracteriza por ser de bajo costo económico y ofrecer resultados con relativa rapidez; sin embargo, son poco utilizados para detectar reacciones adversas a medicamentos de bajo consumo, o fármacos que lleven poco tiempo en el mercado<sup>22</sup>.

#### A.4.2) Estudios de cohortes

Los estudios de cohortes son estudios de carácter observacional y analítico, que permiten determinar tasas de incidencia de reacciones adversas provocadas por el medicamento<sup>23</sup>. En este tipo de estudio se puede identificar una población de individuos expuestos al factor o fármaco de interés y otra población de individuos no expuestos al fármaco, que son supervisados durante un periodo de tiempo, donde se registra la incidencia de las RAM en cada una de estas poblaciones. Cada una de estas poblaciones, diferentes entre sí por su exposición al fármaco se denomina cohorte. Se pueden estudiar varios eventos en relación con el uso del fármaco examinado, mientras que en los estudios de casos y controles se estudia una reacción adversa o una enfermedad en relación con varios fármacos. Este tipo de estudio permite detectar reacciones adversas muy infrecuentes y generalmente se realizan de forma prospectiva, donde el investigador espera a que en una población se produzcan determinados diagnósticos, asignándose a los pacientes determinadas formas de tratamiento. Los estudios de cohortes se han utilizado poco en farmacovigilancia ya que presentan algunos inconvenientes, tales como: probable prolongación excesiva por años, necesidad de un número muy elevado de individuos para la detección de reacciones adversas poco frecuentes, son relativamente costosos de realizar y es difícil realizar un seguimiento adecuado de los individuos<sup>22</sup>.

## B) SISTEMAS Y ESTUDIOS EXPERIMENTALES

### B.1) Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos son realizados antes de la aprobación de un medicamento. Tienen por objetivo determinar y evaluar la eficacia y la inocuidad de un medicamento en poblaciones especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas). Son útiles para re-evaluar un medicamento después de haber sido aprobado o cuando se sospecha de reacciones adversas de baja frecuencia que deben ser evaluadas a largo plazo <sup>18</sup>.

### 3.2.2 DESARROLLO DE LA FARMACOVIGILANCIA

Existen antecedentes de que los medicamentos han causado daño a los pacientes; sin embargo la tragedia de la Talidomida en los años 60 marcó el inicio de la farmacovigilancia como disciplina, donde varios países emprendieron vigilancia hacia los medicamentos. Muchos países occidentales iniciaron programas de farmacovigilancia por medio de los programas de notificación espontánea. En 1961 se inició en los Estados Unidos y en 1964 en el Reino Unido, hasta que finalmente en 1968 se tomó la decisión de unir 10 países bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el marco del Programa Internacional para el Monitoreo de Medicamentos, la creación de un centro para la farmacovigilancia internacional, establecido actualmente en Uppsala, Suecia (Centro de Monitoreo de Uppsala, o UMC, por sus siglas en inglés)<sup>22, 23</sup>.

En 1984, España decide integrarse como estado miembro y en la actualidad 130 países trabajan como miembros del programa internacional de farmacovigilancia. Por otro lado la Unión Europea se involucró en las actividades de farmacovigilancia con la creación de la Agencia Europea de Medicamentos, EMA o EMEA (por sus siglas en inglés) en 1995<sup>24</sup>. El Perú se incorporó al programa en el año 2002 y en la región de la Américas, América Latina y el Caribe se están realizando grandes esfuerzos por documentar los eventos adversos relacionados con los medicamentos<sup>25</sup>. En el año 2009 se han reportado 5 millones de reacciones adversas, un año después, este índice alcanzó a los 6 millones 400 mil, según

la representante del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Mundial de Farmacovigilancia (*The Uppsala Monitoring Centre* (UMC), *Eliki Sollenbring*)<sup>26</sup>.

La farmacovigilancia puede ser definida como una actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez que están comercializados. La farmacovigilancia tiene como finalidad la toma de decisiones que permitan mantener la relación de beneficios y riesgos (daños) de los medicamentos en una situación favorable, o bien a suspender su uso cuando el balance beneficio-riesgo resulte desfavorable<sup>22</sup>.

### 3.2.3 FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA

Como hemos mencionado anteriormente, el sistema de notificación espontánea es considerado uno de los pilares básicos de la farmacovigilancia, sin embargo uno de sus principales problemas es la infranotificación<sup>19</sup>. A partir de ello, desde hace más de 20 años se han diseñado estudios de farmacovigilancia que sirvan de complemento a la notificación voluntaria, como la farmacovigilancia intensiva.

El primer programa de monitorización intensiva de pacientes hospitalizados es el denominado *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCSDP), iniciado en 1986 y reuniendo más de 35.000 pacientes en 1976<sup>22</sup>. La farmacovigilancia intensiva, es la recolección de datos en forma sistemática y detallada de todas las posibles reacciones adversas a los medicamentos (RAM) que puedan presentarse en una población definida, con el fin de determinar su incidencia y los factores que las predisponen. Pueden centrarse en el medicamento o en el paciente<sup>27</sup>. La farmacovigilancia intensiva brinda una elevada confiabilidad y sensibilidad, ya que la información de la farmacoterapia es recolectada por el Químico Farmacéutico quien obtiene la información directamente del paciente, de su historia clínica o dialogando con el médico responsable<sup>28</sup>. Inclusive puede generar señales de alerta de reacciones adversas anteriormente no descritas, y detectar reacciones adversas de baja frecuencia. Una de sus limitaciones es fundamentalmente el costo; sin embargo

mediante esta metodología podemos mejorar la calidad de vida del paciente por medio de la detección de las reacciones adversas de manera confiable, determinar cuáles fueron los factores predisponentes y adoptar diferentes medidas que tengan como finalidad minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos.

Los programas de farmacovigilancia intensiva establecen mecanismos de incorporación de pacientes tratados con medicamentos seleccionados. Para ello tanto el paciente como el profesional que indica el tratamiento deben firmar un consentimiento informado, previamente aprobado por el comité de ética. En la siguiente tabla 1 se observan las principales diferencias entre farmacovigilancia y farmacovigilancia intensiva.

<b>Aspecto</b>	<b>Farmacovigilancia</b>	<b>Farmacovigilancia Intensiva</b>
Medicamentos monitoreados	Todos los medicamentos	Medicamentos seleccionados
Duración	De corta duración	Necesita un seguimiento adecuado de los pacientes
Consentimiento informado del paciente	No	Si

Tabla 1: Diferencias entre farmacovigilancia y farmacovigilancia intensiva<sup>29</sup>.

Estos programas tienen como finalidad lograr disminuir los riesgos de las drogas comprendidas en los programas de vigilancia, para ello se requiere el control de seguimientos de los pacientes tratados y la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas que puedan producirse<sup>27</sup>.

La farmacovigilancia hospitalaria involucra un conjunto de actividades que tienen como objetivo la detección, registro, notificación y evaluación de las reacciones adversas dirigidos a los pacientes asistidos en el hospital, que implica tanto a los pacientes que se encuentran internados y a los que son atendidos en régimen ambulatorio<sup>9</sup>. La

farmacovigilancia a nivel hospitalario no tiene que ser olvidada con el paso del tiempo, sino más bien debe ser considerada un medio para el control de la terapéutica medicamentosa. En el hospital se puede realizar un seguimiento adecuado y continuo de la evolución de los pacientes en coordinación con el equipo de salud. La creación de los programas de farmacovigilancia depende de las características de cada hospital y de los medios con que se disponga. Por otro lado, es muy importante en cualquier programa de farmacovigilancia tener en cuenta la parte ética. La información que se maneja dentro del hospital debe ser confidencial, ya que de lo contrario en el caso de las RAM, se podría hacer uso indebido de la información y difusión descontrolada de los datos, pudiendo generar graves consecuencias.

En el Perú, los programas de farmacovigilancia intensiva aún son incipientes, por lo que se han iniciado esfuerzos de vigilancia intensiva con las estrategias sanitarias nacionales de tuberculosis, VIH/SIDA e inmunizaciones <sup>28</sup>.

### 3.2.4 SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA

Mediante la Resolución Directoral N°354-99-DG-DIGEMID de fecha 22 de Abril de 1999, se aprobó el Sistema Peruano de Farmacovigilancia que involucra la participación activa de los profesionales de la salud, establecimientos farmacéuticos y de salud, instituciones y empresas del sector público y privado con el fin de recolectar información a nivel nacional sobre las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) <sup>18,30</sup>. Según la Ley General de Salud del Perú, Ley N° 26842, establece en su artículo N°74 que la autoridad de salud de nivel nacional es la encargada de recoger y evaluar la información sobre las reacciones adversas de los medicamentos<sup>31</sup>. La Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) es la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), que conduce el Sistema Peruano de Farmacovigilancia de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Este sistema incluye la tecnovigilancia de dispositivos médicos y productos sanitarios. La ANM supervisa y evalúa las acciones de control y vigilancia sanitaria de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios que realizan los Órganos Descentralizados de la

Autoridad Nacional de Salud(OD) y las Autoridades Regionales de Salud(ARS) a través de las Direcciones de Medicamentos como Autoridad de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ARM)<sup>32</sup> (Decreto supremo N°016-2011-SA. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios).

Anteriormente el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos (CENAFIM) era el responsable de las actividades de farmacovigilancia<sup>32,33</sup>. Actualmente la DIGEMID posee tres direcciones, siendo una de ellas la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso (DFAU); cuyo órgano - científico asesor es el Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM) fundado en el año 2006<sup>34,35</sup>.

La “Hoja amarilla” es considerada internacionalmente como el formulario de recogida de sospecha de reacciones adversas según el Decreto Supremo N°016-2011: Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios<sup>36</sup>. Este formato recoge la información relativa del paciente (identificación, edad, sexo, peso), del producto farmacéutico sospechoso (nombre, dosis, frecuencia, fecha de inicio y final, indicación terapéutica), de la reacción adversa (descripción, fecha de comienzo y final, desenlace, entre otros) y del profesional notificador (nombre, dirección/correo electrónico, teléfono, profesión, entre otros). En nuestro país inicialmente hubo un formato de notificación espontánea para las reacciones adversas aprobada el 22 de abril de 1999 mediante la Resolución Directoral N° 354-99-DG-DIGEMID<sup>18</sup> (ANEXO 1) , sin embargo esta Resolución fue derogada y se aprobó los formatos de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos por los titulares de registro sanitario y del certificado de registro sanitario, y por los profesionales de la salud mediante la Resolución Directoral N°144-2016-DIGEMID-DG-MINSA<sup>37</sup> (ANEXO 2).

El sistema de notificación espontánea constituye la base de la farmacovigilancia global. Ello involucra la recolección, detección y evaluación de las RAM. Es obligación de los profesionales y de los establecimientos de salud, en todo ámbito donde desarrollan su

actividad profesional, reportar a los órganos desconcentrados de la Autoridad Nacional de Salud, la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, las autoridades regionales de salud o las autoridades de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios de nivel regional, según corresponda las sospechas de reacciones adversas y eventos adversos de los medicamentos, otros productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios que prescriben, dispensan o administran y tiene un carácter confidencial. Por otro lado, es obligación del fabricante o importador titular del registro sanitario de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, reportar sobre sospechas de RAM y eventos adversos de los productos que fabrican o comercializan que puedan presentarse durante su uso<sup>38</sup>. Luego esta información es remitida a los centros nacionales o regionales para su recopilación, análisis y evaluación. Posteriormente es procesada y enviada a la base de datos internacional de la OMS con casos individuales de notificaciones de seguridad (en inglés, ICSR) y remitida al *Uppsala Monitoring Centre*. Los centros nacionales de farmacovigilancia son rápidamente comunicados por este centro, para tomar acciones apropiadas.

El factor crítico del análisis de las RAM es poder establecer una relación de causalidad entre el medicamento tomado y la aparición del acontecimiento clínico adverso. Según la Resolución Directoral N°813-2000-DG-DIGEMIG se aprobó en el Perú el “Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos”<sup>39</sup> (ANEXO 3). Los factores para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o series de casos sospechosos o con sospecha de reacciones adversas a medicamentos son: secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de reexposición al medicamento sospechoso, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias. Estos factores pueden ser utilizados como información para la comunidad científica y permiten decidir sobre la continuación del tratamiento o posibles futuros tratamientos. Finalmente para poder completar la evaluación de la causalidad de la RAM es necesario determinar su gravedad. Según su gravedad una RAM se puede clasificar en: leve, moderado y grave<sup>39</sup> (ANEXO 3).

### 3.3 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

La historia de los medicamentos biológicos obtenidos a partir de organismos vivos se inició con el uso de extractos de animales y humanos que se utilizaban para prevenir o tratar enfermedades humanas. En los años 40 del siglo pasado, se sabía que los glucocorticoides que nosotros generamos, servían como fármacos y tenían un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor que fue beneficioso para la prevención del trasplante de órganos y útil en los procesos autoinmunes, alérgicos e inflamatorios; sin embargo el inconveniente era cómo poder obtenerlos y purificarlos. Los primeros avances se dirigieron a los tejidos y órganos humanos o animales, tal como sucedió con el uso de la insulina extraída de páncreas bovino para la regulación de la concentración de la glucosa en sangre en un paciente diabético que no podía sintetizarlo. Posteriormente nació la biotecnología; es decir la tecnología basada en organismos vivos o moléculas biológicas (enzimas o anticuerpos) que se utilizan o manipulan intencionalmente con el fin de obtener productos provechosos. Genentech fue la primera compañía fundada por Robert Swanson y Herbert Boyer en producir moléculas comercialmente viables usando la biotecnología, tales como: la insulina recombinante (1982), la hormona de crecimiento humano recombinante (1985) y la eritropoyetina humana recombinante, también conocida como EPO o epoetina (1989)<sup>40</sup>.

Un medicamento biológico es aquel que contiene uno o más sustancias activas obtenidas o derivadas de una fuente biológica<sup>41</sup>. Los fármacos biológicos tienen una estructura mucho más compleja y poseen mayor tamaño que los fármacos de síntesis química. Por otro lado, sus estructuras y sus características se ven influenciadas por el método de producción, el tipo de línea celular empleada por el fabricante, el transporte y su almacenamiento. Hoy en día, los medicamentos biológicos solo se pueden administrar mediante inyección o infusión a diferencia de los medicamentos convencionales. Si bien es cierto que los medicamentos biológicos actúan sobre células específicas, una de las mayores limitaciones es que puedan provocar reacciones de inmunogenicidad, ya que debido al origen de estos fármacos, son capaces de activar la respuesta inmunitaria del organismo y desencadenar reacciones leves relacionadas con la infusión, pérdida de su eficacia a largo plazo debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes e inclusive se pueden desarrollar reacciones graves de inmunogenicidad cruzada con proteínas del propio individuo<sup>42</sup>.



Los productos biológicos se pueden clasificar según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en <sup>43</sup>:

- Alérgenos
- Citoquinas y factores de crecimiento
- Enzimas
- Derivados de plasma y sangre humana
- Inmunoglobulinas (incluidos anticuerpos monoclonales)
- Sueros inmunes
- Vacunas y toxoides
- Productos de fermentación (se incluyen aquellos obtenidos por técnicas de ADN recombinante).
- Oligo-nucleótidos anti-sentido

Los anticuerpos monoclonales están conformados por células B (linfocitos B), que se encargan de la producción de anticuerpos (proteínas). Los linfocitos B naturales no son capaces por sí solos de producir anticuerpos en gran cantidad. En 1975 se logró fusionar linfocitos B extraídos de ratón o murino con células de mieloma (células tumorales que pueden crecer indefinidamente en cultivo celular) resultando células (hibridoma) fuente de anticuerpos homogéneos (monoclonales), siendo muy eficaz para el tratamiento de diversas enfermedades severas, sin embargo su uso terapéutico no podía ser empleado en humanos ya que nuestro sistema inmune lo reconocería como extraño y lo destruiría. Luego se dió paso al desarrollo de la segunda generación de anticuerpos monoclonales llamados anticuerpos monoclonales quiméricos, basados en la humanización de los anticuerpos monoclonales de ratón mediante ingeniería genética. Estaban conformados en un 30% de origen animal y 70% de origen humano, donde la parte animal se encarga del reconocimiento del cuerpo extraño o antígeno y la parte humana se encarga de la mejora de la efectividad del sistema inmunológico mediante la producción de anticuerpos<sup>43</sup>.

A partir del descubrimiento de la biotecnología se dió paso al estudio de diversas moléculas en el interior de nuestro cuerpo, siendo una de ellas el factor de necrosis tumoral (FNT). El desarrollo de los fármacos anti-factor de necrosis tumoral (anti-FNT) comenzó a partir de

estudios pre-clínicos en hámster con artritis para ver qué papel desempeñaba esta citoquina en la inflamación y daño articular. Desarrollaron proteínas que neutralizaban esta citoquina mediante la producción de anticuerpos monoclonales y se valoró la posible implicancia del FNT en enfermedades autoinmunes de carácter crónico. Es así que comenzaron a sintetizarse anticuerpos monoclonales dirigidos hacia el FNT como el Infliximab y Adalimumab. Posteriormente, se descubrieron receptores del FNT en orina humana en pacientes con artritis reumatoide y así apareció Etanercept, cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo soluble del FNT. Hoy en día el factor de necrosis tumoral es la clave en la regulación y función del proceso inflamatorio y sirve como diana para el desarrollo de nuevos fármacos<sup>44</sup>.

Por otro lado, la nomenclatura de los agentes biológicos consta de cuatro partes, la primera es un prefijo variable o nombre, seguido del sitio de acción o blanco, origen del compuesto seguido finalmente del tipo de molécula<sup>45</sup> (Tabla 2).

Nombre	Blanco	Origen	Tipo de molécula
	L(i) = sistema inmune	U = humano total	Mab = anticuerpo monoclonal
	S(o) = hueso	O = ratón	Cept = proteína de fusión
	T(u) = tumor	A = rata	Kinra = antagonista de receptor de intercina
	K(i) = interleucina	Zu = humanizado	
XXX	C(i) = cardiovascular	E = hámster	Kin = sustancia tipo interleucina
	F(u) = hongos	I = primate	
	V(i) = virus	Xi = quimérico (murino-humano)	
	B(a) = bacteria	Axo = rata/ratón	
	Tox(a) = toxina	Xizu = combinación de cadenas humanizadas y quiméricas	

Tabla 2: Nomenclatura de los agentes biológicos<sup>45</sup>.

### 3.3.1 FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Los medicamentos biológicos al igual que los medicamentos comunes se encuentran sometidos a la farmacovigilancia. Por ejemplo en Europa, para que los medicamentos biológicos sean comercializados, la Agencia Europea de Medicamentos exige a todos los fabricantes de productos biológicos además de los datos de los estudios de comparabilidad, un plan de gestión de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización que permita poder detectar y notificar las posibles reacciones adversas que se puedan dar en cada etapa del ciclo de vida del medicamento<sup>38</sup>. La trazabilidad, es decir, las medidas que suministran una precisa información sobre el destino último de los medicamentos comercializados en un país, es un factor crítico de la farmacovigilancia de los medicamentos biológicos; y para asegurar una apropiada trazabilidad se debe empezar con la identificación correcta del medicamento biológico. El marco normativo europeo de farmacovigilancia prevé que los medicamentos biológicos sean identificados por denominación comercial (marca) incluyendo el número de lote<sup>46</sup>. En el Perú el registro sanitario de los productos biológicos se otorga por nombre, forma farmacéutica, cantidad de ingrediente farmacéutico activo, fabricante y país. Al igual que en Europa, para la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de los productos biológicos se necesita una serie de requisitos, entre los que incluye un plan de gestión de riesgos. La evaluación por la ANM tiene un plazo de 180 días calendario para dar respuesta para la inscripción y reinscripción de la vacunas e inmunológicos y para el resto de productos biológicos el plazo es de hasta doce meses. Posteriormente los titulares del registro sanitario deben presentar informes periódicos de seguridad de sus productos biológicos cada seise meses durante los primeros dos años, a partir de la puesta por primera vez en el mercado<sup>36</sup>.

### 3.4 INFLIXIMAB

El éxito actual en el desarrollo de los medicamentos biológicos terapéuticos tuvo su punto de partida en el año 1992 cuando la FDA decidió no aprobar el Nebacumab (Centoxin®), un anticuerpo monoclonal IgM desarrollado por Centocor, una de las primeras compañías biotecnológicas fundada en el año 1979 por un grupo de científicos y empresarios dirigidos

por Michael Wall<sup>47</sup>. Centoxin® fue aprobado en varios países europeos en 1991 e inclusive había sido recomendado para su posterior aprobación por un comité de la FDA. Este suceso marcó la complejidad de los ensayos y los obstáculos y travesías que tenían que atravesar las compañías biotecnológicas terapéuticas. Hoy en día sabemos que la venta de los medicamentos biológicos representa la mayor parte de las ganancias dentro del sector biofarmacéutico<sup>48</sup>.

Posteriormente Centocor forma parte de Janssen Biotech Inc. e introduce Remicade ® (Infliximab) en el año 1998 para el tratamiento de condiciones auto-inmunes, incluyendo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide y psoriasis en placa<sup>49</sup>.

En Octubre de 1998, la FDA aprobó el Infliximab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria al tratamiento convencional; así como la enfermedad de Crohn fistulizante, para reducir el número de drenajes de fístulas entero-cutáneas<sup>50</sup>. Con respecto al tratamiento de la colitis ulcerosa los dos principales ensayos realizados con Infliximab fueron ACT1 y ACT2, donde en total fueron 364 pacientes con colitis ulcerosa<sup>51</sup>. ACT1 estuvo conformada por pacientes con colitis ulcerosa activa tratada con esteroides o 6-mercaptopurina o azatioprina, mientras que ACT2 estuvo conformada por pacientes con colitis ulcerosa refractarios a por lo menos una terapia incluyendo mesalazina, corticosteroides o inmunosupresores. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria para recibir placebo o tratamiento intravenoso con infliximab a dosis de 5 y 10mg/Kg en las semanas 0,2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 46 (con ACT 1) y 22 (con ACT 2). En ambos grupos se alcanzaron tasas de respuesta clínica mayores al 60% con ambas dosis de Infliximab, difiriendo significativamente en las semanas 8 y 30 con respecto al grupo placebo<sup>52</sup>.

Por otro lado, se realizaron estudios abiertos simultáneamente en Ghent (Van den Bosch *et al*, 2000<sup>53</sup>) y Berlín (Brandt *et al*, 2000<sup>54</sup>), donde demostraron una reducción rápida y persistente de los síntomas de espondilitis anquilosante que fueron confirmados posteriormente por diversos estudios como el de Temekonidis *et al* en 2003<sup>55</sup>, en pacientes con espondilitis anquilosante refractaria al tratamiento con Anti-Inflamatorios No Esteroides (AINE).

En 1999 Infliximab fue aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide, comprobando la importancia del FNT- $\alpha$  en la patogénesis y desarrollo de esta enfermedad<sup>51</sup>. Se ha demostrado su eficacia en pacientes con artritis reumatoide, tanto en monoterapia como asociado a metotrexato, en casos moderados o graves que no hayan respondido a otras terapias<sup>52</sup>. Infliximab fue autorizado por la Unión Europea en el año 2004 para su uso en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes que han respondido inadecuadamente a las drogas anti-reumáticas modificadora de la enfermedad. Posteriormente, a finales del 2005, infliximab fue admitido como monoterapia por la FDA para el tratamiento de la artritis psoriásica. En el mismo año, Infliximab fue aprobado por los Estados Unidos para el tratamiento de psoriasis en placa moderado a severa<sup>56</sup>. Hasta Enero del 2012 cerca de 30 medicamentos biológicos habían sido aprobados en los Estados Unidos y Europa, con cuatro de ellos (Remicade® (infliximab)), Humira® (adalimumab), Avastin® (bevacizumab), Rituxan® (rituximab)) entre los diez fármacos más vendidos en el mundo<sup>48</sup>.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-FNT- $\alpha$  y su peso molecular es de aproximadamente 149100 daltons aproximadamente. La molécula del Infliximab en origen es aproximadamente 25% murino y 75 % humano<sup>53</sup>. La estructura química de Infliximab corresponde a una inmunoglobulina G<sub>1</sub> murina humana, formada por dos cadenas polipeptídicas ligeras  $\kappa$  y dos cadenas pesadas  $\gamma$  unidas por puentes disulfuro (Figura 3)<sup>54</sup>. Además presenta regiones de secuencia variable y constante al FNT- $\alpha$  (Figura 4)<sup>53</sup>.

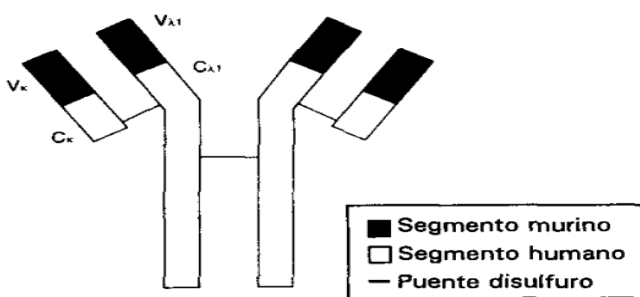


Figura 3: Estructura química del Infliximab

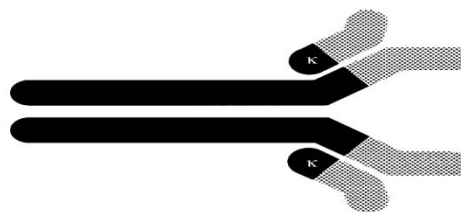


Figura 4: Diagrama del Infliximab. Las áreas grises representan la porción murina (25%) y las regiones de secuencia variable de unión al FNT- $\alpha$ . Las áreas negras representa la porción humana (75%) de la Inmunoglobulina G<sub>1</sub> de las regiones de secuencias constante.

Las citoquinas son sintetizadas por diversos tipos de células y necesitan de sus receptores de unión celular para ejercer sus efectos fisiológicos y patológicos. El Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) es una de las citoquinas pro-inflamatorias principales que cumple importante funciones, tales como: la apoptosis de células inmunes, estimulación de otras citoquinas proinflamatorias, etc. Juega un rol importante en desórdenes inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide y la Enfermedad de Crohn (EC). Infliximab neutraliza la actividad biológica del TNF- $\alpha$  uniéndose con alta afinidad y especificidad a las formas soluble y transmembrana del TNF- $\alpha$  e inhibe la unión del TNF- $\alpha$  con sus receptores<sup>53</sup>. Además regula la producción de otras citoquinas proinflamatorias (interleucina 1 y 6) e inhibe la producción del factor de crecimiento endotelial vascular<sup>53</sup>. Han sido encontrados niveles elevados del TNF-  $\alpha$  en tejidos y fluidos de pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y en placas psoriásicas<sup>55</sup>. Estudios han mostrado niveles elevados del FNT- $\alpha$  en la mucosa y las heces de los pacientes con EC <sup>56, 57</sup>. Por otro lado, el FNT- $\alpha$  y sus dos receptores están presentes en muchos sitios dentro de la membrana sinovial. Durante el proceso inflamatorio en pacientes con AR, existe niveles elevados del FNT-  $\alpha$  y sus receptores en el fluido sinovial <sup>58,59</sup>. El hallazgo del FNT-  $\alpha$  explica la patología de estas enfermedades y permite comprender el mecanismo de acción del Infliximab.

#### 3.4.2) FARMACOCINÉTICA

Infliximab se distribuye fundamentalmente por el compartimiento vascular y su volumen de distribución es independiente de la dosis. Después de la perfusión intravenosa se producen aumentos de la concentración sérica máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) proporcionales a la dosis y del área bajo la curva de concentración-tiempo<sup>50</sup>.

Se han realizado tres estudios con datos farmacocinéticos de pacientes con EC: un estudio abierto (n=20) y 2 ensayos doble ciego controlados con placebo (n=108 y 94), donde se observó una concentración sérica máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) dependiente de la dosis después de una sola infusión de 5mg/Kg, 10mg/Kg ó 20mg/Kg. Por otro lado a la dosis recomendada de

5mg/Kg, la mediana de la  $C_{m\acute{a}x}$  fue de 118ug/ml, el aclaramiento fue de 9.8 ml/h y el tiempo de vida terminal del Infliximab fue de 9.5 días<sup>60</sup>.

Hasta el momento no se conoce con exactitud la farmacocinética del Infliximab en pacientes ancianos y no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad hepática o renal. No se han observado diferencias significativas con respecto a la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución en pacientes con artritis reumatoide, tampoco se ha detectado la presencia del fármaco inalterado en la orina<sup>61</sup>.

### 3.4.3) DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Infliximab está indicado para el tratamiento de la EC, enfermedad de Crohn en pediatría, artritis reumatoide, colitis ulcerosa en adultos y pediátrica, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placa según la FDA. España fue considerado en el año 2013, como el segundo estado miembro con más actividad en materia de farmacovigilancia en el comité europeo en medicamentos de uso humano<sup>62</sup>. Infliximab fue registrado en España en el año 1999 con el nombre de Remicade®<sup>54</sup>. En el Perú fue aprobado por la Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) en el año 2016, para todas las patologías anteriormente mencionadas; siendo Johnson & Johnson del Perú S.A titular del registro sanitario<sup>63</sup>.

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, sistémica, con compromiso poliarticular simétrico, de pequeñas, medianas y grandes articulaciones, caracterizada por proliferación sinovial y daño estructural de hueso, cartílago y partes blandas. Existen agentes terapéuticos más efectivos para el tratamiento de esta enfermedad conocidos como drogas antirreumáticas modificadoras de Enfermedad (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs* – DMARDs) que hacen difícil el uso de agentes biológicos en estadios tempranos de la enfermedad y se valora la relación costo – efectividad. Las DMARDs no biológicos, son aquellos fármacos que son capaces de prevenir o al menos reducir el daño articular producido por la enfermedad; siendo el metotrexato el fármaco de primera elección. Los siguientes agentes biológicos recomendados y que figuran en el petitorio farmacológico de

EsSalud son: Etanercept, Infliximab, Rituximab; los cuales pueden ser usados en enfermedad moderada a severa con factores de mal pronóstico y/o falla a dos DARME no biológico. En el caso de Infliximab la dosis habitual recomendada es de 3mg/kg al inicio del tratamiento, semana 2 y 6, continuando luego con infusiones cada 8 semanas<sup>64</sup>. Se recomienda utilizar infliximab junto con metotrexato en el manejo de la artritis reumatoide activa, moderada a severa; para reducir los signos y síntomas de la enfermedad. Generalmente la respuesta clínica se logra dentro de doce semanas de iniciado el tratamiento<sup>65</sup>.

En el Perú existen medicamentos biológicos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, siendo una de ellas Infliximab. La colitis ulcerosa se caracteriza por la inflamación mucosa difusa limitada al colon, siendo la diarrea con sangre, el síntoma principal de esta enfermedad. El manejo de esta enfermedad depende de la actividad y de su extensión. En el caso de la colitis ulcerosa activa leve a moderada el tratamiento de primera línea es mesalazina oral 2.4 a 4.8 g diarios, mientras que para la colitis ulcerosa activa severa se debe iniciar el tratamiento con corticoides endovenosos; como la hidrocortisona 100mg 4 veces al día o metilprednisolona 60 mg/día. Los corticoides endovenosos se utilizan máximos por cinco días y si no hay mejoría al tercer día o si hay deterioro del paciente se debe considerar una terapia de rescate con ciclosporina o Infliximab o realizar una colectomía de urgencia. La dosis de inducción de Infliximab es de 5mg/Kg a la semana 0, luego a la 2 y 6 semana. Los pacientes que responden a la inducción con anti-FNT, pueden continuar el tratamiento de mantenimiento con una dosificación similar cada 8 semanas<sup>66</sup>.

La enfermedad de Crohn se caracteriza por la inflamación segmentaria y transmural, que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal y se define según la edad de inicio, localización y comportamiento. Los síntomas de esta enfermedad son más heterogéneos, pero típicamente incluyen dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. La enfermedad de Crohn puede causar obstrucción intestinal debido a estenosis, fístulas o abscesos, teniendo a causar mayor discapacidad que la colitis ulcerosa. Es importante que previo al inicio del tratamiento, deben considerarse la localización, la extensión, el patrón de enfermedad (inflamatorio, estenosante, fistulizante) y la actividad de la enfermedad, mediante los



exámenes que sean necesarios, ya que se ha demostrado que el beneficio de la terapia es mayor en aquellos pacientes con enfermedad activa. El tratamiento de elección para pacientes con enfermedad de Crohn leve en el Hospital Rebagliati son los corticoides sistémicos orales (prednisona 0.75 - 1mg/Kg/d) . Para aquellos pacientes con enfermedad de Crohn activa, de moderada a severa que no responden al tratamiento convencional se les puede dar Infliximab. El protocolo utilizado para la administración de este agente biológico es a las 0,2 y 6 semanas y posteriormente cada 8 semanas a dosis de 5 o 10 mg/Kg<sup>66</sup>.

Las espondiloartropatías seronegativas (EASN) constituyen un grupo de enfermedades reumáticas que comparten aspectos clínicos, laboratoriales, imagenológicos, terapéuticos y genéticos. Se caracterizan por el compromiso axial y periférico, con ausencia de factor reumatoide, es por ello que se denominan “seronegativa”. La espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica se encuentran dentro de las EASN<sup>67</sup>. La espondilitis anquilosante es la enfermedad más frecuente y característica del grupo de las espondiloartropatías, y se relaciona con el antígeno de histocompatibilidad HLA- B27. Es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de etiología desconocida, que afecta primariamente al esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral) <sup>68</sup>. Los Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs) son el tratamiento de elección inicial de los pacientes con formas axiales y periféricas, mientras que los analgésicos como el paracetamol o los opiáceos, resultan alternativos en aquellos pacientes con EA que no consiguen controlar su dolor con los AINEs. Por otro lado, en pacientes refractarios al tratamiento con AINEs, se les puede dar las DMARDs (sulfasalazina, metotrexato, leflunomida, ciclosporina, pamidronato) antes de iniciar terapia biológica. En los pacientes con EA de predominio axial, están indicados los anti-FNT alfa, si a los tres meses de tratamiento no se logra controlar con AINEs. En las forma predominantemente periféricas de las EA, están indicados los anti-FNT alfa, si a pesar del tratamiento con al menos dos AINEs, sulfasalazina u otros DMARDs y tratamiento locales persisten los síntomas. La dosis recomendada de Infliximab es 5mg/Kg/d en las semanas 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas. Puede ser necesario incrementar la dosis de acuerdo a la respuesta o disminuir el intervalo de dosis<sup>67</sup>.

La artritis psoriásica (Aps) es una artritis inflamatoria erosiva habitualmente seronegativa asociada a psoriasis cutánea de causa desconocida; sin embargo, se conoce la importancia

que juegan las citocinas, en especial el factor de necrosis tumoral, en la patogénesis. Inicialmente se recomienda el uso de AINE para el control de los síntomas en los pacientes con Aps. Se recomienda el uso de Infliximab para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes con APs periférica con tres o más articulaciones dolorosas y tres o más articulaciones tumefactas y cuando no han respondido a por lo menos dos DMARDs, administrados de forma individual o en combinación La dosis es similar al anterior, para el tratamiento de la espondilitis anquilosante<sup>67</sup>.

La psoriasis es una enfermedad eritemato- descamativa, que tiene un espectro de variación clínica desde las formas clínicas localizadas a las generalizadas, muchas veces con compromiso articular. Se utiliza Infliximab en pacientes con psoriasis que han fracasado con terapia sistémica convencional (acetetrin, ciclosporina, metotrexato y/o fototerapia); o que estén en riesgo de desarrollar toxicidad frente a fármacos usados convencionalmente o que de hecho no pueden utilizarlos. La dosis es igual, como para el tratamiento de la Artritis Psoriásica<sup>69</sup>.

Remicade® (Infliximab) se suministra en un vial que contiene 100mg de polvo de Infliximab liofilizado para uso hospitalario. Es reconstituido con 10 ml de agua estéril y luego diluido con 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%. La infusión de REMICADE® debe comenzar dentro de 3 horas de la reconstitución y dilución, y debe ser administrado durante un periodo no menor de 2 horas. El material reconstituido no debe ser almacenado para su reutilización, ya que los viales con Infliximab no contienen preservantes antibacterianos<sup>70</sup>.

#### 3.4.4) REACCIONES ADVERSAS

Una reacción relacionada con la infusión se define como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante una perfusión o en una hora después de la perfusión. En los ensayos clínicos de Fase III, se encontró que en el 18% de los pacientes tratados con Infliximab experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo. Entre todas las infusiones de Remicade®, 3%

estuvieron acompañados de síntomas no específicos como fiebre o escalofríos, 1% estuvo acompañado de reacciones cardiopulmonares (principalmente hipotensión, hipertensión o disnea), y <1% de los pacientes experimentaron prurito, urticaria, o los síntomas combinados de prurito/urticaria y reacciones cardiopulmonares. Por otro lado reacciones serias de infusión ocurrieron en <1% de los pacientes e incluyeron anafilaxis, convulsiones, rash eritematoso e hipotensión. Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a las reacciones relacionadas con la perfusión y se recuperaron con tratamiento y/o interrupción de la infusión. Para ello se debe de disponer medicamentos que incluyan antihistamínicos, corticosteroides y epinefrina para que puedan ser usados cuando se produzcan dichos eventos<sup>70</sup>.

Las reacciones de Infusión son comunes con Infliximab y otros inhibidores del FNT, particularmente con la primera o la segunda dosis e incluyen: fiebre, escalofríos, prurito, urticaria, disnea, dolor de pecho, hipertensión o hipotensión. También se han notificado reacciones tardías a los 3 o 12 días después del tratamiento con Infliximab y los síntomas incluyen: mialgia y/o artralgia con fiebre y/o rash, prurito, edema facial y de las manos, disfagia, urticaria, dolor de garganta, edema labial, y dolor de cabeza. Otros comunes efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, fatiga, discinesia, dolor de cabeza y dolor de espalda. Las infecciones son comunes en pacientes tratados con Infliximab u otras drogas que inhiben al TNF y mayormente afectan el tracto respiratorio superior y el tracto urinario. Los inhibidores del TNF también han sido asociados raramente con el desarrollo de infecciones oportunistas serias como sepsis, neumonía y comienzo o reactivación de la tuberculosis<sup>71</sup>.

El tratamiento con Infliximab puede estar asociado con el desarrollo de anticuerpos dirigidos hacia el Infliximab. Aproximadamente el 10% de todos los pacientes en los ensayos clínicos desarrollan anticuerpos al Infliximab y son más propensos de desarrollar reacciones de infusión<sup>70</sup>. Los anticuerpos no son típicamente medidos en la práctica clínica<sup>54</sup>.

## **IV) MATERIALES Y MÉTODOS**

### **4.1) DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo utilizando el método de farmacovigilancia intensiva en pacientes tratados con Infliximab de los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre enero y marzo de 2017.

### **4.2) POBLACIÓN:**

Nuestro estudio abarcó a toda la población adulta en los que estaba indicado Infliximab, tanto en los pacientes ambulatorios como hospitalizados. Los pacientes ambulatorios recibieron su infusión de Infliximab en la Unidad de Infusión Ambulatoria del Hospital Rebagliati (UNAR), creada mediante la Resolución de Gerencia de La Red Asistencial Rebagliati N°882-GRAR-ESSALUD-2016<sup>72</sup>. Los pacientes ambulatorios pertenecían a los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología del HNERM, quienes recibían Infliximab a una velocidad constante de infusión de 125 cc/h para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placa. Ningún paciente admitido en nuestro estudio abandono su tratamiento.

### **4.3) TAMAÑO DE MUESTRA**

El estudio abarcó a 73 pacientes de los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología, que recibieron su dosis correspondiente de Infliximab en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

### **4.4) MEDICAMENTO SELECCIONADO**

El medicamento en estudio fue Remicade® (Infliximab) cuya presentación es en ampolla de 100mg de laboratorios Janssen®, compañía farmacéutica de Johnson & Johnson®. Según el petitorio farmacológico de EsSalud (actualizado hasta la Resolución IETSI N°04-IETSI-

EsSalud 2017)<sup>73</sup>, Infliximab identificado con código N°0100500 está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria a tratamiento (reumatología), psoriasis severa refractaria al tratamiento (dermatología), colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn refractaria a tratamiento (gastroenterología) y/o cualquier indicación aprobado por el Comité Farmacológico del HNERM.

#### **4.5) CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:**

##### 4.5.1) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes hospitalizados y ambulatorios de los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología en tratamiento con Infliximab.

##### 4.5.2) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Población pediátrica.
- Pacientes que no estuvieron en tratamiento con Infliximab.

#### **4.6) PROCEDIMIENTOS:**

Los pacientes que participaron en nuestro estudio firmaron previamente el consentimiento informado (ANEXO 4) para poder iniciar nuestra investigación, informándoles acerca de que consistía nuestro estudio. Luego, los datos del paciente se registraron en la ficha de recolección de datos (ANEXO 5).

Las RAM que se presentaron en los pacientes, se registraron en el formato de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos – MINSA (ANEXO 2). Posteriormente, se realizó la evaluación de la causalidad de las RAM mediante el algoritmo de Karch y Lasagna modificado y adaptado al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y se evaluó su gravedad (ANEXO 3). Se clasificó las reacciones adversas según el órgano y sistema afectado de acuerdo al *Comom Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of National Cancer Institute*. (Versión 4.3, 2010)<sup>74</sup>.

#### **4.7) DESCRIPCIÓN DE INSTRUMENTOS:**

La ficha de recolección de datos de los pacientes utilizados en nuestro estudio ha sido elaborado y validado por el Instituto de Gestión de Servicio de Salud (IGSS) (ANEXO 5). Por otro lado para el registro de las RAM se utilizó el formato de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos validado por el Ministerio de Salud (ANEXO 2). Para la evaluación de la RAM se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado y adaptado al sistema peruano de farmacovigilancia aprobado por MINSA-DIGEMID (ANEXO 3).

#### **4.8) ANÁLISIS DE DATOS:**

Se procedió al diseño de una base de datos de todos los pacientes en nuestro estudio. Los datos se analizaron utilizando el programa SPSS (versión 12.0) de la compañía StataCorp, para poder determinar la incidencia de las RAM en pacientes tratados con Infliximab de los servicios de gastroenterología, dermatología y reumatología en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre Enero y Marzo de 2017. Se consideraron cuatro posibles factores a estudiar asociados al desarrollo de las RAM (sexo, edad, dosis y número de infusiones)

#### **4.9) ASPECTOS ÉTICOS:**

El consentimiento informado (ANEXO 4), fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia<sup>75</sup>. La identidad de los pacientes fue preservado de manera confidencial y sus nombres fueron cambiados por códigos alfa-numéricos, para mantener su anonimato. Además a los participantes de nuestro estudio se les brindó un folleto sobre los beneficios del ejercicio físico sin importar la edad de la persona (Actívate Perú por tu salud- MINSa) (ANEXO 9), ya que fue una sugerencia por parte del Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia incluir algún beneficio directo a los participantes de nuestro estudio; de acuerdo a los lineamientos nacionales e internacionales.

## V) RESULTADOS

Nuestra investigación abarcó a 73 pacientes que recibieron su dosis correspondiente de Infliximab en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, entre los meses de enero y marzo de 2017. Según el servicio al que pertenecían los pacientes incluidos en nuestro estudio, la distribución de las frecuencias y sus porcentajes se describen en la tabla 3 y figura 5.

Servicios	Frecuencia	Porcentajes (%)
Reumatología	28	38.36
Gastroenterología	37	50.68
Dermatología	8	10.96
Total	73	100.00

Tabla 3: Frecuencia de pacientes según los servicios de reumatología, gastroenterología y dermatología del HNERM. EsSalud. Enero- Marzo 2017.

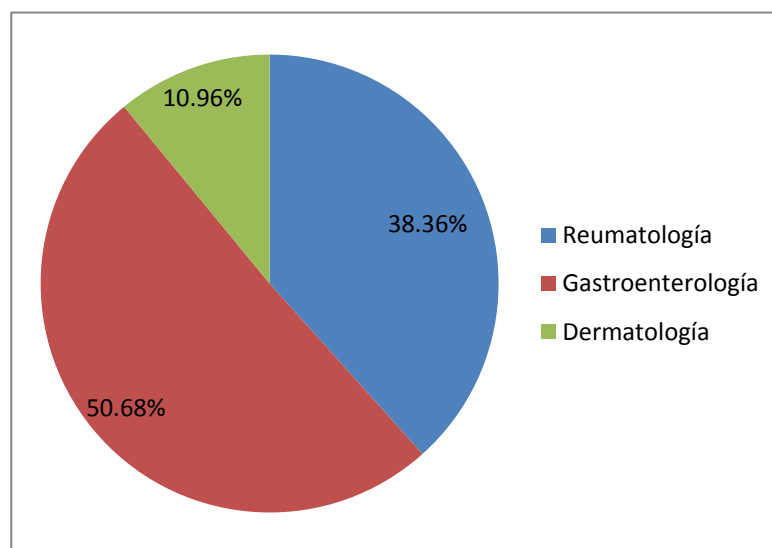


Figura 5: Porcentajes de pacientes pertenecientes a los servicios de reumatología, gastroenterología y dermatología del HNERM. EsSalud .Enero - Marzo 2017.

La distribución de las frecuencias y sus porcentajes, según la patología de los pacientes incluidos en el estudio se describen en la tabla 4 y la figura 6.

<b>Patologías</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentajes (%)</b>
Colitis ulcerosa	13	17.81
Artritis reumatoide	14	19.19
Espondilitis anquilosante	17	23.29
Enfermedad de Crohn	15	20.55
Psoriasis	8	10.96
Artritis psoriásica	6	8.20
Total	73	100.00

Tabla 4: Frecuencia de pacientes según su diagnóstico del HNERM. EsSalud. Enero- Marzo 2017.

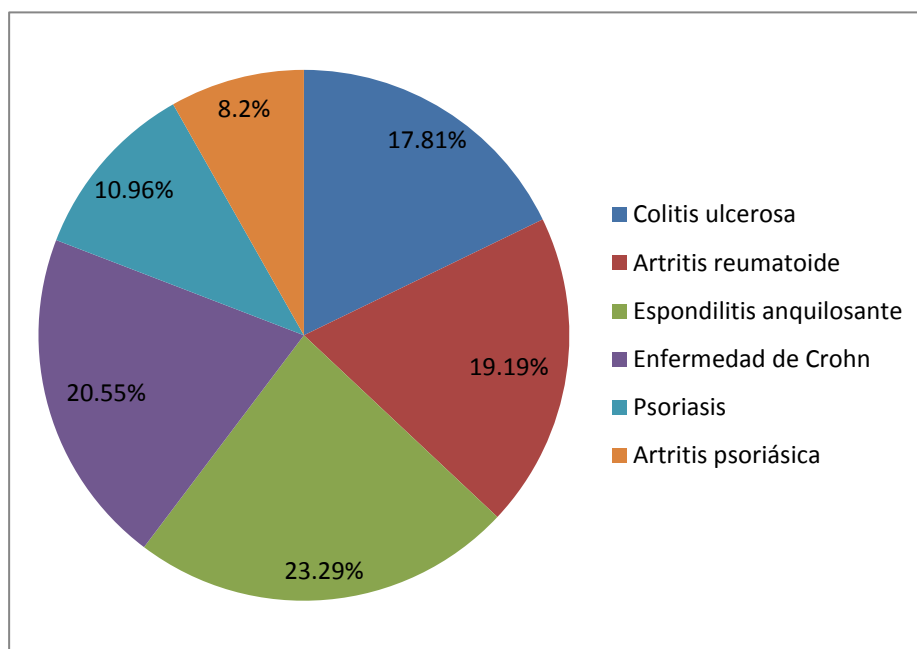


Figura 6: Porcentajes de pacientes en relación con su diagnóstico del HNERM. EsSalud. Enero- Marzo 2017.



Se presentó RAM en 14 pacientes (19.18%) del HNERM entre enero y marzo de 2017. La distribución de las frecuencias y sus porcentajes se describen en la tabla 5 y figura 7.

<b>Pacientes</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Con RAM	14	19.18
Sin RAM	59	80.82
Total	73	100.00

Tabla 5: Frecuencia de RAM en pacientes del HNERM. EsSalud. Enero- Marzo 2017.

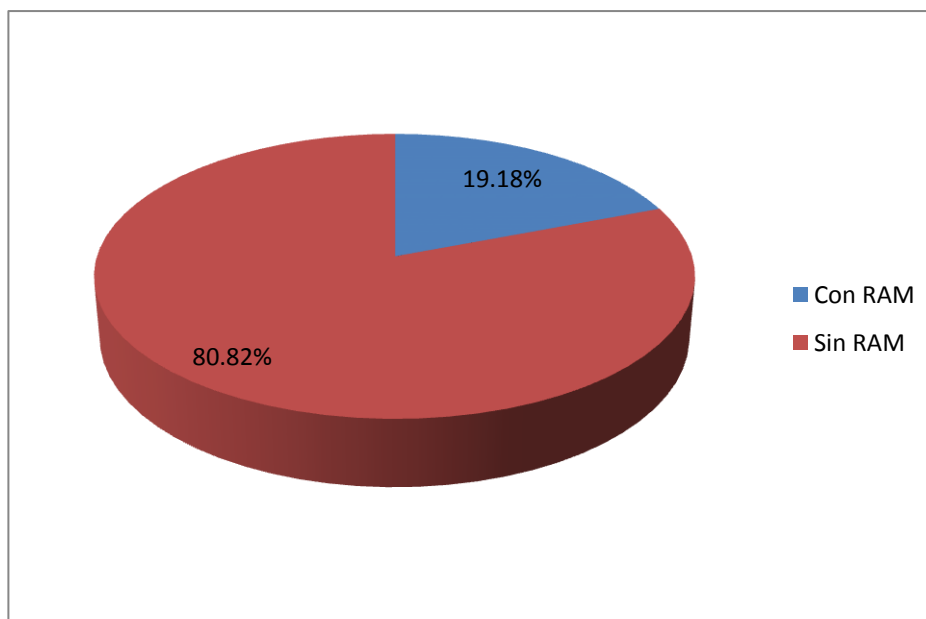


Figura 7: Porcentajes de pacientes con y sin RAM del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

El estudio incluyó 73 pacientes, 37 fueron del sexo masculino mientras que 36 del sexo femenino. De los 14 pacientes con RAM, se presentó RAM en 12 pacientes del sexo femenino, mientras que 2 en el sexo masculino. La distribución de sus frecuencias y sus porcentajes se describen en la tabla 6 y la figura 8.

<b>Género</b>	<b>Total de Pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Pacientes con RAM</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Masculino	37	50.68	2	14.29
Femenino	36	49.32	12	85.71
Total	73	100.00	14	100.00

Tabla 6: Comparación de los porcentajes de pacientes totales y pacientes con RAM según el género. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

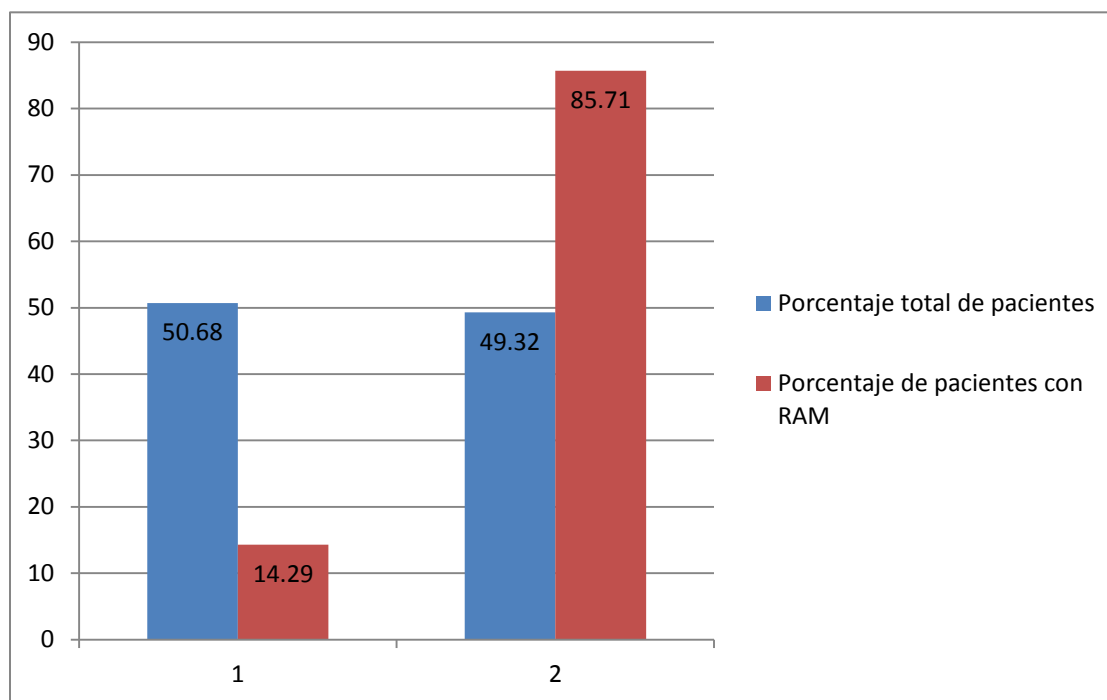


Figura 8: Porcentajes total de pacientes y pacientes con RAM según el género del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

De los 14 pacientes con RAM, en 12 de ellos las RAM se presentaron en un mismo día, mientras que en 2 pacientes se presentaron RAM en dos días de administración de Infliximab, como se observa en la figura 9.

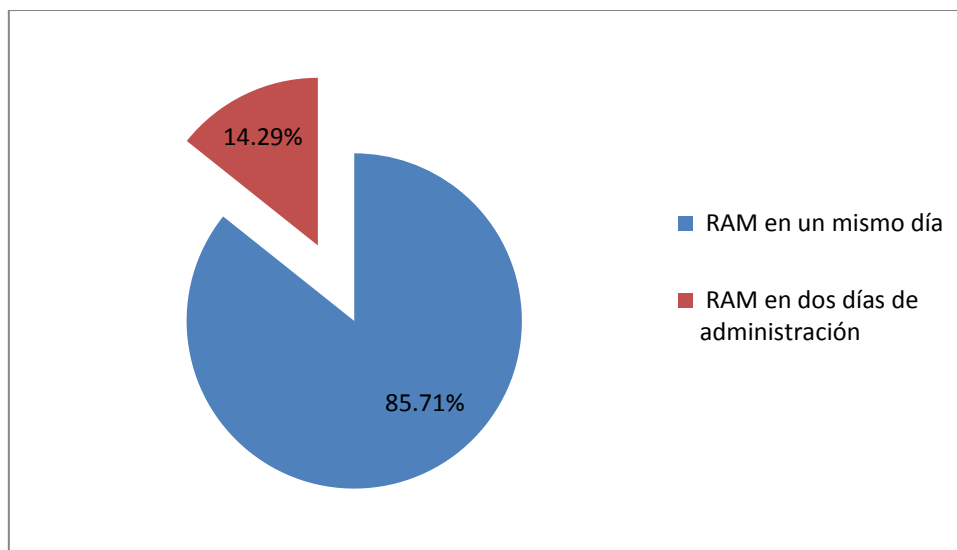


Figura 9: Porcentajes de pacientes con RAM en un mismo día y en dos días de administración de Infliximab del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

Los pacientes que desarrollaron RAM con sus respectivos diagnósticos se describen en la figura 10.

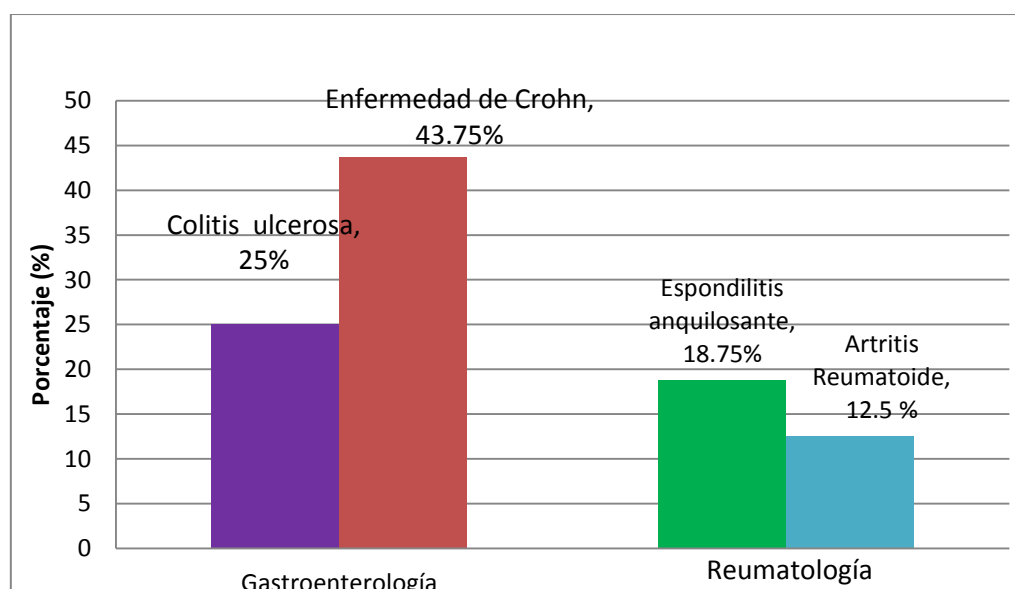


Figura 10: Porcentajes total de pacientes con RAM según su diagnóstico del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

La edad promedio de los pacientes con RAM fue de  $49.3 \pm 12.2$  años. El grupo etario que desarrolló un mayor número de RAM fueron los adultos mayores, los porcentajes y distribuciones se describen en tabla 7 y figura 11.

Grupo etario (edad en años)	Total de Pacientes	Porcentaje (%)	Pacientes con RAM	Porcentaje (%)
Adolescente (12-17)	1	1.40	0	0.00
Jóvenes (18 - 24)	2	2.70	0	0.00
Adultos jóvenes (25-40)	20	27.40	4	28.60
Adultos intermedios (41-50)	21	28.80	3	21.40
Adultos mayores (51-64)	21	28.80	6	42.90
Jubilados (65 años a más)	8	10.90	1	7.10
Total	73	100.00	14	100.00

\*La distribución de los pacientes por grupo etario se realizó en base a las etapas del desarrollo humano (Mansilla, 2000)<sup>6</sup>.

Tabla 7: Distribución de porcentajes de RAM según su grupo etario del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

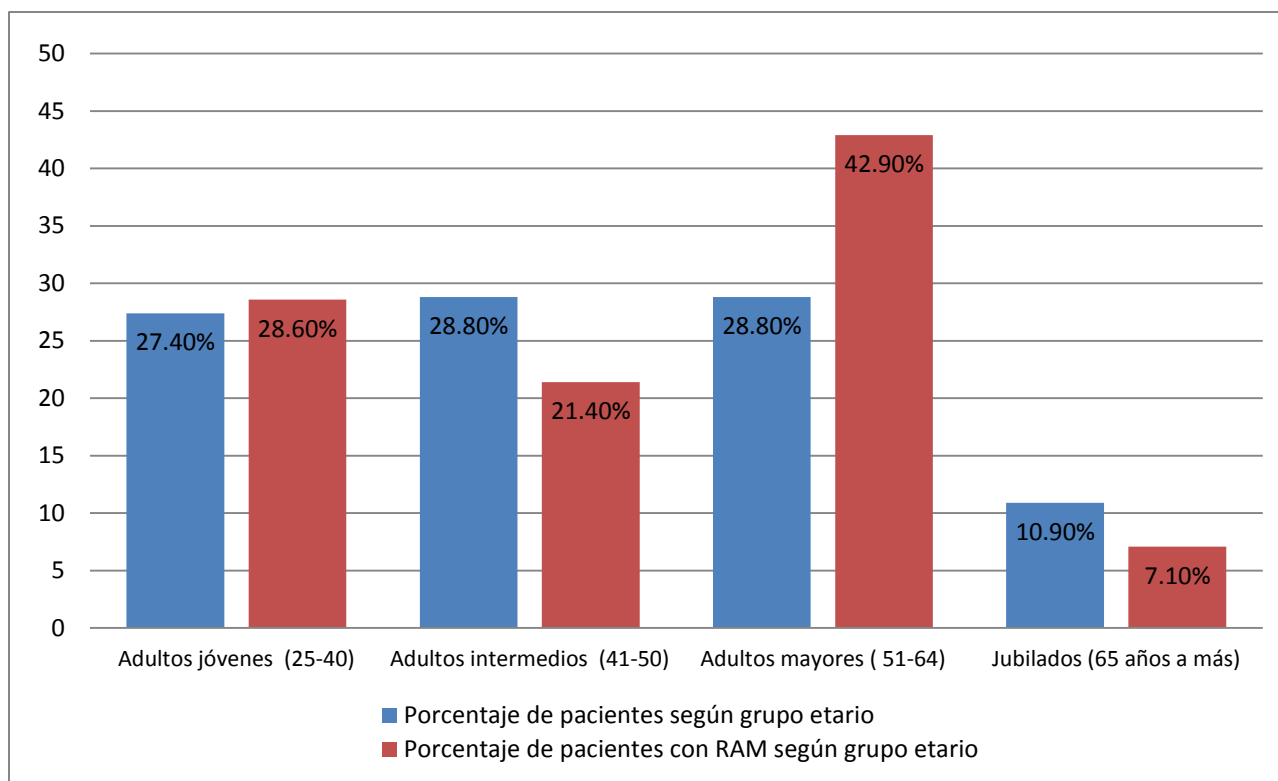


Figura 11: Porcentaje de pacientes y pacientes con RAM según su grupo etario (años de edad) del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

El mayor porcentaje de RAM se produjo a una dosis de 300mg de Infliximab a comparación de las otras dosis, tal como se observa en la figura 12.

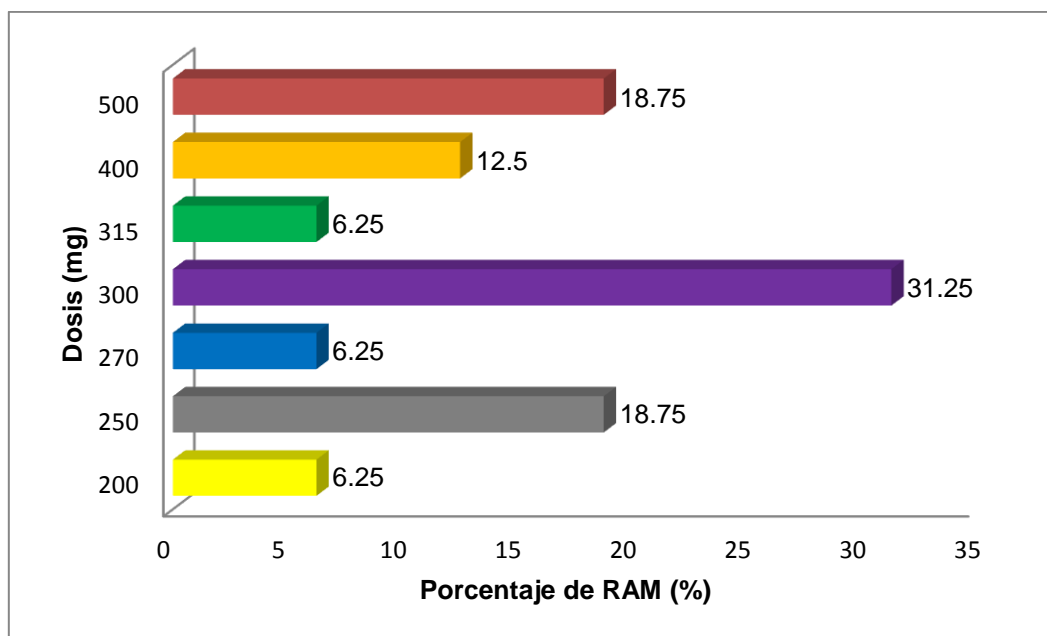


Figura 12: Porcentajes de casos de RAM según dosis del Infliximab (mg) de 14 pacientes pertenecientes a los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

Se realizaron 110 infusiones de Infliximab, de las cuales en 14 de ellas se presentaron reacciones infusionales o relacionadas con la perfusión (12.73%) en el HNERM entre enero y marzo de 2017, tal como se observa en la figura 13. Las reacciones infusionales de Infliximab se presentó en 13 pacientes.

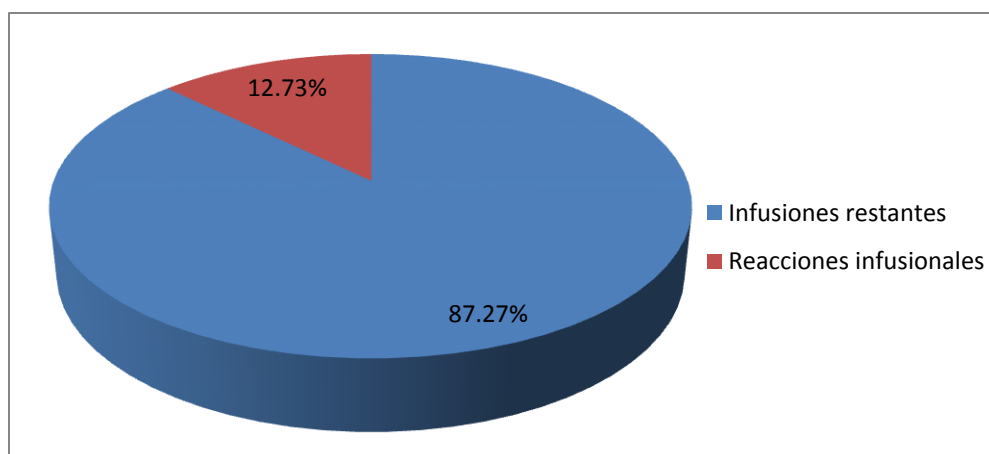


Figura 13: Porcentaje de reacciones relacionadas con la perfusión de Infliximab en pacientes del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

Durante nuestro estudio se presentó 26 RAM, donde el prurito (26.93%) resultó ser la de mayor frecuencia, tal como se describe en la tabla 8 y figura 14.

Tipo de RAM	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cefalea	4	15.36
Somnolencia	1	3.85
Prurito	7	26.93
Disnea	2	7.69
Leve inflamación en la garganta	2	7.69
Dolor abdominal	1	3.85
Eritema	2	7.69
Edema facial y de miembro inferior derecho	1	3.85
Rash	2	7.69
Urticaria	1	3.85
Escalofríos	1	3.85
Náuseas y vómitos	1	3.85
Incremento de la presión arterial	1	3.85
Total	26	100.00

Tabla 8: Reacciones adversas asociadas al uso de Infliximab en pacientes del HNERM. Enero- Marzo 2017.

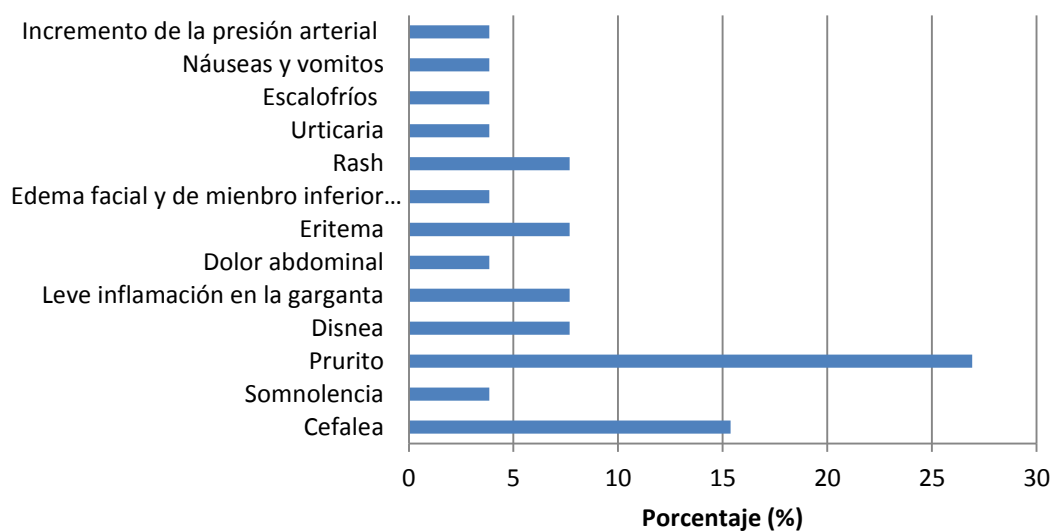


Figura 14: Porcentaje de reacciones adversas en pacientes tratados con Infliximab del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

De las 26 RAM encontradas, 23 fueron RAM infusionales o relacionadas con la perfusión de Infliximab. Entre todas las infusiones de Infliximab (110 infusiones), el 6.36% estuvo acompañado de prurito. La distribución de sus frecuencias y sus porcentajes se describen en la tabla 9 y la figura 15.

Tipo de RAM	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cefalea	3	2.72
Prurito	7	6.36
Disnea	2	1.82
Leve inflamación en la garganta	2	1.82
Dolor abdominal	1	0.91
Eritema	2	1.82
RASH	2	1.82
Urticaria	1	0.91
Escalofríos	1	0.91
Náuseas y vómitos	1	0.91
Incremento de la presión arterial	1	0.91
Total	23	20.91

Tabla 9: Reacciones adversas infusionales de Infliximab, de un total de 110 infusiones realizadas con Infliximab en pacientes del HNERM. .Enero- Marzo 2017.

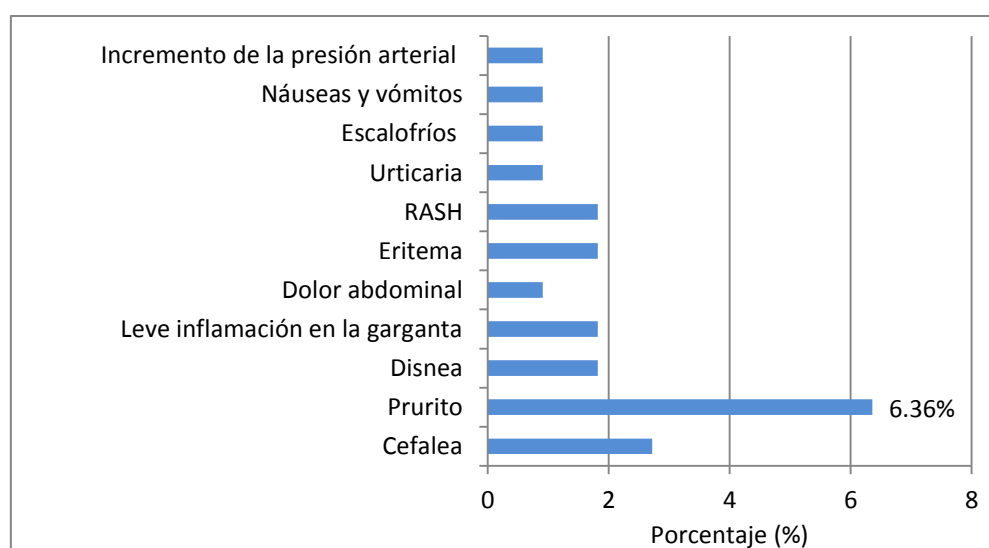


Figura 15: Porcentaje de reacciones adversas infusionales de Infliximab, de un total de 110 infusiones realizadas con Infliximab en pacientes del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

Se clasificó las RAM de acuerdo a la clasificación por órgano y sistema según *Comom Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of National Cancer Institute (Versión 4.3, 2010)*<sup>74</sup>. La relación entre la RAM y el órgano y sistema afectado se describe en la tabla 10 y la distribución según los porcentajes se describe en la figura 16.

Órgano y sistema	Descripción de la RAM	Frecuencia	Total	Porcentaje (%)
Desórdenes del tejido epitelial y subcutáneo	Prurito	7	12	46.15
	Eritema	2		
	Rash	2		
	Urticaria	1		
Desórdenes del sistema Nervioso	Cefalea	4	5	19.23
	Somnolencia	1		
Desórdenes vasculares	Incremento de la presión arterial	1	1	3.85
Desórdenes gastrointestinales	Dolor abdominal	1	2	7.69
	Náuseas y vómitos	1		
Desórdenes del mediastino, torácicos y respiratorios	Disnea	2	4	15.39
	Leve inflamación en la garganta	2		
Desórdenes generales y relacionados con administración	Edema facial y de miembro inferior derecho.	1	2	7.69
	Escalofríos	1		
Total			26	100.00

Tabla 10: Descripción de las RAM por órgano y sistema según según *Comom Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. HNERM. EsSalud.

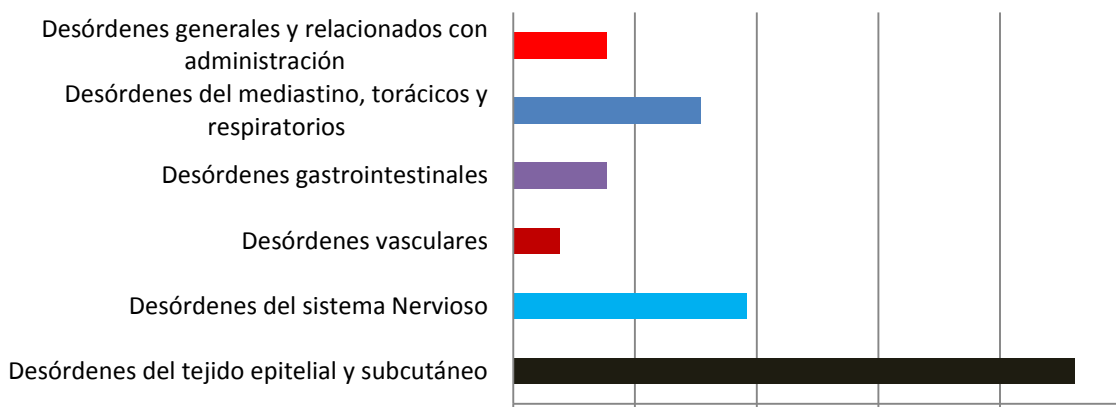


Figura 16: Porcentaje de RAM de acuerdo a la clasificación por órgano y sistema según *Comom Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* HNERM. EsSalud.

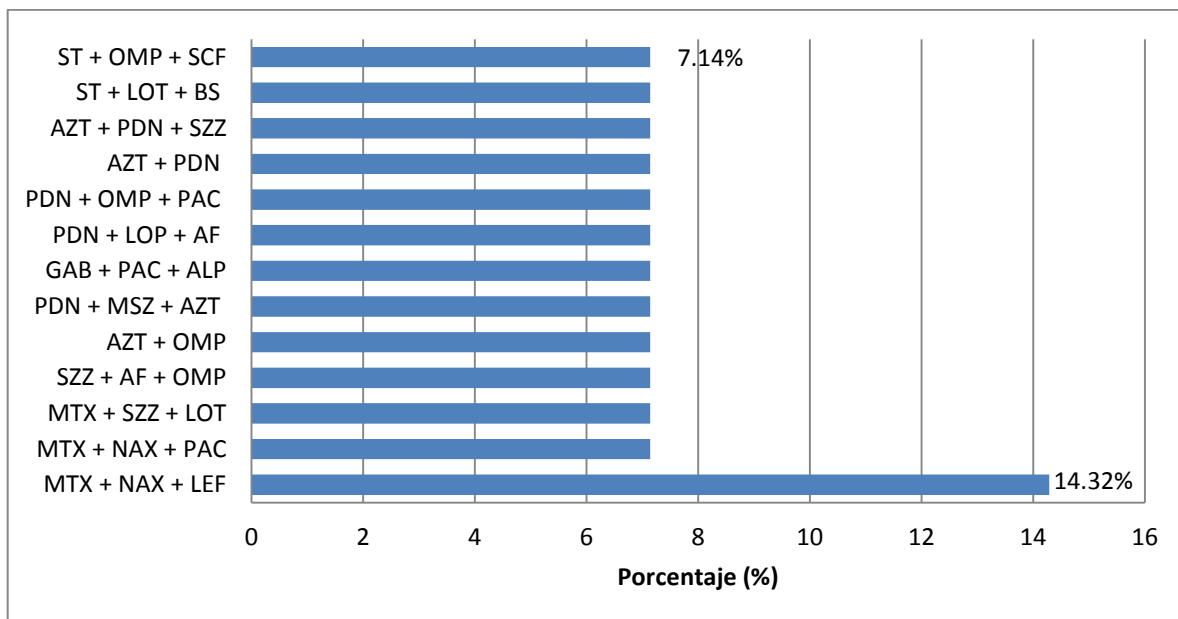


Los 14 pacientes que presentaron RAM no solo estaban en tratamiento con Infliximab, además tomaban otros medicamentos concomitantes. De los 14 pacientes, el 14.29% (2 pacientes) estaban en tratamiento con MTX (metotrexato) + NAX (naproxeno) + LEF (leflunomida) como terapia concomitante. La distribución y los porcentajes de los medicamentos concomitantes se describen en la tabla 11 y figura 17.

Servicio	Enfermedad	Medicamentos concomitantes	Pacientes	Porcentaje (%)
Reumatología	Artritis reumatoide	MTX + NAX + LEF	2	14.32
		MTX + NAX + PAC	1	7.14
	Espondilitis anquilosante	MTX + SZZ + LOT	1	7.14
		SZZ + AF + OMP	1	7.14
Gastroenterología	Enfermedad de Crohn	AZT + OMP	1	7.14
		PDN + MSZ + AZT	1	7.14
		GAB + PAC + ALP	1	7.14
		PDN + LOP + AF	1	7.14
		PDN + OMP + PAC	1	7.14
	Colitis ulcerativa	AZT + PDN	1	7.14
		AZT + PDN + SZZ	1	7.14
		ST + LOT + BS	1	7.14
		ST + OMP + SCF	1	7.14
	Total			14

ST: simeticona, OMP: omeprazol, SCF: sucralfato, LOT: losartan, BS: bismuto subsalicilato, AZT: azatioprina, PDN: prednisona, SZZ: sulfasalazina, PAC: paracetamol, LOP: loperamida, AF: ácido fólico,, GAB: gabapentina, ALP: alprazolam, MSZ: mesalazina, MTX: metotrexato, NAX: naproxeno, LEF: leflunomida.

Tabla 11: Distribución de porcentajes de medicamentos concomitantes en 14 pacientes del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.



ST: simeticona, OMP: omeprazol, SCF: sucralfato, LOT: losartan, BS: bismuto subsalicilato, AZT: azatioprina, PDN: prednisona, SZZ: sulfazalazina, PAC: paracetamol, LOP: loperamida, AF: ácido fólico, GAB: gabapentina, ALP: alprazolam, MSZ: mesalazina, MTX: metotrexato, NAX: naproxeno, LEF: leflunomida.

Figura 17: Porcentajes de medicamentos concomitantes en 14 pacientes del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

Se realizó la evaluación de los números de infusiones de los pacientes con RAM, donde el 75% de las RAM se produjeron en aquellos pacientes que se encontraban entre la 1<sup>ra</sup> y 9<sup>na</sup> infusión como se observa en la figura 18.

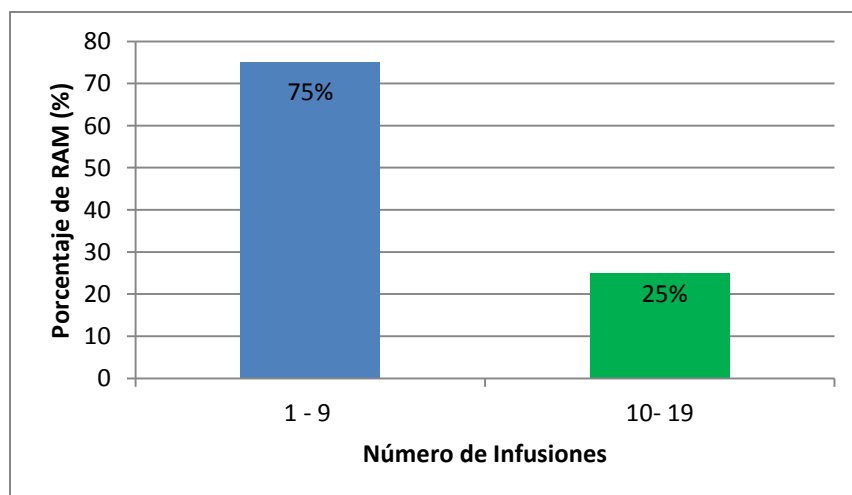


Figura 18: Porcentajes de casos de RAM según el número de infusiones por paciente del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

Se realizó la evaluación de las RAM según su causalidad por paciente utilizando el algoritmo de Karch y Lasagna modificado y adaptado del sistema peruano de farmacovigilancia (tabla 13), donde se observó un mayor porcentaje de reacciones adversas probables con un 58 %. Los resultados de la evaluación se describen en la tabla 12 y la distribución según porcentajes se describen en la figura 19.

Causalidad	Frecuencia	Porcentaje (%)
Improbable	0	0.00
Condicional	0	0.00
Posible	10	38.00
Probable	15	58.00
Definida	1	4.00
Total	26	100.00

Tabla 12: Evaluación de las RAM según su causalidad en el HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

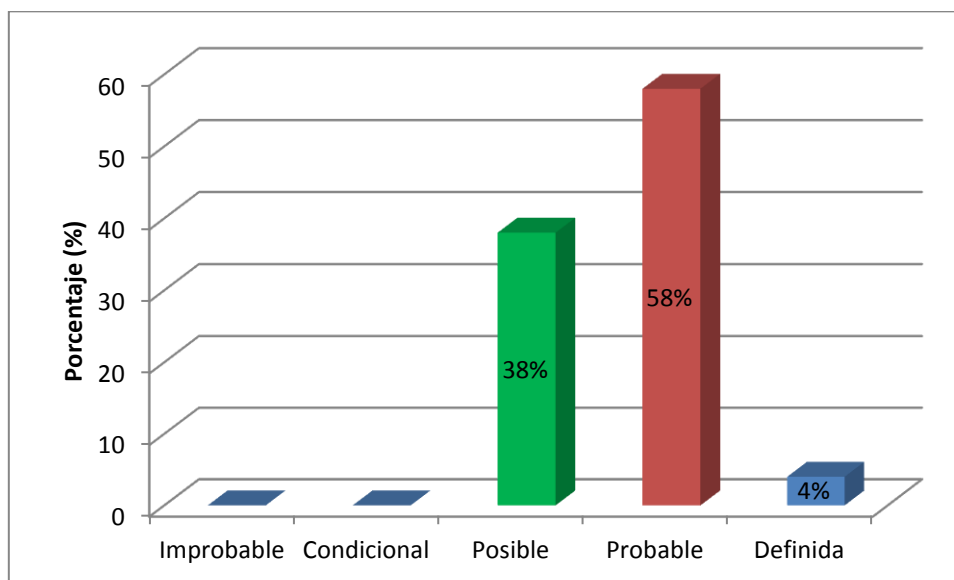


Figura 19: Porcentaje de casos de RAM por causalidad en los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

Tabla 13: Evaluación de las RAM por paciente según su causalidad. HNERM. EsSalud. Enero-marzo 2017.

<b>Indicadores de RAM/ Código de Pacientes</b>	<b>G4</b>	<b>G4</b>	<b>GA 5</b>	<b>GA5</b>	<b>GA5</b>	<b>GA5</b>	<b>GA11</b>	<b>GA12</b>
<b>RAM</b>	Cefalea *	Somnolencia *	Prurito en los brazos	Cefalea	Disnea	Prurito en los brazos	Leve inflamación en la garganta	Dolor abdominal
Secuencia temporal adecuada	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2
Conocimiento previo	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2
Efecto del retiro del medicamento	+2	+2	+1	+1	+1	+1	+1	+2
Efecto de reexposición al medicamento sospechosos	-1	-1	+3	0	0	0	0	-1
Existencia de causas alternativas	0	0	0	0	0	0	0	0
Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad	+1	+1	+1	+1	+1	+1	0	+1
Exploraciones complementarias	0	0	0	0	0	0	0	0
Puntuación Total	6	6	9	6	6	6	5	6
<b>Tipo de RAM (según su causalidad)</b>	Probable	Probable	Definida	Probable	Probable	Probable	Posible	Probable
<b>Según su Gravedad</b>	Leve	Leve	Leve	Leve	Moderado	Leve	Leve	Leve

\* Se presentaron a las dos horas pos-infusión de Infliximab.

En todos los demás casos las RAM ocurrieron durante la infusión de Infliximab.

<b>Indicadores de RAM/ Código de Pacientes</b>	<b>GA14</b>	<b>GA14</b>	<b>GA14</b>	<b>RE7</b>	<b>RE10</b>	<b>RE12</b>	<b>RE12</b>	<b>GA18</b>	<b>GA18</b>
<b>RAM</b>	Eritema	Prurito	Edema facial y de miembro inferior derecho **	Leve Inflamación en la garganta	Prurito en Piernas y brazo	Eritema entre los dedos	Prurito en el tórax	Rash	Urticaria
Secuencia temporal adecuada	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2
Conocimiento previo	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2
Efecto del retiro del medicamento	+1	+1	+2	+1	+1	+2	+2	+2	+2
Efecto de reexposición al medicamento sospechosos	0	0	0	-1	0	0	0	0	0
Existencia de causas alternativas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad	+1	+1	+1	+1	0	+1	+1	+1	+1
Exploraciones complementarias	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Puntuación Total</b>	6	6	7	5	5	7	7	7	7
<b>Tipo de RAM (según su causalidad)</b>	Probable	Probable	Probable	Posible	Posible	Probable	Probable	Probable	Probable
<b>Según su gravedad</b>	Leve	Leve	Moderado	Leve	Leve	Leve	Leve	Moderado	Moderado

\*\*Se presentaron a los tres días post- infusión de Infliximab.

<b>Indicadores de RAM/ Código de Pacientes</b>	<b>GA18</b>	<b>GA19</b>	<b>GA24</b>	<b>GA24</b>	<b>GA24</b>	<b>GA24</b>	<b>GA26</b>	<b>RE25</b>	<b>RE33</b>
<b>RAM</b>	Prurito	Prurito en el tórax	Escalofríos	Disnea	Náuseas y vómitos	Cefalea	Cefalea	Rash	Incremento de la presión arterial
Secuencia temporal adecuada	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2
Conocimiento previo	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2
Efecto del retiro del medicamento	+2	+1	+2	+2	+2	+2	+1	+2	+1
Efecto de reexposición al medicamento sospechosos	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0
Existencia de causas alternativas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad	+1	+1	+1	+1	+1	+1	0	+1	+1
Exploraciones complementarias	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Puntuación Total</b>	7	6	6	6	6	6	4	6	6
<b>Tipo de RAM (según su causalidad)</b>	Posible	Posible	Posible	Posible	Posible	Posible	Posible	Probable	Probable
<b>Según su gravedad</b>	Leve	Leve	Leve	Moderado	Leve	Leve	Leve	Moderado	Moderado

De acuerdo a la distribución de las RAM según la gravedad, las reacciones leves fueron las que representaron mayor porcentaje con un 73.08%, seguidas de las RAM moderados con un 26.92 % y ninguna RAM grave. Estos resultados y la distribución de los porcentajes se describen en la tabla 14 y en la figura 20. Se han considerado RAM leves, las que no necesitan ningún tratamiento farmacológico (cefalea, somnolencia, eritema (enrojecimiento de la piel), prurito, leve inflamación en la garganta, dolor abdominal); por el contrario las RAM moderados han requerido tratamiento farmacológico (disnea, edema facial y de miembro inferior derecho, rash (erupción en la piel) y urticaria (presencia de pequeñas elevaciones, ronchas, de color más claro o rojizo que el resto de la piel)).

<b>Gravedad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Leve	19	73.08
Moderada	7	26.92
Grave	0	0.00
Total	26	100.00

Tabla 14: Distribución de las RAM según la gravedad en el HNERM. EsSalud. Enero-marzo 2017.

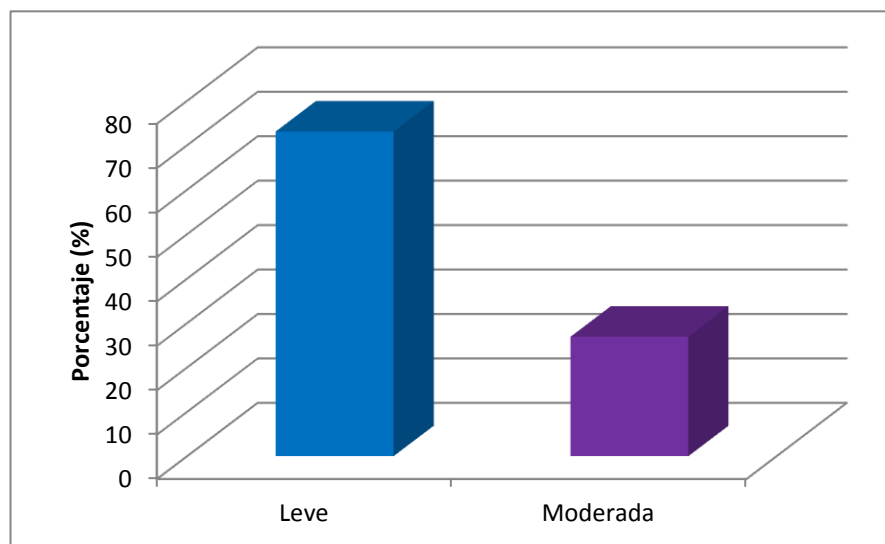


Figura 20: Porcentaje de casos de RAM por gravedad en los servicios de reumatología, dermatología y gastroenterología del HNERM. EsSalud. Enero-Marzo 2017.

Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para evaluar la dependencia de las cuatro variables a estudiar: edad, sexo, dosis y número de infusión; con relación a la aparición de las RAM. Se consideró  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo; esto quiere decir que la variable estaría asociada a la aparición de las RAM. El análisis estadístico se efectuó con el paquete estadístico SPSS (versión 12.0) creado por la compañía StataCorp<sup>®</sup>.

Luego de la evaluación de los factores de riesgo con el paquete estadístico se concluyó que el sexo es el único factor que está asociado a la aparición de las RAM ( $p < 0.05$ ), estos resultados se describen en la tabla 15.

<b>Variables</b>	<b>Valor (p)</b>
Sexo	0.000
Edad (años)	0.697
Dosis (mg)	0.164
Número de infusiones	0.282

Tabla 15: Valores de p luego de realizar la prueba de Chi-cuadro con el programa SPSS según sexo, edad, dosis y número de infusiones.



## VI) DISCUSIÓN

Las RAM constituyen un problema de salud, ya que representa un factor de morbimortalidad importante y causa un incremento en el presupuesto destinado para la salud. En Estados Unidos se encontró una mortalidad por las RAM en pacientes hospitalizados de 0.32% y representó la cuarta causa de muerte<sup>5</sup>. No se sabe con exactitud la incidencia real de las RAM en la población en general, ya que la frecuencia de las RAM varían entre los diferentes estudios, lo que podría explicarse por la población estudiada, la definición de las RAM, la metodología para su detección, la gravedad de las reacciones entre muchas otras cosas<sup>3,71</sup>. En Brasil, Camargo y col<sup>77</sup> mostraron una incidencia de RAM del 43% en pacientes adultos internados en salas de medicina interna del Hospital de Clínicas de Porto Alegre; mientras que en Colombia, Tribiño y col<sup>78</sup> por medio de la revisión de historias clínicas encontraron una incidencia de RAM del 25.1% en pacientes hospitalizados en un hospital universitario de tercer nivel ubicado en Bogotá.

Los medicamentos biológicos actúan sobre células específicas y sería razonable esperar una reducción del espectro y frecuencia de las RAM; sin embargo la selectividad en el mecanismo de acción no se correlaciona con efectos clínicos más selectivos, ni con un mejor perfil de seguridad de estos medicamentos; ya que el blanco de acción puede expresarse en otras células, la modulación de una vía de señalización puede afectar otras vías no conocidas y las situaciones de su uso fuera de su registro (“*off label*”) pueden favorecer la aparición de RAM inesperadas, desconocidas, o modificar la frecuencia de las conocidas. El perfil de las RAM de los medicamentos biológicos es diferente a los medicamentos de síntesis química. La mayoría de los medicamentos biológicos modulan el sistema inmune; sin embargo esto podría generar RAM graves, por lo que resulta necesaria su administración en ámbitos controlados y con personal entrenado<sup>79</sup>.

El estudio fue llevado a cabo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, que incluyó a 73 pacientes de los servicios de Reumatología, Dermatología y Gastroenterología entre los meses de enero y marzo de 2017; de los cuales 72 fueron pacientes ambulatorios que recibieron su dosis correspondiente de Infliximab en la UNAR, el paciente restante estuvo hospitalizado en el servicio de Gastroenterología del HNERM. Cabe mencionar que

dicho paciente ingresó a hospitalización con diagnóstico de colitis ulcerosa, posteriormente los médicos decidieron iniciar el tratamiento con Infliximab y al día siguiente de la infusión se le dio el alta correspondiente sin desarrollar ningún tipo de RAM, por esta razón consideramos que la hospitalización de este paciente no constituye un factor de exclusión del estudio, al encontrarse en similar situación que los demás pacientes ambulatorios. Este estudio identificó RAM en 14 pacientes (19.18%), mientras que algunos investigadores como Chao<sup>80</sup> y Tribiño<sup>78</sup> encontraron RAM en un 36 y 25.1%, respectivamente.

En el presente estudio se evaluaron cuatro posibles factores asociados a las RAM: sexo, edad, dosis y número de infusiones. De los 73 pacientes, 36 (49.32%) fueron mujeres, mientras que 37 (50.68%) hombres. El 85.71 % de los pacientes que presentaron RAM eran del sexo femenino mientras que el 14.29 % eran del sexo masculino (Tabla 6). La literatura describe que las RAM constituyen un problema de salud más prevalente en las mujeres<sup>81 - 83</sup>, se estima que las mujeres tienen 1.5 a 1.7 veces más riesgo de desarrollar RAM con respecto a los hombres<sup>83</sup>. En la mayoría de los estudios<sup>84 - 89</sup> se demuestra que las mujeres presentan un mayor porcentaje de RAM a comparación de los hombres; sin embargo algunos autores consideran que aún no se ha podido establecer una asociación significativa entre RAM y el sexo (Zopf *et al.*, 2008)<sup>90</sup>.

Luego de realizar el análisis de los datos (Chi-cuadrado) con el paquete estadístico SPSS (12.0), el sexo resultó ser el único factor que estaría asociado a la presencia de las RAM ( $p < 0.05$ ) (Tabla 15). El género y su relación con las RAM es un tema controversial y actualmente no existen estudios epidemiológicos específicos de riesgo por género<sup>74</sup>, sin embargo se pueden identificar algunos factores de riesgo de RAM ligados al género como la polifarmacia<sup>81</sup>, ya que a medida que aumenta la edad existe un mayor número de prescripciones, como sucede con las mujeres (antidepresivos)<sup>91</sup>. En la tabla 7 se puede apreciar que existe un mayor porcentaje de RAM en adultos mayores (42.90%), sin embargo las RAM se presentan en general con mayor porcentaje en la población adulta. Las diferencias en el metabolismo y la eliminación de los fármacos, composición corporal, diferencias hormonales, grasa, agua, capacidad de depuración renal y las diferencias observadas en la farmacocinética y la farmacodinamia de géneros pueden explicarnos la relación del género y el desarrollo de las RAM<sup>88,96</sup>. Los sistemas enzimáticos pueden

presentar diferencias por género, tal como ocurre con las isoenzimas específicas: citocromo P450 (CIP 450) o citocromo P450 3A4 (CIP3A4) que tienen una mayor actividad en mujeres que en hombres<sup>86</sup>. Por otro lado el embarazo, menopausia, menstruación, pueden tener efectos sobre los medicamentos. Además algunos medicamentos demuestran mayor riesgo de RAM en mujeres, como los psicotrópicos y antidepresivos<sup>81</sup>. La mujer tiene una mayor probabilidad que el hombre para desarrollar reacciones adversas, especialmente síntomas gastrointestinales inducidos por los medicamentos<sup>97</sup>.

Al utilizar el algoritmo de Karch y Lasagna para la evaluación de la causalidad de las RAM, uno de sus indicadores es la existencia de causas alternativas, donde la polifarmacia podría estar implicada en el desarrollo de las RAM. Los 14 pacientes que desarrollaron RAM (n=14) tomaban medicamentos concomitantes (tabla 11 y figura 17) durante su tratamiento con Infliximab, recibiendo en promedio 2.9 fármacos además del producto biológico; por otro lado los pacientes que no tuvieron una RAM tenían también tratamiento concomitante de 3.4 medicamentos en promedio, mayor que el grupo anterior (ANEXO 7). Por esta razón, en la evaluación de la causalidad de las RAM, se dio la puntuación de cero (0) en la existencia de causas alternativas (patología de base u otra medicación tomada simultáneamente podría estar influyendo en el desarrollo de la RAM), ya que no se cuenta con suficiente información que nos permita establecer otra posible causa como la hora de administración en relación a la biodisponibilidad y vida media de cada medicamento concomitante. Aunque hasta la fecha no se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica, que evalúen el uso concomitante de Infliximab y otros medicamentos, la mayor parte de los pacientes en los estudios clínicos donde evaluaron Infliximab recibieron uno o más fármacos concomitantes<sup>70,92</sup>. A partir de los ensayos clínicos realizados con Infliximab se describen sus principales interacciones (Anexo 6)<sup>70,93</sup>, donde aparentemente podrían estar generando algún tipo de interacción; sin embargo, generalmente los pacientes con enfermedad de Crohn reciben Infliximab junto con corticosteroides, mesalamina o sulfasalazina, azatioprina o mercaptopurina<sup>94</sup>; los pacientes con artritis reumatoide o artritis psoriásica usualmente reciben Infliximab junto con metotrexato y pueden también recibir corticosteroides, AINES, ácido fólico o narcóticos<sup>92</sup>; y los

pacientes con colitis ulcerosa se les puede administrar Infliximab junto con corticosteroides, azatioprina o mercaptopurina, y 5-aminosalicilatos<sup>95</sup>.

En nuestro estudio la edad promedio de los pacientes con RAM fue de  $49.3 \pm 12.2$  años, otros estudios encontraron un valor promedio de  $53.9 \pm 17.7$  años (Salas *et al.*, 2012)<sup>28</sup>,  $59.25 \pm 16.0$  años (Guadalupe *et al.*, 2012)<sup>98</sup> y  $50.3 \pm 5.4$  años (Ponce *et al.*, 2003)<sup>99</sup>. Cabe mencionar que en nuestro estudio no se ha incluido los pacientes pediátricos (gastropediatria) y solo se han considerado desde la adolescencia en adelante. En cuanto a la dosis, se produjo un mayor porcentaje de RAM a una dosis de 300mg a comparación de las otras dosis de Infliximab que también produjeron RAM (Figura 12). En los estudios clínicos de Fase III, el 18 % de los pacientes tratados con Infliximab experimentaron reacciones relacionadas a la infusión<sup>70</sup>, mientras que en nuestro estudio resultó ser el 17.81% (13 pacientes). Se realizaron 110 infusiones de Infliximab, de los cuales en 14 de ellos (12.73%), se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión (Figura 13). En general, los estudios indican que el porcentaje de pacientes que experimentan alguna reacción a la perfusión es más alto después de la primera infusión que tras la segunda, en cualquier ciclo de tratamiento; la incidencia de las RAM disminuye con las sucesivas perfusiones<sup>100</sup>. El estado de ansiedad o nerviosismo al iniciar el tratamiento con un nuevo medicamento no ha sido un factor a considerar, pues la mayoría de ellos tiene más bien una expectativa positiva del tratamiento.

Según *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* of National Cancer Institute (Versión 4.3, 2010)<sup>74</sup>, las reacciones adversas más frecuentes estuvieron distribuidas como desórdenes del tejido epitelial y subcutáneo (23,6%), donde la piel resultó más afectado similar al de otros estudios<sup>99-101</sup>. Es importante recalcar, que cada RAM encontrada no se presentó necesariamente de forma individual por paciente, sino agrupadas inclusive en un mismo día de infusión o post-infusión de Infliximab. En nuestro estudio, se presentaron 26 RAM, siendo la de mayor frecuencia el prurito (26.93%) (Tabla 9). Por otro lado, según la tabla 9 y figura 15 obtuvimos un valor de 6.36% de prurito como RAM destacada dentro de las reacciones adversas infusionales. Este valor es más alto de lo reportado en los ensayos clínicos de Remicade® (Infliximab) en términos absolutos (entre todas las infusiones de Remicade® (Infliximab), menos del 1% de los pacientes

desarrollaron prurito, urticaria o los síntomas combinados de prurito/ urticaria y reacciones cardiopulmonares)<sup>70</sup>, pues es de esperarse que debido al método empleado en nuestro estudio como el de la farmacovigilancia intensiva encontremos un mayor porcentaje de RAM. Por otro lado, se ha reportado reacciones adversas en más del 5% en pacientes que han recibido más de 4 infusiones de Infliximab para el tratamiento de la artritis reumatoide, donde el prurito se produjo en un 7% (ANEXO 8)<sup>70</sup>. De los 73 pacientes incluidos en nuestro estudio, 14 pacientes tenían diagnosticados artritis reumatoide que habían recibido 5 o más infusiones de Infliximab; de los cuales se produjo prurito en 7.14%. Cabe mencionar que en este mismo anexo podemos observar que solo el prurito y el rash dentro de las RAM del Infliximab en piel y desórdenes de apéndices destacan en valores significativos frente al placebo, lo que no se da en los otros tipos de RAM. Finalmente en este aspecto, Salas *et al.*<sup>28</sup> demostró que las manifestaciones cutáneas están mayormente relacionadas con las RAM en un 28.2% de los casos y en otro estudio se encontró que el prurito (15.3%) fue la RAM más frecuente en pacientes tratados con Rituximab® (medicamento biológico)<sup>101</sup>, al igual que en nuestro estudio.

Nuestro estudio abarcó a 69 pacientes continuadores y 4 pacientes iniciadores del tratamiento con Infliximab, de los cuales sólo un paciente iniciador desarrollo RAM (dolor abdominal); mientras que los demás pacientes con RAM fueron pacientes continuadores. Todos los pacientes recibieron Infliximab a una velocidad de 125 cc/h en un tiempo no menor de dos horas, ciñéndose al protocolo establecido. Cuando las RAM aparecieron, la medida inmediata a tomar fue la suspensión temporal de la infusión (durante 10 a 15 minutos) y en algunos casos se empleó tratamiento farmacológico, posteriormente al ceder la RAM se reiniciaba la infusión. Por tanto, en la evaluación de causalidad de las mismas no se puede considerar suspensión y reexposición al medicamento, lo que hubiera dado lugar a una mayor fortaleza de la asociación; por estas razones, al concluir la evaluación de causalidad de las RAM se encontró que la mayoría de ellas fueron probables (58%) (Tabla 12); tal como lo reportan Chaio *et al.*, encontrando un mayor porcentaje de RAM probables (42%)<sup>80</sup> al igual que Tribiño *et al.* (74.3%)<sup>78</sup>. Por otro lado, según la gravedad de las RAM las reacciones leves fueron las que representaron mayor porcentaje (73.08%) (Tabla 13). En

este estudio no se produjo ninguna reacción adversa grave, que haya puesto en peligro la vida o paciente.

Los medicamentos biológicos son de alto costo que se utilizan hoy en día para para diversos tipos de tratamientos, por lo que resulta necesario conocer el perfil de las RAM en la población peruana con el fin de realizar un mejor manejo de ellas, para garantizar una mayor seguridad y eficacia.

## VII) CONCLUSIONES

- Se presentaron 26 RAM en 14 pacientes (19.18%) pertenecientes a los servicios de reumatología y gastroenterología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los meses de enero y marzo de 2017, contabilizadas en 110 sesiones de infusión de Infiximab.
- La reacción adversa más frecuente relacionada con la perfusión de Infiximab, encontrada en nuestra población de estudio fue el prurito (6.36%).
- Según el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado y adaptado al Sistema Peruano de Farmacovigilancia, las RAM resultaron en su mayoría probables (58%), seguidas de posibles (38 %) y definidas (4%).
- Según la gravedad de las RAM, fueron en su mayoría leves (73.08%); moderadas (26.92%) y ninguna grave.
- El factor sexo fue el único en que se asoció la presencia de RAM en los pacientes tratados con Infiximab ( $p < 0.05$ ), siendo el género femenino el preponderante (87.7%).
- De acuerdo a la clasificación por órgano y sistema afectado según *Comom Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), las reacciones adversas más frecuentes estuvieron distribuidas como desórdenes del tejido epitelial y subcutáneo (46.15%).

## **VIII) RECOMENDACIONES**

- Fomentar estudios de farmacovigilancia intensiva en los hospitales, que permitan conocer el perfil de las RAM en la población peruana.
- Realizar estudios de investigación más específicos (inclusión de la población pediátrica) que permitan poder discernir de otros factores de investigación, como la polifarmacia.
- Fomentar la participación de los pacientes en estudios de investigación, de tal forma que la información que proporcione sea confiable.
- Continuar estudios de investigación con los medicamentos biológicos, ya que hoy en día son muy utilizados en la población peruana y la mayoría se encuentra en fase inicial de farmacovigilancia.



## V) **BIBLIOGRAFÍA**

1. CID pharmapackaging.com. [ sede web]. 2012 [acceso 25 de Abril de 2017]. Situación actual del mercado mundial de medicamentos- según el informe “El uso global de los medicamentos: perspectivas hasta el año 2016” del Instituto de Informática de Salud IMS. Disponible en: <http://www.cidpharmapackaging.com/blog/?p=287>
2. Bustamante C. Fases del desarrollo de un nuevo medicamento. [Internet]. [acceso 23 de Marzo de 2017]. Disponible en : <http://clinicalevidence.pbworks.com/w/file/fetch/63221078/FASES>
3. Valsecia M. Capítulo 13: Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. [Internet]. [acceso 23 de Marzo de 2017]. Disponible en: [http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13\\_farmacovigi.pdf](http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13_farmacovigi.pdf)
4. De Prato AD. Reacciones de hipersensibilidad a los Antiinflamatorios No Esteroides [tesis doctoral]. Murcia, España: Facultad de Medicina Departamento de Ciencias Socio-sanitarias, Universidad de Murcia; 2010.
5. Lazarou J, Pomeranz B, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA [Internet] 1998. [acceso 23 Marzo de 2017]; 279: [1200-1205]. Disponible en: <https://sci-hub.cc/10.1001/jama.279.15.1200>
6. Manual MSD [página web]. Versión para público general. Introducción a las reacciones adversas a los fármacos. 2017. Disponible en: <http://www.msdmanuals.com/es-pe/hogar/f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/introducci%C3%B3n-a-las-reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos#resourcesInArticle>
7. OMS. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: Sistema de notificación para el público en general. OMS, 2012.

8. Manual MSD [página web]. Versión para público general. Introducción a las reacciones adversas a los fármacos.2017.Disponible en: <http://www.msmanuals.com/es-pe/hogar/f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/introducci%C3%B3n-a-las-reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos#resourcesInArticle>
9. Gómez-Oliván, Leobardo Manuel; Téllez L., Ana María; López O., Maricela. Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas [Internet]. México, 2005. [acceso 23 Marzo de 2017]; 36 (2): [41-48].Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/579/57936206.pdf>
10. Danneris Lores D, Yaily Lazo R. Caracterización de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos herbolarios notificadas a la Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia Santiago de Cuba. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas [Internet]. México, 2011 [acceso 26 de Marzo];42(1):37-44. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v42n1/v42n1a4.pdf>
11. Manual MSD. [sede web]: Reacciones adversas a los fármacos. Versión para profesionales. Disponible en: <http://www.msmanuals.com/es-pe/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos>
12. OMS. Centro Colaborador para la vigilancia internacional de drogas. Importancia de la farmacovigilancia (seguimiento de seguridad de los medicamentos). [Internet]. 2002. [acceso 24 de Marzo de 2017].44p. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>
13. Organización mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre los medicamentos.[Internet].Ginebra,2004.[acceso 25 de Marzo de 2017].Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>

14. Vázquez SP. La catástrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización. España. 2011. Hospital San Agustín. Avilés. Principado de Asturias.
  
15. Bosch C. Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad. Análisis desde la perspectiva legal y ética.[Internet]. España, 2012. [Acceso 25 de Marzo de 2017]. Disponible en: [http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/32366/1/Romaguera\\_TFG\\_2012.pdf](http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/32366/1/Romaguera_TFG_2012.pdf)
  
16. Vázquez AB. Síndrome de Reye: cuarenta años después. An Pediatr . [Internet]. España, 2003 [acceso 26 de Marzo de 2017]; 59: [319-22].Disponible en: [file:///C:/Users/USUARIO1/Downloads/S1695403303781892\\_S300\\_es.pdf](file:///C:/Users/USUARIO1/Downloads/S1695403303781892_S300_es.pdf)
  
17. Karlasanlie. Enantiómeros. [acceso 26 de Marzo de 2017]. Disponible en: <https://karlasanlie.wordpress.com/tag/enantiomeros/>.
  
18. DIGEMID. Resolución Directoral N°354-99. Sistema Peruano de Farmacovigilancia. MINSAL. Lima, 1999.
  
19. Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A. Reacciones adversas a medicamentos en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Farmacia Hospitalaria. [Internet] 2012. [ acceso 23 de Marzo de 2017];36(5):[403-409].Disponible en: <http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/fu2012.pdf>
  
20. Venning, G.R. Identification of adverse reactions to new drugs.III: alerting processes and early warning systems. Br.Med.J.[Internet] 1983 [ acceso 24 de Marzo de 2017]; 286:[1052-3].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1546762/pdf/bmjcred005390044.pdf>

21. VENNING G.R. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarm. Br.Med.J [Internet] 1982 [acceso 26 de Marzo de 2017]; 284: [249-52]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1495801/pdf/bmjcred00590-0033.pdf>
22. Velasco LM. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario.[ tesis doctoral].España: Facultad de Medicina: Universidad Complutense de Madrid; 1994.
23. Organización Mundial de la Salud (OMS).Vigilancia farmacológica internacional: función del hospital, informe de una reunión de la OMS. Ginebra, 1968.
24. Sanz MM. Sistema Español de Farmacovigilancia: cómo se trabaja en farmacovigilancia en España. Índice [Internet] 2012 [acceso 11 de Abril de 2017]; 16-19. Disponible en: <http://www.revistaindice.com/numero%2052/p16.pdf>
25. Quality Pharma. [sede web]. Antecedentes. [ acceso 12 de Abril de 2017].Disponible en: <http://www.qphperu.com/qphperu/index.php/antecedentes>
26. DIGEMID. [ sede web]. En 2010. Perú reportó 4,645 sospechas de reacciones adversas y a nivel mundial reportes alcanzaron los 6 millones.2011.Noticias. [acceso 12 de Abril de 2017]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=3&IdItem=66>
27. DIGEMID. Resolución Directoral N°1308. Farmacovigilancia intensiva de los Medicamentos Estratégicos. MINSA. Definiciones (Lima, 2005).
28. Salas SG, Pérez ME, Meléndez SG. Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del Hospital Regional No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas [Internet] 2012. [acceso 30 de Marzo 2017]; 43(4):[55-68].Disponible en : <http://www.redalyc.org/pdf/579/57928311008.pdf>

29. González C, korzewyz G, Beragua N. ¿Qué es la farmacovigilancia y a quiénes compete? Evidencia- actualización en la práctica ambulatoria [internet] 2004 [acceso 31 de Marzo de 2017]; 7: [162-163]. Disponible en: [http://www.foroaps.org/files/2004\\_7\\_6\\_162\\_163.pdf](http://www.foroaps.org/files/2004_7_6_162_163.pdf)
30. DIGEMID. Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. N° 7. Junio, 2014. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10\\_2014\\_07.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2014_07.pdf)
31. DIGEMID. Ley N°26842 - Ley General de Salud. MINSA. Lima, 1997.
32. DIGEMID. Decreto Supremo N°016-2011: aprueban reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. MINSA .Lima, 2011.
33. DIGEMID. Resolución Directoral N°169: aprueban formatos de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos por los titulares de registro sanitario y del certificado de registro sanitario, y por los profesionales de la salud; y derogan las RR.DD.N°354-99-DG-DIGEMID y N°993-99-DG-DIGEMID.MINSA.Lima, 2016
34. MINSA- DIGEMID. Actividades realizadas por el CENADIM durante el año 2007.Boletín Informativo CENADIM. Año 3. Edición 9.Marzo 2008.Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11\\_2008\\_09.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2008_09.pdf)
35. DIGEMID. [sede web].CENADIM (Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos). Disponible en: <http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/nosotros>

36. DIGEMID. Decreto Supremo N°016-2011: aprueban reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. MINSA .Lima, 2011.
37. DIGEMID. Resolución Directoral N°169: aprueban formatos de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos por los titulares de registro sanitario y del certificado de registro sanitario, y por los profesionales de la salud; y derogan las RR.DD.N°354-99-DG-DIGEMID y N°993-99-DG-DIGEMID.MINSA.Lima, 2016
38. MINSA. Ley de los Productos Farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.2009.
39. DIGEMID. Resolución Directoral N°813: Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos. MINSA. Lima, 2000.
40. De Mora F, Torres R. Medicamentos Biológicos: medicamentos derivados de la biotecnología: ¿qué son? una perspectiva farmacológica e histórica. Revista Diagnostico [Internet] 2010 [acceso 18 de abril de 2017]; 49(4).Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2010/oct-dic/149-158.html#up>
41. European Medicines Agency (science medicines health ). Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products).2012. EMA/837805/2011.
42. Zaragoza F. Medicamentos Biológicos: productos biológicos y la investigación y desarrollo. Asebio [Internet] [acceso 20 de abril 2017]; 44(2): [5-15].Disponible en: [http://www.asebio.com/es/documents/ProductosbiologicosASEBIO\\_maquetado.pdf](http://www.asebio.com/es/documents/ProductosbiologicosASEBIO_maquetado.pdf)

43. Dra. Franco ML, Dr. Quevedo ES. Medicamentos biotecnológicos: conceptos básicos y relevancia en el contexto clínico. Revista Tendencias en Medicina [Internet] 2008 [acceso 20 de abril de 2017]; [5-12]. Disponible en : [http://www.tendenciasenmedicina.com/imagenes/imagenes33/art\\_03.pdf](http://www.tendenciasenmedicina.com/imagenes/imagenes33/art_03.pdf)
44. Dr. Domingo MA. Evaluación e impacto de la intervención farmacéutica mediante el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica [tesis doctoral]. España: Facultad de Farmacia, Universidad de Granada; 2009.
45. Ugarte MF, Acevedo EM, Alarcón GS. Terapia biológica en enfermedades reumatológicas. Rev Med Hered [en línea]. 2013. 24: [141-155]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v24n2/v24n2r1.pdf>
46. CEFI (Centro de Estudios para el Fomento de la Investigación). Preguntas y respuestas sobre medicamentos biológicos-biosimilares. Marzo 2015. Disponible en: [file:///C:/Users/USUARIO1/Downloads/Q&A\\_Medicamentos\\_biológicos-biosimilares.\\_F.\\_CEFI\\_doc.pdf](file:///C:/Users/USUARIO1/Downloads/Q&A_Medicamentos_biológicos-biosimilares._F._CEFI_doc.pdf)
47. Encyclopedia.com. [sede web]. 2006 [acceso 25 de Abril de 2017] "Centocor Inc." International Directory of Company Histories. Disponible en: <http://www.encyclopedia.com/books/politics-and-business-magazines/centocor-inc>
48. Lara Marks. The birth pangs of monoclonal antibody therapeutics. Journal mAbs [Internet] 2011 [acceso 25 de Abril de 2017]; 4(3):[403-412]. Disponible en : <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/mabs.19909?needAccess=true>
49. Johnson-Johnson.com. [sede web]. 1997 [acceso 26 de abril de 2017]. Pharmaceutical products: 130 years of innovation: a new treatment for auto-immune conditions (Remicade-Infliximab). Disponible en: <https://www.jnj.com/healthcare-products/prescription>

50. American Journal of Health-System Pharmacy.[Internet] Octubre,1998[acceso 26 de Abril 2017]; 55(20): 2073.Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9988563>
51. Paul Rutgeerts, William J.Sandborn, Brian G.Feagan, Walter Reinisch, Allan Olson, Jewel Johanns. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.The New England Journal of Medicine [Internet] 2005 [acceso 26 de Abril de 2017]; 353:[2462-76].Disponible en : <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa050516>
52. Yamamoto JK. Terapia biológica en la enfermedad inflamatoria intestinal. Revista de Gastroenterología de México [Internet] 2010 [acceso 26 de Abril de 2017]; Supl.2 (75): [52-55].Disponible en : <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es/terapia-biologica-enfermedad-inflamatoria-intestinal/articulo/X0375090610873619/>
53. Nahar IK, Shojania K, A Marra C,Alamgir AH, Anís AH. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. The annals of Pharmacotherapy.[Internet] 2003 [acceso 27 de Abril de 2017];37:[1256-1265]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1345/aph.1C039>
54. Veiga Villaverde A.B, Álvarez Sánchez M.J, Carvajal Sánchez C, Sánchez J.L. Infliximab: una nueva alternativa para la enfermedad de Crohn. Farmacia Hospitalaria [Internet] 2000 [consultado 27 de Abril de 2017]; 24(3): [118-122].Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-infliximab-una-nueva-alternativa-enfermedad-10000315#elsevierItemBibliografias>
55. Susanna Nikolaus, Andreas Raedler, Tanja K, Nicolaos S, Ulrich R F,Stefan S. Mechanism in failure of Infliximab for Croh'n disease.The Lancet [Internet] 2000 [consultado 27 de Abril de 2017]; 356(9240):[1475-1479].Disponible en: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(00\)02871-3.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(00)02871-3.pdf)



56. Braegger CP. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *The Lancet*. [Internet] 1992 [consultado 27 de Abril de 2017]; 339:[89-91]. Disponible en : [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736\(92\)90999-J/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736(92)90999-J/abstract)
57. Charles P, Elliott M.J, Diana D, Alison P, Joachim R.Kalden, Cristian A *et al.* Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF- $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis. *The Journal of Immunology* [Internet] 1999 [consultado 27 de Abril de 2017]; 163:[1521-1528]. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/163/3/1521.full.pdf>
58. Scaloni BJ, María Arevalo M, Han Trinh, John Ghrayeb. Chimeric anti-TNF- $\alpha$  monoclonal anti-body cA2 binds recombinant transmembrane TNF- $\alpha$  and activates immune effector functions. *Cytokine* [Internet] 1995 [consultado 27 de Abril de 2017]; 7: [251-259]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466685700294?via%3Dihub>
59. Roach DR, Bean AGD, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infections. *The Journal of Immunology* [Internet] 2002 [consultado 27 de Abril de 2017]; 168(9): [4620-4627]. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/168/9/4620.full#ref-list-1>
60. Corniellie F, Shealy D, D'Haens G, Geboes K, Van Assche G, Ceuppens J *et al.* Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet] 2001 [acceso 26 de Abril de 2017]; 15: [463-473]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2036.2001.00956.x/epdf>

61. Remicade®: Infliximab (recombinante) polvo liofilizado para inyección IV. Disponible en: [http://www.janssen.com/argentina/sites/www\\_janssen\\_com\\_argentina/files/product/pdf/remicade\\_31jul2017.pdf](http://www.janssen.com/argentina/sites/www_janssen_com_argentina/files/product/pdf/remicade_31jul2017.pdf)
62. Tim Bongartz, Alex J.Sutton, Michael J.Sweeting, Lain Buchan, Eric L.Matteson, Victor Montori. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA [Internet] 2006 [consultado 29 de Abril de 2017]; 295(19):[2275-2285]. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/202873>
63. Remicade®100mg: polvo para concentrado para solución para infusión. JOHNSON & JOHNSON DEL PERÚ S.A.
64. EsSalud. Guía de práctica clínica: artritis reumatoide. Gerencia Central de Prestaciones de Salud- Gerencia de Prestaciones Hospitalarias. Jesús María. Febrero, 2011.Lima, Perú.
65. Mara Becker, Carlos D. Rosé, Gail Mcilvain- Simpson. Niacin-like reaction to Infliximab infusion in systemic juvenile rheumatoid arthritis. The Journal of Rheumatology [Internet] 2004[consultado 29 de Abril de 2017];31(12):25-29. Disponible en : <http://www.jrheum.org/content/jrheum/31/12/2528.full.pdf>
66. Palacios F, Alva E, Chacaltana A, Díaz R, Vásquez J, Óscar F. Guía clínica para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal en adultos. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.2014.
67. M.A.Khan. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases.2002. Clin Exp Rheumatolol.[en línea].20( Suppl.28): S6-S10. Disponible en : <http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=1453>

68. Seguro Social de Salud del Perú - EsSalud. Gerencia Central de Prestaciones De Salud. Guía de práctica clínica de artropatías seronegativas. Lima, Perú.2011.
69. Resolución de Gerencia Red Asistencial Rebagliati N°267 GRAR- EsSalud. Actualización de las Guías de Práctica Clínica del servicio de Dermatología del Dpto. de Enfermedades Sistémicas de la Red Asistencial Rebagliati Martins. Lima, Perú. 2008.
70. Remicade full prescribing information. Revised October 2015.Disponible en: <https://www.remicade.com/shared/product/remicade/prescribing-information.pdf>
71. Martindale. Thirty – sixth edition THE COMPLETE DRUG REFERENCE. Pharmaceutical Press; March 16, 2009.
72. Resolución de Gerencia De La Red Asistencial Rebagliati N°882 - GRAR- EsSalud – 2016.
73. EsSalud. Petitorio farmacológico de EsSalud (actualizado hasta la Resolución IETSI N°04-IETSI - EsSalud 2017).Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/compilacion\\_petitorio\\_farmacologico\\_ESSALUD\\_2017.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/compilacion_petitorio_farmacologico_ESSALUD_2017.pdf)
74. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 Published: June 14, 2010. Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)
75. Constancia de Aprobación del Consentimiento Informado por el Comité Institucional de Ética. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2017.

76. Mansilla ME. Etapas del desarrollo humano. Revista de investigación en psicología [Internet]. Diciembre 200. 3(2). Disponible en : [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/investigacion\\_psicologia/v03\\_n2/pdf/a08v3n2.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/investigacion_psicologia/v03_n2/pdf/a08v3n2.pdf)
77. Camargo AL, Cardozo Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions; a cohort study in internal medicine units at a university hospital. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62:143-9. Disponible en: <https://sci-hub.cc/https://doi.org/10.1007/s00228-005-0086-7>
78. Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. Biomédica [Internet] 2006. [acceso 01 de Junio de 2017];26:31-41. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/843/84326105.pdf>
79. Goyret A. Reacciones adversas a medicamentos biológicos: importancia de su farmacovigilancia. Boletín Farmacológico [Internet]. [acceso 02 de Junio de 2017]. Disponible en: [http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com\\_content&task=view&id=111&Itemid=66](http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=111&Itemid=66)
80. Chaio S, Toibaro J, Valicenti P, Saidón P. Reacciones adversas medicamentosas y errores de prescripción: morbi- mortalidad. MEDICINA (Buenos Aires ) [Internet] 2013; 73 (2) : 111- 118. Disponible en : <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v73n2/v73n2a03.pdf>
81. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gabmann KG, Rasher W, Hahn EG, Brune K, Dormann H. Women encounter ADRs more often than do men. Eur. J. Clin Pharmacol [Internet] 2008. [acceso 01 de Junio de 2017]; 64: [999-1004]. Disponible en: <http://www.gendermedicine.org/files/Women%20encounter%20ADRs%20more%20often%20than%20do%20men.pdf>

82. Marc A. Riedl, Adrian M, Casillas MD. Adverse drug reactions: types and treatment options. AMERICAN FAMILY PHYSICIAN [revista en línea] 2003. [consultado 01 de Junio de 2017];68(9). Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/2db8/fd59bad19d5d99dcebb72098ceb4824556ae.pdf>
83. Rademaker M. Do Women have more adverse drug reactions?. American Journal of Clinical Dermatology [Internet] 2001. [acceso 01 de Junio de 2017]; 2(6): [349-351]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/11588231\\_Do\\_Women\\_Have\\_More\\_Adverse\\_Drug\\_Reactions](https://www.researchgate.net/publication/11588231_Do_Women_Have_More_Adverse_Drug_Reactions)
84. Siriam. Prevalence of adverse drug reactions at a private tertiary care hospital in south India. Journal of Research in Medical Sciences [Internet ] 2011.[acceso 01 de Junio de 2017];16(1):[16-25]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3063432/>
85. Farcas A, Sinpetrean A, Mogosan C, Palage M, Vostinaru O, Bojita M *et al.*. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. 2010. European Journal of Internal Medicine [Internet]. [acceso 01 de Junio de 2017]; 21:[453-457]. Disponible en: <http://scihub.io/http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095362051000107X>
86. Singh H, Dulhani N, Kumar BN, Singh P, Tewari P, Nayak K. A pharmacovigilance study in medicine department of Tertiary care hospital in Chhattisgarh (Jagdalpur), India. J. Young Pharm [Internet] 2010. [acceso 01 de Junio de 2017]; 2(1):[95-100]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3035895/pdf/JYPharm-2-95.pdf>

87. Emma C. Davies, Christopher F.Green, Stephen Taylor, Paula R.Williamson, David R. Mottram, Munir Pirmohamed. Adverse drug reactions in Hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes.PLoS ONE [Internet] 2009. [acceso 01 de Junio de 2017];4(2):e4439.Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0004439&type=printable>
88. Munir Pirmohamed, Sally James, Shaun Meakin, Chris Green, Andrew K Scott, Thomas J Walley *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. BMJ [Internet] 2004. [acceso 01 de Junio de 2017]; 329:[15-19]. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/bmj/329/7456/15.full.pdf>
89. Tom Mjörndal, Marit Danell Boman, Staffan Hägg, Martin Bäckström, Bengt-Erik Wiholm, Anders Wahlin *et al.* ¿Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine.Pharmacoepidemiology and drug safety [Internet] 2002. [acceso 01 de Junio de 2017]; 11: [65-72]. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.667/epdf?r3\\_referer=wol&tracking\\_action=preview\\_click&show\\_checkout=1&purchase\\_referrer=www.ncbi.nlm.nih.gov&purchase\\_site\\_license=LICENSE\\_DENIED](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.667/epdf?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=www.ncbi.nlm.nih.gov&purchase_site_license=LICENSE_DENIED)
90. Y.Zopf, C.Rabe, A.Neubert, C.Janson, K.Brune, E.G. Hahn. Gender-based differences in drug prescription:relation to adverse drug reactions.Pharmacology. [Internet]. 2009. [acceso 01 de Junio de 2017]; 84:333-339. Disponible en : [file:///C:/Users/USUARIO1/Downloads/pha2009084006333%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/USUARIO1/Downloads/pha2009084006333%20(1).pdf)
91. Romero R. Reacciones adversas a medicamentos. Manifestaciones estomatológicas y farmacovigilancia. Tendencias en Medicina [Internet] 2010. [acceso 01 de Junio de 2017].148-150.Disponible en: [https://www.colibri.udelar.edu.uy/bitstream/123456789/2651/1/Romero\\_R\\_2010a.pdf](https://www.colibri.udelar.edu.uy/bitstream/123456789/2651/1/Romero_R_2010a.pdf)

92. Lipsky PE, Van Der Heijde DM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR *et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* [Internet] November 30, 2000. [acceso 02 de Junio de 2017]; 343(22). Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200011303432202>
93. American Society of Health System Pharmacists, Inc., Dynamed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995-2016. Record No.232803, Infliximab; [updated 2011 Sep 26, access Jun 3]; [about 48 screens ]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=232803&site=dynamedlive&scope=site>. Registration and login required.
94. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T *et al.* A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine* [Internet] 1997. [acceso 03 de Junio de 2017]; 337(15). Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199710093371502>
95. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B G, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S *et al.* Infliximab for inductions and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine* [Internet] 2005. [acceso 03 de Junio de 2017 ]; 353(23). Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa050516>
96. Offie P. Soldin, Sarah H.Chung, Donald R.Mattison. Sex differences in drug disposition.2011.*Journal of Biomedicine and Biotechnology* [Internet] 2011 [acceso 01 de Junio de 2017]; 2011:1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3051160/pdf/JBB2011-187103.pdf>

97. OPS-OMS .Métodos de Farmacología Clínica. Programa de desarrollo de servicios de salud.Enero,1992; 339-340.Disponible en: <file:///C:/Users/USUARIO1/Downloads/Metodos%20en%20farmacologia%20clinica.pdf>
98. Silvia Guadalupe Salas Rojas, María Eugenia Pérez Morales, Samuel Guiller Meléndez López, Lucila Isabel Castro Pastrana. Reacciones adversas a medicamentos relacionados con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011.Revista Mexicana de ciencias farmacéuticas [Internet] 2012 [acceso 31 de Mayo de 2017]; 43(3):19-35. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/579/57928310003.pdf>
99. Ponce CM, Clerigues M, De La Rubia Nieto MA, Pérez MF, García de Juan JF, Panisello M *et al.* Estudio de la seguridad en el uso de Infliximab, implicación en su prescripción y repercusión en los costes del hospital. En: IV Jornadas nacionales de farmacovigilancia. Valencia: Conseller de Sanidad. Generalitat Valenciana, Ministerio de Sanidad y Consumo: Agencia Española del Medicamento; 2003.
100. Vergara SJ. Información para los profesionales de la salud: reacciones adversas relacionadas a la infusión o perfusión del Rituximab [En línea]. Panamá: Ministerio de Salud Panamá; 2014.Disponible en: [http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta\\_de\\_inf\\_rituximab.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_de_inf_rituximab.pdf)
101. Torpoco Vivas Yolanda Isabel, Cáceres Azaña Carlos Franklin. Farmacovigilancia intensiva durante la administración por perfusión de rituximab no innovador en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, periodo Marzo – Junio 2015. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.2016.



# **ANEXOS**

# ANEXO 1

DIGEMID - MINSA

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

## **REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS CONFIDENCIAL**

DATOS DEL PACIENTE	
NOMBRE DEL PACIENTE .....	HISTORIA CLINICA .....
EDAD ..... SEXO: M o F o PESO .....	ESTABLECIMIENTO DE SALUD .....

PERSONA QUE NOTIFICA	
MEDICO o ODONTOLOGO o OBSTETRIZ o FARMACEUTICO o ENFERMERA o OTRO .....	
NOMBRE .....	FECHA .....
DIRECCION .....	TELEFONO .....

**MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S)**

NOMBRE COMERCIAL O GENÉRICO	LABORATORIO	LOTE	DOSIS DIARIA	VIA DE ADMINISTR.	FECHA INICIO	FECHA FINAL
MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN						

**REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS**

REACCIÓN ADVERSA	FECHA INICIO	FECHA FINAL	EVOLUCIÓN (mortal, Se recuperó, continúa)

**OTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LOS ÚLTIMOS 3 MESES, INCLUYENDO AUTOMEDICACIÓN**

NOMBRE COMERCIAL O GENÉRICO	DOSIS DIARIA	VIA DE ADMINISTR.	FECHA INICIO	FECHA FINAL	INDICACIÓN TERAPEÚTICA

OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:
.....
.....
.....

**INSTRUCTIVO:**

1. La información de este reporte es absolutamente confidencial.
2. Se considera una reacción adversa a medicamento (RAM), la respuesta nociva y no intencional que ocurre a dosis normalmente utilizadas del medicamento con fines profilácticos, de diagnóstico, tratamiento o modificación de una función fisiológica.  
El abuso, la dependencia e interacciones pueden ser consideradas como RAM.
3. Notifique todas las RAM, principalmente las ocasionadas por medicamentos de reciente introducción en el mercado y las reacciones graves o raras.
4. Reporte como medicamento sospechoso el que considera que ha producido la RAM.
5. Si el medicamento en sospecha es genérico, no deje de mencionar el laboratorio fabricante.
6. Para casos de malformaciones congénitas notifique los fármacos tomados durante la gestación.
7. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que se solicita.
8. No deje de indicar su teléfono y dirección, para contactarnos con Ud. si es necesario.

## ANEXO 2

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

### FORMATO NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS U OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POR LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

#### CONFIDENCIAL

A. DATOS DEL PACIENTE									
Nombres o iniciales(*):									
Edad (*):	Sexo (*) <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Peso(Kg):	Historia Clínica y/o DNI:						
Establecimiento(*):									
Diagnóstico Principal o CIE10:									
B. REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS:									
Marcar con "X" si la notificación corresponde a :									
<input type="checkbox"/> Reacción adversa <input type="checkbox"/> Error de medicación <input type="checkbox"/> Problema de calidad <input type="checkbox"/> Otro(Especifique).....									
Describir la reacción adversa (*)				Fecha de inicio de RAM (*): ___/___/___ Fecha final de RAM: ___/___/___ Gravedad de la RAM(Marcar con X) <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave Solo para RAM grave (Marcar con X) <input type="checkbox"/> Muerte. Fecha ___/___/___ <input type="checkbox"/> Puso en grave riesgo la vida del paciente <input type="checkbox"/> Produjo o prolongó su hospitalización <input type="checkbox"/> Produjo discapacidad/incapacidad <input type="checkbox"/> Produjo anomalía congénita Desenlace(Marcar con X) <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Mortal <input type="checkbox"/> Desconocido					
Resultados relevantes de exámenes de laboratorio (incluir fechas):									
Otros datos importantes de la historia clínica, incluyendo condiciones médicas preexistentes, patologías concomitantes (ejemplo: Alergias, embarazo, consumo de alcohol, tabaco, disfunción renal/hepática, etc.)									
C. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) SOSPECHOSO(S) (En el caso de productos biológicos es necesario registrar el nombre comercial, laboratorio fabricante, número de registro sanitario y número de lote)									
Nombre comercial y genérico(*)	Laboratorio	Lote	Dosis/ Frecuencia(*)	Vía de Adm. (*)	Fecha inicio(*)	Fecha final(*)	Motivo de prescripción o CIE 10		
Suspensión(Marcar con X)		Si	No	No aplica	Reexposición(Marcar con X)		Si	No	No aplica
(1)¿Desapareció la reacción adversa al suspender el medicamento u otro producto farmacéutico?					(1)¿Reapareció la reacción adversa al administrar nuevamente el medicamento u otro producto farmacéutico?				
(2)¿Desapareció la reacción adversa al disminuir la dosis?					(2)¿El paciente ha presentado anteriormente la reacción adversa al medicamento u otro producto farmacéutico?				
El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No      Especifique:									
En caso de sospecha de problemas de calidad indicar: N° Registro Sanitario:				Fecha de vencimiento ___/___/___.					
D. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) CONCOMITANTE(S) UTILIZADO(S) EN LOS 3 ÚLTIMOS MESES (excluir medicamento(s) u otro(s) producto(s) farmacéutico(s) para tratar la reacción adversa)									
Nombre comercial y genérico	Dosis/ frecuencia	Vía de Adm.	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de prescripción				
E. DATOS DEL NOTIFICADOR									
Nombres y apellidos(*):									
Teléfono o Correo electrónico(*):									
Profesión(*):				Fecha de notificación ___/___/___.		N° Notificación:			

Los campos (\*) son obligatorios

**ANEXO 3****INSTRUCTIVO PARA EL ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA  
EVALUACIÓN DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA RAM****A. CRITERIOS DE EVALUACIÓN****a) Secuencia temporal**

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos:

Núm.	Descripción	Puntaje
1	Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa <b>COMPATIBLE</b>	(+2)
2	Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej: aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis. <b>COMPATIBLE PERO NO COHERENTE</b>	(+1)
3	No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. <b>NO HAY INFORMACION</b>	(0)
4	Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej, una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento. <b>INCOMPATIBLE</b>	(-1)
5	La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc.). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad <retirada> y <reexposición> se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del medicamento y la reexposición como retirada tras la readministración. <b>RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO</b>	(+2)

## b) Conocimiento previo

Núm.	Descripción	Puntaje
1	Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecida y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyler's SED y SEDAS posteriores, Ficha Técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar. <b>RAM BIEN CONOCIDA</b>	(+2)
2	Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento. <b>RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES</b>	(+1)
3	Relación medicamento-reacción no conocida. <b>RAM DESCONOCIDA</b>	(0)
4	Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento-reacción. <b>EXISTE INFORMACION EN CONTRA DE LA RELACION</b>	(-1)

## c) Efecto del retiro del fármaco

Núm.	Descripción	Puntaje
1	El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única. <b>LA RAM MEJORA</b>	(+2)
2	La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver puntuación 6). <b>LA RAM NO MEJORA</b>	(-2)
3	El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora. <b>NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA</b>	(+1)
4	No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7. <b>NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA</b>	(-2)
5	En la tarjeta de notificación no hay información respecto al	(0)

	retiro del medicamento <b>NO HAY INFORMACIÓN</b>	
6	El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación. <b>RAM MORTAL O IRREVERSIBLE</b>	(0)
7	A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia. <b>EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA , RAM MEJORA</b>	(+1)
8	A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma. <b>EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA ,RAM MEJORA POR TRATAMIENTO</b>	(+1)

## d) Efecto de reexposición al medicamento sospechoso

Núm.	Descripción	Puntaje
1	Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso. <b>POSITIVA: APARECE LA RAM</b>	(+3)
2	Negativa, cuando no reaparece el efecto indeseable. <b>NEGATIVA: NO APARECE LA RAM</b>	(-1)
3	No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto. <b>NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACION INSUFICIENTE</b>	(0)
4	El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes. <b>RAM MORTAL O IRREVERSIBLE</b>	(0)
5	Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado. <b>REACCION PREVIA SIMILAR</b>	(+1)

## e) Existencia de causas alternativas

Núm.	Descripción	Puntaje
1	La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado. <b>EXPLICACION ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL</b>	(-3)

2	La posible relación causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción <b><i>EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSIMIL</i></b>	(-1)
3	No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque esta se pueda sospechar <b><i>NO HAY INFORMACIÓN PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA</i></b>	(0)
4	Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa. <b><i>HAY INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA</i></b>	(+1)

f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad

Núm.	Descripción	Puntaje
1	Si hay factores contribuyentes	(+1)
2	No hay, o se desconoce	(0)

g) Exploraciones complementarias (niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.)

Núm.	Descripción	Puntaje
1	Si hay exploraciones complementarias	(+1)
2	No hay, o se desconoce	(0)

## B. CATEGORÍAS DEL ALGORITMO DE CAUSALIDAD

No clasificada	Faltan datos
Improbable	<=0
Condicional	1-3
Posible	4-5
Probable	6-7
Definida	>=8

### C. GRAVEDAD EVALUADA

1. Leve: Reacción que se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados. No necesitan tratamiento, ni prologan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del producto farmacéutico. Se considera una reacción no seria.

2. Moderado: Reacción que interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del producto farmacéutico causante de la reacción adversa. Se considera una reacción no seria.

3. Grave: Cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos:

a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente; b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; c) Es causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido; e) Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.



# ANEXO 5

**Formato A**  
Farmacia Clínica

N° Historia Clínica :

N° de Cama : .....

## FORMATO DE ANAMNESIS

(Paciente Hospitalizado y/o con Internamiento)

Servicio : .....

( PARA SER LLENADO POR EL PROFESIONAL QUÍMICO FARMACÉUTICO )

Fecha : / /

### A. DATOS GENERALES DEL PACIENTE ( completar y marcar según corresponda )

Apellidos:		Nombres:		N° DNI :	
EDAD :	SEXO: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	PESO :	TALLA :	IMC :	RAZA :
				GRADO DE INSTRUCCIÓN:	

### B. INFORMACIÓN CLÍNICA

FECHA DE INGRESO AL SERVICIO : / /	FECHA DEL EVENTO : / /
MOTIVO DE APERTURA :	
DIAGNÓSTICO (S) DEFINITIVO (S) : .....	CIE 10 : /
.....	CIE 10 : /
DIAGNÓSTICO (S) PRESUNTIVOS (S) : .....	CIE 10 : /
EXAMEN FÍSICO :	ALERGIAS : NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> ESPECIFIQUE :
	RAM : NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> ESPECIFIQUE :

### C. RELATO CRONOLÓGICO DEL HECHO

Describir :

### D. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS ( TIEMPO DE LA ENFERMEDAD )

ANTECEDENTES FAMILIARES

### E. MEDICAMENTO(S) UTILIZADO(S) EN LOS ULTIMOS 5 MESES

N°	MEDICAMENTOS	DOSIS	FRECUENCIA	PRESENTACIÓN	AUTOMEDICADO	MOTIVO	FEC. INICIO	FEC. SUSPENSIÓN	F. REINICIO
1							/ /	/ /	/ /
2							/ /	/ /	/ /
3							/ /	/ /	/ /

### F. ESTILOS DE VIDA

DIETA	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Especificar:	Frecuencia :
ACTIVIDAD FÍSICA	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Especificar:	Frecuencia :

### G. HÁBITOS NOCIVOS

TABACO	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Especificar:	Frecuencia :
ALCOHOL	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Especificar:	Frecuencia :
CAFÉ	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Especificar:	Frecuencia :
Otros :			

## ANEXO 6

### INFLIXIMAB

<b>MEDICAMENTOS</b>	<b>INTERACCIÓN</b>
Vacunas vivas y agentes infecciosos terapéuticos	Podría resultar en infecciones, incluyendo infecciones diseminadas.
Agentes biológicos	El uso concomitante de Infliximab con estos agentes no es recomendable; ya que incrementa el riesgo de infección.
Fármacos metabolizados por enzimas microsomales hepáticas	Debido a que incrementa los niveles de citoquinas (FNT- $\alpha$ ) durante la inflamación crónica, puede suprimir la formación del Citocromo P-450.
Agentes inmunosupresores	Incidencia de algunas reacciones inmunológicas adversas (reacciones de infusión, formación de anticuerpos al Infliximab). Posibilidad de un mayor riesgo de linfoma hepatoesplénico de células T.

Fuente: American Society of Health System Pharmacists<sup>94</sup>

## ANEXO 7

### USO DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

#### PROMEDIO DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES EN PACIENTES SIN RAM

Código de pacientes	Número de medicamentos concomitantes
G1	0
G2	0
G3	4
DR-2	3
RE-1	5
RE-2	5
GA-6	3
GA-7	2
GA-8	1
GA-9	0
RE-3	5
RE-4	4
DR-4	5
GA-10	4
RE-5	4
RE-6	5
DR-5	4
GA-15	2
GA-16	2
RE-8	4
RE-9	5
RE-11	3
GA-17	1
DR-6	6
DR-7	2
RE-14	6
DR-8	4
RE-15	2
RE-16	6
GA-20	3
GA-21	4
RE-17	6
DR-9	3
RE-18	2
RE-19	7
RE-20	7

Código de pacientes	Número de medicamentos concomitantes
DR-10	3
GA-22	3
GA-23	1
DR-11	4
RE-21	4
RE-22	3
RE-23	4
RE-24	4
GA-25	3
RE-26	2
RE-27	4
RE-28	3
GA-27	1
GA-28	4
RE-29	3
RE-30	6
RE-31	2
RE-32	3
RE-34	3
Promedio	3.4

\*Según la información de los pacientes, algunos de ellos no tomaban medicamentos concomitantes; por ello se da el valor de 0.

\* En 3 pacientes no se conoció el número de medicamentos concomitantes, por lo fueron descartados para sacar el promedio.

PROMEDIO DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES EN PACIENTES CON  
RAM

<b>Código de pacientes</b>	<b>Número de medicamentos concomitantes</b>
GA-4	3
GA-5	3
GA-11	3
GA-12	3
GA-14	3
RE-7	2
RE-10	3
RE-12	3
GA-18	3
GA-19	3
GA-24	3
GA-26	2
RE-25	3
RE-33	3
Promedio	2.9

## ANEXO 8

	Placebo (n=350)	REMICADE (n=1129)
Average weeks of follow-up	59	66
<b>Gastrointestinal</b>		
Nausea	20%	21%
Abdominal pain	8%	12%
Diarrhea	12%	12%
Dyspepsia	7%	10%
<b>Respiratory</b>		
Upper respiratory tract infection	25%	32%
Sinusitis	8%	14%
Pharyngitis	8%	12%
Coughing	8%	12%
Bronchitis	9%	10%
<b>Skin and appendages disorders</b>		
Rash	5%	10%
Pruritus	2%	7%
<b>Body as a whole-general disorders</b>		
Fatigue	7%	9%
Pain	7%	8%
<b>Resistance mechanism disorders</b>		
Fever	4%	7%
Moniliasis	3%	5%
<b>Central and peripheral nervous system disorders</b>		
Headache	14%	18%
<b>Musculoskeletal system disorders</b>		
Arthralgia	7%	8%
<b>Urinary system disorders</b>		
Urinary tract infection	6%	8%
<b>Cardiovascular disorders, general</b>		

Reacciones adversas que ocurren en más del 5% de los pacientes que reciben más de 4 infusiones de REMICADE® (Infliximab) para la artritis reumatoide<sup>70</sup>.

## ANEXO 9

# La edad no importa,

todos podemos realizar actividad física y disfrutar de sus beneficios.



### ⚡ Niñas y niños

Mejora el equilibrio, la coordinación, la resistencia y el proceso de aprendizaje.



### ⚡ Adolescentes

Favorece a la salud de los huesos, la fuerza de los músculos y la flexibilidad.



### ⚡ Jóvenes y adultos

Mantiene el peso corporal saludable, reduce el riesgo de enfermedades al corazón y algunos tipos de cáncer.



### ⚡ Adultos mayores

Renueva su estado de ánimo y previene fracturas al potenciar la flexibilidad muscular y equilibrio.



## La actividad física:

- Te mantiene en óptimas condiciones.
- Permite que estés alerta y con energía.
- Libera las tensiones producidas por el estrés.

Una vida sedentaria es el origen de enfermedades al corazón, diabetes tipo 2, hipertensión, osteoporosis y cáncer.



## ¡Mantente en movimiento!



Para mayor información, llama gratis a  
INFOSALUD: ☎ 0800-10828



PERÚ Ministerio de Salud

