

Asociación de los eventos adversos con medicamentos biológicos registrados en el
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA 2014

Proyecto de grado

Presentado por:

VIVIANA CAROLINA MORENO VARGAS

Asesor:

MD. ANDRES LUNA

Coordinador del Grupo de Programas Especiales Farmacovigilancia

Dirección de Medicamentos y productos biológicos

INVIMA

Especialización Epidemiología

Universidad CES - Universidad del Rosario

Agosto, 2015

Instituciones participantes:

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Facultad de Medicina, División de Salud Pública Universidad CES, Medellín, Colombia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la Justicia”.

Agradecimientos

Al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA

Al programa de Epidemiología de La Universidad del Rosario

Al coordinador de Farmacovigilancia el Doctor Andrés Luna por la dedicación y apoyo permanente en el desarrollo de este trabajo.

A mi esposo, que me motiva permanentemente, mis logros son sus logros.

A mi familia que con su apoyo y su conocimiento y paciencia permitió el desarrollo de este trabajo.

Contenido

1. Lista de Tablas	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	9
4. JUSTIFICACIÓN	10
5. PREGUNTA	12
6. OBJETIVOS	13
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	13
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
7. MARCO TEÓRICO	14
8. PRODUCTOS BIOLÓGICOS.....	20
8.1 RITUXIMAB	20
8.2 BEVACIZUMAB.....	22
8.3 TRASTUZUMAB.....	24
8.4 METOXI-POLIETILENGLICOL EPOETINA BETA.....	26
8.5 TOCILIZUMAB	27
9. DISEÑO METODOLÓGICO	29
10. TRABAJO FINAL.....	31
10.1 RESULTADOS	31
10.2 ASOCIACIÓN	35
10.3 POSIBLES SEÑALES	40
11. DISCUSION	42
12. CONCLUSIONES	46
13. Referencias Bibliográficas	47

1. Lista de Tablas

Tabla 1. Resumen de las RAM notificadas en pacientes tratados con Rituximab	21
Tabla 2. Resumen de las RAM notificadas con Bevacizumab(28).....	23
Tabla 3. Reacciones adversas notificadas con Herceptin intravenoso, (adaptado de www.ema.europa.eu)	25
Tabla 4. Reacciones adversas notificadas con metoxi-polietilenglicol epoetina beta intravenoso(28),	27
Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes en tratamiento con Tocilizumab, (adaptado de www.ema.europa.eu	28
Tabla 6. Principales principios activos que reportan durante el año 2014.....	33
Tabla 7. Número de RAM por principio activo y total de RAM a estudiar, posterior a la exclusión de Improbables y no clasificables (sivicos 2014).....	34
Tabla 8. Numero de Reacciones Adversas Serias asociadas a Productos Biológicos	34
Tabla 9. Principales RAM comprometidas (sivicos 2014).....	35
Tabla 10. Estimadores de asociación entre la reacción adversa medicamento Neumonía y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014).....	35
Tabla 11. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Infección de Vías Urinarias y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014).....	36
Tabla 12. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Muerte y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014).....	36
Tabla 13. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Anemia y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014)	37
Tabla 14. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Diarrea y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014)	38
Tabla 15. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Fiebre y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014)	38
Tabla 16. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Leucopenia y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014).....	39
Tabla 17. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Trombocitopenia y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014).....	39

2.INTRODUCCIÓN

La seguridad del paciente frente a medicamentos y sus reacciones adversas es tema fundamental de instituciones panamericanas y mundiales de vigilancia. Los programas de farmacovigilancia tienen como fin aportar a la seguridad del paciente, con los hallazgos de riesgo de los medicamentos en post-comercialización, sobre eventos relacionados con medicamentos y productos biológicos(1).

El registro de los eventos genera acciones en pro de del control del medicamento y su perfil de seguridad a través de Señales que alertan acerca de un medicamento. Gracias a estas acciones se retiran del mercado medicamentos perjudiciales previamente autorizados, mejorando la calidad de vida y seguridad de los pacientes(1). Estas señales dependerán de la cantidad y calidad de reportes, del principio activo, de su perfil de seguridad previamente descrito, y de los aportes que tanto las industrias farmacéuticas como todo el personal de salud adicionen para el buen funcionamiento(2, 3).

Adicionalmente, se verá afectado por los factores externos de la región o nación, étnicas, sociales, culturales, nivel de desarrollo y normatividad de cada nación(1). Estos factores generan deficiencias en los programas de farmacovigilancia, con falta de calidad en la información, y por consiguiente, también en el análisis, limitando la toma de decisiones al momento de evidenciar cambios que indiquen efectos perjudiciales de los medicamentos(2).

Después de autorizado un medicamento para la venta libre y circulación, debe ser evaluado continuamente para garantizar el beneficio del paciente por encima del

riesgo. Durante este proceso pueden encontrarse indicios de riesgo que generen cambios en la prescripción o incluso retiro del mercado. Se definen entonces las señales, como asociaciones entre reacciones adversas a medicamentos y medicamentos analizados. Estas señales son pieza fundamentales para el programa de Farmacovigilancia, su crecimiento y mejora permanente(1, 3)

Las señales determinaran las pautas de comercialización, cambios en la prescripción, en el inserto del producto o suspendiendo la comercialización. Todo esto de la mano de las entidades referentes de monitoreo permanentemente que dan indicaciones de orden regional e internacional, retroalimentando la información permanentemente(3).

El instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y alimentos INVIMA, por ser una entidad gubernamental independiente, que busca la vigilancia permanente y la seguridad de los medicamentos, cuenta también con un programa de Farmacovigilancia. Como referente de vigilancia se alimenta permanentemente de Cambios o patrones dentro de los reportes de eventos relacionados con medicamentos y productos biológicos: reacciones adversas a medicamentos, errores de medicación, fallo terapéutico, eventos relacionados con vacunas e inmunológicos. El mayor grupo representativo es de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) del que parte el análisis y las asociaciones para realizar las señales.

Los productos biológicos pertenecen a uno de los tipos de medicamentos registrados en INVIMA, de ingreso relativamente reciente. Dado su complejidad y su terreno, aún sin recorrer, abre el campo de las reacciones adversas al análisis específico de estas señales. Estos medicamentos de estricto cuidado poseen características que hacen que sean sensibles a factores externos, y participan en procesos biológicos importantes en el ser humano. Creando un aumento de la comercialización de estos productos biológicos que requieren de varios pasos para su aprobación, como estudios de bioequivalencia(4).

En este trabajo se realizó el análisis de los primeros cinco productos biológicos: Bevacizumab, Rituximab, Trastuzumab, Tocilizumab, Metoxipolietilenglicol, de las RAM registradas durante el año 2014 con el fin evidenciar la asociación y de identificar las señales, comparando con los eventos adversos descritos en los perfiles de

seguridad de estos productos biológicos que reportan y señales o alertas de entidades reguladoras internacionales como EMA (European Medicine Agency) y FDA (Food and Drug Administration).

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Los reportes de Reacciones adversas que ingresan al INVIMA por medio de los formatos establecidos bajo la normatividad actual, crean una base de datos que, aunque en gran parte de los casos es incompleta, permite el análisis de relación entre estos y los principios activos(2).

La calidad de la información y todos los factores que afectan al reporte, crean inconvenientes a la hora de definir señales que cambien la farmacéutica de los medicamentos autorizados en circulación. Factores como el deficiente reporte, las diferentes fuentes, los factores sociales, los intereses de por medio de la industria farmacéutica, dificultan este proceso y disminuyen la opción de generar cambios para mejora de la seguridad del paciente(1). Los eventos adversos registrados en el INVIMA, son registrados por las empresas farmacéuticas, el personal de salud, y el paciente mismo. Las farmacéuticas y los centros de salud deben, por decreto de ley, mantener de un programa de farmacovigilancia y registrar permanente(5).

En relación con centro de monitorización a nivel mundial, UPPSALA Monitoring Center, que tiene como referencia más de 100 países, cuentan con un gran número de reportes, por los que utilizan programas avanzados de asociación cualitativa y cuantitativa, que se retroalimenta. Estos programas estadísticos identifican las asociaciones evidentes de medicamentos nuevos o antiguos con cambios en el comportamiento de eventos adversos(6).

En el INVIMA se evidencia un número menor, de acuerdo con la información en la base de datos, en crecimiento que crea dificultades al momento de la detección de señales. Principalmente se evidenciarán aquellas señales de los medicamentos que más reportan, entre esos lo de vigilancia detallada como los productos biológicos, quimioterapia entre otros que requieran de reporte continuo por parte de la industria farmacéutica(7).

4. JUSTIFICACIÓN

El programa de Farmacovigilancia lleva a cabo con pertinencia y calidad el registro de eventos relacionados a medicamentos después de su comercialización, vigilancia de las reacciones adversas, usos inadecuados, complicaciones después de autorizados, así mismo, la detección de los problemas del medicamento. La información registrada aporta al perfil de seguridad y creando alertas de potenciales daños de los medicamentos(8).

Una de sus funciones es la generación de señales para todos los medicamentos comercializados, incluidos los productos biológicos. Los Productos Biológicos son medicamentos relativamente nuevos en el mercado, de alta complejidad y susceptibilidad al ambiente(9). En Colombia, ya se encuentra en proceso de legalización de biosimilares, medicamentos con la propuesta de las mismas características de los productos innovadores, calidad y seguridad pero a menor costo. Por esta razón es de interés realizar la evaluación de señales de los cinco productos biológicos tomados, provenientes de los reportes de eventos adversos y evidenciar dentro de los perfiles de seguridad si se han descrito los hallazgos encontrados en las bases de reporte nacional(10).

En Colombia dentro de los registros de Farmaseguridad se encuentra establecido el seguimiento de señales para todos los medicamentos, incluyendo los productos biológicos, que tienen prioridad de reporte por parte de la industria farmacéutica. El actual crecimiento de su comercialización, lleva a requerir una revisión constante, permanente y óptima de la asociación con las RAM registradas para describir el comportamiento de estos Medicamentos biológicos, tanto cualitativa como cuantitativa(11).

Los productos Biológicos se encuentran en auge de desarrollo y próximos la modificación de la normativa que permitirá la comercialización de biosimilares, abre un campo de investigación amplio en los efectos adversos, y por ende en la seguridad del paciente. Sus características de susceptibilidad al cambio y su campo de acción en enfermedades de alta incidencia en el país(10). Es importante la obtención postcomercialización de estas señales en los principales productos biológicos que

reportan en el Programa Nacional de Farmacovigilancia, identificando las diferencias con respecto a los perfiles de seguridad aprobados a nivel mundial para cada uno de los principios activos biológicos(4).

Este estudio pretendía evidenciar la asociación de las reacciones adversas con los primeros productos biológicos, y realizar la comparación con los reportes de perfil de seguridad registrados en las entidades de referencia internacional.

5.PREGUNTA

¿Cuál es la asociación entre los eventos adversos y los cinco primeros productos biológicos reportados al INVIMA durante el año 2014?

6.OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar la asociación de los principales reportes de eventos adversos con los primeros cinco productos biológicos reportados al INVIMA en el año 2014.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir el comportamiento de los eventos adversos reportados durante el año 2014.

Definir la representación de los productos biológicos en el reporte de los eventos adversos presentados durante el año en cuestión.

Evaluar la asociación entre los eventos adversos seleccionados y los productos biológicos.

7. MARCO TEÓRICO

La farmacovigilancia según la OMS es la ciencia que estudia la con la detección, evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos. Sus funciones principales tiene como fin el uso racional de los medicamentos, evaluando permanente los riesgos y beneficios, y comunicando a los consumidores(12).

Desde el inicio de la historia del seguimiento de medicamentos, por ejemplo en la tragedia de Talidomida, se ha creado la necesidad de realizar seguimiento a los medicamentos que salen a circulación. Este monitoreo no solo implica registro sino análisis de registros, con el fin de encontrar señales tempranas que reduzcan el riesgo del paciente, sin embargo la dificultad se plantea en cómo detectarlos tempranamente. El conocimiento del medicamento antes de la comercialización debe retroalimentarse continuamente después de la autorización. Se definen entonces las señales como cualquier cambio en la desproporcionalidad de un evento en relación con un medicamento(13).

Según autores se definen tres tipos de evento adverso: el tipo A, relacionado con el fármaco y en dosis autorizadas, ya se encuentran descritos y son reproducibles, por lo que en ocasiones se puede considerar como coincidente. El tipo B, es menos frecuente y está relacionado con alergias, idiosincrática, alteración inmunológica, representa una minoría. Y los tipo C en los que son difíciles de distinguir entre enfermedad crónica e intoxicación por el medicamento(13).

En el sistema nacional de farmacovigilancia se cuentan con bases de datos que registran los eventos relacionados con medicamentos y más específicamente con reacciones adversas a medicamentos, se revisan de forma rutinaria y sistemática, se

analizan y se identifican nuevos eventos no conocidos y señales que generen alertas de carácter público. Sin embargo el bajo reporte por parte de las diferentes entidades, frena el proceso, por lo que se cuenta adicionalmente con bases de datos internacionales que sirven de guía al momento de la evaluación de eventos adversos(2). Entre más rara sea la enfermedad, más reportes necesita(13).

La farmacovigilancia es un programa fundamental en la salud pública, ya que realiza actividades de registro, evaluación, análisis, detección de alarmas y prevención, o mejora del uso de los medicamentos y minimizando en lo posible los daños, proceso que impacta directamente en la salud de paciente. Adicionalmente crea el enlace de comunicación, seguimiento y educación a los participantes relacionados con el movimiento del medicamento desde la salida hasta el consumo, por lo que existe comunicación permanente y publica de los hallazgos y las medidas a aplicar(1).

La FDA (Food and Drug Administration) a través de programas de vigilancia recibe de forma pasiva reportes tanto de laboratorio como de personal de la salud e incluso de reportes de personas ajenas a la salud. Así como en Colombia, los reportes en ocasiones presentan problemas de calidad, falta de información, o veracidad de la información, por lo que la evaluación de causalidad de los eventos adversos y la evaluación de señales se dificulta a la hora de la toma de decisiones(14)

El Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA) fue creado en la ley 100 de 1993 con el Sistema General de Seguridad Social que integra las áreas de la salud, con el fin de continuar el seguimiento a los medicamentos y alimentos autorizados. En él se encuentra el programa de farmacovigilancia, que se encarga de la vigilancia de la postcomercialización de estos medicamentos evaluando permanentemente su seguridad, de acuerdo a requerimientos a nivel nacional, panamericano, y mundial. Esta vigilancia permite generar y seguir el perfil de seguridad de los medicamentos, crear señales que generen intervenciones, prevenciones, cambios en el uso apropiado de los medicamentos(15).

Una reacción adversa a medicamento es una respuesta nociva o no intencionada a dosis autorizadas, sin embargo no implica necesariamente una causalidad(1). En favor de la definición que requiere la recolección de datos, se determina a través de

un formato que se encuentra accesible al público en general en la página web del INVIMA(1, 16). Dentro del Programa Nacional de Farmacovigilancia se busca la implementación del reporte en línea que pretende reducir el trabajo de digitación y clasificación, para aumentar el registro directo de los eventos relacionados con medicamentos y la calidad de la información, en el momento se encuentra en prueba piloto con grandes instituciones que acceden por medio de la página web para evaluar y retroalimentar el proceso(15).

El centro de Monitoreo de UPPSALA es un centro de monitoreo mundial ubicado en Suecia para el servicio internacional en investigación. Dentro de los tipos de causalidad descritos por la OMS en conjunto con UPPSALA se encuentra como: Definitiva, Probable, Posible, Improbable, Condicional o no Clasificada o no evaluable(17), de acuerdo a normas establecidas para la determinación, lo que permite un proceso rutinario, de seguimiento con información básica del reporte utilizando algoritmos conocidos(2, 16).

De ser posible establecer una asociación entre el evento adverso y un medicamento se obtiene una señal, o potencial relación causal que permite reevaluar el riesgo beneficio del medicamento, aportando al perfil de seguridad de los principios activos comercializados ya descritos. Estas señales dependen de la notificación (calidad y número), de las características del medicamentos, de las alertas previas(2, 3).

En la detección de señales se tienen en cuenta los factores externos e internos del programa de farmacovigilancia, sin embargo hay unas pautas establecidas generales que pueden ser reevaluadas al momento de identificar estas señales. Dado que debe haber más de una RAM reportada para el medicamento a analizar, las más fuertes serán las clasificadas según su causalidad en definitivas o probables. Se definen los casos índices a los primeros casos definitivos o probables encontrados relacionados con una reacción adversa a medicamento, y le siguen los probables como respaldo de la evidencia. En el caso de muerte, asociadas como posibles, se exceptúa la regla y se inicia la señal. Los casos definidos como no clasificables o condicionales, así como los improbables (que en otras condiciones por sí solos crearían otra señal)(2).

Posteriormente se procede a validar la información teniendo en cuenta la relevancia clínica de los hallazgos, fuerza de asociación, nivel de exposición, relación de retirada o re exposición, vías alternativas de explicación, gravedad, información nueva, interacciones con otros fármacos, poblaciones especiales, pautas descritas previamente, o el medicamento enfrenta procesos de acción reguladora, información disponible de la señal encontrada, el impacto a la salud, balance riesgo beneficio del medicamento(2).

Se definen dos tipos de análisis, principalmente. El análisis cualitativo y el cuantitativo son los descritos para la valoración y generación de señales, definido como un reporte de posible relación causal de la reacción adversa. Se puede hacer una caracterización cualitativa agrupando reacciones adversas a medicamentos, agrupándolas según sus características. De otra forma puede realizarse pruebas de desproporción que pueden ser estadísticos o probabilísticos que requieren buena información, completa, buen análisis de la evaluación; estos estimadores de desproporcionalidad, según los sistemas de farmacovigilancia, rigen la detección de señales(7).

En el Reino Unido se utiliza el estimador PRR (proporcional reporting ratio), considerando una asociación como señal cuando es mayor que 2 y con el cálculo de Chi² mayor que 4 y el Ci con sus intervalos de probabilidad de 95%. En Holanda se utiliza el OR (odds ratio) y consideran una alerta cuando el límite inferior del Intervalo de confianza es mayor que 1. En la agencia Europea de Medicamentos (EMA) utilizan también estimadores como PRR. Para la realización de los cálculos se realiza una tabla de 2 por 2, donde se definen con las letras a, b, c y d; en la que a se ubican las notificaciones asociadas a la reacción y el fármaco, b las notificaciones asociadas a otras reacciones y el fármaco, en c la reacción asociada a otros fármacos y d otras reacciones asociada a otros fármacos(3).

El estimador OR también es utilizado en sistemas como el de Holanda que definen positivos como superiores a 1 (intervalos de confianza), en otros se utiliza los sistemas bayesianos en los que se evalúan los valores predictivos positivos y negativos(3, 18).

Los reportes al Programa Nacional de Farmacovigilancia, regido por la normatividad del INVIMA, sirven para las funciones la vigilancia de los productos biológicos, uno de

los tipos de medicamentos recientemente integrados al sistema, ya en circulación y de alta complejidad por sus características, por lo que representan parte fundamental de las políticas públicas. Representan un grupo considerable en el reporte e incluso en tiempo mediano se ingresará la comercialización de los biosimilares, medicamentos con las características similares a los principios activos innovadores, con previa aprobación de la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos del INVIMA(19).

Los Productos biológicos son medicamentos obtenidos a partir de materiales biológicos como microorganismos, órganos, tejidos animales o vegetales, células, fluidos de origen humano o animal, celulares, (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas células primarias), de origen biotecnológico a partir de proteínas o ácido nucleico por tecnología de ADN recombinante. Son más complejos, tienen peso molecular más alto y mayor complejidad, pueden ser mezclas de muchas especies moleculares, con perfiles de impureza únicos, dependiendo de su manufactura. Los materiales a partir de sistemas vivos pueden ser variables, y cualquier cambio puede tener impacto en la calidad, seguridad o eficacia. Así que se vigilan los procesos de manufactura, formulación y almacenamiento y reguladas(9). Así como la estabilidad de sus productos, derivados y componentes que pueden ser sensibles a factores ambientales, se establecen las directrices para las pruebas de estabilidad tanto de las moléculas iniciales como de los definitivos y se crea un manual para los fabricantes de dichos productos biológicos(20)

Son considerados por la OMS productos biológicos: Las Vacunas, Alérgenos, antígenos, hormonas, citosinas, enzimas, derivados de sangre y plasma humano, sueros inmunes, inmunoglobulinas, anticuerpos, productos de fermentación (incluyendo los de tecnología recombinante, reactivos empleados para el diagnóstico in vitro).(4)

Actualmente los productos biológicos, a pesar de sus dificultades en el estudio y caracterización, ya se implementan y ayudan en el área del sistema cardiovascular, en La Esclerosis Múltiple, Leucemia, Hepatitis, Artritis reumatoidea y las degenerativas, en los diferentes tumores malignos de Seno, Colon, Pulmón, Riñón,

de células sanguíneas, sistema inmune, Diabetes Mellitus, Fibrosis quística, así como todo el perfil de las enfermedades inmunoprevenibles(9).

Según el uso de estos productos se clasifican en:

Productos para inmunización activa: Vacunas bacterianas, elaboradas a partir de Rickettsias, vitales, toxoides.

Productos para inmunización pasiva: Anticuerpos monoclonales y policlonales, antivenenos/antitoxinas, globulinas inmunes.

Producto de fines diagnóstico: Toxinas, Tuberculina

Sangre humana y derivados

Alergenos: para la identificación o modificación específica de una respuesta inmunológica a un alérgeno(4, 21)

Dentro de las diferencias con los productos de síntesis química se encuentra como principal la complejidad de las estructuras, que al cambiar en su estructura helicoidal determina su actividad(9). Su alto peso molecular superior a 50 KD, de 100 a 1000 veces mayor que las sintéticas. Dado sus pasos críticos en su síntesis y sus estructuras complejas se crean mezclas heterogéneas en sus principios activos, lábiles a sutiles cambios incluso imperceptibles. Y su eliminación es por degradación(4, 9).

De la importancia de la descripción de los eventos relacionados con productos biológicos, se genera la necesidad de definir el perfil de cada uno de los productos biológicos a analizar dentro de la generación de señales, y de acuerdo a este paso evaluar si hay diferencias en el comportamiento de reportes en el Programa Nacional de Farmacovigilancia. Para ello se referencia la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency EMMA). En cada medicamento se desglosa lo fundamental para posterior análisis comparativo con los eventos reportados por cada producto biológico(22).

8.PRODUCTOS BIOLÓGICOS

8.1 RITUXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, producido a partir de células de ovario de un hámster. Este antineoplásico se une específicamente al antígeno CD20, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros y en más del 95 % de todos los linfomas no-Hodgkin de células B, en células B normales como en tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no compete por la unión con los anticuerpos. Con el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B que incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por uno o más receptores Fcγ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK (natural killer), también por apoptosis(23).

Indicaciones aprobadas:

Linfoma no-Hodgkin (LNH), Leucemia linfática crónica (LLC), Artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica, su uso es institucional(23).

Con el Rituximab se han notificado casos muy raros de muerte por LMP (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva), el síndrome de liberación de citoquinas se caracteriza por disnea, broncoespasmo, fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la perfusión por lo que conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad. Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda, falla cardiaca, angina de pecho. La experiencia en neutropenia o trombocitopenia es limitada. Se ha notificado reactivación de Hepatitis B, en algunos casos incluyeron hepatitis fulminante

con muerte. Se han presentado casos de reacciones cutáneas graves, como Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson(23).

En la tabla 1 están incluidas las frecuencias de las Reacciones Adversas descritas en la ficha técnica del producto. Se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)(23).

Tabla 1. Resumen de las RAM notificadas en pacientes tratados con Rituximab (23).

	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuente	Raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, virales, bronquitis	Sepsis, neumonías, herpes, IRA, por hongos, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B		Infecciones virales graves, pneumocystis jiroveci, LMP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia, pancitopenia, granulocitopenia	Trastornos coagulación anemia hemolítica, linfadenopatía	Aumento sérico de IgM
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de la perfusión, angioedema	Hipersensibilidad,		Anafilaxis, Síndrome de lisis tumoral, de liberación de citoquinas enfermedad del suero
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, hipostesia, agitación, insomnio, vasodilatación vértigo, ansiedad	Disgeusia(alte ración del gusto)	Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial
Trastornos oculares		Trastorno de lagrimeo, conjuntivitis		Perdida grave de visión
Trastornos cardiacos		IAM, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardiacos	Falla cardiaca izquierda, taquicardia ventricular angina, bradicardia	Trastornos cardiacos graves Insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión		Vasculitis, vasculitis leucocitoclastica
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	Afección pulmonar intersticial Insuficiencia respiratoria
Trastornos gastrointestinales	nausea	Vómito, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Aumento abdominal	Perforación gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción, alopecia	Urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de la piel		Reacciones graves, Steven Johnson, necrólisis epidérmica

Según la FDA se reporta en alertas:

Reactivación del virus de hepatitis B(24).

Reacción mucosa severa, en algunos casos fatal: síndrome de Stevens Johnson, dermatitis liquenoide, necrólisis epidérmica toxica.

Hipogamaglobulinemia: poliangitis y gamaglobulinemia(25).

Infecciones recurrentes.

Leucoencefalopatía progresiva multifocal, JC virus 8(26).

8.2 BEVACIZUMAB

Pertenece al grupo de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, inhibiendo así el crecimiento del tumor. Indicado en cáncer de colon, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular. Aprobado en febrero de 2004 por la FDA de los Estados Unidos para cáncer colorrectal metastático, y por la EMA 2005(27).

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones. Dado que se sabe que las IgG atraviesan la placenta, se espera que este medicamento inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. No es recomendable la lactancia. Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que Bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina. Se ha notificado somnolencia y síncope con su uso(27).

Las reacciones adversas más graves fueron: perforaciones gastrointestinales, hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis. Las más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y tromboembolismo arterial. En

ensayos clínicos las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal(27).

Tabla 2. Resumen de las RAM notificadas con Bevacizumab(28)

	Muy Frecuentes	Frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso, Celulitis, IVU	Fascitis necrosante
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica Disartria, Cefalea,	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia	Síndrome encefalopatía posterior reversible
Trastornos vasculares	Hipertensión Trombo embolismo venoso	Trombo embolismo arterial Hemorragia, TVP	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis	Hemorragia pulmonar, hemoptisis Embolia pulmonar Hipoxia Epistaxis, Disfonía	
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal e intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales, Trastorno gastrointestinal, Proctalgia	
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria,		

Según FDA, se ha registrado por medio de estudios clínicos aleatorizados controlados, observación postcomercialización y señales dentro de los programas de farmacovigilancia, las siguientes alertas en relación con Bevacizumab:

Evento arterial tromboembólico en combinación con quimioterapia, se aumenta el riesgo en pacientes con historia de eventos, diabetes o mayores a 65 años.

En combinación con quimioterapia se evidencio aumento de proteinuria que resuelve al suspenderla, un poco menos del 50 % que reinicia presenta nuevamente la proteinuria.

Fascitis Necrotizante en paciente con complicación de herida de postoperatorio, perforación gastrointestinal o fistula.

Falla ovárica en mujeres pre menopáusicas, en tratamiento de cáncer colorrectal con Bevacizumab en combinación con quimioterapia.

Eventos venosos tromboembólicos y hemorrágicos en pacientes con anticoagulación(29).

Toxicidad embrio-fetal

Riesgo de falla cardiaca y evento cardiovascular.

Hipertensión pulmonar(30)

Síndrome leucoencefalopático posiblemente reversible, en relación con fuga de capilares cerebrales asociado a hipertensión, retención de fluidos y efectos citotóxicos de medicamentos inmunosupresores en el endotelio vascular, se puede presentar con cefalea, mareo, alteración visual, alteración mental(31).

Posible perforación del septo nasal.

Anemia hemolítica microangiopática en paciente con Bevacizumab en combinación con Sunitinib, la combinación no es recomendada. Se evidencia en los estudios con trombocitopenia, anemia, reticulosis, reducción de haptoglobina en suero. Esquistocitos en sangre periférica, incremento leve de creatinina, hipertensión severa, síndrome de Leucoencefalopatía reversible, proteinuria(32).

Fistula traqueoesofágica en pacientes con Bevacizumab en combinación con quimioterapia y radiación(33).

Combinación con Sunitinib y Bevacizumab, falla ventrículo izquierdo, alteraciones y eventos cardiovasculares, microangiopatía trombótica, incluyendo purpura trombocitopenica y síndrome urémico hemolítico, falla renal, se debe discontinuar y observar(34).

Osteonecrosis(35).

8.3 TRASTUZUMAB

Pertenece al grupo de Antineoplásicos, es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, que se une con una alta afinidad a HER2, inhibiendo la vía de señalización de HER2 independiente del ligando e inhibiendo la proliferación de células humanas tumorales que sobre expresan HER2, observados en el 20 %-30 % de los cánceres de mama primarios. Indicado en Cáncer de mama Cáncer de mama metastásico, cáncer gástrico metastásico. Esta contraindicaciones en pacientes con hipersensibilidad al Trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes, y es teratogénico. Se debe evitar la lactancia durante la terapia y hasta los 7 meses tras finalizar dicha terapia, no hay datos disponibles de la fertilidad. Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes se encuentran disfunción

cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares(36).

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas con trastuzumab intravenoso, (adaptado de www.ema.europa.eu)

	Muy Frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocidas
Infecciones e infestaciones	Infección nasofaringitis	Sepsis, celulitis, Cistitis, IVU, herpes, sinusitis, erisipela	
Neoplasias			Progresión de la neoplasia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Anemia, leucopenia Trombocitopenia		hipoprotrombinemia
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad,	shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Temblor, vértigo, Cefalea, parestesia, disgeusia	Neuropatía periférica hipertónica, Somnolencia, ataxia	Edema cerebral
Trastornos cardiacos	Disminución/aumento de TA, Arritmias, palpitaciones, aleteo, disminución FE	Falla cardiaca, TSV, cardiomiopatía,	Shock carcinogénico, pericarditis, bradicardia, ritmo de galope
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Sibilancia, disnea, tos, epistaxis, rinores	Neumonía, asma, alteración pulmonar, derrame pleural,	Fibrosis pulmonar, dificultad, falla, infiltración pulmonar, edema, hipoxia,
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis, Dispepsia, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal,	Pancreatitis , Hemorroides sequedad en la boca	Úlcera gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares		Lesión traumática hepatocelular, hepatitis, dolor a la palpación,	Fallo hepático
Trastornos renales y urinarios		Trastorno renal	glomérulo nefropatía,
Trastornos generales y en el lugar de administración	Astenia, dolor torácico, escalofríos, fatiga, reacción de perfusión, Fiebre, Dolor, edema	Malestar, edema	

Se reporta en la FDA, las siguientes alertas:

Toxicidad fetal, planificación durante el tratamiento.

Cardiomiopatía

Hemorragia

Hepatotoxicidad(37)

Hipersensibilidad, anafilaxia fatal

Reacciones a la infusión, incluyendo desenlace fatal

Eventos pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria y muerte

Eventos serios: urticaria, broncoespasmo, angioedema. Hipotensión, disnea, infiltrados pulmonares, sibilancias, derrames pleurales(38)

8.4 METOXI-POLIETILENGLICOL EPOETINA BETA

Antianémico. Es activador continuo del receptor de las células progenitoras medulares renales. La masa molecular media es de aproximadamente de 60 kDa. La hormona natural eritropoyetina, factor principal para el crecimiento eritroide, se produce en los riñones y se libera al torrente circulatorio en respuesta a la hipoxia, incrementando la producción de eritrocitos. (40).

Los receptores de eritropoyetina se encuentran también presentes en la superficie de algunas líneas celulares malignas. Existen estudios que indican un aumento significativo del riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos en pacientes con cáncer tratados con eritropoyetina recombinante humana. (40).

Se encontró un descenso reversible de peso fetal y un descenso del incremento ponderal postnatal, después de administrar dosis que habían producido efectos farmacodinámicos maternos exagerados. Cuando se administró el producto por vía subcutánea a machos y hembras de rata antes y durante el apareamiento, la función reproductora, la fertilidad y los parámetros espermáticos no se modificaron(40).

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, hipertensión no controlada; aunque no existen datos sobre el uso de metoxi-polietilenglicol epoetina beta en mujeres embarazadas. Se excreta en la leche humana(40).

En estudios realizados en la Junta de Hospitales de Andalucía, la reacción adversa más frecuente notificada fue hipertensión, diarrea, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior, en porcentajes similares en ambos grupos. Los más graves fueron neumonía, sepsis, infarto de miocardio, edema, trombosis, fístula arteriovenosa e insuficiencia cardíaca congestiva, y se dieron en un 31,5% en el grupo de metoxi-polietilenglicol epoetina beta, frente a un 31,8% en el grupo de referencia(41).

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas con metoxi-polietilenglicol epoetina beta (28),

Clasificación órgano sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuente
	Encefalopatía hipertensiva	Rara
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuente
	Sofocos	Rara

En alertas emitidas por FDA, Metoxipolietilenglicol epoetina beta está relacionado con el aumento del riesgo de muerte, infarto al miocardio, infartos, tromboembolismo venoso, progresión tumoral recurrente., por lo que está contraindicado en hipertensión no controlada, aplasia medular de células rojas, historia de alergia a metoxi-polietilenglicol epoetina beta (42).

8.5 TOCILIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado perteneciente al grupo de inmunosupresores que se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas. Inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm. Participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis, también en la patogenia de enfermedades como enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias(41).

Indicado en el tratamiento de artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX y en el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad(40)

Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes en tratamiento con Tocilizumab, (adaptado de www.ema.europa.eu)

	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, ulcera gástrica
Exploraciones complementarias		Elevación de transaminasas Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercolesterolemia		Hipertrigliceridemia
Trastornos renales			Nefrolitiasis

9. DISEÑO METODOLÓGICO

Estudio analítico que buscó asociación entre las reacciones adversas a medicamentos (RAM), serias más comunes en los primeros cinco productos biológicos, presentados en la base de datos de SIVICOS del Programa Nacional de Farmacovigilancia durante el año 2014, utilizando estimadores de significación y de riesgo. El siguiente trabajo no pretendió establecer relación causal, solo se planteó el cálculo para la evidencia de asociación o no para poder generar una señal que permita aumentar la concentración en principios activos encontrados y su RAM asociada. Se utilizó para el análisis solo los eventos serios, y se excluyeron los eventos clasificados como improbables, no clasificables, las condicionales, y las no evaluables.

Para esta prueba de Riesgo, asociación entre los productos biológicos y las reacciones adversas a medicamentos, se realizó análisis de contingencia a través del estadístico Chi cuadrado especificando en las columnas la reacción adversa o enfermedad positiva en la RAM estudiada, y negativa el resto de RAM, y en las filas el medicamento estudiado como Factor de riesgo, y en la segunda fila el resto de medicamentos. Se realizó el cálculo de riesgo de los grupos expuestos al medicamento y las reacciones adversas a medicamentos desencadenadas, que definió que el factor de riesgo (FR) desencadena la reacción. La variabilidad de la presencia del FR puede ser la causa de la aparición en determinada población, permitiendo la toma de acciones de control. Se excluyen de análisis, los datos dentro de la tabla de 2x2 inferiores a 5(18).

El riesgo relativo es la razón de enfermar del grupo expuesto sobre el no expuesto, mientras más alto sea mayor fuerza de asociación, si es igual a 1 no tiene influencia en el desarrollo de la enfermedad, mayor de 1 el FR puede influenciar el desarrollo de la RAM. Su interpretación sería dependiendo del resultado, que el grupo expuesto tiene n veces el riesgo de desarrollo de la enfermedad que el grupo no expuesto. El sistema no pretende ser exacto ni definitivo, ya que actúan otros factores no controlados en el registro de datos, por lo que lo importante es generar señales que permitan tomar acciones, paso previo a la causalidad. La prueba de significación de χ^2 para análisis de dos variables cualitativas, una dependiente y la otra

independiente. El χ^2 tiene varias aplicaciones, en específico en este trabajo, su función es de comprobar la asociación de dos variables, para considerarlo significativo debe ser mayor a 3.84, considerando 1 grado de libertad por ser una tabla de 2 x 2, mientras más grande el χ^2 mayor será la significancia. El cálculo del OR según proporciones, estableciendo sus intervalos de confianza, el valor inferior de los Intervalos de Confianza (IC), debe ser mayor a 1 para que tenga relación. Calculando por último la prueba “p” que determine la significancia estadística, se calcula el estimador (z) con las proporciones y total de reportes, se halla p en la tabla de distribución(18). Dada la relación entre el principio activo y la RAM, se establece su fuerza de relación. Se compara con el perfil de seguridad descrito por la EMA, entre otros, para evidenciar alguna diferencia para la información del PNFV(7, 18).

10. TRABAJO FINAL

10.1 RESULTADOS

Según la información del Programa Nacional de Farmacovigilancia (PNFV) del INVIMA, durante el año 2014 se evaluaron 31.413 Eventos Relacionados con Medicamentos. Dentro de los que se encontraron 30.784 Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), 199 Errores de Medicación y 430 Fallos Terapéuticos (Gráfica N° 1).

Teniendo en cuenta la clasificación según el contenido, solo 2.471 RAM tenían la información suficiente para poder realizar un análisis adecuado y fueron ingresados a la base de datos de calidad SIVICOS del INVIMA, mientras 28.313 RAM no tenían la información suficiente para realizar el análisis respectivo (Gráfica 2).

Gráfico 1. Porcentaje de PRM gestionados en el año 2014

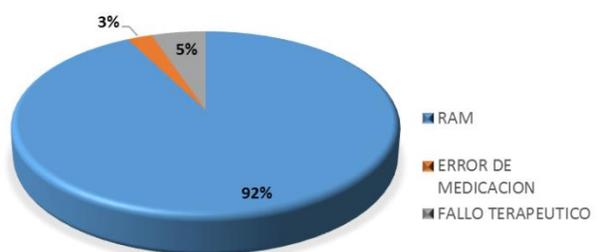
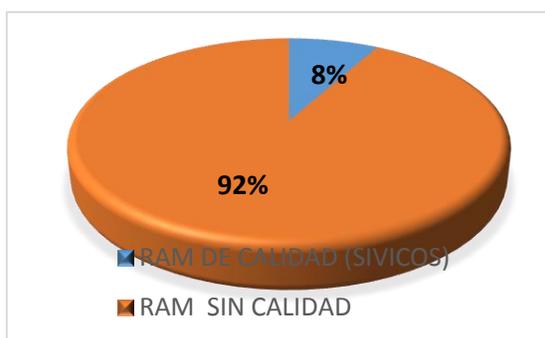


Gráfico 2. Porcentaje de RAM calidad vs no calidad gestionados en el año 2014.



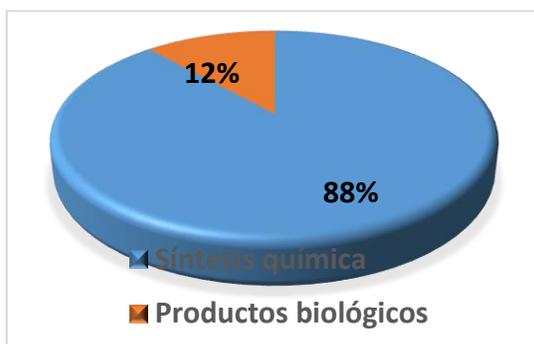
Fuente: Sistema de Control de Vigilancia Sanitaria - SIVICOS - INVIMA 2014

Con el objetivo de armonizar la información recopilada a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia para poder realizar una comparación del perfil de seguridad de los productos farmacéuticos a nivel global, el INVIMA utiliza la terminología para la clasificación de la información clínica relacionada con las reacciones adversas asociada a la farmacoterapia de la Organización Mundial de la Salud WHO-ART (World Health Organization Adverse Reactions Terminology)(43).

Según la clasificación del sistema afectado (SOC) se evidencia que durante el año 2014 los sistemas más relacionados con RAM son el sistema gastrointestinal (15,18%), Alteraciones generales (14,20%), piel y anexos (10,81%), sistema respiratorio (9,92%) y el sistema urinario (5,99 %), estos reúnen más del 50% de las RAM notificadas durante el año 2014.

Durante el año 2014 se presentaron notificaciones de RAM de 261 principios activos, 229 para medicamentos de síntesis química y 30 para productos biológicos. Esto nos da una proporción de 31,8 RAM por cada producto biológico, de las cuales el 79% fueron clasificadas como serias y 5,6 RAM por cada medicamento de síntesis química de las cuales 53% se clasificaron como eventos serios(gráfica N° 4). Se puede observar que los eventos asociados a medicamentos de más reciente uso presentan mayor número de eventos serios, lo que nos muestra que el perfil de seguridad no está completamente establecido y tenemos que hacer énfasis en la vigilancia de dichos productos.

Gráfico 3. Porcentaje de principios activos por origen reportados durante el año 2014.

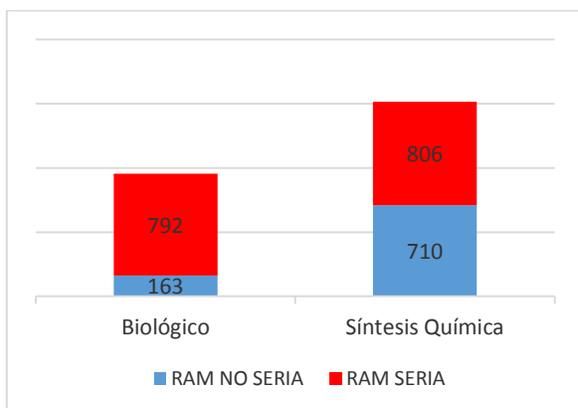


Fuente: Sistema de Control de Vigilancia Sanitaria - SIVICOS - INVIMA 2014

En el comportamiento de los eventos se evidencia 2469 RAM de las cuales 1596 (64.9%) se clasifican como serias y 873 (35.4%) como no serias. El objetivo del trabajo

es el análisis de las reacciones a medicamentos serias asociadas a los principales productos biológicos reportantes.

Gráfico 4. Número de RAM por origen del principio activo y seriedad reportados durante el año 2014.



Fuente: Sistema de Control de Vigilancia Sanitaria - SIVICOS - INVIMA 2014.

De los Medicamentos que más reportaron eventos adversos en el año 2014, se encuentra el Micofenolato, seguido del Rituximab (tabla 6).

Tabla 6. Principales principios activos que reportan durante el año 2014.

Producto Biológico	RAM	Porcentaje
MICOFENOLICO ACIDO	248	10,0%
RITUXIMAB	239	9,7%
METOXIPOLIETILENGLICOL- EPOETINA BETA	206	8,3%
TRASTUZUMAB	95	3,8%
BEVACIZUMAB	90	3,6%
CAPECITABINA	85	3,4%
METAMIZOL SODIO	84	3,4%
TOCILIZUMAB	83	3,4%
SORAFENIB	49	2,0%
ILOPROST	40	1,6%
Total de RAM Sivicos	2469	100,0%

La clasificación de causalidad permite darle la asociación cualitativa a la reacción adversa y al medicamento. En la evaluación de señales se excluyen las clasificadas como improbables, no clasificables o causales, disminuyendo los datos y especificando en mayor proporción la asociación. Cabe destacar las Reacciones Adversas Clasificadas como definitivas, en la que un acontecimiento clínico, o

alteraciones en las pruebas de laboratorio, con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la retirada del fármaco debe ser plausible clínicamente con una re-exposición concluyente(16).

Por lo que los datos se reducen y se reorganizan en la tabla 7. Encontrando la misma distribución de las RAM por Producto Biológico.

Tabla 7. Número de RAM por principio activo y total de RAM a estudiar, posterior a la exclusión de Improbables y no clasificables (sivicos 2014)

PRINCIPIO ACTIVO	RAM	%
MICOFENOLICO ACIDO	194	13.91
RITUXIMAB	191	13.70
METOXIPOLIETILENGLICOL-EPOETINA BETA	146	10.47
BEVACIZUMAB	80	5.73
TRASTUZUMAB	71	5.09
CAPECITABINA	70	5.02
TOCILIZUMAB	57	4.08
METAMIZOL SODIO	39	2.79
VALGANICLOVIR	28	2
TACROLIMUS	22	1.57
TOTAL RAM SERIAS	1394	

De los principales medicamentos se evidencia los primeros 5 biológicos registrados que se asociaran a las principales RAM (tabla 8).

Tabla 8. Numero de Reacciones Adversas Serias asociadas a Productos Biológicos

Producto Biológico	RAM serias
RITUXIMAB	191
METOXIPOLIETILENGLICOL-EPOETINA BETA	146
BEVACIZUMAB	80
TRASTUZUMAB	71
TOCILIZUMAB	57

De los principales Sistemas comprometidos, en relación con los productos biológicos, se encuentran: alteraciones generales, seguido de alteraciones respiratorias y gastrointestinales. De las RAM comprometidas se destacan la Neumonía e infección urinaria como las más frecuentes, que dentro de los perfiles de seguridad de los medicamentos se encuentran descritos,

Tabla 9. Principales RAM comprometidas (sivicos 2014)

RAM	Numero de RAM
NEUMONIA	83
INFECCION VIAS URINARIAS	80
MUERTE	45
ANEMIA	45
DIARREA	32
LEUCOPENIA	31
FIEBRE	31
VOMITOS	25
TROMBOCITOPENIA	24
ABDOMEN, DOLOR	23

10.2 ASOCIACIÓN

A continuación se describen los resultados de acuerdo a las principales reacciones adversas comprometidas y los cinco productos biológicos a analizar, teniendo en cuenta el cálculo y la formación de las tablas de 2x2 que transforman las proporciones de las RAM en variables dicotómicas, considerando el desenlace positivo la reacción a estudiar, y el desenlace negativo el resto de las RAM, igual con el medicamento, la presencia del factor de riesgo el medicamento a estudiar y la falta del factor de riesgo, el resto de los medicamentos.

Tabla 10. Estimadores de asociación entre la reacción adversa medicamento Neumonía y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014).

NEUMONIA					
MEDICAMENTO	OR	CHI ²	IC OR MENOR	IC OR MAYOR	P
BEVACIZUMAB	2,12	4,87	1,02	4,42	0,0594
METOXIPILETILENGLICOL-EPOETINA BETA	1,99	6,22	1,10	3,58	0,0301
RITUXIMAB	3,37	30,29	2,07	5,49	0,0000
TOCILIZUMAB	1,55	0,96	0,60	4,00	0,2206
TRASTUZUMAB	0,66	0,54	0,20	2,16	0,2090

En los hallazgos encontrados para la reacción adversa Neumonía, se encuentran en los principios activos: Bevacizumab con un OR de 2.12, un X² significativo, intervalos de confianza significativos, y p en limite. Evidenciando las reacciones descritas dentro de las frecuentes se encuentran infecciones en general, sin embargo la reacción Neumonía es rara. Otro Principio activo con evidencia de asociación es Metoxipolietilenglicol con p de 0.03, reacción adversa que no se encuentra descrita en la tabla resumen de la EMA, sin embargo existe referencia farmacológica de

infecciones del tracto superior, específicamente Neumonía como reacción grave(41). Considerando lo anterior, en la población colombiana se evidencia una asociación significativa de Neumonía y Metoxipolietilenglicol, una fuerza de asociación de 1.89 veces en relación con pacientes a los que no se les administra el medicamento. Considerando lo revisado, se genera las pautas iniciales para profundizar en el estudio de estas reacciones adversas. Rituximab se encuentra también en significancia con evidencia en la literatura de asociación con la reacción adversa Neumonía, dentro de las RAM frecuentes, persiste el comportamiento en los reportes del PNFV. Con un riesgo de 3 veces sobre la población a la que no se administra el medicamento.

Tabla 11. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Infección de Vías Urinarias y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014).

INFECCION VIAS URINARIAS					
MEDICAMENTO	OR	CHI ²	IC OR MENOR	IC OR MAYOR	P
BEVACIZUMAB	1,07	0,02	0,42	2,73	0,4443
METOXIPOLIETILENGLICOL-EPOETINA BETA	1,20	0,32	0,61	2,38	0,3121
RITUXIMAB	1,85	5,74	1,07	3,20	0,0301
TOCILIZUMAB	1,95	2,65	0,81	4,69	0,1210
TRASTUZUMAB	0,67	0,50	0,21	2,19	0,2206

Cabe aclarar que en la formación de la tabla de 2x2 para los medicamentos, no es estadísticamente significativo datos igual o mayor a 5, en este caso el medicamento Trastuzumab y Bevacizumab no se incluye para el análisis. En esta reacción adversa IVU se encuentra Rituximab con asociación, con significancia estadística. Comparado con las descripciones realizadas por la EMA, se encuentra descrita como frecuente, por lo que en la población colombiana tiene comportamiento similar, con un riesgo de 1.77 de presentar IVU con respecto a la población en general.

Tabla 12. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Muerte y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014).

MUERTE					
MEDICAMENTO	OR	CHI ²	IC OR MENOR	IC OR MAYOR	P
BEVACIZUMAB	0,37	1,22	0,05	2,69	0,0559
METOXIPOLIETILENGLICOL-EPOETINA BETA	2,21	5,15	1,04	4,69	0,0505
RITUXIMAB	0,44	2,23	0,14	1,44	0,0287
TOCILIZUMAB	0,52	0,47	0,07	3,88	0,1977

TRASTUZUMAB	0,00	2,94	NA	NA	0,0000
-------------	------	------	----	----	--------

De la reacción adversa muerte se encuentra que 4 de los 5 medicamentos tienen datos inferiores a 5 en la tabla 2x2 por lo no hay significancia estadística. Se encuentra asociación con significancia estadística para el medicamento Metoxipolietilenglicol y la reacción adversa “Muerte”. Encontrando que aumenta el riesgo 2 veces si se utiliza el medicamento, dentro de lo descrito encontrado se encuentra la reacción adversa muerte en uno de los estudios en 7 % siendo la principal causa la insuficiencia cardiaca, sin embargo varias de las muertes no fueron atribuibles al medicamento dada las condiciones y comorbilidades, se clasifica la RAM como tipo C, ya que la RAM es difícilmente atribuible al medicamento por las comorbilidades del paciente, dentro de lo descrito en los estudios, se evidencia la principal causa de muerte la insuficiencia cardiaca. En la base de datos de Sivicos de 2014 se evidencia 9 casos de muerte, encontrando dentro de la clasificación causa de muerte, 4 RAM con Infarto Agudo al Miocardio, y otras 4 RAM causas de origen cardiaco: Insuficiencia Cardiaca Congestiva, Muerte Cardiaca Súbita, y Paro Cardiaco y 1 RAM muerte de causa Neumonía.

Tabla 13. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Anemia y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014)

ANEMIA					
MEDICAMENTO	OR	CHI ²	IC OR MENOR	IC OR MAYOR	P
BEVACIZUMAB	2,65	5,68	1,09	6,46	0,0618
METOXIPOLIETILENGLICOL-EPOETINA BETA	1,07	0,02	0,42	2,76	0,4443
RITUXIMAB	2,99	13,65	1,56	5,73	0,0049
TOCILIZUMAB	0,00	2,27	NA	NA	0,0000
TRASTUZUMAB	0,40	0,97	0,05	2,97	0,0853

En la reacción adversa Anemia, se evidencia el Rituximab con asociación significativa con un riesgo de 2.8 sobre el resto de presentar la reacción. Dentro de las reacciones descritas se encuentra como frecuente para EMA. Aunque se evidencia una fuerte asociación de Bevacizumab y se encuentra descrita en las reacciones adversas frecuentes de la EMA; la p es significativa, por lo que se considera para su relevancia clínica dentro posteriores análisis.

Tabla 14. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Diarrea y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014)

DIARREA					
MEDICAMENTO	OR	CHI²	IC OR MENOR	IC OR MAYOR	P
BEVACIZUMAB	2,18	2,46	0,75	6,33	0,1401
METOXIPOLIETILENGLICOL-EPOETINA BETA	0,51	0,99	0,12	2,15	0,1112
RITUXIMAB	0,00	6,53	NA	NA	0,0000
TOCILIZUMAB	0,00	1,75	NA	NA	0,0000
TRASTUZUMAB	3,16	6,78	1,19	8,41	0,0594

En la Reacción adversa Diarrea, la mayoría de los medicamento se encuentran dentro de los sub registros con datos menores a 5 por lo que no se considera el análisis. El Medicamento con evidencia significativa y que cumple el requisito el Trastuzumab con 3 veces mayor el riesgo de presentar esta reacción, en comparación con otros medicamentos, con un valor de p en límite de significancia. En la descripción de las reacciones para Trastuzumab se evidencia la diarrea descrita como muy frecuente.

Tabla 15. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Fiebre y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014)

FIEBRE					
MEDICAMENTO	OR	CHI²	IC MENOR	IC MAYOR	P
BEVACIZUMAB	3,30	7,24	1,23	8,84	0,0548
METOXIPOLIETILENGLICOL-EPOETINA BETA	1,67	1,24	0,63	4,41	0,1922
RITUXIMAB	0,93	0,02	0,32	2,69	0,4483
TOCILIZUMAB	0,78	0,07	0,10	5,81	0,3936
TRASTUZUMAB	1,25	0,11	0,29	5,36	0,3897

Dentro de los dato no se consideraron de análisis Toxilizumab, Trastuzumab y Rituximab por no cumplir con el número de reportes. Dentro de los medicamentos restantes se encuentra Bevacizumab con asociación significativa con la fiebre con un riesgo 3 a 1 de generarla, con una p en límite de significancia. La RAM se encuentra descrita en el perfil de medicamento como muy frecuente.

Tabla 16. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Leucopenia y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014)

LEUCOPENIA					
MEDICAMENTO	OR	CHI²	IC MENOR	IC MAYOR	P
BEVACIZUMAB	3,30	7,24	1,23	8,84	0,0548
METOXIPOLIETILENGLICOL-EPOETINA BETA	0,00	4,25	NA	NA	0,0000
RITUXIMAB	5,52	30,38	2,67	11,39	0,0000
TOCILIZUMAB	0,00	1,55	NA	NA	0,0000
TRASTUZUMAB	1,25	0,11	0,29	5,36	0,3897

En la RAM de Leucopenia, se evidencia una asociación significativa con los principios activos Bevacizumab y Rituximab, con un riesgo de 3 veces de leucopenia, para Bevacizumab y 5 veces para Rituximab, sobre los otros medicamentos. La leucopenia se encuentra descrita como RAM muy frecuente en el perfil de seguridad del medicamento, de EMA. El comportamiento de la reacción es similar en lo registrado en el Programa Nacional de Farmacovigilancia. Aunque se encuentra descrita, los hallazgos muestran una fuerte asociación con Rituximab.

Tabla 17. Estimadores de asociación entre la reacción adversa a medicamento Trombocitopenia y los primeros medicamentos biológicos (sivicos, INVIMA 2014).

TROMBOCITOPENIA					
MEDICAMENTO	OR	CHI²	IC MENOR	IC MAYOR	P
BEVACIZUMAB	2,83	4,42	0,96	8,36	0,0951
METOXIPOLIETILENGLICOL-EPOETINA BETA	0,31	1,66	0,04	2,31	0,0256
RITUXIMAB	1,74	1,65	0,70	4,35	0,1562
TOCILIZUMAB	0,87	0,02	0,12	6,49	0,4404
TRASTUZUMAB	0,67	0,18	0,09	4,97	0,3156

En la definición de la tabla de 2x2 se encuentran registros inferiores a 5, como único medicamento se encuentra el Rituximab, sin embargo a pesar de presentar un OR que establece la asociación, el IC del 95 % y la p no son significativos, por lo que para esta reacción adversa no se encuentra asociación con ninguno de los medicamento.

10.3 POSIBLES SEÑALES

De la descripción de la base de datos de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) serias del INVIMA, año 2014 y los cálculos de asociación se puede expresar:

Bevacizumab y Neumonía: se encuentra asociación con un riesgo 2 veces mayor en este medicamento de presentar neumonía (analizado dentro de los criterios de severidad como seria, descritos previamente) aunque se encuentra descrito en el perfil de seguridad del paciente es rara.

Metoxipolietilenglicol y Neumonía: en la frecuencia de infecciones de tracto respiratorio es en otras fuentes diferentes a EMA donde se encuentra descrito la neumonía, en nuestro medio presenta 2 veces el riesgo de contraer la neumonía en manejo con el medicamento.

Rituximab e IVU: descrita como frecuente, es evidente en la base de datos un riesgo de 1.7 asociado al consumo del medicamento. Considerándose para estudios posteriores complementarios.

Muerte y Metoxipolietilenglicol: se presenta una fuerte asociación de esta RAM, descrita en EMA relacionada principalmente con Insuficiencia Cardíaca Congestiva y Falla Cardíaca. Se adiciona que las causas de muerte el 88 % están relacionadas con el corazón, teniendo el 44% asociada a Infarto Agudo de Miocardio, y el resto a Insuficiencia Cardíaca Congestiva, muerte cardíaca súbita y paro cardíaco, lo que establece un fuerte tropismo cardíaco y su vigilancia va encaminada al registro y análisis de causalidad con más detalle.

Rituximab y Anemia: se evidencia un riesgo de 2.8 comparado con los otros medicamentos, descrita en el perfil de seguridad como frecuente.

Trastuzumab y diarrea: presenta 3 veces el riesgo con el medicamento, y descrita como frecuente en el perfil de seguridad, sirve de seguimiento para próximos reporte y caracterización de los casos serios y de causalidad probable o definitiva.

Bevacizumab y fiebre: es una reacción adversa común, y teniendo en cuenta los criterios de serio, se considera importante por el riesgo 3 veces aumentado con el

medicamento y las complicaciones asociado a las comorbilidades y complicaciones. RAM que esta descrita en el perfil de seguridad como muy frecuente.

Bevacizumab y Leucopenia: se evidencia 3 veces el riesgo, y una fuerte asociación, descrita como muy frecuente en los pacientes que lo toman.

Rituximab y Leucopenia: su riesgo aumenta a 5 veces con el medicamento también reportada por el perfil de seguridad como muy frecuente. Dado las comorbilidades del paciente es de importancia de seguimiento por las complicaciones que aparecen asociados a la leucopenia.

11. DISCUSION

Las señales encontradas en el presente estudio se describen dentro del marco de perfil de seguridad en EMA y en algunas señales registradas en FDA sobre el reconocimiento de asociación de eventos adversos a los medicamentos. Las señales se pueden reconocer por diferentes medios, incluyendo la caracterización de casos individuales hasta el análisis de poblaciones.

En el caso inicial de Bevacizumab asociado a Neumonía, fiebre, leucopenia, se encuentran descritos como frecuentes en el caso de infecciones y de deterioro del sistema inmunológico, aumentado el riesgo de deterioro por las vías de los inmunomoduladores (28). Los reportes evidenciados en FDA demuestran lesiones en relación con inmunosupresión que, dado sus efectos de inhibición del factor de crecimiento vascular del endotelio, y sus consecuencias citotóxicas, pueden generar lesiones vasculares que desencadenan eventos trombóticos o hemorrágicos, leucoencefatopatías, microangiopatías, en relación con inestabilidad del endotelio(30,32,33). Partiendo en evidenciar y prevenir las etapas iniciales en el que se encontró episodios graves de leucopenias y neutropenias, así como sintomatología general como síndromes febriles, se puede establecer en un futuro una relación entre dichos episodios y eventos adversos serios posteriores. Aunque en algunos de las entidades referentes registran neumonía como eventos adverso, en EMA se registra sin frecuencia conocida y de forma rara (28).

Los eventos relacionados con Metoxipolietilenglicol epoetin beta, se encuentran neumonía y muerte. Los principales eventos adversos presentados con el medicamento es la hipertensión, incluso grave y sus consecuentes reacciones, lesiones cardiovasculares, encefalopatía hipertensiva, así como el compromiso renal. Mircera influye en las células en crecimiento, por la expresión de receptores de la eritropoyetina, por lo que una de las señales emitidas por la FDA es de la proliferación recurrente tumoral (43).

El evento adverso neumonía, que se encuentra descrito como raro en EMA, en hospitales de Andalucía en España se describe unas de las reacciones frecuentes

junto a la hipertensión, y sus complicaciones, las infecciones del tracto respiratorio superior, específicamente neumonías (41,42). Por lo que en Colombia se presentó un comportamiento similar de muerte y neumonía, que se puede profundizar en un futuro con estudios clínicos específicos, así como generar alarmas en relación con predisposición y manejo del medicamento.

Las señales relacionadas con Rituximab, se encuentran IVU, anemia, Leucopenia. Como inmunomodulador interactúa uniéndose al antígeno de los linfocitos B normales y tumorales, modulando la lisis por medio de citotoxicidad de complemento y celular, por lo que la lesión a células sanas es inevitable. Este antígeno monoclonal no compromete las células madres hematopoyéticas. Sin embargo se evidencian eventos adversos que comprometen cualquiera de las líneas celulares en diferente frecuencia, se evidencia anemia y leucopenia como frecuentes, así como las infecciones virales y bacterianas (23). Las alarmas señaladas por la FDA en relación al Rituximab, específica la reactivación del virus de hepatitis B, por lo que se debe estudiar al paciente previamente (25). Se evidencian, así mismo, una alerta en relación a Leucoencefalopatía progresiva (27). Se encuentra que hay una predisposición aumentada a las infecciones virales y bacterianas. El hallazgo de infección de vías urinarias corresponde a los efectos adversos fuertemente asociados ya descritos en los perfiles de seguridad en el marco teórico. En Colombia se encuentra asociado específicamente a IVU y basados en reportes de IVU serias.

Se evidenció asociación de trastuzumab con el evento adverso diarrea, dentro de los descritos en el perfil de seguridad del paciente de EMA como frecuente junto a varios síntomas gastrointestinales (37). La afinidad por el receptor HERB 2, le confiere la función en el cáncer metastásico de mama, que participa en varios procesos celulares de regulación de crecimiento, angiogénesis(44). Los efectos adversos se centran principalmente en el tropismo cardiaco, siendo como principal la cardio y hematotoxicidad, y afecta las vías respiratorias altas y bajas de forma frecuente, con patologías agudas e incluso fatales, dificultad respiratoria, sistemas con alta tasa de división celular (37).

Las asociaciones encontradas en las RAM registradas del 2014, corresponden en su mayoría a las descritas en los perfiles de seguridad, esto demuestra que los cálculos

corresponden a las frecuencias establecidas por los medicamento, así se evidencie el sub registro.

Estos principales hallazgos se encuentran la mayoría descritos, unos como frecuentes otros como raros e incluso se encontraron reacciones adversas poco descritas. Por lo que la utilidad de estas señales enmarca la vigilancia post autorización de los medicamentos. Dando señales de alarma, que junto a la detección cualitativa de señales y a las alarmas de entes reguladores internacionales, generan los cambios necesarios para la protección al paciente(1).

Dado que el interés inicial no es la causalidad en sí, se crean asociaciones que sirven de partida para realizar estudios observacionales y clínicos que busquen la conclusión de un evento adverso. En el caso, por ejemplo, de Metoxipolietilenglicol epoetina beta, se evidencia una asociación con el efecto adverso muerte, en el que ya está descrito los eventos cardiacos, isquémicos, cardiopatías, insuficiencia cardiaca(28). En el estudio es atribuible, en mayor porcentaje de las muertes presentadas asociadas a Metoxipolietilenglicol, a Infarto Agudo de Miocardio, falla cardiaca, paro cardiaco. Por lo que se iniciaría un alerta en relación a enfoque por parte de los profesionales a profundizar la historia clínica cardiovascular del paciente, en términos de factores de riesgo. Sin embargo la causalidad no está determinada la clasificación específica de los eventos, por las comorbilidades que presenta cada paciente, por lo que es el inicio de la investigación cualitativa y cuantitativa en relación con el evento adverso.

Este es el inicio de la señal generada y las alertas creadas a partir de estas señales por parte de las instituciones referentes a nivel mundial se apoyan en estudios específicos de vigilancia(FDA, EMA), siendo este proceso solo una parte de todos los medios para determinar asociaciones(45).

La problemática de los productos biológicos en el INVIMA próximamente experimentará cambios importantes en el seguimiento y control, con el ingreso al mercado de los biosimilares, por lo que es importante tener una base de preparación de vigilancia sobre estos eventos adversos, que puedan surgir a pesar de los inconvenientes de calidad.

La base de datos descrita para el 2014 presenta un comportamiento similar a las características generales de los perfiles de seguridad de los productos biológicos y describe asociaciones algunas descritas y frecuentes otras no tan frecuentes pero de especial cuidado. Se evidencian señales con fuerza de asociación importante, que deben guiar próximos estudios y vigilancia de estos medicamentos(11).

12. CONCLUSIONES

Se debe continuar con la mejoría en la calidad del registro de la información, especialmente la industria farmacéutica y el personal de salud. Esto permitirá a las agencias reguladoras como el INVIMA implementar los estudios necesarios para la evaluación continua del riesgo - beneficio de los medicamentos, por efectividad y seguridad de los usuarios.

El análisis de la información registrada crea el inicio a asociaciones causales, que más adelante permitirá tomar decisiones con respecto a la seguridad del paciente. Partiendo de este análisis, se desarrollan los programas de farmacovigilancia.

A esto se suma el avance y la autorización de medicamentos complejos como los biosimilares que ingresaran a la institución para la aprobación y comercialización. El registro de los datos de eventos adversos de los medicamentos en pos comercialización, permitirá a corto y largo plazo la generación de señales, por lo que las agencias de referencia internacional promueven de manera permanente y de calidad, la comunicación de estos eventos. A su vez retroalimentando el perfil de seguridad dado al inicio de la comercialización.

Los medicamentos biológicos, de gran importancia en diferentes patologías, incluyendo cáncer, registran eventos adversos dentro del perfil de seguridad, que deben estudiarse y caracterizarse en la población colombiana para continuar con el seguimiento.

13. Referencias Bibliográficas

1. Buenas Prácticas en farmacovigilancia para las Americas. Red PARF Documento Técnico. 2010.
2. Madurga Sanz M, Jimenez G. Señales en Farmacovigilancia. Red Panamericana para La Armonizacion de la Reglamentacion Farmaceutica(RED PARF) [Internet]. Available from: file:///C:/Users/USER/Downloads/Consulta_publica_senales_en_farmacovigilancia%20(2).pdf.
3. Pedrós C, Ibañez C, Maciá M, Torrelló J, Madurga M. Procedimientos de trabajo para la generacion de señales en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. disponible en: www.unioviado.es/gaife/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_10.pdf.
4. Cuñetti L. Generalidades de los Medicamentos Biológicos. Boletin Farmacologico Hospital de Clinicas Dr Manuel Quintela. 2012.
5. Normativa Invima2015.
6. Farmacovigilancia: Detección de Señales2015.
7. Egberts A, Meyboom R, Van Puijenbrock E. Use of Measures of Disproportionality in Pharmacovigilance. Drug Safety. 2002;25(6).
8. INVIMA. Objetivos del Programa Nacional de Farmacovigilancia 2014. disponible en: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=756%3Aobjetivos-de-la-farmacovigilancia&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.
9. Becerra Rojas F, Salinas Alva E. Productos Biológicos y Biosimilares. Diagnostico. 2007;46(4).
10. Decreto 1782 de 2014. Ministerio de Salud y Proteccion Social; 2014.
11. INVIMA. Señales en Farmacovigilancia 2015. disponible en: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=2415%3Ainformacion-de-seguridad&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.
12. . Vigilancia de La Seguridad de los Medicamentos [Internet]. 2012. disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHO-UMC_ReportingGeneralPublic-ESP-GRA3Final.pdf.
13. Meyboom R, Egberts A, Edwards R, Koning F. Principles of signal Detection in Pharmacovigilance. Drug Safety. 1997;6.
14. Woo EJ. Postmarketing safety of biologics and biological devices. The Spine Journal 2014;14.
15. INVIMA. Farmacovigilancia. Farmacovigilancia2015.
16. INVIMA. Instructivo para el analisis de los reportes de reacciones adversas a medicamentos. Farmacovigilancia [Internet]. 2015. disponible en: <https://www.invima.gov.co/procesos/archivos/IVC/VIG/IVC-VIG-IN004.pdf>.
17. Center UM. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment UPPSALA [Internet]. 2012. Available from: <http://www.who-umc.org/Graphics/26649.pdf>.
18. Colimon KM. Fundamentos de Epidemiología. González AL, editor. Medellín, Antioquia, Colombia: Corporación para investigaciones biológicas; 2010.
19. . Decreto número 1782 de 2014: Requisitos y procedimiento para las Evaluaciones Farmacológicas y Farmacéuticas de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario [Internet]. 2014. disponible en https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%201782%20de%202014.pdf.
20. Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biologicos. OMS, Serie de Informes Tecnicos. 2000;48.

21. . Proyecto Decreto De Biológicos y Biotecnológicos [Internet]. 2012 Enero 24. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/Normatividad/Proyecto%20Decreto%20Biol%C3%B3gico%20-Biotecnol%C3%B3gicos.pdf>.
22. www.ema.europa.eu.2015.
23. . Ficha técnica o resumen de las características del producto: Rituximab [Internet]. 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf.
24. FDA. Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab): Drug Safety Communication - New Boxed Warning, Recommendations to Decrease Risk of Hepatitis B Reactivation 2013 [cited 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm369846.htm>.
25. FDA. Rituxan (rituximab) Injection 2013 [cited 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm328041.htm>.
26. FDA. IMPORTANT DRUG WARNING Regarding RITUXAN® (Rituximab) 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm187792.pdf>.
27. . Ficha técnica o resumen de las características del producto: Avastin, INN-bevacizumab [Internet]. 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
28. EMA. EUROPEAN MEDICINE AGENCY 2015 [cited 2015]. Agency of european union]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf.
29. Administration FaD. Avastin (bevacizumab) 2015 [cited 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm275758.htm>.
30. Administration FaD. Avastin: Bevacizumab for a intravenous use 2015. Disponible en: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm113737.htm>.
31. FDA. IMPORTANT DRUG WARNING Regarding AVASTIN® (bevacizumab) 2006. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm153144.pdf>.
32. FDA. IMPORTANT DRUG WARNING SUBJECT: Microangiopathic Hemolytic Anemia (MAHA) in Patients treated with Avastin® (bevacizumab) and sunitinib malate 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm126434.pdf>.
33. FDA. IMPORTANT DRUG WARNING Regarding AVASTIN® (bevacizumab) 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm153953.pdf>.
34. FDA. Sutent (sunitinib malate) capsules 2015 [cited 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm224050.htm>.
35. FDA. Avastin (bevacizumab) WARNINGS AND PRECAUTIONS 2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm>.
36. . Herceptin, INN-trastuzumab: Ficha Técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf.
37. FDA. Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine) for Injection, for Intravenous Use 2013 [cited 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm409252.htm>.
38. FDA. Herceptin (trastuzumab) Dear Healthcare Professional Letter May 2000 2000. Disponible en:

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm176128.htm>.

39. FDA. IMPORTANT DRUG WARNING2005. Disponible en:

<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm164627.pdf>.

40. . MIRCERA METOXI POLIETILEN GLICOL-EPOETINA BETA: Ficha Técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2015. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000739/WC500033672.pdf.

41. Ana garcia rueda merm, emilio jesus alegre del rey, . Metoxi-polietilenglicol-Epoetina B en Insuficiencia Renal Crónica. Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía [Internet]. 2009 Junio; Informe de evaluación. Disponible en:

<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Epoetina%20beta%20metoxipegilada%20en%20IRC.pdf>.

42. FDA. Mircera (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta) 2013. Disponible en:

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm423232.htm>.

43. . The WHO Adverse Reaction Terminology-WHO_ART: Terminology for coding clinical information in relation to drug therapy [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.ums-products.com/graphics/28010.pdf>.

<http://www.ums-products.com/graphics/28010.pdf>.

44. Jeffrey S. Ross M. HER2 Testing in Gastric/Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinomas and Breast Cancer: Similarities and Differences. Connection. 2010.

45. EMA. Signal Managment 2015 [cited 2015]. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000587.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1b.