

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS

**IDENTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS
POR EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN PACIENTES
DE QUIMIOTERAPIA AMBULATORIA DEL SERVICIO DE
ONCOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA
VELASCO ESSALUD**

PRESENTADA POR:

Br. Rosa Alexandra Olave Candia

**PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACEÚTICO**

ASESORA:

Dra. Karina Cardeña Unda

CUSCO-PERÚ
2023

INFORME DE ORIGINALIDAD

(Aprobado por Resolución Nro. CU-303-2020-UNSAAC)

El que suscribe, Asesor del trabajo de investigación/tesis titulada: IDENTIFICACION DE REACCIONES
ADVERSAS PRODUCIDAS POR EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN PACIENTES
DE QUIMIOTERAPIA AMBULATORIA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL
NACIONAL ADOLFO BUÉVARA VELASCO ESSALUD
presentado por: Rosa Alexandra Clave Córdova con DNI Nro.: 48725360
presentado por: con DNI Nro.:
para optar el título profesional/grado académico de Químico Farmacéutico

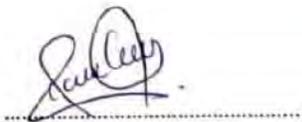
Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 2 veces, mediante el Software Antiplagio, conforme al Art. 6° del **Reglamento para Uso de Sistema Antiplagio de la UNSAAC** y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 9 %.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No se considera plagio.	X
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las correcciones.	
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, quien a su vez eleva el informe a la autoridad académica para que tome las acciones correspondientes. Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	

Por tanto, en mi condición de asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y adjunto la primera página del reporte del Sistema Antiplagio.

Cusco, 9 de Enero de 2024



Firma

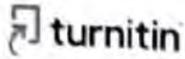
Post firma Karina Calderón Landa

Nro. de DNI 23975499

ORCID del Asesor 0000-0001-5666-8454

Se adjunta:

1. Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
2. Enlace del Reporte Generado por el Sistema Antiplagio: oid: 27259:302347997



Identificación de reporte de similitud. oid:27259.302347997

NOMBRE DEL TRABAJO

Tesis RAOC corregido (3) 8.01.24.pdf

AUTOR

Rosa Olave

RECuento DE PALABRAS

24147 Words

RECuento DE CARACTERES

140964 Characters

RECuento DE PÁGINAS

101 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

3.5MB

FECHA DE ENTREGA

Jan 8, 2024 10:21 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jan 8, 2024 10:23 PM GMT-5

● **9% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 8% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 4% Base de datos de trabajos entregados
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 15 palabras)

Resumen

DEDICATORIA

A mi madre Mercedes y a mi padre Washington por su inefable e inmensurable amor, su tiempo, su educación y su fortaleza que siempre me guiaron por un buen camino lleno de gratos momentos y muchas enseñanzas, siendo el mayor pilar de mi vida.

A mis hermanos Robert, Liz y José por sus consejos, su compañía y su apoyo durante todo este tiempo y por ser un gran ejemplo de persona, estudiante y profesional para mí, sirviéndome siempre de guía.

A mis abuelos Adelaida, Antonio, y Avelina y a mis tías Tula y Lidia por todo su amor y educación que inculcaron en mi infancia.

A mis cuñados Yamil y Milagros por brindarme todo su apoyo durante todo este tiempo así como todo su cariño y muy bellos momentos.

A mis mejores amigos y grandes compañeros de mi vida, por tan lindos recuerdos y grandes lazos, creyendo en mí siempre y alentando a no rendirme jamás.

Rosa Alexandra Olave Candia

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, brindándome la fuente de todos mis conocimientos para llegar a ser un buen profesional.

A la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica y a los docentes que la conforman, por sus enseñanzas y paciencia todos estos años siendo ejemplo a lo largo de mi formación, especialmente a mi Asesora la Dra. Karina Cardeña Unda por orientarme y apoyarme en el desarrollo de mi Tesis.

Al Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, especialmente a los Químico-Farmacéuticos Dr. Eufrazio David Alvarez Luza y Dra. Jimena Quehwarucho Acuña por su responsabilidad, compromiso y apoyo incondicional en mi trabajo de investigación siendo un ejemplo en lo profesional permitiéndome adquirir nuevos conocimientos y trazarme nuevas metas. A la Dra. Gianina Galarreta, Dra. Gladys Mujica, Dra. Yessica Torres, Dr. Edwin Lizarraga y Dr. Omar Quispe de igual manera por su apoyo y por permitirme formar parte del equipo de trabajo de Farmacia alimentando mi desarrollo profesional. A todos ellos por sus sugerencias, cariño, orientación, y, sobre todo, su amistad.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	x
RESUMEN.....	xi
ABSTRACT	xii
CAPÍTULO I.....	1
1. GENERALIDADES	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	3
1.3. OBJETIVO GENERAL.....	3
1.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	3
1.5. LIMITACIONES	3
1.6. JUSTIFICACIÓN	4
1.6.1. Justificación Social	4
1.6.2. Justificación Económica	4
1.6.3. Justificación de conocimiento y aplicabilidad	4
1.7. HIPÓTESIS	5
CAPÍTULO II.....	6
2. MARCO TEÓRICO	6
2.1. VISIÓN HISTORICA	6
2.2. ANTECEDENTES.....	7
2.2.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES	7
2.2.2. ANTECEDENTES NACIONALES.....	10
2.2.3. ANTECEDENTES LOCALES	13
2.3. ESTADO DE LA CUESTIÓN	13
2.4. BASES TEÓRICO – CIENTÍFICAS	14
2.4.1. FARMACOVIGILANCIA.....	14
2.4.2. REACCIONES ADVERSAS AL MEDICAMENTO (RAM).....	16
2.4.3. CAUSALIDAD DE UNA RAM	17
2.4.4. ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	18
2.4.5. ANTICUERPOS MONOCLONALES UTILIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO.....	23
2.5. MARCO CONCEPTUAL	31
CAPÍTULO III.....	33
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	33

3.1.	MATERIAL DE CAMPO.....	33
3.2.	MATERIALES DE GABINETE	33
3.3.	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	33
3.3.1.	TIPO DE DISEÑO Y ESTUDIO.....	33
3.3.2.	POBLACIÓN DE ESTUDIO	33
3.3.3.	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	34
3.3.4.	PROCEDIMIENTO	34
3.3.5.	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	38
3.3.6.	TÉCNICAS DE PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS	38
3.3.7.	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	39
CAPÍTULO IV		44
4.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	44
4.1.	DE LAS REACCIONES ADVERSAS PRESENTADAS EN LOS PACIENTES ...	44
4.2.	DE LOS DATOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTAN REACCIONES ADVERSAS	49
4.2.1.	EDAD	49
4.2.2.	SEXO	51
4.2.3.	DIAGNÓSTICO	52
4.3.	DE LA PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	54
4.4.	DE LA CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS SEGÚN RAWLINS Y THOMPSON.....	55
4.5.	DE LA CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS SEGÚN SU GRAVEDAD Y SU CAUSALIDAD	58
4.6.	DEL SISTEMA-ÓRGANO MÁS AFECTADO	61
CONCLUSIONES.....		64
SUGERENCIAS.....		66
BIBLIOGRAFÍA.....		67
ANEXOS.....		74

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Presencia de Reacciones Adversas producidas por los anticuerpos monoclonales	44
Tabla 2: Tabla de Reacciones Adversas producidas por los anticuerpos monoclonales. .	46
Tabla 3: Rangos de edad de los pacientes que presentaron reacciones adversas al uso de anticuerpos monoclonales	49
Tabla 4: Diagnóstico de los pacientes tratados con los diferentes anticuerpos monoclonales.	52
Tabla 5: Cantidades de Reacciones adversas a los Anticuerpo Monoclonales de acuerdo a Rawlins y Thompson.....	55
Tabla 6: Gravedad de las Reacciones Adversas presentadas.	58
Tabla 7: Causalidad de las RAMs presentadas por el uso de anticuerpos monoclonales.	59
Tabla 8: Sistemas y órganos afectados por el uso de anticuerpos monoclonales.	61

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1: Presencia de Reacciones Adversas producidas por el uso de anticuerpos monoclonales en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco.	44
Gráfico N°2:Reacciones Adversas presentadas en los pacientes anticuerpos monoclonales en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco	47
Gráfico N° 3: Edad de los pacientes de Quimioterapia Ambulatoria que presentaron RAM a los anticuerpos monoclonales.....	49
Gráfico N° 4: Sexo de los pacientes que presentaron RAMs.	51
Gráfico N° 5: Diagnóstico de los Pacientes tratados con anticuerpos monoclonales.	53
Gráfico N° 6: Clasificación de las Reacciones Adversas según Rawlins y Thompson.	56
Gráfico N° 7: Gravedad de las Reacciones Adversas presentadas en los pacientes por el uso de anticuerpos monoclonales.....	58
Gráfico N° 8: Causalidad de las Reacciones Adversas presentadas en los pacientes por el uso de anticuerpos monoclonales.....	59
Gráfico N° 9: Sistemas y órganos Afectados por las Reacciones adversas producidas por los anticuerpos monoclonales.....	62

ANEXOS

Anexo N° 1: Formato de notificación de sospechas de Reacciones adversas a medicamentos	74
Anexo N° 2: Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM	75
Anexo N° 3: Ficha de recolección de datos.....	79
Anexo N° 4: Consentimiento Informado y compromiso de confidencialidad	81
Anexo N° 5: Resolución de autorización del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco .	83
Anexo N° 6: Fotografías tomadas durante la recopilación de datos	85
Anexo N° 7: Matriz de consistencia.....	90

ABREVIATURAS

Ac: Anticuerpo

Ag: Antígeno

ATC: código de clasificación Anatómica-Terapéutica-Química

CH: Región constante de la cadena pesada

CL: Región constante de la cadena ligera

CI: Clearance

Cmax: Concentración Máxima

DCI: Denominación Común Internacional

DIGEMID: La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EMA: Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency)

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration)

Fab: Fragmento de unión al antígeno

Fc: Fragmento cristalizante

HER: Factor De Crecimiento Epidérmico Humano

Ig: Inmunoglobulina

LES: Lupus eritematoso sistémico

LNH: Linfoma no Hodgkin

mAbs: Monoclonal Antibody o Anticuerpo Monoclonal

MINSA: Ministerio de Salud del estado peruano

OMS: Organización Mundial de la Salud

PD: Receptor De Muerte Programada

PD-L1 Y PD-L2: Ligandos del receptor de muerte programada

R-CHOP: Esquema de Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.

RAM: Reacción Adversa a Medicamentos

RTX: Rituximab

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

VH: región variable de la cadena pesada

VL: Región Variable de la cadena ligera

WHO-ART: Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue identificar las reacciones adversas producidas por el uso de anticuerpos monoclonales en pacientes con quimioterapia ambulatoria del servicio de oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco-EsSalud, debido a la falta de información de la misma por parte del personal de salud y pacientes atendidos, así como la poca cantidad de estudios a nivel local sobre el tema de investigación.

El tipo de estudio fue descriptivo donde se llevó a cabo la farmacovigilancia de los pacientes que reciben quimioterapia ambulatoria con anticuerpos monoclonales obteniéndose como resultado que de los 57 pacientes tratados con los anticuerpos monoclonales el 64.91% presentó 106 reacciones adversas: el 22.6% dolor de cabeza, estreñimiento el 8.5%, náuseas el 7.5%, dolor osteomuscular el 6.6%, mareos el 6.6% y ardor en la boca del estómago el 5.7%; todas ellas con una prevalencia de 64.91% siendo las alteraciones del Sistema Nervioso Central y Periférico las más predominantes.

Los grupos etarios a los que corresponden los pacientes son: entre los 30 a 40 años con un 10.81%, entre los 41 a 50 años con un 27.03%, entre los 51 a 60 años con un 27.03% y de 61 años a más con un 35.14%, siendo este último el grupo etario que presentó más RAMs. En cuanto al sexo y al diagnóstico se obtuvo que el 81.08% pertenece al sexo femenino y que el 62.16% de pacientes con RAMs utilizó Trastuzumab o Pertuzumab como tratamiento para el cáncer de mama, el 13.51% Rituximab para Linfoma no Hodking, el 8.11% Nivolumab para Melanoma; el 8.11% Infliximab para la Artritis Reumatoidea, el 2.70% para Colitis Ulcerosa y el 2.70% para Enfermedad de Crohn y por último el 2.70% Pembrolizumab para Cáncer de Pulmón.

En cuanto a la Gravedad se tuvo que del total de RAMs el 62.26% fueron Leves, el 36.79% Moderadas por último un 0.94% Grave. De acuerdo a su Causalidad el 78.30% son Definidas, el 16.04% Probables y el 5.66% Posibles. Por otro lado, el 93.40%, son Tipo C (Continuous) o continuas, el 3.77% tipo D (Delayed) o retardadas y el resto de reacciones adversas están dentro de la clasificación de tipo A siendo un 2.83% según Rawlins y Thompson. Se puede concluir que el uso de anticuerpos monoclonales no está exento de producir reacciones adversas en los pacientes afectando más al sexo femenino, siendo en su mayoría las RAMs presentadas de tipo C, Definidas y Leves, así como que el porcentaje de prevalencia de reacciones adversas es elevado.

Palabras clave: Reacción adversa al medicamento, farmacovigilancia, gravedad, prevalencia, causalidad.

ABSTRACT

The objective of this study was to identify the adverse reactions produced by the use of monoclonal antibodies in patients undergoing outpatient chemotherapy at the oncology service of the Adolfo Guevara Velasco-EsSalud National Hospital, due to the lack of information on the same by health personnel and patients attended, as well as the small number of studies at the local level on the research topic.

The type of study was descriptive where pharmacovigilance was carried out on patients receiving ambulatory chemotherapy with monoclonal antibodies, obtaining as a result that of the 57 patients treated with monoclonal antibodies, 64.91% presented 106 adverse reactions: 22.6% headache, constipation 8.5%, nausea 7.5%, musculoskeletal pain 6.6%, dizziness 6.6% and burning in the pit of the stomach 5.7%, all with a prevalence of 64.91%, with alterations of the Central and Peripheral Nervous System being the most predominant.

The age groups to which the patients correspond are: between 30 to 40 years with 10.81%, between 41 to 50 years with 27.03%, between 51 to 60 years with 27.03% and 61 years and over with 35.14%, the latter being the age group that presented more ADRs. As for sex and diagnosis, it was obtained that 81.08% belongs to the female sex and that 62.16% of patients with ADRs used Trastuzumab or Pertuzumab as treatment for breast cancer, 13.51% Rituximab for Non-Hodgkin Lymphoma, 8.11% Nivolumab for Melanoma; 8.11% Infliximab for Rheumatoid Arthritis, 2.70% for Ulcerative Colitis and 2.70% for Crohn's Disease and finally 2.70% Pembrolizumab for Lung Cancer.

Regarding the Gravity, 62.26% of the total ADRs were Mild, 36.79% Moderate and finally 0.94% Severe. According to their Causality, 78.30% are Defined, 16.04% Probable and 5.66% Possible. On the other hand, 93.40% are Type C (Continuous) or continuous, 3.77% type D (Delayed) or delayed and the rest of adverse reactions are within the classification of type A being 2.83% according to Rawlins and Thompson. It can be concluded that the use of monoclonal antibodies is not exempt from producing adverse reactions in patients affecting more female, being mostly the ADRs presented of type C, Defined and Mild as well as that the percentage of prevalence of adverse reactions is high.

Keywords: Adverse drug reaction, pharmacovigilance, severity, prevalence, causality.

INTRODUCCIÓN

Estos últimos años, se ha logrado progresar mucho en la investigación del cáncer en cuanto a su fisiopatología y modo de actuar a nivel molecular se refiere. Gracias a ello, se han producido tácticas que constituyen una nueva herramienta terapéutica para poder desarrollar nuevos fármacos anticancerígenos, donde se incluyen los anticuerpos monoclonales, que permite intervenir puntos claves en la etiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, este tipo de medicamentos no se libra de presentar reacciones adversas tras su uso, ya que cuando se emplean en el hombre se produce una fuerte reacción inmune llegando a provocar reacciones anafilácticas en determinados casos (1).

Las reacciones adversas en general, son una causa común de mortalidad y morbilidad para los pacientes de todo el mundo; por ello el principal objetivo de la farmacovigilancia es la detección, evaluación, comprensión y prevención de estos efectos adversos, es decir, determinar qué riesgos implica el uso de los fármacos en los seres humanos, así como establecer su gravedad y repercusión clínica a fin de prevenirlos o minimizarlos (2, 3).

El Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco (H.N.A.G.V.) cuenta desde el 2015 con la unidad de quimioterapia ambulatoria cuya finalidad es brindar todas las comodidades y facilidades a los pacientes que reciben tratamiento ambulatorio de quimioterapia donde se incluye el uso de Anticuerpos monoclonales en los cuales, en algunos casos se presentan reacciones adversas que por falta de conocimiento por parte del personal de salud no los consideran como una posible RAM, al igual que una falta de conocimiento al momento de aplicar los formatos de sospechas de reacciones adversas; dejando de lado así la importancia de conocer el porcentaje en que estas se manifiestan, así como su causalidad fallando en el correcto procedimiento y labor de farmacovigilancia respectiva (4).

La finalidad de este trabajo de investigación fue realizar la farmacovigilancia en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales, identificar las posibles RAMs que se presentaron y clasificarlas para determinar si estos representaron alguna gravedad para los mismos; a través de la aplicación de los instrumentos elegidos y por medio de la entrevista con el paciente al igual que la revisión de sus historias clínicas, los mismos que contribuyeron para una mejor farmacovigilancia de este tipo de medicamentos en el H.N.A.G.V. debido al poco estudio acerca del tema a nivel local y el posible riesgo que representa para los pacientes que lo utilizan, el no identificar dichas reacciones a tiempo.

CAPÍTULO I

1. GENERALIDADES

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial las reacciones adversas a medicamentos (RAM) representan uno de los motivos más frecuentes de ingreso hospitalario y si no se detectan a tiempo ni notifican pueden inducir al abandono de la terapia, es decir, ocasionar su falta de adherencia al tratamiento farmacológico por parte del paciente o mucho peor terminar en la muerte. Dentro del tratamiento del Cáncer y otras enfermedades están incluidos los anticuerpos monoclonales, que al igual que cualquier otro medicamento, producen reacciones adversas las cuales siguen prevaleciendo debido a la falta de conocimiento y notificaciones de las mismas, así como también muchos estudios retrospectivos a nivel internacional, no realizándose activamente su farmacovigilancia y basándose más en reportes archivados en historias clínicas consultadas (5).

Entre los 23 millones de reacciones adversas del registro en VigiBase, 43685 fueron mortales (más del 1%), manifestándose más en pacientes varones mayores de 75 años, siendo los medicamentos contra el cáncer primordialmente la causa en Europa, África y Asia. En España por ejemplo el principal sistema de recogida de información sobre RAMs es la “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” (AEMPS), la cual proporciona información en su página web sobre casos de sospechas de reacciones adversas a estos medicamentos las cuales se registran en su base de datos (FEDRA) desde 1983 hasta la actualidad (6, 7).

Estos anticuerpos monoclonales son fármacos muy eficaces cuando son indicados específicamente, sin embargo, debido a su perfil de seguridad es necesario realizar una estrecha vigilancia de los pacientes que reciben estos tratamientos ya que pueden presentar una reacción de hipersensibilidad, así como el síndrome de liberación masiva de citocinas el cual está caracterizado por la aparición de mialgias y dolores articulares, fiebre, dolor de cabeza, hipo o hipertensión, náuseas, vómitos, rash cutáneo y prurito, sudoración y taquicardia, entre otras reacciones ya reportadas. Los anticuerpos monoclonales en ser comercializados primero en España fueron el bevacizumab, el cetuximab, el rituximab, el trastuzumab y el panitumumab, y constituyen una de las últimas novedades en el tratamiento de enfermedades oncológicas y articulares inflamatorias como la artritis, entre otras. (8, 9, 10)

En el Perú desde agosto 2017 se encuentra aprobado el biosimilar Flixceli usado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, así como otros tres biológicos de rituximab. En la actualidad la FDA y EMA han aprobado 27 biosimilares de anticuerpos monoclonales dentro de los cuales se hallan al infliximab, adalimumab, rituximab, trastuzumab y bevacizumab, no obstante, están aún bajo evaluación en la población peruana en cuanto a su farmacovigilancia se refiere (11).

A nivel local, en el 2009 el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud-Cusco se empleó el trastuzumab como parte del tratamiento para las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y en 2014 realizó el 81.9% de las compras de oncológicos biotecnológicos de alto costo en el subsector salud público. En el periodo comprendido desde el año 2020 a inicios del 2023 no se realizaba ni se hacía la farmacovigilancia respectiva, debido a la falta de personal de salud a causa de la pandemia por COVID-19 así como una restricción de acceso a esa área por tratarse de pacientes más vulnerables. Actualmente se dispone de ciertos anticuerpos monoclonales utilizados para el tratamiento de pacientes que acuden a quimioterapia ambulatoria, los cuales al igual que parte del personal de salud, desconocen muchas veces la información sobre el uso adecuado de sus medicamentos en cuanto a cómo administrarlos y almacenarlos de manera correcta, así como las posibles reacciones adversas que estos pudieran causarles debido también a escasos estudios acerca de este tema (12).

Debido a esta causa, es necesario realizar la farmacovigilancia a los pacientes que reciben tratamiento con este tipo de medicamentos, facilitando el dialogo entre los profesionales de la salud y el paciente, para poder identificar una RAM a tiempo y así brindar una solución ya sea cambiando el esquema de tratamiento por otra alternativa o suspender el uso de estos medicamentos causantes de la RAM. Así, dentro del desempeño de Farmacia y Bioquímica, el profesional debe participar adecuadamente al identificar y evaluar los posibles problemas que surjan y aparezcan tras el uso de una medicación determinada, analizando la frecuencia de aparición de éstos, así como identificando en este trabajo, qué reacciones adversas al medicamento pueden surgir buscando una posible solución para brindar una mayor tolerancia del tratamiento al paciente. La identificación oportuna de estas RAMs en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales permitirá brindar mayor información al personal de salud del H.N.A.G.V. así como mejorar la eficacia de la terapia y calidad de vida de los pacientes, minimizando el riesgo de posibles complicaciones y riesgos tras su tratamiento farmacoterapéutico.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las reacciones adversas producidas por el uso de anticuerpos monoclonales en pacientes de quimioterapia ambulatoria del servicio de oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco-EsSalud?

1.3. OBJETIVO GENERAL

Identificar las reacciones adversas producidas por el uso de anticuerpos monoclonales en pacientes de quimioterapia ambulatoria del servicio de oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco- EsSalud.

1.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir los datos clínicos de los pacientes que presentan reacciones adversas al recibir tratamiento con anticuerpos monoclonales.
2. Determinar la prevalencia de reacciones adversas a anticuerpos monoclonales en pacientes de la unidad de quimioterapia ambulatoria.
3. Clasificar las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales de acuerdo a la clasificación de Rawlins & Thompson.
4. Clasificar las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales de acuerdo su gravedad y al algoritmo de causalidad.
5. Identificar los órganos y sistemas más afectados por las reacciones adversas a anticuerpos monoclonales en pacientes de la unidad de quimioterapia ambulatoria.

1.5. LIMITACIONES

En cuanto a los límites temporales y metodológicos que se presentaron durante el proceso de desarrollo del proyecto de investigación, fue en primer lugar la poca cantidad de antecedentes locales consultados debido al poco estudio realizado acerca del tema en la población cusqueña.

En segundo lugar, la falta de información de estudios con menor a 5 años de antigüedad dada la fecha actual, así como estudios prospectivos con datos más precisos y actualizados.

1.6. JUSTIFICACIÓN

1.6.1. Justificación Social

El continuo desarrollo de fármacos oncológicos requiere de la información más reciente sobre los diferentes patrones de comportamiento que tienen estos en situaciones reales. Estos fármacos empleados en pacientes con cáncer tienen diversos grados de toxicidad, lo que resulta a menudo en efectos inesperados y no específicos (13).

Las reacciones adversas producidas por anticuerpos monoclonales ya estudiadas en una población diferente a la peruana pueden no ser iguales. Teniendo en cuenta en nuestra población las diferencias étnicas que posee y que la mayoría de las reacciones adversas están mediadas por el polimorfismo genético, se encontrarán diferencias, de aquí la necesidad de haber realizado este estudio en la población Cusqueña (14).

Con este estudio el personal de salud que conforman el equipo multidisciplinario implicado en la farmacovigilancia obtuvo mayor conocimiento acerca de la farmacovigilancia de este tipo de medicamentos empleados y las RAMs que se presentan en este tipo de pacientes. Una vez identificadas las reacciones adversas con este estudio se benefició también a los pacientes ya que al detectarlas y notificarlas a tiempo contribuyó a una mejor tolerancia a su tratamiento farmacoterapéutico y con ello mayor eficacia de su terapia.

1.6.2. Justificación Económica

Las reacciones adversas a los medicamentos son una de las razones de hospitalizaciones más frecuentes y pueden tener un impacto tanto en los ajustes del tratamiento como en el costo del sistema de salud (13).

Al haber mejor eficacia terapéutica gracias a la farmacovigilancia que se realizó en la población de los pacientes seleccionados, hubo mayor control de las posibles reacciones adversas que pudieran surgir y ello implicó la ausencia de una hospitalización del paciente debida a alguna complicación que pudiera conllevar la aparición de su RAM. De este modo el hospital reduciría costos en estancia hospitalaria.

1.6.3. Justificación de conocimiento y aplicabilidad

La detección y reporte de los efectos adversos a través de los medios e instrumentos apropiados contribuirá a los investigadores al desarrollo de medicamentos más efectivos, con menor toxicidad y más seguros, y ayudará también a los profesionales para un control

adecuado de estos mismos. Además, este estudio permite tener conocimiento sobre la existencia de las reacciones adversas con el uso de anticuerpos monoclonales en pacientes oncológicos y que tienen otras enfermedades pudiendo servir de base y ser aplicable en otros establecimientos hospitalarios de la Región, en otros estudios de investigación.

1.7. HIPÓTESIS

Las reacciones adversas producidas por el uso de anticuerpos monoclonales se presentan en más de la mitad de los pacientes de quimioterapia ambulatoria del servicio de oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco-EsSalud.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. VISIÓN HISTORICA

Desde la antigüedad surge el origen y la inquietud de la preocupación por las consecuencias del uso de los medicamentos, donde Paracelso se refirió a que “cualquier sustancia con actividad farmacológica potencial, puede actuar como un remedio, pero también como un veneno”. Así entre los 400 y 700 años antes de cristo aproximadamente, Homero Hipócrates y Sócrates describieron sucesos indeseables provocados por fármacos en sus manuscritos (15).

En los siglos XVIII y XIX la farmacología tuvo un notable desarrollo y en el siglo XX incremento la disponibilidad de fármacos dando como consecuencia un incremento de la aparición y frecuencia de las reacciones adversas.

A inicios de los años 60 hubo un suceso que produjo un cambio importante en el desarrollo de medicamentos, debido a la focomelia producida por la Talidomida en mujeres embarazadas. Esta repercusión no sólo científica sino también social, permitió un mejor desarrollo de la Farmacología en cuanto al área de seguridad se refiere.

A partir de entonces se dictaron leyes destinadas a supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su comercialización, exigiendo a las compañías farmacéuticas pruebas de toxicidad más exhaustivas para que los nuevos medicamentos fueran más eficaces y seguros y se propusieron diversas estrategias que tomaron cuerpo en lo que hoy se conoce como Farmacovigilancia (16).

Por otro lado, Milstein y Köhler descubrieron los anticuerpos monoclonales en 1975 al investigar los mecanismos moleculares de los anticuerpos al intentar producir una célula B inmortal específica, a fin de un mayor análisis de las mutaciones genéticas de las Inmunoglobulinas. Para ello utilizaron la tecnología del hibridoma (17).

El Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de salud, llevó a cabo en 1984 el desarrollo del primer anticuerpo monoclonal bioespecífico. Se produjo por medio del método de fusión y se pudo observar su capacidad para unirse a células efectoras, así como de la citotoxicidad desencadenada por ellas. Un año después Morrison y Boulliane comenzaron a registrar la creación y producción de los primeros anticuerpos monoclonales de tipo quiméricos en las que sus regiones constantes de las cadenas pesadas y ligeras proceden de una Inmunoglobulina humana, mientras que las porciones variables se obtienen de un

anticuerpo monoclonal murínico. Su construcción busco reducir la inmunogenicidad para el humano sin afectar la especificidad del anticuerpo (1).

Mas tarde, se aprobó el primer anticuerpo monoclonal murino, muronomab, en 1986, indicado contra rechazo primario de trasplantes. Ese mismo año, se incorporó la técnica de humanización de anticuerpos para minimizar el uso de los componentes del anticuerpo de ratón (1).

El desarrollo de nuevos métodos para la producción de anticuerpos recombinantes hizo posible la generación de anticuerpos monoclonales específicos de composición, estructura, y propiedades definidas. El catumaxomab fue el primer anticuerpo en ser aprobado para el tratamiento de la ascitis en 2009 (18).

El 9 de noviembre de 2020, la FDA autorizó el uso de emergencia de bamlanivimab en pacientes con pruebas positivas para SARS-CoV-2 como parte del tratamiento del COVID-19 de leve a moderado (19).

En la actualidad, las investigaciones sobre estos anticuerpos, es continua, desde sus usos y aplicaciones hasta las reacciones adversas que presentan, las cuales están sujetas a la farmacovigilancia constante para contribuir con información útil para las terapias farmacológicas actuales y futuras.

2.2. ANTECEDENTES

2.2.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

a) Silva A, et.al. (2020). En su Investigación ***“Efectos Adversos en el paciente oncológico adulto en tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario: revisión sistemática de la literatura. Bogotá.”*** cuyo objetivo fue describir los efectos adversos tras el uso de inhibidores de punto de control inmunitario en cáncer (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab en monoterapia) donde se incluyeron y analizaron 54 artículos, evidenciando que, las reacciones adversas más reportadas fueron: colitis, erupciones maculopapulares, fatiga, neumonitis, hipertiroidismo y prurito, los cuales son descritos como poco frecuentes. En el caso del Atezolizumab (anti-PDL1) versus docetaxel, se reportaron mayores efectos adversos respiratorios con tos, 23,2% (414 casos), disnea, 19,4% (118) para el grupo docetaxel; con grado 3-4. Los efectos adversos dermatológicos son generalmente leves y los severos es decir un grado ≥ 3 presentándose en el 3-5% de los pacientes con nivolumab más ipilimumab. El prurito fue mayor con pembrolizumab así como una incidencia de 7.5% vitíligo y 8.3% con el nivolumab. En cuanto a la colitis se presenta en menor frecuencia con la monoterapia con nivolumab, así como para diarrea la

incidencia relacionada en terapia combinada nivolumab-ipilimumab (34,0–45,0%) fue mayor que la monoterapia con nivolumab (19,2%). La fatiga con el pembrolizumab tiene una incidencia de 61%. En cuanto a la lesión renal aguda, ocurre con mayor frecuencia en ipilimumab más nivolumab (4.9%) que monoterapia con ipilimumab (1.4%), nivolumab (1.7%) o pembrolizumab (1.0%). Por otro lado, con atezolizumab se reportaron que el 7% presentó anemia y el 3% neutropenia; y con nivolumab se reportaron que el 4% presentó de anemia, así con nivolumab para un 20.2% artralgia dolor lumbar para el 22.2%; y con pembrolizumab artralgia para el 26,4% y dolor de espalda para el 16.9% (20).

- b) Rodrigo A. (2019). En su investigación **“Efectos Adversos de la Inmunoterapia en el tratamiento del Cáncer”**, donde se evaluó la seguridad de atezolizumab y pembrolizumab en personas con distintos tipos de tumores, siendo un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se obtuvo como resultado centrándonos en el pembrolizumab, que durante el estudio de 84 pacientes tratados con pembrolizumab, 26 fueron mujeres (30 %) y 58 hombres (70%). En cuanto a la distribución de los tipos de cáncer tratados con Pembrolizumab fue la siguiente: en primer lugar, la neoplasia de pulmón no microcítico 61,9%, melanoma 25%, cáncer gástrico 4,76%, neoplasia de vejiga urinaria 3,57%, y con 1,2% carcinoma de endometrio; en torno a un 46,5% de los pacientes manifestaron astenia, cansancio o fatiga los días posteriores a recibir los ciclos, un 27,4% presentó erupción prurito, vitiligo y queratosis liquenoide, un 17% dolores musculares y articulares, un 13% náuseas y vómitos, un 14,3% pérdida de apetito, que mayormente conlleva a una anorexia, un 11 % estreñimiento, un 9,5% experimentaron elevación de enzimas transaminasas (La elevación de fosfatasa alcalina (FA). Se concluyó que más del 90% de los pacientes en tratamiento con estos dos inmunoterápicos presentaron algún tipo de reacción adversa de mayor o menor gravedad, la inmunoterapia presenta menos efectos adversos que la quimioterapia convencional, pero en ocasiones se produce una toxicidad inaceptable y obliga a la suspensión del tratamiento y que algunas de las reacciones adversas registradas en este estudio, se han presentado con mayor incidencia que las registradas en ficha técnica de ambos principios activos (21).
- c) González M. (2018). En su estudio **“Selección Molecular de terapia dirigida en el tratamiento del cáncer de ovario con recaída precoz: Pertuzumab asociado a Quimioterapia en el Tratamiento Del Cáncer De Ovario Platino-Resistente. Madrid.”** En el cual se valoró la tolerabilidad y la seguridad del topotecan o paclitaxel

en combinación con pertuzumab. Se obtuvo que considerando todos los grados los efectos adversos más frecuentes, con pertuzumab más QT fueron la astenia, anemia, diarrea, náusea y neutropenia, mientras que por otro lado con el uso del placebo más QT, los efectos adversos más frecuentes con fueron astenia, náusea y anemia. Así como que para el pertuzumab el 69% presentó los efectos adversos de grado > 3 en menor frecuencia que en la rama de placebo el cual fue un 75%. En contraste con el placebo, el esquema de pertuzumab se asoció a un incremento en la incidencia de diarrea y neutropenia ambas con grado >3, pero con menor frecuencia el estreñimiento, la oclusión intestinal y la astenia de grado > 3. Finalmente se concluyó que ambos regímenes de tratamiento, tanto el esquema de pertuzumab-topotecan como pertuzumab-paclitaxel, fueron factibles y dentro del perfil de tolerabilidad esperable (22).

- d) Moreno K., Vergara P. (2017). En su investigación **“Eventos adversos y problemas relacionados con Rituximab reportados en Bogotá d.c. 2008 – 2017”**; en el cual se caracterizaron los eventos adversos producidos con Rituximab, siendo una investigación de tipo no experimental, descriptiva retrospectiva, con variables independientes, contando con herramientas y bases de datos donde se analiza y se evalúan los criterios de exclusión e inclusión para el tratamiento de los datos. Se obtuvo como resultado que de un total de 346 reportes el rango de edad comprendido de los 51 a 55 años es decir, un 16.27 %, presenta mayor ocurrencia de eventos adversos con el rituximab y que las reacciones que destacaron fueron Prurito (6.48%), Rash (5.15%), Cefalea (4.42%), Disnea (3.68%), Dificultad respiratoria (3.68 %), Náuseas (3.09%), Escalofríos (2.95%), Dolor de pecho (2.95%), Mareo (2.65%), Hipertensión (2.50%), Erupción cutánea (2.36%), Vómito (2.21%), Eritema (2.06%), taquicardia (1.91%), Fiebre (1.77%), Edema (1.47%), Malestar general (1.47%), Hipotensión (1.47%), Efecto terapéutico inesperado (1.47%) y diaforesis (1.33%). Por otra parte de acuerdo a Edwards – Aronson se obtuvo que el 16,64% correspondieron al tipo A seguidas del tipo B con un 80,85%, tipo C con 0,74% y tipo F con 1.77%, de acuerdo a su gravedad el 44,28 % fueron leves, el 44,28 % moderados y el 10,84 % graves. De acuerdo a su clasificación por Causalidad, de los 329 reportes notificados se obtuvo como inclasificable (4,27%), improbable (0.44%), posible (45,66%), probable (41,83%), definida (6,04%). Se concluyó en que la relación estrecha entre las manifestaciones clínicas de los reportes y las posibles reacciones adversas documentadas con el RTX determinó las causalidades con mayor incidencia en los reportes generados (23).

- e) Cabezas A. (2017). en su estudio “**Sistema de farmacovigilancia para pacientes en el IESS de Riobamba con tratamiento de anticuerpos monoclonales.**”. en el cual se diseñó un sistema de farmacovigilancia (SFVG) para detectar y reportar las RAMs con terapia con anticuerpos monoclonales. Se llevó a cabo un estudio de diagnóstico clínico en los pacientes con terapia farmacológica con anticuerpos monoclonales, durante los meses de enero a diciembre del 2015, por medio de la revisión de las historias clínicas de la unidad de Farmacia. Se obtuvo como resultado que, de los 22 pacientes, 15 pacientes (68,18%) recibieron tratamiento con infliximab y 7 (31,82%) con tocilizumab. Del total fueron del sexo masculino el 59,09%; las enfermedades de mayor incidencia fueron, artritis reumatoide (54,55%), seguida de psoriasis (27,27%), espondilitis anquilosante (9,09%), y dermatosis crónica y colitis ulcerativa con el 4,55% en ambos casos. El 63,64% presentaron reacciones adversas, con una prevalencia de 63.63 %, siendo la piel el órgano más afectado en un 50% y el 57,14% con severidad leve. El 92,86% de los pacientes con tratamiento con anticuerpos monoclonales y que presentaron RAM se recuperaron y tan solo un 7,14%; requirió o prolongó su hospitalización. Se llegó a la conclusión de que el sistema de Farmacovigilancia permite detectar evaluar y notificar la sospecha de RAMs y de esta manera garantizar la seguridad farmacoterapéutica y adherencia al tratamiento de los pacientes (16).
- f) Garzón Y., Beltrán Y., Sebastián J. (2017). En su estudio “**Caracterización De Reacciones Adversas Con Trastuzumab Reportadas En Bogotá D.C. 2008-2017**”, donde se caracterizaron las reacciones adversas a medicamentos con Trastuzumab del 2008 al 2017. Siendo un estudio de tipo descriptivo, transversal basado según la metodología CARE Case Report para el abordaje de los casos. Se obtuvo que el género femenino presentó RAM en mayor porcentaje siendo un 93%. La mayor prevalencia de RAM se encontró en el grupo etario comprendido entre 47 años a 62 años de edad (28,6%). Las alteraciones generales fueron las predominantes, con 14 reacciones (40%) seguidas por las alteraciones del sistema gastrointestinal (11,4%) y del sistema nervioso central y periférico; siendo estas: cefalea y calambres, escalofríos, dolor de los miembros inferiores, fiebre, e hipersensibilidad. Se presentaron además de acuerdo a su gravedad 11 reacciones no serias (71%) y 3 serias (21%). La mayoría de las Reacciones se clasificaron como posibles con 7 casos (50,0%); llegando a la conclusión de que las alteraciones generales por trastuzumab se presentaron en mayor frecuencia (24).

2.2.2. ANTECEDENTES NACIONALES

- a) Cueva M. (2017). En su estudio **“Reacciones adversas en pacientes tratados con infliximab mediante el uso de la farmacovigilancia intensiva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins”** donde tuvo por objetivo identificar y evaluar las reacciones adversas a medicamentos presentes en los 73 pacientes que recibieron tratamiento con Infliximab. Siendo un estudio tipo descriptivo-prospectivo empleando el método de farmacovigilancia intensiva, obteniéndose que en total se presentaron 26 reacciones adversas siendo estas: Prurito (7) con un 26.93%, Cefalea (4) con un 15.36%; Disnea (2), Leve inflamación en la garganta (2), Eritema (2) y Rash (2) con un 7.69% cada una, Dolor abdominal (1), Somnolencia (1), Edema facial y de miembro inferior derecho (1), Urticaria (1), Escalofríos (1), Náuseas y vómitos (1) e Incremento de la presión arterial (1) con un 3.85 % cada una. De acuerdo al algoritmo de causalidad, la mayoría de las reacciones adversas fueron catalogadas como probables (58%) y según su gravedad, como leves un 73.08%. De acuerdo al CTCAE, las reacciones de mayor frecuencia estuvieron distribuidas como desórdenes del tejido epitelial y subcutáneo (46.15%). Por último se concluyó que, el sexo es el único factor relacionado a la manifestación de las RAM ($p < 0.05$) al momento de evaluar los factores de riesgo con uso del paquete estadístico (25).
- b) Cáceres C., Torpoco Y. (2016). En su estudio **“Farmacovigilancia intensiva durante la administración por perfusión de un producto biológico no comparable Rituximab, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.”**; en el cual se tuvo como objetivo desarrollar farmacovigilancia intensiva a rituximab, para identificar las reacciones adversas que se producen con su administración. Se obtuvo como resultados que de los 181 pacientes; 106 fueron del sexo masculino (58.6%), 75 del femenino (41.4%) siendo la mayoría perteneciente a la séptima década de vida (33,7%) los cuales recibieron tratamiento tanto por quimioterapia ambulatoria como por hospitalización. En cuanto al análisis, se empleó como instrumentos el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) y el algoritmo de Karch y Lassagna modificado por Naranjo, utilizado en Perú bajo su sistema de Farmacovigilancia, obteniéndose que, 47 pacientes (25.96 %) manifestaron 72 RAMs relacionadas con la perfusión. Un 96.7% estuvo diagnosticado con LNH, un 1.3% con Leucemia Linfocítica Crónica, un 1.3% con Purpura trombocitopenica idiopática y un 0.7% con Anemia hemolítica autoinmune. Los pacientes iniciadores representaron un 28,7% y los continuos un 71,3%. De los pacientes iniciadores (28,7%), 42,3% presentó al menos

una reacción adversa debida a la perfusión. De los continuadores (71,3%), 19.4% presentaron al menos una reacción adversa. Según el CTCAE, las RAMs más frecuentes debidas a la perfusión fueron: mareos (6,9%), escalofríos (8,3%) y prúrito (15,3%). Su clasificación de acuerdo a su gravedad, se obtuvo que fueron leves (79,2%) y de acuerdo al algoritmo de causalidad, probables (76,4%) (26).

- c) Villacorta C. (2015). En su estudio **“Características de las reacciones adversas de los medicamentos antineoplásicos en el Servicio de Oncología, del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSALUD. Febrero – Julio del 2015”**; en el cual se determinó las características de las RAM de los medicamentos antineoplásicos, siendo un una investigación descriptiva y transversal prospectiva. De los 92 pacientes con tratamiento de quimioterapia, 80 pacientes (86.95%) presentaron RAMs con una frecuencia del 87%. Se obtuvo que los varones (70%) presentaron mayor RAM y que los del grupo etario comprendidos en el rango de 56 a 67 años presentó un 45% de RAMs. Las RAMs más frecuentes fueron las náuseas y vómitos en un 31% y 19% respectivamente; el sistema más afectado fue el gastrointestinal con un 73%; en cuanto a la causalidad, el 77% fueron probables, lo que implica que necesitaron medicación específica para su tratamiento; según su gravedad el 65% fueron moderadas y el 99% son de tipo A según la clasificación de Edwards – Aronson (27).
- d) Ibañez M. (2014). En su estudio **“Reacciones adversas medicamentosas reportadas en el Hospital Base Víctor Lazarte Echegaray durante el año 2014”**; en el cual se determinaron las características de las Reacciones Adversas Medicamentosas reportadas siendo este un estudio de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo, donde se evaluaron 67 RAMs en total, utilizando la clasificación ATC, método por órganos y sistemas afectados, la edad y sexo de los pacientes hospitalizados, la causalidad, gravedad, la clasificación Rawlins y Thompson de las RAMs. El grupo etario que mayor número de RAMs presento fue el del comprendido entre 65 a 75 años, con un 34% y en cuanto al sexo el femenino con un 52% y 48% el sexo masculino. Según el método WHOART de la OMS de clasificación por órganos y sistemas más afectados, las RAMs más frecuentes pertenecieron a las alteraciones del sistema gastrointestinal en un 42% siendo un 50% la reacción más frecuente las náuseas. En cuanto a su causalidad, con un 42% las RAMs fueron probables, seguidas con un 28% de las definidas. De acuerdo a su gravedad, el 87% de las RAMs fueron serias, un 12% no serias, un 1% las graves y en la clasificación según Rawlins y Thomson, las RAMs pertenecientes al tipo A se manifestaron con 84%, seguidas con un 16% por el tipo B (28).

2.2.3. ANTECEDENTES LOCALES

- a) Laupa L. (2015) en su estudio "***Evaluación de la respuesta terapéutica y consumo de trastuzumab en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco Essalud- Cusco, periodo 2009 al 2014.***" en el cual se hizo la evaluación de la respuesta terapéutica y consumo de trastuzumab en 61 pacientes atendidos. Siendo un estudio retrospectivo descriptivo donde se obtuvo que 11 pacientes presentaron reacciones adversas tras el uso de trastuzumab, en la que un 17.02% presentó disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda y arritmias y un 6,38% escalofríos, náuseas y/o fiebre. Se concluyó que existe una buena respuesta al tratamiento con trastuzumab (12).

2.3. ESTADO DE LA CUESTIÓN

Los medicamentos han sido considerados como herramientas terapéuticas que mediante su uso posibilitan a la población obtener muchos beneficios como mejorar el estado de su salud o disminuir la sintomatología de diversas enfermedades, así como también sobrellevarlas. No obstante, así como beneficios, no está libre de poder causar inconvenientes como la aparición de reacciones adversas, tal es el caso del uso de anticuerpos monoclonales.

En la actualidad la problemática sobre las Reacciones adversas producidas por este grupo de medicamentos es significativa puesto que son medicamentos innovadores y cada vez más utilizados en terapias farmacológicas a nivel hospitalario, incrementando las posibilidades de que se manifiesten problemas relacionados al medicamento como las RAMs. A nivel Internacional según Cabezas Gagnay Andrea en su estudio de Sistema De Farmacovigilancia para pacientes en el IESS De Riobamba con tratamiento de anticuerpos monoclonales en el año 2017 en Ecuador, las terapias biológicas al estar dirigidas específicamente contra células y moléculas de procesos inflamatorios en los pacientes, son utilizados durante largo tiempo, provocando reacciones adversas serias, pero en menor grado que los fármacos convencionales clásicos (16). Según Rodrigo Curiel, Ana en su investigación de efectos Adversos de la Inmunoterapia en el tratamiento del Cáncer en el 2019 en Madrid la inmunoterapia presenta menor porcentaje de efectos adversos que la quimioterapia convencional, sin embargo algunas veces se produce una toxicidad inaceptable y obliga a la suspensión del tratamiento así como que algunas de las reacciones

adversas que se produjeron por el uso de Anticuerpo Monoclonales, se han presentado con mayor incidencia que las registradas en las fichas técnicas de sus principios activos (21).

Considerando ambos autores se tiene claro que el uso de la terapia biológica también produce reacciones adversas y debe estar en constante vigilancia para poder reportarlas y dar a conocerlas.

A nivel Nacional Cáceres Azaña, Carlos et al. en su estudio de Farmacovigilancia intensiva durante la administración por perfusión de un producto biológico no comparable Rituximab, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martinsse en el 2016, se produjeron reacciones adversas dando como dato que los pacientes más afectados fueron del sexo masculino, siendo la mayoría perteneciente a la séptima década de vida los cuales recibieron tratamiento tanto por quimioterapia ambulatoria como por hospitalización (25).

A nivel local no se cuenta con estudios actualizados y nuevos de pregrado que hayan evaluado las reacciones producidas por este grupo de fármacos en general, debido a ello la necesidad de realizar nuevos trabajos de investigación relacionados al tema.

2.4. BASES TEÓRICO – CIENTÍFICAS

2.4.1. FARMACOVIGILANCIA

Según la OMS, la Farmacovigilancia consiste en la “ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos” (29). Teniendo por objetivos:

- La seguridad y el cuidado de los pacientes.
- Mejora de la seguridad y la salud pública con respecto al uso de los medicamentos.
- Detección de los problemas relacionados al uso de medicamentos que puedan surgir y notificarlos de manera oportuna.
- Contribución con el análisis de la efectividad y riesgos, beneficios, daños, de los medicamentos, permitiendo prevenirlos o maximizar los beneficios.
- Uso racional de los medicamentos de manera segura y más eficaz.
- Promoción de la educación, la comprensión, y entrenamiento en el área de farmacovigilancia y su comunicación efectiva al público (25).

2.4.1.1. SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

“La DIGEMID, en el año 1999, con RD N°354-99-DG-DIGEMID crea el Sistema Peruano de Farmacovigilancia, con la finalidad de identificar, evaluar y prevenir los riesgos asociados al consumo de los medicamentos. En el año 2009, la Ley N° 29459, Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, artículo 35° señala que la DIGEMID conduce el Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. En este marco en julio del 2014, se publica el Decreto Supremo N° 13-2014 SA, que dictan Disposiciones referidas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.” (30).

En el año 2020 bajo la Resolución N° 1053-2020/MINSA se aprobó el Manual de Buenas prácticas de Farmacovigilancia a fin de aportar una contribución al uso seguro de productos farmacéuticos estableciendo criterios para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

2.4.1.2. TIPOS DE FARMACOVIGILANCIA

a) Farmacovigilancia Activa

Consiste en la recolecta de datos sistemáticamente, detallada y documentada de todos los efectos adversos, que se puedan presentar:

- **Sistemas centrados en el fármaco o medicamento:** se basa en la recolecta de información en una población determinada a la cual se le ha administrado un medicamento determinado con menor de 5 años de introducción al mercado, a fin de hacer el registro de las reacciones adversas conocidas, presuntas o sospechosas e insospechadas.
- **Sistemas centrados en el paciente:** consisten en la monitorización intensiva de los pacientes, con el objetivo de registrar todos los medicamentos administrados, así como también otra reacción adversa que se produzca durante su hospitalización.

Su objetivo principal es ayudar a caracterizar las drogas o medicamentos en función de su probabilidad de causar daño al paciente o la persona que los emplea (16).

b) Farmacovigilancia Pasiva

Este método se basa en la notificación voluntaria de casos sospechosos de RAM detectados por los profesionales de la salud en la práctica diaria. La vigilancia pasiva está principalmente compuesta por los reportes espontáneos de RAMs. Estos tienen el objetivo de producir una señal de seguridad para determinar si existe una relación causal entre la reacción adversa (poco detallada o desconocida) y el fármaco sospechoso (31).

2.4.2. REACCIONES ADVERSAS AL MEDICAMENTO (RAM)

Se entiende como reacción adversa a medicamentos (RAM) al “efecto nocivo indeseado que se produce tras la administración de un medicamento o fármaco a dosis terapéuticas, para el diagnóstico o profilaxis” (32).

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) define Reacción Adversa como “cualquier reacción nociva no intencionada que aparece tras el uso de un medicamento o producto farmacéutico en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas” (33).

CLASIFICACIÓN DE LAS RAM SEGÚN SU GRAVEDAD

- **Leve:** corresponde a las reacciones adversas de gravedad menor, sin interferir con la vida normal del paciente y sin necesitar la interrupción de la terapia farmacológica. Por ejemplo: un dolor de cabeza.
- **Moderada:** son aquellas que pueden interferir con la actividad normal del paciente y es necesario que interfiera algún profesional de la salud para solucionarlas; sin suspender la medicación, pero si el cambio en el tratamiento o el uso de otro fármaco. Por ejemplo: diarrea.
- **Grave:** son aquellas en las que la vida del paciente se pone en riesgo o peligro, necesitan ser hospitalizados o prolongar su estancia, pueden provocar una lesión grave o dejar algún tipo de incapacidad, aborto, malformaciones congénitas o cáncer. Por ejemplo: convulsiones (34).

CLASIFICACIÓN SEGÚN RAWLINS Y THOMPSON

- **Tipo A (Augmented):** son resultado de un efecto farmacológico exagerado. Se asocia a concentraciones altas o elevadas dosis plasmáticas, que son “predecibles, reproducibles y en gran medida evitables.”

- **Tipo B (Bizarre):** Debidas a razones inmunológicas, idiosincráticas, genéticas y farmacológicas. No se asocia a la dosis, es impredecible y no reproducible. Es difícil de evitar a menos que se evite su uso en poblaciones de alto riesgo.
- **Tipo C (Continuous):** se deben a la administración de tratamientos largos y continuos. Son conocidas y predecibles. Por ejemplo, la farmacodependencia a benzodiazepinas.
- **Tipo D (Delayed):** serían los retardados, es decir, surgen un tiempo después de la suspensión del medicamento (días, meses o hasta años) como por ejemplo la mutagénesis y teratogénesis.
- **Tipo E, (End of treatment):** son aquellas que aparecen tras la supresión brusca del medicamento conocido también como “efecto rebote”. Por ejemplo, las convulsiones por retirada brusca de anticonvulsivantes.
- **Tipo F, (Foreign):** aquellas reacciones cuyo origen se debe a agentes ajenos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes) (35).

2.4.3. CAUSALIDAD DE UNA RAM

“Resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa, lleva a determinar una categoría de causalidad: definida, probable, posible, condicional o improbable”. complejo que debe involucrar a varios profesionales y se basa en estándares clásicos de causalidad y / u opiniones de expertos (9).

Los factores que intervienen para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos de sospechas de reacciones adversas medicamentosas son: la secuencia temporal adecuada valorando el tiempo transcurrido desde que inicia el tratamiento hasta que se manifiestan las reacciones adversas, previo conocimiento, retiro del medicamento sospechoso, reexposición al medicamento sospechoso, presencia de causas alternativas y otros factores que contribuyen y favorecen la relación de causalidad (36).

CATEGORIAS DE CAUSALIDAD

- **Definida:** “consiste en un acontecimiento clínico, o alteraciones en los exámenes de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible relacionada con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros medicamentos o sustancias.”

- **Probable:** “consiste en un hecho clínico, o cambios en los exámenes de laboratorio, que, manifestados con una secuencia temporal razonable relacionada a la administración del medicamento, que atribuirlo a la enfermedad concurrente, a otros fármacos o sustancias es improbable, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable.”
- **Posible:** “consiste en un hecho clínico, o cambios en los exámenes de laboratorio, manifestadas con una secuencia temporal razonable en relación a la administración del medicamento, pero que puede ser explicada por la enfermedad concurrente, así como debido a otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.”
- **Condicional:** “consiste en un hecho clínico, o cambios en los exámenes de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es necesaria la obtención de más datos para una apropiada evaluación, o datos adicionales están bajo examen.”
- **Improbable:** “consiste en un acontecimiento clínico, o alteraciones en los exámenes de laboratorio, manifestada con una improbable secuencia temporal en relación al medicamento administrado, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente tanto como por el uso de otros fármacos o sustancias.”
- **No evaluable/ Inclasificable:** “consiste en una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos” (37).

2.4.4. ANTICUERPOS MONOCLONALES

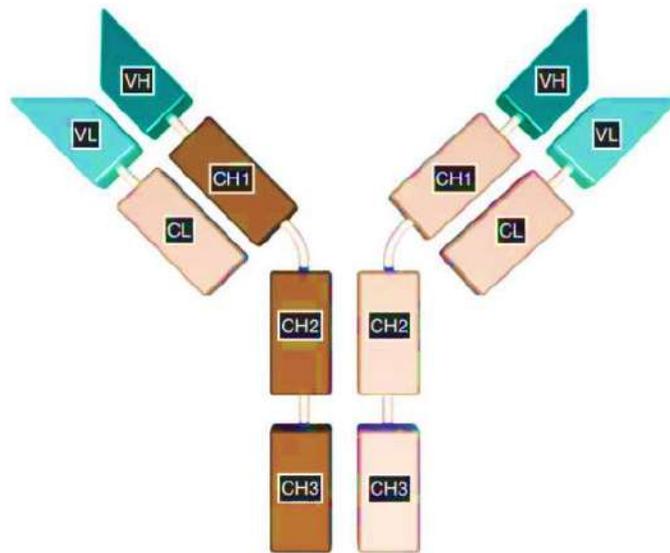
Los anticuerpos (Ac) o también inmunoglobulinas (Ig) son un tipo de proteínas llamadas glucoproteínas, las cuales cumplen una función muy importante como la parte específica del complejo receptor de células B (BCR). Este reconoce al antígeno a nivel de la membrana del linfocito B, desencadenando una respuesta que incluye la activación de más linfocitos B y de otras células inmunes que atacan al antígeno (1).

Su estructura, como se observa en la Ilustración N° 1, está compuesta de dos cadenas iguales pesadas de 55 a 70 kDa aproximadamente, con una unión entre sí por enlaces covalentes, y dos cadenas ligeras o livianas sin glucosilaciones de 24 kDa. Estas cadenas están ligadas entre sí por puentes disulfuro y otras uniones no covalentes. La unión se encuentra en una zona denominada bisagra, conformada por 12 residuos de aminoácidos (38).

Las cadenas ligeras están formadas por una región constante (CL) y una región variable (VL) y las cadenas pesadas poseen tres regiones constantes (CH1, CH2 y CH3) y una región variable (VH).

Las partes hipervariables que tiene cada cadena pesada (VH) y ligera se unen para formar el fragmento de unión al antígeno (Fab). Complementando, el fragmento cristalizante (Fc) está formado por dos dominios constantes (CH2 y CH3), siendo este último el encargado de la función efectora y de la unión del anticuerpo a las células que intervienen en la respuesta inmunitaria.

Ilustración 1: Estructura general de los anticuerpos.



Fuente: Bermúdez Carvajal K, Hidalgo Carrillo G, Mora Mata R. ANTICUERPOS MONOCLONALES BIESPECÍFICOS: DESARROLLO, PRODUCCIÓN Y COMO TERAPIA ANTICANCERIGENA. Revista Médica. 2019 Septiembre; 13(1).

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) son glicoproteínas pertenecientes a la familia de inmunoglobulinas (Ig). Son secretadas por las células B y permite identificar y neutralizar organismos extraños o antígenos, además, poseen la capacidad de poder reconocer un solo antígeno o epítipo concreto. La mayoría de los mamíferos cuentan con cinco clases de Inmunoglobulinas (isotipos), determinados por la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada que siguen, así tenemos: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE cada uno con funciones y características específicas (1).

2.4.4.1. NOMENCLATURA DE LOS mAbs

Para la asignación de DCI de productos biológicos y sustancias biotecnológicas, el Comité de la OMS estableció una normativa según la cual, en las denominaciones de los anticuerpos monoclonales figura el sufijo –mab (monoclonal antibody, en inglés), pero además otras partículas previas también ofrecen información sobre su origen y uso terapéutico para el que fue diseñado (39).

El origen de la nomenclatura asignada a los mAbs se muestra en la siguiente ilustración:

Ilustración 2: Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales

Nombre	Tipo de diana	Origen	Tipo de anticuerpo
Elegido por el fabricante	-b(a) - bacteriana -c(i) - cardiovascular -f(u) - hongo -gr(o) - músculoesquelética relacionada con factores de crecimiento y receptores -k(i) - interleukina -l(i) - inmunomodulador -n(e) - neural -s(o) - hueso -tox(a) - toxina -t(u) - tumoral -v(i) - viral	a rata axo híbrido rata-ratón e hámster i primate o ratón u humano xī quimérico xīzu quimérico humanizado zu humanizado	mab : monoclonal

Las vocales entre paréntesis sólo se utilizarán cuando la siguiente partícula comience por consonante.

Fuente: Salud Cd. DCI de Medicamentos. 2016.

2.4.4.2. TIPOS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

- a) **Los anticuerpos murinos:** casi en su totalidad proviene del ratón. Sus aplicaciones limitadas se deben a la respuesta del sistema inmunitario que provocan en el ser humano, en el que reconoce como extraños a los anticuerpos y crea sus anticuerpos propios frente a ellos.
- b) **Los anticuerpos quiméricos:** está formado por regiones variables que provienen del ratón y de regiones constantes las cuales son humanas. Gracias a las técnicas de la ingeniería genética por las cuales se elaboraron, se pudo reducir la respuesta inmune producida frente a los anticuerpos murinicos.

- c) **Los anticuerpos humanizados:** únicamente las porciones CDR de las partes variables de su estructura provienen del ratón y lo demás es de origen humano.
- d) **Los anticuerpos humanos:** estos anticuerpos son en su totalidad de origen humano, reduciendo así el riesgo de producir una respuesta inmune (40).

2.4.4.3. PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

Hay diversas tecnologías utilizadas para obtener anticuerpos monoclonales, entre ellas contamos con:

a) Generación de hibridomas

Consiste en la fusión de un linfocito B, con el carácter "biosíntesis de anticuerpos" y un mieloma, con el carácter de "inmortalización" originados en la misma especie animal (usualmente Ratas). Primero los linfocitos son estimulados in vivo mediante la inmunización de animales con el antígeno de interés. Posteriormente se extraen del bazo de los animales ya inmunizados para luego fusionarlos, en presencia del polietilenglicol (PEG) (41).

b) Animales Transgénicos

Esta técnica fue utilizada a fin de disminuir la aparición de los efectos adversos e incrementar la efectividad terapéutica de los anticuerpos monoclonales. Los ratones (Xeno Mouse) son híbridos provenientes de un progenitor con los genes necesarios para producir inmunoglobulinas inactivos y, de un segundo progenitor donde sus células productoras de anticuerpos están organizadas en locos (sitio específico ocupado por un alelo en un cromosoma) de la porción pesada de la Ig. Una vez cruzados ambos ratones se consigue mediante selección previa, una cepa que expresa inmunoglobulinas humanas; así ambos animales inmunizan frente a un antígeno concreto (40).

c) La terapia de fagos (phage-display)

Los fagos o bacteriófagos, son virus que infectan exclusivamente a las bacterias. Un ejemplo de bacteriófago empleado en la tecnología para generar anticuerpos monoclonales es el fago M13. Las bacterias E.coli son infectadas por el fago ya que insertan en su genoma su ADN, y aprovechan las funciones vitales de la bacteria para poderse reproducir y generar más virus. La ingeniería genética permite la manipulación del material genético del fago e introducir una secuencia de ADN en su genoma. Al infectar a la bacteria, se expresan los anticuerpos de interés gracias a la producción de nuevos fagos. Aquellos portadores de

anticuerpos con capacidad de fijarse al antígeno, son elegidos y utilizados para generar más virus portadores de anticuerpos nuevos infectando bacterias. Gracias a esta técnica ha sido posible crear amplias colecciones de fragmentos de anticuerpos variables para numerosos antígenos (drogas, tóxicos, moléculas implicadas en el desarrollo del cáncer, enfermedades autoinmunes, etc) denominadas bibliotecas de fragmentos de anticuerpos (40).

d) Tecnología del Ribosoman Display

Ribosome Display es una tecnología que se basa en la síntesis de fragmentos de anticuerpos monoclonales in vitro a través de los ribosomas, sin emplear células como factorías de producción de estas glucoproteínas. Primeramente, se aíslan los genes de los anticuerpos, luego por medio de la técnica de PCR se copian los genes, obteniéndose más material genético de anticuerpos. Después se transcribe el ADN obtenido y se incuban con ribosomas aislados al ARN mensajero. Luego se sintetizan los fragmentos de anticuerpos, creando un complejo entre el ARMm, el ribosoma y el anticuerpo; el cual, en contacto con la diana pertinente, aísla el anticuerpo que la reconoce específicamente. El anticuerpo aislado lleva consigo, el ARNm que lo codifica y a partir de él es posible obtener su secuencia génica para sucesivos clonajes (40).

e) Plantas transgénicas

Son plantas modificadas mediante ingeniería genética. Esta técnica se fundamenta en la expresión en plantas o en cultivos de células vegetales de los anticuerpos monoclonales. Es ventajosa ya que hay aumento de la productividad y la reducción de costos. Primero el ADN complementario de las cadenas pesadas y ligeras de la IgG se clona a partir de un hibridoma. Una vez obtenido el gen de interés el ADN complementario aislado es introducido en la célula vegetal para que sea transcrito y traducido por la maquinaria de síntesis de proteínas (1).

2.4.4.4. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

a) En la regeneración de tejidos, trasplantes y enfermedades autoinmunes.

Para el tratamiento de la Nefropatía Glomerular, una terapia continua durante 6 meses con estos anticuerpos mejora la condición aumentando la vida de los pacientes. Otra aplicación es en el lupus eritematoso sistémico (LES). Los anticuerpos monoclonales estimulan la regeneración de las neuronas de animales y a su vez neutralizan la proteína inhibidora del

crecimiento neuronal de células con mielina de ratones con lesiones a nivel de la médula espinal, esto lleva a una regeneración de las neuronas y una parcial recuperación de las funciones límbicas. En cuanto al rechazo de un órgano trasplantado, la estrategia trata de inmunodeprimir al receptor por medio de fármacos inmunodepresores y a través de anticuerpos monoclonales que reconozcan específicamente epítomos concretos en la membrana de los linfocitos comprometido en la respuesta inmunitaria (40).

b) En el SIDA

Un estudio, reveló que los anticuerpos monoclonales recombinantes pueden ofrecer alguna protección contra el HIV. Consiste en que un solo anticuerpo monoclonal de tipo humano recombinado (mAb) proteja de manera completa contra el VIH (40).

c) En el Cáncer

Los anticuerpos monoclonales hacen parte integrante de las investigaciones oncológicas. En el tratamiento del cáncer se administran determinados fármacos como agentes quimioterapéuticos junto con radioterapia. Los anticuerpos monoclonales se utilizan combinados con quimioterapia y radioterapia para aumentar su eficacia (40).

d) Enfermedades pulmonares

Los anticuerpos monoclonales también se usan en el tratamiento del asma alérgica persistente y en la profilaxis de la enfermedad infecciosa causada por un tipo de virus denominado virus respiratorio sincitial (SRV) en niños (40).

2.4.5. ANTICUERPOS MONOCLONALES UTILIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO

2.4.5.1. INFLIXIMAB

Indicaciones

- Artritis reumatoide.
- Enfermedad de Crohn en adultos
- Colitis ulcerosa
- Espondilitis anquilosante
- Artritis psoriásica
- Psoriasis (42).

Mecanismo de acción

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que con alta afinidad se une tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF α pero no a la linfoxina α (TNF β), inhibiendo así su actividad funcional (42).

Farmacocinética

No se han caracterizado las vías de eliminación ni se ha detectado infliximab inalterado en la orina. El aclaramiento o Vd no muestra diferencia con respecto a la edad o peso. En pacientes con enfermedad renal o hepática no se han realizado estudios de farmacocinética. La mediana de la vida media de eliminación varió entre 8 y 9,5 días. Se puede detectar en el suero durante al menos 8 semanas después de la dosis de 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn y de 3 mg/kg cada 8 semanas para la artritis reumatoide (42).

RAMs

- **Reacciones relacionadas con la perfusión:** durante una perfusión o en 1 hora después de una perfusión.
- **Inmunológicas:** Hipersensibilidad retardada.
- **Infecciones:** víricas (como influenza o infección por virus herpes) y bacterianas (celulitis, abscesos y septicemia).
- **Síndrome de Sjögren**
- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** Anemia, neutropenia, leucopenia y linfadenopatía.
- **Trastornos del metabolismo:** Dislipidemia.
- **Trastornos psiquiátricos:** Depresión, insomnio.
- **Trastornos cardíacos y vasculares:** Taquicardia, palpitación, hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción.
- **Trastornos respiratorios:** Fibrosis pulmonar, Bronquitis, neumonía.
- **Neurológicas:** Cefalea, vértigo, mareo.
- **Dermatológicas:** Erupciones cutáneas, prurito, tiña de uñas, dermatomicosis, ampollas, sequedad de la piel.
- **Otros:** Fiebre, entumecimiento, conjuntivitis, náuseas, artralgias, mialgia, dolor de espalda, infección del tracto urinario (42, 43).

Interacciones

Existen indicios de que el empleo de metotrexato y otros inmunomoduladores disminuye la formación de anticuerpos frente al infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab (42).

2.4.5.2. NIVOLUMAB

Indicaciones

- Melanoma
- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)
- Mesotelioma pleural maligno (MPM)
- Carcinoma de células renales (CCR)
- Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello(CCECC)
- Carcinoma urotelial
- Cáncer colorrectal (CRC)
- Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)
- Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica (CE o CUGE)
- Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica (UGE) o de esófago (44).

Mecanismo de acción

“Es un anticuerpo monoclonal humano (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas.” Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T así como respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, evitando su unión a PD-L1 y PD-L2, disminuyendo así el crecimiento del tumor (44).

Farmacocinética

Tiene farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/kg. No se ha caracterizado la ruta metabólica de nivolumab sin embargo se espera que se degrade en péptidos pequeños y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas (44).

RAMs

- Digestivas: náuseas, diarrea, vómitos.
- Hepáticas: aumento de transaminasas, hiperbilirrubinemia, aumento de fosfatasa alcalina.
- Cardiovasculares: hipertensión arterial; arritmia cardíaca, taquicardia, vasculitis.
- neurológicas/psicológicas: mareo, cefalea, neuropatía periférica
- respiratorias: neumonitis, disnea, tos.
- Genitourinarias: aumento de creatinina sérica;
- Dermatológicas: erupciones cutáneas, prurito, vitiligo, sequedad de piel, eritema, alopecia
- Alérgicas: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.
- Osteomusculares: dolor osteomuscular
- Endocrinas: hipertiroidismo, hipotiroidismo;
- Hematológicas: linfocitopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia.
- Metabólicas: anorexia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia.
- Generales: astenia, fiebre, edema (44).

Interacciones

Dado que es un anticuerpo monoclonal humano, no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas debido a que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo p450 u otras enzimas metabolizadoras y no se prevé que afecte a la farmacocinética (44).

2.4.5.3. PEMBROLIZUMAB

Indicaciones

- Melanoma
- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)
- Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)
- Carcinoma urotelial
- Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC)
- Carcinoma de células renales (CCR)
- Cáncer colorrectal
- Carcinoma de esófago
- Cáncer de mama triple negativo (CMTN)
- Cáncer de endometrio (CE) y Cáncer de cuello uterino (45).

Mecanismo de acción

es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2 (45).

Farmacocinética

Su biodisponibilidad es completa ya que su administración es vía intravenosa. No se une específicamente a las proteínas plasmáticas y el metabolismo no contribuye a su eliminación que se cataboliza mediante vías inespecíficas. El valor de la semivida terminal es de 22 días (45).

RAMs

- Gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca, pancreatitis, perforación intestinal.
- cardiovasculares: hipertensión arterial, miocarditis.
- Sistema Nervioso: insomnio, cefalea, disgeusia, neuropatía periférica, mareo, convulsiones, letargo.
- Sistema Inmunológico: reacción asociada a la perfusión.
- Metabolismo: anorexia, diabetes mellitus tipo 1, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia.
- Musculoesqueléticos: artralgia, miosis, dolor osteomuscular (molestia musculoesquelética, mialgia, rigidez muscular, dolor torácico musculoesquelético y tortícolis), dolor de las extremidades, artritis.
- Oculares: sequedad ocular.
- Piel: erupciones cutáneas, prurito, vitíligo, reacciones cutáneas graves como dermatitis y erupción exfoliativa.
- Generales: fatiga, edema, astenia, fiebre, síntomas gripales, escalofríos.
- Exploraciones Complementarias: aumento de transaminasas, hiperbilirrubinemia, aumento de fosfatasa alcalina (45).

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con pembrolizumab. Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento (45).

2.4.5.4. PERTUZUMAB

Indicaciones

- En Cáncer de mama precoz: En el tratamiento de cáncer de mama HER2-positivo, avanzado localmente, inflamatorio, o en estadio temprano.
- En Cáncer de mama metastásico (46).

Mecanismo de Acción

“Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa de manera específica contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), bloqueando la heterodimerización dependiente de ligando de HER2, para originar detención del crecimiento del tumor y apoptosis de las células, respectivamente (46).

Farmacocinética

Su administración se da por perfusión intravenosa. Su metabolismo no ha sido directamente estudiado. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo. La mediana del aclaramiento (Cl) de pertuzumab fue de 0,235 litros/día y la mediana de la semivida fue de 18 días (46).

RAMs

- Digestivas: náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, estomatitis, disgeusia.
- Cardiovasculares: insuficiencia ventricular izquierda, incluyendo insuficiencia cardiaca.
- Neurológicas/Psicológicas: insomnio, neuropatía periférica, neuropatía sensorial, cefalea, mareo.
- Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos, Tos, Epistaxis, Disnea.
- Dermatológicas: alopecia, erupciones cutáneas, prurito, sequedad de piel.
- alérgicas: reacciones de hipersensibilidad, con casos de anafilaxia.
- Hematológicas: neutropenia, con casos de neutropenia febril, leucopenia, anemia.
- metabólicas: anorexia.
- Infecciosas: muy frecuentes rinofaringitis crónica y otras infecciones altas del aparato respiratorio, paroniquia.
- Generales: fiebre, dolor, edema, astenia, mucositis y escalofríos (46).

Interacciones

No se han observado interacciones farmacocinéticas (FC) (46).

2.4.5.5. RITUXIMAB

Indicaciones

- Linfoma no-Hodgkin (LNH)
- Leucemia linfática crónica (LLC)
- Artritis reumatoidea (AR)
- Pénfigo vulgar (47).

Mecanismo de Acción

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se fija de manera específica al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembranaria no-glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros y el cual se manifiesta en más del 95% de los LNH. El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc incorpora efectores de la respuesta inmunitaria a fin de mediar la lisis o muerte de las células B (47).

Farmacocinética

La administración se lleva a cabo a través de infusión intravenosa. Se evidenció rituximab entre los 3 - 6 meses de acabar el último tratamiento en el plasma. La superficie corporal y el sexo son fundamentales en cuanto a la idiosincrasia de los parámetros farmacocinéticos. No se cuenta con información sobre la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática o renal (47).

RAMs

- Infecciones e infestaciones: Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña de los pies y manos.
- Digestivas: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estomatitis, estreñimiento, dispepsia.
- Vasculares: hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión.
- Neurológicas/Psicológicas: parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación periférica, vértigo, ansiedad, depresión, nerviosismo, neuropatía periférica con entumecimiento y calambres.
- Respiratorias: broncoespasmo, Epistaxis y disnea.

-Alérgicas/Dermatológicas: Debida a la perfusión, angioedema, prurito, erupciones cutáneas, alopecia, hipersensibilidad, urticaria, hiperhidrosis, sudores nocturnos, trastornos de la piel.

- Osteomusculares: hipertonía muscular, mialgia, dolor osteomuscular, dolor, dolor cervical y dolor de espalda.

- Oftalmológicas: trastornos del lagrimeo, conjuntivitis.

- Hematológicas: leucopenia, neutropenia y neutropenia febril, anemia, trombocitopenia.

- Metabólicas: hiperglucemia, pérdida de peso, edema maleolar, edema facial, aumento de lactato deshidrogenasa, hipocalcemia.

- Generales: fiebre, escalofríos, astenia, cefalea, dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, astenia, temblor, dolor en el punto de inyección (47).

Interacciones

Se han notificado infecciones graves con abatacept, incluyendo septicemia y neumonía las cuales han llegado a ser mortales (47).

2.4.5.6. TRASTUZUMAB

Indicaciones

- Cáncer de Mama Metastásico (CMM)
- Cáncer de Mama Precoz (CMP) (48).

Mecanismo de Acción

“Es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Se une específicamente al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. Este receptor está presente en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas, estimulando su crecimiento.” Cuando el trastuzumab se une al HER2, se frena el crecimiento de estas células y por tanto el desarrollo tumoral (48).

Farmacocinética

Su farmacocinética es no lineal en el rango de dosis de perfusiones i.v. de corta duración de 10, 50, 100, 250 y 500 mg de trastuzumab una vez por semana. A dosis recomendadas, su semivida es de 28 días aproximadamente. El periodo de clearance es de hasta 24 semanas y disminuye al incrementar la dosis. (48).

RAMs

- Digestivas: náuseas, vómitos, diarrea, hinchazón de los labios, dolor abdominal, dispepsia y estreñimiento.
- Hepáticas: hepatitis, dolor a la palpación, lesiones traumáticas hepatocelulares, ictericia, insuficiencia hepática.
- Cardiovasculares: hipotensiones, hipertensión arterial, latidos irregulares, palpitaciones, disminución de la fracción de eyección ventricular y sofocos.
- Neurológicas/psicológicas: insomnio, temblor, vértigo y cefalea.
- Respiratorias: sibilancias epistaxis, tos, disnea y rinorrea.
- Osteomusculares: artralgia, mialgia, hipertonía muscular, artritis, dolor de espalda, cuello o dolor de las extremidades, dolor óseo, espasmo muscular.
- Generales: astenia, dolor torácico, escalofríos, fatiga, síntomas gripales, dolor, fiebre, mucositis, edema maleolar, malestar general, edema (48).

Interacciones

No existen estudios formales con respecto a las interacciones medicamentosas que pudiera presentar (48).

2.5. MARCO CONCEPTUAL

a) Anticuerpo

Los anticuerpos (Ac) son inmunoglobulinas tipo glucoproteínas que poseen la capacidad de unirse específicamente con un solo antígeno (40).

b) Antígeno

Un antígeno (Ag) es una molécula o sustancia con procedencia endógena o exógena que resulta extraña al organismo (40).

c) Algoritmo de causalidad

Instrumento empleado para la evaluación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos a través de una serie de preguntas cerradas con diferentes categorías de puntuación (9).

d) Efecto secundario

Es el efecto que aparece como consecuencia de la acción farmacológica principal de un medicamento, los cuales son conocidos y esperados (33).

e) Hoja de Reporte de Notificaciones de RAMs

Es el formato de recogida de información para la notificación espontánea de las sospechas de RAMs a fin de permitir conocer mejor el perfil de seguridad de los medicamentos (9).

f) Mecanismo de acción

Consiste en la manera en cual un medicamento u otra sustancia va a producir un efecto en el organismo. Es decir, es la forma en que actúan los medicamentos en el cuerpo para producir una respuesta (49).

g) Tratamiento oncológico

Hace referencia al empleo de cirugía, medicamentos, radiación y otras terapias para curar, encoger o detener la progresión de un cáncer. De no ser posible una cura, el tratamiento se centra en reducir el cáncer o retrasar su crecimiento, para poder dar una mejor calidad de vida al paciente (50).

h) RAM

Es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva, no esperada y no intencionada, empleada a dosis normales en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o también para corregir y modificar algunas funciones fisiológicas (33).

i) Prevalencia

Es la proporción de personas de una población que manifiestan el evento en un momento, o periodo determinado (51).

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL DE CAMPO

- Instrumentos y hoja de recolección de datos
- Lápiz y lapicero
- Sacapuntas
- Engrapadora
- Hojas Blancas
- Libros

3.2. MATERIALES DE GABINETE

- Copiadora e impresora
- Laptop
- Paquetería Microsoft office
- Internet
- Tensiómetro

3.3. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.3.1. TIPO DE DISEÑO Y ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es descriptivo ya que en este estudio se identificaron las reacciones adversas producidas por el uso de Anticuerpos Monoclonales sometido a un análisis (52).

TIPO DE DISEÑO

El diseño del presente estudio es de tipo no experimental debido a que no se manipulan las variables y la elección de los grupos no fue al azar. Es de tipo transversal o transeccional ya que se recolectaron los datos en un solo momento, es decir un tiempo único; y descriptivo porque tuvo como objetivo indagar la incidencia y los valores en que las variables se manifiestan (52).

3.3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

3.3.2.1. MUESTRA

Siendo una muestra de población completa o censal considerándose a todos los pacientes que recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales atendidos en quimioterapia Ambulatoria en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, ubicado en la provincia de

Cusco, siendo 57 pacientes atendidos en los meses noviembre y diciembre del 2022 y enero del 2023.

3.3.2.2. LUGAR

Servicio de quimioterapia Ambulatoria del Servicio de oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, ubicado en la provincia de Cusco.

3.3.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.3.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos.
- Pacientes que reciban tratamiento con anticuerpos monoclonales en monoterapia y esquema R-CHOP.
- Pacientes que hayan aceptado participar en el estudio.
- Pacientes atendidos en el servicio de Quimioterapia Ambulatoria del Servicio de oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco.

3.3.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes pediátricos.
- Pacientes con otro tipo de tratamiento oncológico que no sean anticuerpos monoclonales.
- Pacientes con cáncer en tercer y cuarto estadio.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

3.3.4. PROCEDIMIENTO

Del trámite documentario

Se solicitó el requerimiento de permiso para poder aplicar el formato de Hoja de reporte para la notificación de sospechas de Reacciones Adversas y demás instrumentos en los pacientes atendidos el Servicio de Quimioterapia Ambulatoria del Servicio de oncología del H.N.A.G.V. por medio de la mesa de partes y unidad de investigación y capacitación.

Principio de respeto de la autonomía

Se refiere a los derechos de los participantes de la investigación: derecho al consentimiento informado y voluntario. El consentimiento informado de los pacientes que aceptan participar en el estudio es de carácter obligatorio de acuerdo a la normativa vigente, siendo fundamental el principio ético de respeto a la autonomía del paciente acreditando que los

pacientes reciben toda la información necesaria y manifiestan su conformidad de ser partícipes libremente, así como su derecho de rechazarlo (53).

Recolección de datos

Previa recolección de datos se entregó el consentimiento informado a fin de respetar el derecho a la autonomía de los pacientes de la Unidad de Quimioterapia Ambulatoria del Servicio de Oncología. Una vez firmado el consentimiento, se recolectó y verificó la información del paciente a través de su registro y programación, así como de la entrevista en persona para obtener datos como: sus iniciales, edad, presión, celular, diagnóstico, etc.

Se solicitó el acceso a la historia clínica de cada paciente y al Kardex de las Licenciadas en Enfermería que estaban de turno; a fin de obtener más información y corroborarla: Datos, funciones vitales, evolución médica, pruebas de laboratorio y exámenes auxiliares, prescripción médica; información necesaria y fundamental para la investigación.

Por otro lado, se realizaron llamadas constantes a los pacientes a fin de registrar y monitorear las posibles RAMs y se llenaron los formatos establecidos para utilizar como instrumentos de recolección de datos tales como la Hoja de reportes de notificaciones de Sospecha de RAM, Algoritmo de causalidad entre otros formatos que sirvieron de complemento.

Reporte de Notificación de Reacciones adversas al medicamento

Una vez manifestada alguna sospecha de RAMs producida por el uso de anticuerpos monoclonales, se realizó el Reporte de Sospecha de RAM ante el Servicio de Oncología con la asesoría correspondiente. Se rellenó la Hoja de Reportes de Notificaciones de RAMs para así determinar la existencia de una RAM.

Evaluación de la Causalidad y gravedad de la RAM

Aplicando el Algoritmo de Decisión de causalidad (Anexo N°2) así como la hoja de reporte de notificaciones de RAMs (Anexo N°1). Se realizó un análisis para determinar el resultado de evolución de RAM, ya sea por el tratamiento, el retiro o la reexposición al fármaco, la existencia de posibles causas alternativas, y las exploraciones complementarias que confirmen o descarten la existencia de RAM, así como su gravedad.

Para evaluar la gravedad de una RAM se tuvo en cuenta el tiempo de duración de la misma así como la intensidad en que se produjo.

Entre los datos que generalmente se recoge tenemos:

Iniciales del Paciente, Edad, Sexo, Peso, Talla, Celular, Diagnostico, Fecha inicio del Diagnóstico, Esquema de Tratamiento, Fecha inicio del Tratamiento, Antecedentes Farmacológicos.

Datos de las RAM:

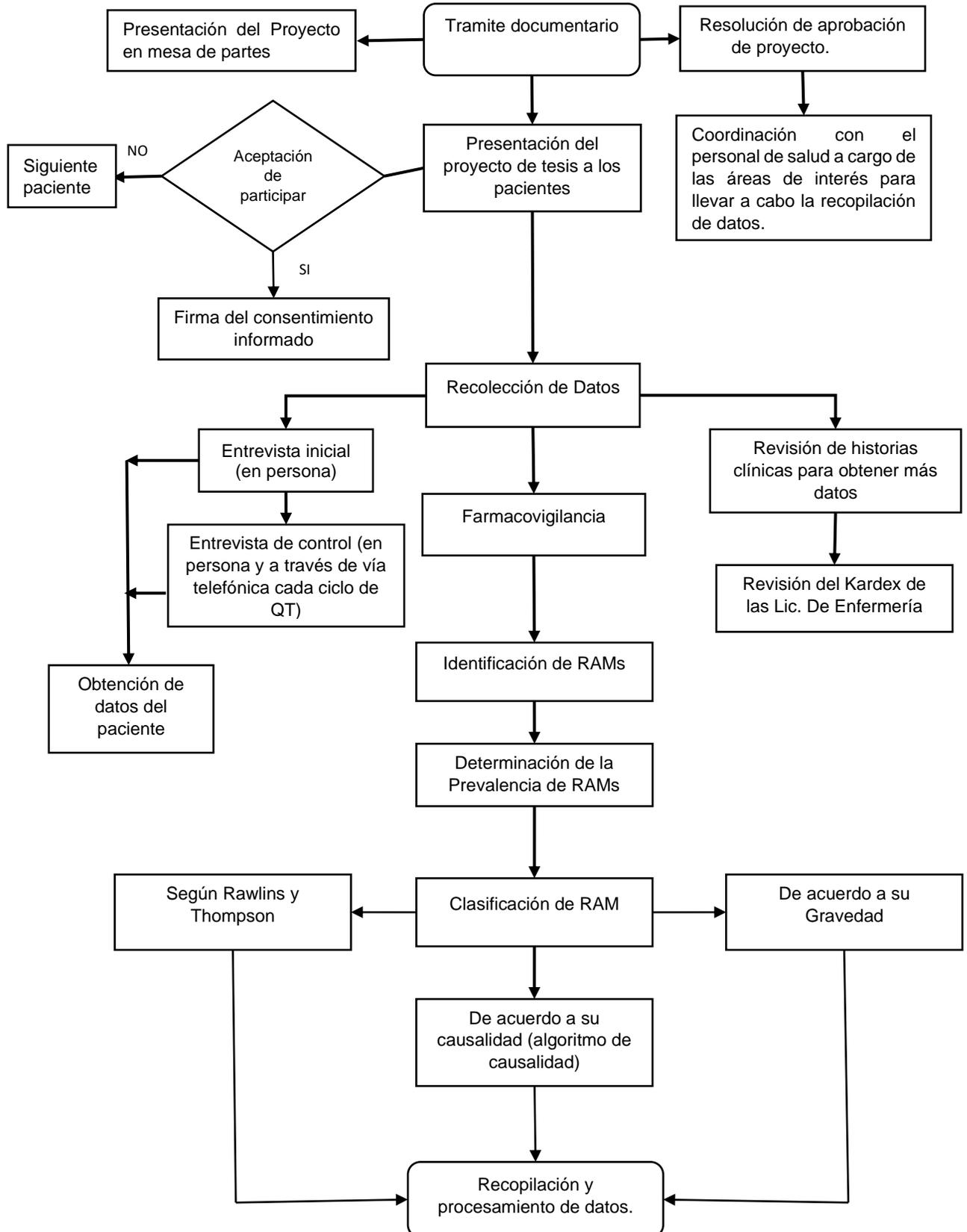
Si existe reacción o no existe reacción en los pacientes, Descripción de la RAM, Fecha de inicio y final de la RAM, Clasificación de la RAM según Rawlins y Thompson, Gravedad de la RAM, Medicamento sospechoso (Laboratorio, lote, Dosis, Vía de Administración) y Desenlace.

Análisis de Datos

- Hoja de reporte de Notificación de Sospechas de RAM.
- Algoritmo de decisión de evaluación de la causalidad de una RAM
- Cálculo de la prevalencia: se da a partir de la siguiente fórmula (51):

$$\textit{Prevalencia} = \frac{\textit{N}^{\circ} \textit{ de pacientes con reacciones adversas} * 100}{\textit{Total de población estudiada}}$$

Ilustración 3: Flujoograma del Procedimiento



Fuente: Elaboración propia de acuerdo al procedimiento realizado.

3.3.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la farmacovigilancia realizada en los pacientes, las técnicas que se utilizaron para la recopilación de datos, previa firma del consentimiento informado (Anexo N° 4), fueron en primer lugar, la observación documental de las Historias clínicas y registros de los pacientes atendidos en el Servicio de Quimioterapia ambulatoria del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, así como revisión del Kardex de las licenciadas en Enfermería, para obtener datos con respecto a la edad, sexo, tipo de terapia así como su programación y las reacciones adversas que presentaron incluyendo su clasificación por medio del análisis de las mismas, con el objetivo de obtener mayor información mediante el llenado del instrumento de la Hoja de reportes de notificación de RAMs empleada y proporcionada por la DIGEMID (Anexo N° 1). Se clasificaron las reacciones adversas producidas de acuerdo a su gravedad, su causalidad mediante el llenado del instrumento de formato del Algoritmo de causalidad (Anexo N° 2); así como de acuerdo a la clasificación de Rawlins y Thompson y de órganos y sistemas afectados por las reacciones adversas mediante el llenado del instrumento de la hoja complementaria de recolección de datos aprobada por juicio de expertos (Anexo N° 3). Por último, se determinó la prevalencia de RAMS que existe mediante una fórmula establecida para dicho fin.

En segundo lugar, la técnica de la entrevista; una inicial, la cual permitió la obtención inicial de datos los cuales se corroboraron y apoyaron con la revisión documentaria descrita anteriormente, y otras entrevistas de control, las cuales se desarrollaron presencialmente antes y después de cada ciclo de quimioterapia, así como también se llevó a cabo por medio de llamadas telefónicas constantes.

3.3.6. TÉCNICAS DE PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS

La técnica de procesamiento de datos se realizó de acuerdo a la información que se obtuvo a partir de la aplicación de la hoja de Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos, así como la aplicación del algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM; la misma que fue clasificada, ordenada y sistematizada en una base de datos. Se hizo uso del paquete estadístico SPSS además de tablas y gráficos realizados en Microsoft Excel 2019.

Para poder recolectar los datos necesarios, se realizaron los trámites requeridos en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, solicitando la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Institución, así mismo del jefe del Servicio de Oncología. Luego de obtenida la autorización, se realizaron las coordinaciones con el personal de salud a cargo

de los pacientes atendidos en Quimioterapia Ambulatoria. La recolección de datos se realizó en un periodo de 3 meses para ello se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes de estudio.

3.3.7. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE

Reacción adversa al anticuerpo monoclonal

- Definición conceptual: es cualquier reacción nociva, no esperada y no intencionada tras el uso de un anticuerpo monoclonal (33).
- Definición operacional: para medir las reacciones adversas se utilizó la hoja de reportes de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la DIGEMID.
- Indicadores: Anexo n° 1
 - Naturaleza: cualitativa
 - Forma de medición: directa
 - Escala de medición: nominal
 - Expresión final: presenta, No presenta

DIMENSIONES

Datos Clínicos del paciente

Edad

- Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento de referencia (54).
- Definición operacional: para medir la edad de los pacientes se empleó la hoja de reportes de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la DIGEMID.
- Indicadores: Anexo n° 1 y 3
 - Naturaleza: cuantitativo
 - Forma de medición: directa
 - Escala de medición: intervalo
 - Expresión final: 30 a 40, 41 a 50 ,51 a 60 y 61 a más.

Sexo

- Definición conceptual: se refiere al conjunto de características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres (55).
- Definición operacional: para medir el sexo de los pacientes se empleó la hoja de reportes de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la DIGEMID junto con la hoja complementaria para el llenado de información.
- Indicadores: Anexo n° 1 y 3
 - Naturaleza: cualitativa
 - Forma de medición: directa
 - Escala de medición: nominal
 - Expresión final: m (% de pacientes masculino), f (% de pacientes femenino).

Diagnóstico

- Definición conceptual: consiste en el proceso de identificación de una enfermedad, afección o lesión de acuerdo a los signos y síntomas que manifieste (56).
- Definición operacional: para medir el diagnóstico de los pacientes se empleó la hoja de reportes de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la DIGEMID junto con la hoja complementaria para el llenado de información.
- Indicadores: Anexo n° 1 y 3
 - Naturaleza: cualitativo
 - Forma de medición: directa
 - Escala de medición: nominal
 - Expresión final: específico en cada paciente.

Causalidad de una RAM

- Definición conceptual: es el análisis de la relación existente entre la administración de un medicamento y la aparición de un efecto adverso (9).
- Definición operacional: para medir la causalidad de las reacciones adversas se utilizó el algoritmo de causalidad de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la DIGEMID.
- Indicadores: Anexo n° 2
 - Naturaleza: cualitativa
 - Forma de medición: directa
 - Escala de medición: nominal

- final: definida, probable, posible, condicional, improbable, no clasificable.

Gravedad de una RAM

- Definición conceptual: es el grado en el que se clasifica aquella ram según provoque la muerte, ponga en riesgo la vida del paciente y produzca o prolongue la hospitalización del paciente (57).
- Definición operacional: para medir la gravedad de las reacciones adversas se utilizó la hoja de reportes de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la DIGEMID.
- Indicadores: Anexo n° 1
 - Naturaleza: cualitativa
 - Forma de medición: directa
 - Escala de medición: nominal
 - Expresión final: leve, moderada o grave.

Clasificación de una RAM

- Definición conceptual: es la clasificación asignada a las RAMs bajo un criterio establecido por Rawlins y Thompson.
- Definición operacional: para medir la clasificación de las reacciones adversas se utilizó la hoja complementaria para la recolección de datos.
- Indicadores: Anexo n° 3
 - Naturaleza: cualitativa
 - Forma de medición: directa
 - Escala de medición: nominal
 - Expresión final: a, b, c, d, e, f.

Prevalencia de una RAM

- Definición conceptual: es la proporción de personas o individuos de una población que manifiestan el evento en un periodo o momento determinado (51).
- Definición operacional: para medir la prevalencia de las reacciones adversas se aplicó una fórmula de prevalencia establecida.
- Indicadores: formula de prevalencia
 - Naturaleza: cuantitativa

- Forma de medición: directa
- Escala de medición: ordinal
- Expresión final: porcentaje (%).

Clasificación de una RAM según WHO-ART (OMS)

- Definición conceptual: es la clasificación empleada para codificar una determinada reacción adversa producida de acuerdo al nivel de sistema-órgano del cuerpo afectado (58).
- Definición operacional: para medir la clasificación de las reacciones adversas se utilizó la hoja complementaria para la recolección de datos.
- Indicadores: Anexo n° 3
 - Naturaleza: cualitativa
 - Forma de medición: directa
 - Escala de medición: nominal
 - Expresión final: “Alteraciones endocrinas, Alteraciones generales, Alteraciones psiquiátricas, Alteraciones del sistema gastrointestinal, Alteraciones del sistema nervioso central y periférico, Alteraciones de la visión, Alteraciones reproductivas de la mujer, Alteraciones de los mecanismos de resistencia, Alteraciones del sistema urinario, Alteraciones de la piel y anexos, Alteraciones metabólicas y nutricionales, Alteraciones del sistema musculoesquelético, Alteraciones cardiovasculares generales, Alteraciones en el sitio de administración, Alteraciones auditivas y vestibulares, Alteraciones de las células blancas, Alteraciones del sistema respiratorio, Alteraciones de las plaquetas, el sangrado y la coagulación, Alteraciones del sistema hepatobiliar, Alteraciones de otros sentidos especiales, Alteraciones neonatales y de la infancia, Alteraciones vasculares (extra-cardiacas), Alteraciones de las células rojas, Alteraciones valvulares, Alteraciones reproductivas del hombre, Alteraciones del colágeno, Alteraciones del ritmo y de la frecuencia cardiacos.”

Cuadro 1: CUADRO DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DIMENSIONES		DEFINICION	INDICADOR	NIVEL O ESCALA DE MEDICION	INSTRUMENTO	EXPRESION FINAL
Reacción adversa al Anticuerpo Monoclonal	Datos clínicos	Edad	“Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento de referencia .”	Años	Intervalo	Hoja de Reporte de notificaciones de RAMs	30 a 40, 41 a 50 ,51 a 60 y 61 a más
		Sexo	“Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.”	Masculino o Femenino	Nominal	Hoja de Reporte de notificaciones de RAMs	% de Pacientes del sexo Masculino, % de Pacientes del sexo Femenino
Diagnostico		“Proceso en el que se identifica una enfermedad, afección o lesión por sus signos y síntomas.”	Patología específica	Nominal	Hoja de Reporte de notificaciones de RAMs	Patología específica diagnosticada en cada paciente	
DEFINICION CONCEPTUAL	Prevalencia de una RAM		“Es la proporción de individuos de una población que presentan el evento en un momento, o período de tiempo determinado.”	Número de pacientes con RAMs a anticuerpos monoclonales	Ordinal	Fórmula de prevalencia	% Porcentaje
DEFINICION OPERACIONAL	Gravedad de una RAM		“Grado en el que se clasifica aquella RAM según provoque la muerte, ponga en riesgo la vida del paciente y produzca o prolongue la hospitalización del paciente.”	Leve Moderado Grave	Nominal	Hoja de Reporte de notificaciones de RAMs	%de RAMs Leves, % de RAMs moderadas, % de RAMs Graves
Para medir las reacciones adversas se utilizará la hoja de reportes de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la DIGEMID.	Causalidad de una RAM		“Resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa.”	<=0 Faltan datos 1-3 No clasificada 4-5 Improbable 6-7 Condicional >=8 Definida	Nominal	Algoritmo de Causalidad	% de RAMs según sean: Definida, Probable, Posible, Improbable, Condicional, No clasificable.
	Clasificación de una RAM		“Clasificación asignada a las RAMs bajo un criterio establecido por Rawlins y Thompson.”	Tipo de RAM según Rawlins y Thompson	Nominal	Hoja complementaria para la recolección de Datos	A, B, C, D, E o F
	Clasificación de una RAM según WHO-ART (OMS)		“Clasificación empleada para codificar información clínica en relación con la farmacoterapia y su estructura jerárquica el cual se da por el nivel sistema-órgano del cuerpo.”	WHO-ART	Nominal	Hoja complementaria para la recolección de Datos	Clasificación WHOART, sistema- órgano

CAPÍTULO IV

4. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. DE LAS REACCIONES ADVERSAS PRESENTADAS EN LOS PACIENTES

Tabla 1: Presencia de Reacciones Adversas producidas por los anticuerpos monoclonales

Reacción Adversa	Cantidad	Porcentaje
Si Presentan	37	64.91%
No presentan	20	35.09%
Total	57	100 %

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

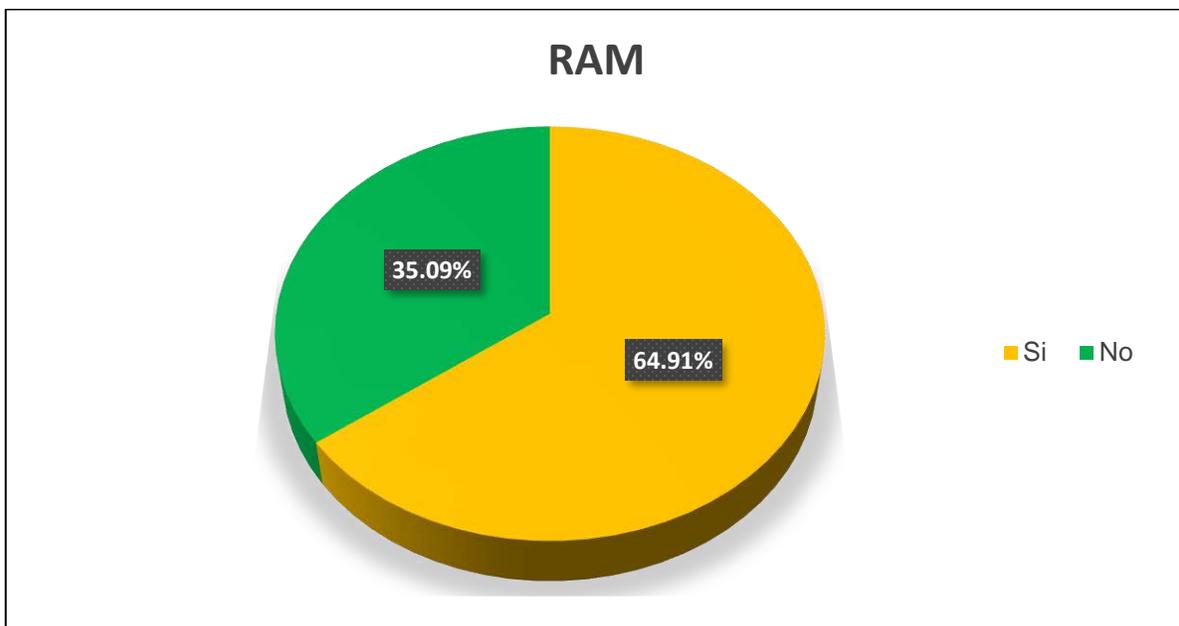


Gráfico N° 1: Presencia de Reacciones Adversas producidas por el uso de anticuerpos monoclonales en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco.

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados

En el Gráfico N° 1 se puede observar que, de los 57 pacientes que recibieron tratamiento con los anticuerpos monoclonales: 7 pacientes con Infliximab, 4 pacientes con Nivolumab, 2 pacientes con Pembrolizumab, 4 pacientes con Pertuzumab, 9 pacientes con Rituximab bajo el esquema R-CHOP (administrados en tiempos diferentes) y 31 pacientes con Trastuzumab en el H.N.A.G.V., el 64.91% de ellos presentaron 106 reacciones adversas las cuales se manifestaron en a mayoría al segundo y tercer día después de la administración de los mAbs con una duración de 1-3 días. En el estudio de Rodrigo, 2019 (21) de efectos adversos de la inmunoterapia, obtuvo como resultado que más del 90% de pacientes atendidos con Atezolizumab y Pembrolizumab presentó algún efecto adverso.

En el estudio de Cabezas, 2017 (16) realizado en pacientes en el IESS de Riobamba con tratamiento de anticuerpos monoclonales, obtuvo como resultado que el 63,64% de los pacientes presentaron reacciones adversas. Así mismo Villacorta, 2015 (26) en su estudio de reacciones adversas a medicamentos antineoplásicos llegó al resultado de que un 86.95% de los pacientes presento alguna reacción adversa. Comparando todos estos resultados con el obtenido, se puede comprobar que en la población cusqueña que recibe tratamiento con anticuerpos monoclonales, más del 50 % presentaron reacciones adversas, coincidiendo con los demás autores en que la aparición de algún tipo de reacción adversa afecta a más de la mitad de la población en estudio.

Sin embargo, comparándolo con el estudio de farmacovigilancia intensiva de pacientes tratados con Rituximab de Cáceres, 2016 (25) donde obtuvo como resultado que un 25.96% de pacientes presentaron RAMs difiere del porcentaje obtenido en este caso, pudiendo deberse a factores como el sexo, la edad y el determinado diagnóstico para el cual reciben los pacientes su tratamiento en Quimioterapia Ambulatoria haciéndolos más susceptibles a la aparición de algún efecto adverso dada su condición en particular, así como también deberse a otros factores relacionados al tipo de población dada las diferencias étnicas correspondientes así como el polimorfismo genético de cada paciente individual.

Tabla 2: Tabla de Reacciones Adversas producidas por los anticuerpos monoclonales.

Reacción Adversa	mAb responsable	Cantidad	Porcentaje
Anemia	Infliximab, Nivolumab y Trastuzumab	4	3.8%
Ardor de la boca del estomago	Rituximab y trastuzumab	6	5.7%
Aumento de Fosfatasa Alcalina	Pembrolizumab	1	0.9%
Aumento de Presión Arterial	Trastuzumab	2	1.9%
Calambres	Rituximab	3	2.8%
Dermatomicosis	Infliximab	1	0.9%
Diarrea	Pertuzumab y Trastuzumab	6	5.7%
Dolor de Cabeza	Infliximab,Pertuzumab,Rituximab y Trastuzumab.	24	22.6%
Dolor Osteomuscular	Pembrolizumab y Trastuzumab	7	6.6%
Empeoramiento S. Sjögren	Infliximab	1	0.9%
Empeoramiento Fibrosis	Infliximab	1	0.9%
Entumecimiento	Infliximab	1	0.9%
Epistaxis	Pertuzumab y Trastuzumab	3	2.8%
Estreñimiento	Pembrolizumab,rituximab y Trastuzumab	9	8.5%
Fiebre	Infliximab y Trastuzumab	3	2.8%
Insomnio	Trastuzumab	1	0.9%
Leucopenia	Pertuzumab y Trastuzumab	4	3.8%
Mareos	Infliximab y Trastuzumab	7	6.6%
Nauseas	Infliximab,Pembrolizumab y Trastuzumab	8	7.5%
Neuropatía Periférica	Trastuzumab	6	5.7%
Tiña de Uñas	Infliximab y Rituximab	3	2.8%
Vértigo	Infliximab y Pertuzumab	2	1.9%
Vitíligo	Nivolumab	2	1.9%
Vómito	Rituximab	1	0.9%
TOTAL		106	100%

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

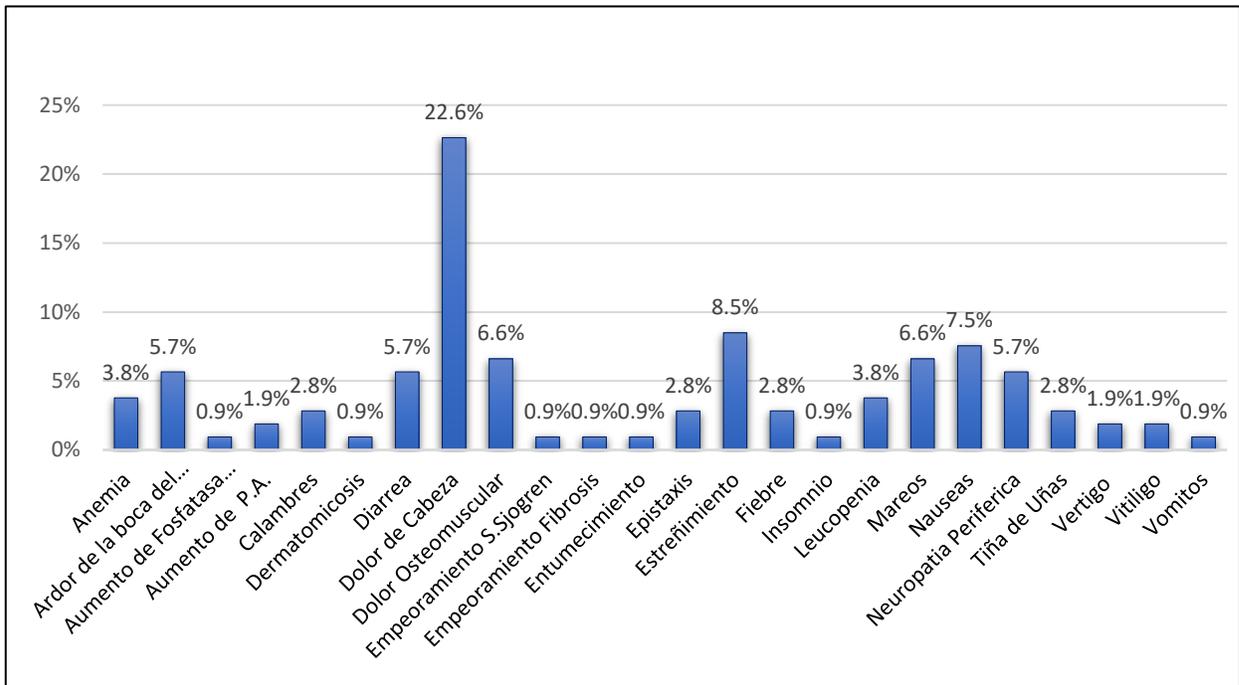


Gráfico N°2: Reacciones Adversas presentadas en los pacientes anticuerpos monoclonales en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados

Entre las reacciones adversas que se presentaron, fueron: dolor de cabeza 22.6%, estreñimiento 8.5%, nauseas 7.5%, dolor osteomuscular 6.6%, mareos 6.6%, ardor en la boca del estómago 5.7%, diarrea 5.7%, neuropatía periférica 5.7%, anemia 3.8%, leucopenia 3.8%, calambres 2.8%, epistaxis 2.8%, fiebre 2.8%, tiña de uñas 2.8%, aumento de la p.a. 1.9%, vértigo 1.9%, vitiligo 1.9%, aumento de la fosfatasa alcalina 0.9%, dermatomicosis 0.9%, empeoramiento del Síndrome de Sjogren 0.9%, empeoramiento de fibrosis pulmonar 0.9%, entumecimiento 0.9%, insomnio 0.9% y vómitos 0.9% tal como se visualiza en el Gráfico N°2. La reacción que más predominó en los pacientes de la población cusqueña fue la de Dolor de Cabeza, debida al uso de los anticuerpos monoclonales Infiximab, Pertuzumab, Rituximab y Trastuzumab, de igual manera que el resto de reacciones, las cuales coinciden en general de acuerdo a la teoría consultada y como se reflejan en la tabla 2.

Cueva, 2017 (25) en su investigación de Farmacovigilancia intensiva de los 73 pacientes con Infiximab, 4 presentaron cefalea, 2 rash, 7 prurito y 1 urticaria siendo semejantes a los obtenidos en cuanto al dolor de cabeza, la dermatomicosis y tiña de uñas producidas a nivel

de piel y anexos, Por otro lado, AEMPS, 2022 (42, 43) en su ficha técnica reporta como RAMs del infliximab síndrome de Sjogrén y fibrosis pulmonar las cuales en este caso se vieron empeoradas tras la administración del Infliximab.

Silva, 2020 (20) en su estudio de efectos adversos en el paciente oncológico, obtuvo una incidencia del 8.3% de vitíligo tras el uso de Nivolumab y 14 casos de anemia. Comparando con los resultados obtenidos para en Nivolumab se obtuvieron las mismas reacciones adversas en los 3 pacientes que las manifestaron. En cuanto al Pembrolizumab las reacciones adversas que se produjeron fueron de náuseas, estreñimiento, aumento de la Fosfatasa alcalina y dolor Osteomuscular siendo similares a los obtenidos en el Estudio de Silva, 2020 (20) donde un 26.4% presento artralgia y de Rodrigo, 2019 (21) donde obtuvo como RAMs un 17% dolores musculares y articulares, un 13% náuseas y vómitos, un 11 % estreñimiento y un 9,5% elevación de la fosfatasa alcalina.

Para el caso del Pertuzumab, Gonzales, 2018 (22) obtuvo que los efectos adversos más frecuentes, considerando todos los grados, fueron la diarrea, seguidos de astenia, náusea, neutropenia y anemia coincidiendo con los obtenidos en este estudio en cuanto a la diarrea, leucopenia y vértigo se refiere, difiriendo con el dolor de cabeza y epistaxis obtenidos los cuales si están incluidos en su ficha técnica. Moreno, 2017 (23), en su estudio de farmacovigilancia obtuvo que con Rituximab los pacientes presentaron cefalea y rash y prurito a nivel de piel coincidiendo con los obtenidos los cuales fueron: dolor de cabeza, tiña de uñas y vómitos siendo diferentes los calambres y el estreñimiento y ardor en la boca del estómago; sin embargo, coincidiendo todas con las reportadas en la ficha técnica de AEMPS, 2022 (47). Por último para el Trastuzumab, Garzon, 2017 (24) en su estudio, las alteraciones predominantes fueron las generales, con 14 RAM (40%) seguidas por las alteraciones del sistema gastrointestinal (11,4%) y del sistema nervioso central y periférico; siendo estas: escalofríos, dolor en miembros inferiores, fiebre, hipersensibilidad, cefalea y calambres; siendo semejantes al ardor en la boca del estómago, dolor de cabeza, fiebre, mareos, dolor osteomuscular y neuropatía periférica reportados en este estudio; pero diferentes a la anemia, aumento de la presión arterial, diarrea, epistaxis, estreñimiento, insomnio, leucopenia y náuseas manifestados en los demás pacientes. Todas las reacciones que presentaron los pacientes atendidos en la unidad de Quimioterapia Ambulatoria del H.N.A.G.V. coinciden con las reportadas en las fichas técnicas específicas de los anticuerpos monoclonales sin embargo algunas de ellas se diferencian con las obtenidas en los antecedentes consultados ya que se trata de poblaciones de lugares

diferentes a la población cusqueña, donde las diferencias genéticas, el ambiente, estilo de vida y dieta de cada lugar y cultura son diferentes pudiendo estos influir en la aparición o no de RAMs en una población específica como en este caso.

4.2. DE LOS DATOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTAN REACCIONES ADVERSAS

4.2.1. EDAD

Tabla 3: Rangos de edad de los pacientes que presentaron reacciones adversas al uso de anticuerpos monoclonales

Edad (rango)	Cantidad	Porcentaje
30 a 40	4	10.81%
41 a 50	10	27.03%
51 a 60	10	27.03%
61 a más	13	35.14%
Total	37	100%

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

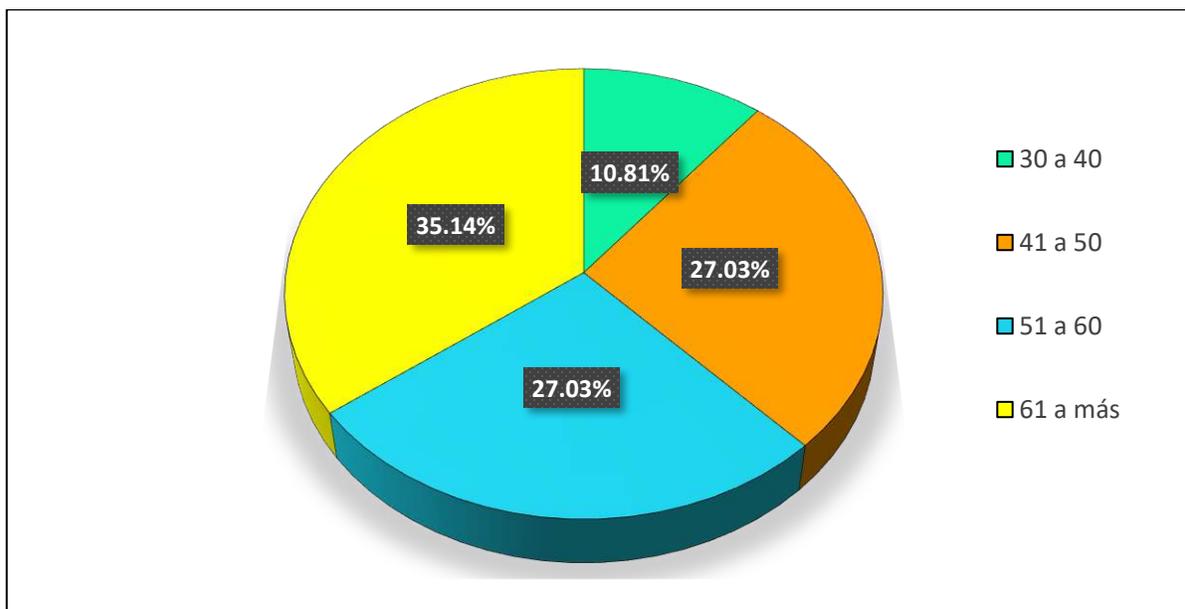


Gráfico N° 3: Edad de los pacientes de Quimioterapia Ambulatoria que presentaron RAM a los anticuerpos monoclonales.

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados

En el Gráfico N° 3 se observa que de los 37 pacientes que presentaron reacciones adversas al uso de anticuerpos monoclonales, el 10.81% se encuentra entre los 30 a 40 años, el 27.03% entre los 41 a 50 años, el 27.03% entre los 51 a 60 años y el 35.14% de 61 años a más, siendo este último el grupo etario que presentó más reacciones adversas. En el estudio a nivel internacional de Garzón, 2017 (24) de caracterización de reacciones adversas con Trastuzumab se obtuvo que la mayor prevalencia de RAM se encontró en el grupo etario comprendido entre 47-62 años de edad siendo el 28.6% al igual que en el estudio de Moreno, 2017 (23) donde se obtuvieron 346 reportes correspondientes a los pacientes de 51 a 55 años. Así mismo a nivel nacional en el estudio de Ibañez, 2014 (27) de reacciones adversas durante el año 2014, el grupo etario con mayor número de RAMs correspondía al 34% siendo este el grupo de 65 a 75 años. Comparando ambos resultados con el obtenido en el estudio a nivel local, se obtuvo que el grupo de pacientes de la población cusqueña que presentan mayor porcentaje de reacciones adversas por el uso de este grupo de medicamentos, corresponden al adulto mayor, pudiendo deberse a causas como los cambios fisiológicos que se presentan a medida que envejecemos tales como modificaciones en el metabolismo, aclaramiento renal y aclaramiento hepático ya que los órganos como el hígado y los riñones pueden funcionar con menos eficiencia afectando a la forma en la que el cuerpo procesa y elimina los medicamentos, lo cual conduce a veces a concentraciones plasmáticas más altas de los fármacos en el organismo dando lugar a un aumento del riesgo de aparición de una RAM. Otra posible causa sería el cambio en la respuesta inmunológica, que se ve disminuida en las personas de edad mayor aumentando su susceptibilidad a ciertas reacciones adversas y más aún en pacientes mayores atendidos en Quimioterapia Ambulatoria donde tienen un diagnóstico más delicado el cual les afecta en mayor grado inmunológicamente. De igual manera lo sería el mayor número de condiciones médicas o patologías que se tiene a una edad avanzada lo que aumenta el riesgo de experimentar reacciones adversas debido a una posible interacción por la toma de más medicamentos simultáneamente eso sin contar casos especiales de automedicación que se da frecuentemente en ese grupo etario.

4.2.2. SEXO

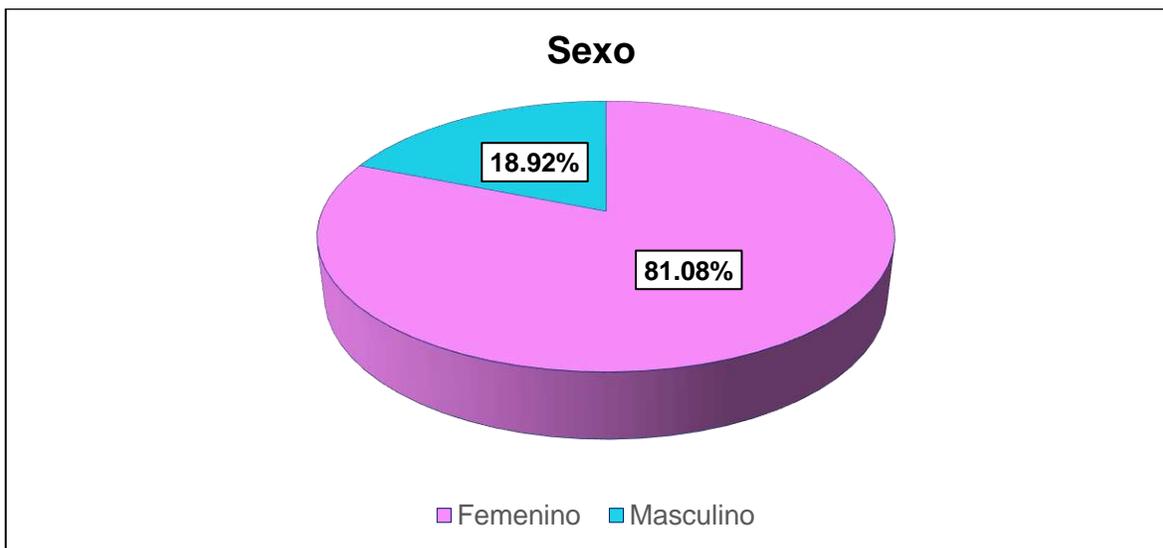


Gráfico N° 4: Sexo de los pacientes que presentaron RAMs.

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados

En el Gráfico N°4 se puede observar que del total de pacientes que presentaron RAMs el 81.08% corresponde al sexo femenino y el 18.92 % al sexo masculino. Rodrigo, 2019 (21) en su investigación de efectos adversos de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer obtuvo que el 70 % fueron mujeres y el 30% hombres, así como también Ibañez, 2014 (27) en su estudio de reacciones adversas medicamentosas reportadas en el Hospital Base Víctor Lazarte Echegaray obtuvo que al sexo el femenino correspondía el 52% y 48% al sexo masculino. En comparación con ambos antecedentes se tiene que el sexo femenino es el que más predomina. Por otro lado, en el estudio de Moreno, 2017 (23) donde el 16,27% de pacientes afectadas por las RAMs corresponde al sexo femenino, se puede ver una clara diferencia encontrando explicación en el tipo de tratamiento empleado con Rituximab ya que la mayoría de pacientes con este mAb al igual que en este estudio pertenecieron al sexo masculino.

En general considerando la información obtenida a partir de todos estos resultados, se aprecia que existe mayor susceptibilidad a manifestar reacciones adversas al medicamento por parte del sexo femenino, encontrando explicación en que existen diferencias biológicas entre hombres y mujeres como por ejemplo: menores tasas de filtración glomerular y

algunos genes relacionados con la metabolización de medicamentos que pueden expresarse de manera diferente según el sexo (cuyas variaciones pueden afectar a la eficacia y seguridad de un tratamiento determinado), así como un mayor porcentaje de grasa corporal presente en la mujer a diferencia del varón generalmente, afectando esto el volumen de distribución de algunos medicamentos en el cuerpo. Existen también diferencias hormonales entre hombres y mujeres a considerar que pueden influir en la respuesta a ciertos medicamentos y tener efectos secundarios específicos de género. Todas estas diferencias pueden influir en la velocidad de eliminación de un medicamento del cuerpo, lo que podría llevar a diferencias en la aparición y gravedad de las reacciones adversas debidas al uso de anticuerpos monoclonales.

Otra explicación mucho más precisa sería que el mayor grupo de pacientes que presentó algún tipo de reacción adversa fue el que recibió quimioterapia con Pertuzumab y Trastuzumab, siendo estos un tratamiento específico para cáncer de mama y cuyos pacientes en este estudio, correspondieron al sexo femenino en su totalidad.

4.2.3. DIAGNÓSTICO

Tabla 4: Diagnóstico de los pacientes tratados con los diferentes anticuerpos monoclonales.

Anticuerpo Monoclonal	Diagnóstico	Cantidad	Porcentaje
Infliximab	Artritis Reumatoidea	3	8.11%
	Colitis Ulcerosa	1	2.70%
	Enfermedad de Chron	1	2.70%
Nivolumab	Melanoma	3	8.11%
Pembrolizumab	Ca de Pulmón	1	2.70%
Pertuzumab	Ca de mama	3	62.16%
Trastuzumab		20	
Rituximab	Linfoma no Hodking	5	13.51%
Total	7	37	100%

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

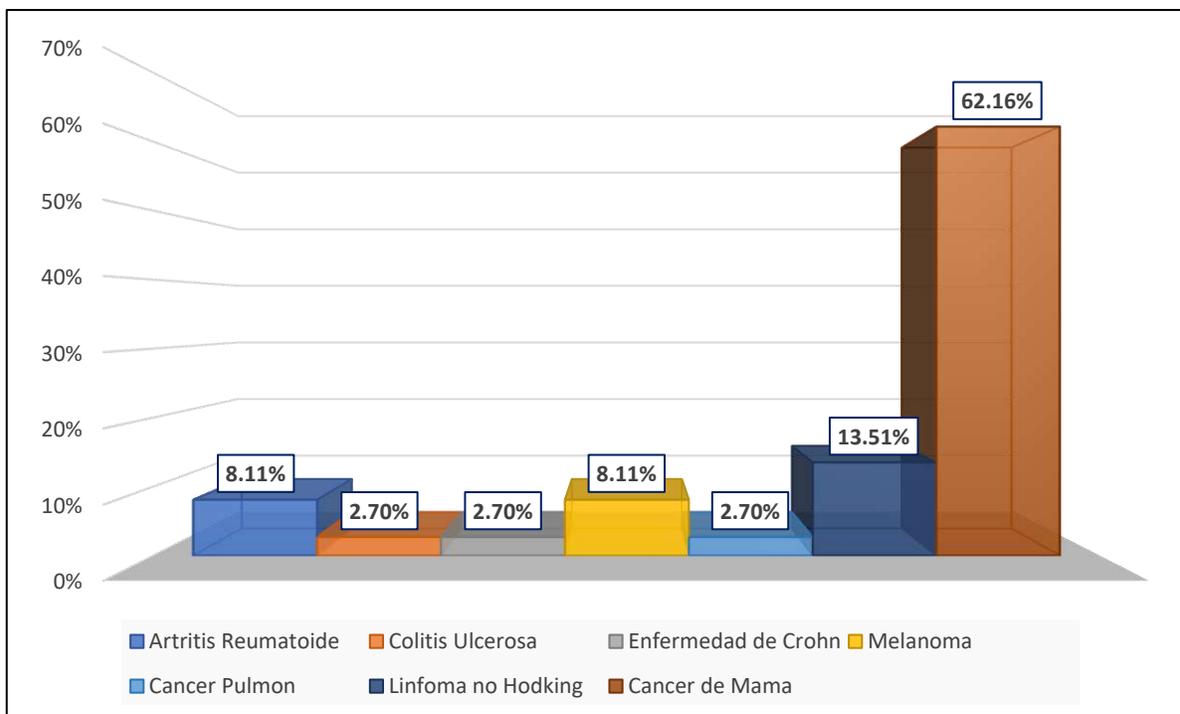


Gráfico N° 5: Diagnóstico de los Pacientes tratados con anticuerpos monoclonales.

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados

Como se observa en el Gráfico N°5 se obtuvo que el 62.16% de pacientes con RAMs utilizó Trastuzumab o Pertuzumab como tratamiento para el cáncer de mama, el 13.51% Rituximab para Linfoma no Hodking, el 8.11% Nivolumab para Melanoma, el 8.11% Infliximab para la Artritis Reumatoidea, el 2.70 % para Colitis Ulcerosa y el 2,70% para Enfermedad de Crohn y por último el 2.70% utilizó Pembrolizumab para el Cáncer de Pulmón. De acuerdo a Cabezas, 2017 (16) en su estudio, para el caso del Infliximab las enfermedades de mayor incidencia fueron, artritis reumatoide 54,55%, seguida de psoriasis 27,27%, espondilitis anquilosante 9,09%, y dermatosis crónica y colitis ulcerativa con el 4,55% en ambos casos, coincidiendo con el obtenido para Infliximab. Así mismo Garzon, 2017 (24) en su tesis de caracterización de reacciones adversas con trastuzumab, se empleó el anticuerpo monoclonal como parte del tratamiento del Cáncer de mama al igual que en este estudio, siendo único diagnóstico para el cual se aplica el trastuzumab tanto en las indicaciones de su ficha técnica como en el H.N.A.G.V... De igual manera en el estudio de Rodrigo, 2019 (21) para el Pembrolizumab el diagnóstico de mayor incidencia fue la

Neoplasia de pulmón con un 61.9% y melanoma con un 25% en segundo lugar, siendo similar al resultado obtenido para el único paciente con cáncer de pulmón.

Gonzalez, 2018 (22) en su estudio, evaluó la selección molecular de la terapia con Pertuzumab dirigida para el tratamiento de cáncer de ovario a diferencia de las pacientes con este mAb cuyo diagnóstico para el cual recibieron tratamiento fue de cáncer de mama. Por otra parte Cáceres, 2016 (25) en su investigación con RTX, obtuvo que un 96.7% estuvo diagnosticado con LNH, un 1.3% con Leucemia Linfóide Crónica, un 1.3% con Púrpura trombocitopénica idiopática y un 0.7% con Anemia hemolítica autoinmune siendo similar al diagnóstico obtenido en esta investigación en cuanto al LNH se refiere ya que este fue el único diagnóstico en todos los pacientes que presentaron alguna RAM con Rituximab. Dado esto y como se sabe, algunas enfermedades provocan una alteración en la absorción, metabolismo y eliminación de los fármacos empleados, incrementando el riesgo de aparición de RAMs. Por ejemplo enfermedades vasculares como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca congestiva que pueden influir en la absorción y distribución del medicamento; insuficiencia renal ya que si no hay buena función de los riñones podría no eliminarse el medicamento de manera eficiente del cuerpo y; por último enfermedades hepáticas dado que el hígado también está implicado en la eliminación de medicamentos del cuerpo y cualquier alteración o patología podría afectar a la metabolización y eliminación del medicamento.

4.3. DE LA PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A ANTICUERPOS MONOCLONALES

Aplicando la fórmula para el cálculo del porcentaje de prevalencia de reacciones adversas producidas por los anticuerpos monoclonales, se llegó al siguiente resultado:

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con RAMs}}{\text{Total de población estudiada}} * 100 \rightarrow \text{Prevalencia} = \frac{37}{57} * 100 = 64.91\%$$

El porcentaje de prevalencia obtenido en el siguiente estudio fue de 64.91% para una población de 57 personas en la que el número de casos que presentaron reacciones adversas fue de 37. En el estudio de sistema de farmacovigilancia para pacientes en el IESS de Riobamba con tratamiento de anticuerpos monoclonales de Cabezas, 2017 (16) en el cual obtuvo como resultado que la prevalencia de Reacciones adversas al

medicamento fue del 63.63% así como en el estudio de Villacorta, 2015 (26), donde obtuvo que de los 92 pacientes con tratamiento de quimioterapia, 80 presentaron RAMs con una frecuencia del 87% se observa que el porcentaje obtenido en ambos estudios es alto al igual que el obtenido en esta investigación. Estas cifras dadas en la población cusqueña cuyo tratamiento consiste en el uso de anticuerpos monoclonales, pueden deberse al tiempo largo y continuo de duración del tratamiento que se tiene para sus diferentes enfermedades ya que la exposición prolongada a estos medicamentos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas, así como también se puede explicar por la idiosincrasia y variabilidad genética que posee cada uno de los pacientes. Además de ello una dosificación y administración incorrecta por parte del personal de salud pueden causar efectos no deseados de tal manera que lo hace el uso de un biosimilar, el cual, a pesar de ser igual en calidad y eficacia con el biológico de referencia, puede producir diferentes reacciones adversas con el cambio de laboratorio. Del mismo modo la falta de información necesaria sobre las RAMs de un medicamento puede llevar a una alta prevalencia de las mismas.

4.4. DE LA CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS SEGÚN RAWLINS Y THOMPSON

Tabla 5: Cantidades de Reacciones adversas a los Anticuerpo Monoclonales de acuerdo a Rawlins y Thompson

Clasificación	Cantidad	Porcentaje
A	3	2.83%
B	0	0.00%
C	99	93.40%
D	4	3.77%
E	0	0.00%
F	0	0.00%
Total	106	100%

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

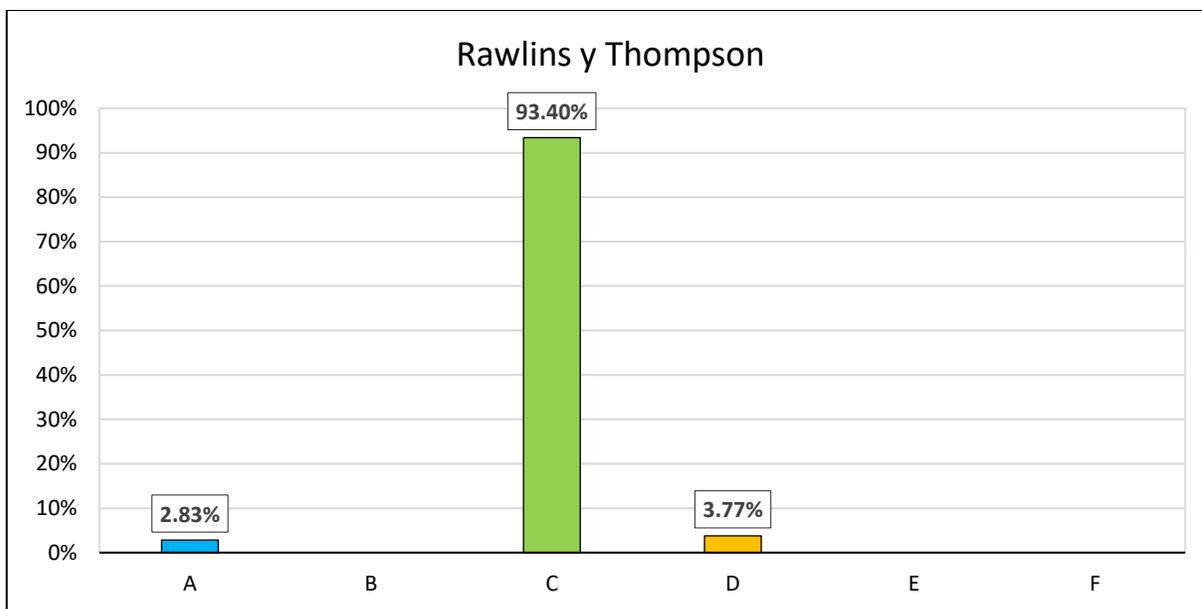


Gráfico N° 6: Clasificación de las Reacciones Adversas según Rawlins y Thompson.
Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados

En el Gráfico N°6 se observa que, de las 106 reacciones adversas presentadas, de acuerdo a la clasificación de Rawlins y Thompson, 99 de ellas es decir el 93.40%, está clasificado como Tipo C (Continuous) o continuas, las cuales se dieron como consecuencia de la administración de tratamientos farmacológicos largos y continuos tales como son las terapias para enfermedades como el cáncer de mama, la artritis reumatoide, Linfoma no Hodgkin, entre otras, que emplean anticuerpos monoclonales. El 3.77% está clasificado dentro del tipo D (Delayed) o retardadas, las cuales aparecieron días después de suspender la medicación en estos casos. Por último, el resto de reacciones adversas están dentro de la clasificación de tipo A siendo un 2.83%, las cuales fueron resultado de dosis plasmáticas elevadas del medicamento. En los tres casos el problema de la aparición de reacciones adversas se resolvieron disminuyendo la dosis del fármaco y adicionando otros medicamentos de manera condicional tales como Dimenhidrinato y Paracetamol o en otros casos Gabapentina y Neurobion.

Villacorta, 2015 (26) en su estudio de características de las reacciones adversas de los medicamentos antineoplásicos a diferencia del obtenido en el presente estudio, obtuvo que el 99% son de tipo A según la clasificación de Edwards – Aronson. De igual manera, Ibañez,

2014 (27) en su estudio de reacciones adversas en cuanto a la clasificación según Rawlins y Thompson obtuvo que las RAMs de tipo A se manifestaron con 84% siendo las más predominantes, seguidas con un 16% por el tipo B. A diferencia de estos antecedentes consultados y debido al tipo de tratamiento que conlleva el uso de mAbs es razonable que la mayoría de RAMs obtenidas en el H.N.A.G.V. correspondieran al tipo C ya que estos medicamentos utilizados en Quimioterapia ambulatoria son de uso crónico o prolongado siendo la duración a veces de meses o incluso años, como parte del tratamiento del cáncer u otras enfermedades, dando lugar a reacciones adversas que están relacionadas al tiempo en que el paciente ha estado expuesto al tratamiento con mAbs. Otro aspecto a considerar es que, en el estudio de Villacorta, 2015 (26) se habla de medicamentos antineoplásicos en general e Ibañez, 2014 (27) abarcó más medicamentos diferentes a los antineoplásicos, por lo cual los resultados serán muy diferentes a los del presente estudio ya que se trata de un grupo específico de medicamentos como lo son los anticuerpos monoclonales.

Por otro lado haciendo la comparación con los resultados obtenidos en el estudio de Moreno, 2017 (23) donde obtuvo que el 16.64 % de las reacciones producidas por Rituximab fueron del tipo A, el 80,85% fueron de tipo B y el 0.74% al tipo C, se ve una clara diferencia la cual puede deberse en primer lugar a que en ese estudio se hizo el análisis retrospectivo de reportes eventos adversos y en segundo lugar que fue sobre un solo anticuerpo monoclonal con otros criterios de evaluación difiriendo de este estudio prospectivo ya que se consideraron 6 anticuerpos monoclonales a través de la farmacovigilancia activa. Así mismo de acuerdo a la tabla 2 y la tabla 4 para el caso del Rituximab, los 5 pacientes presentaron las mismas reacciones adversas no siendo idiosincrática de cada paciente y siendo más relacionada al tipo de duración de tratamiento del Rituximab.

4.5. DE LA CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS SEGÚN SU GRAVEDAD Y SU CAUSALIDAD

Tabla 6: Gravedad de las Reacciones Adversas presentadas.

Gravedad	Cantidad	Porcentaje
Leve	66	62.26%
Moderada	39	36.79%
Grave	1	0.94%
Total	106	100%

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

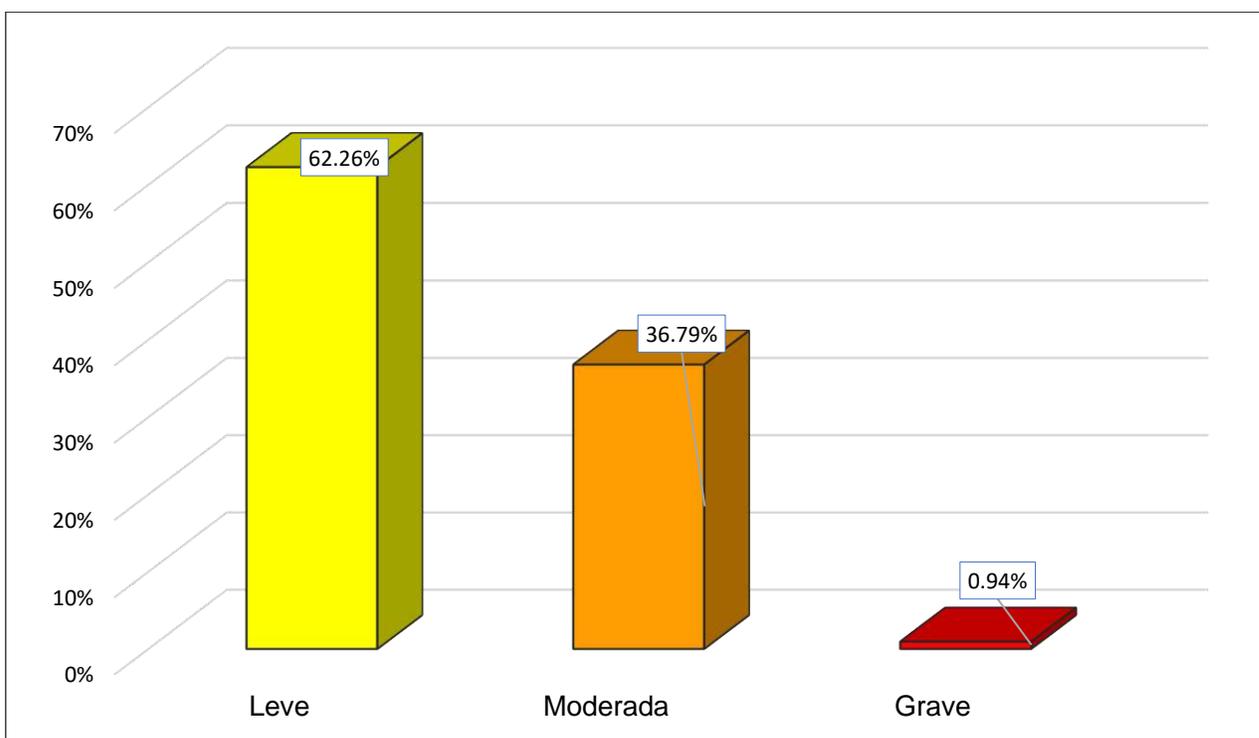


Gráfico N° 7: Gravedad de las Reacciones Adversas presentadas en los pacientes por el uso de anticuerpos monoclonales.

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

Tabla 7: Causalidad de las RAMs presentadas por el uso de anticuerpos monoclonales.

Causalidad	Cantidad	Porcentaje
Definida	83	78.30%
Probable	17	16.04%
Posible	6	5.66%
Condicional	0	0.00%
Improbable	0	0.00%
Total	106	100%

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

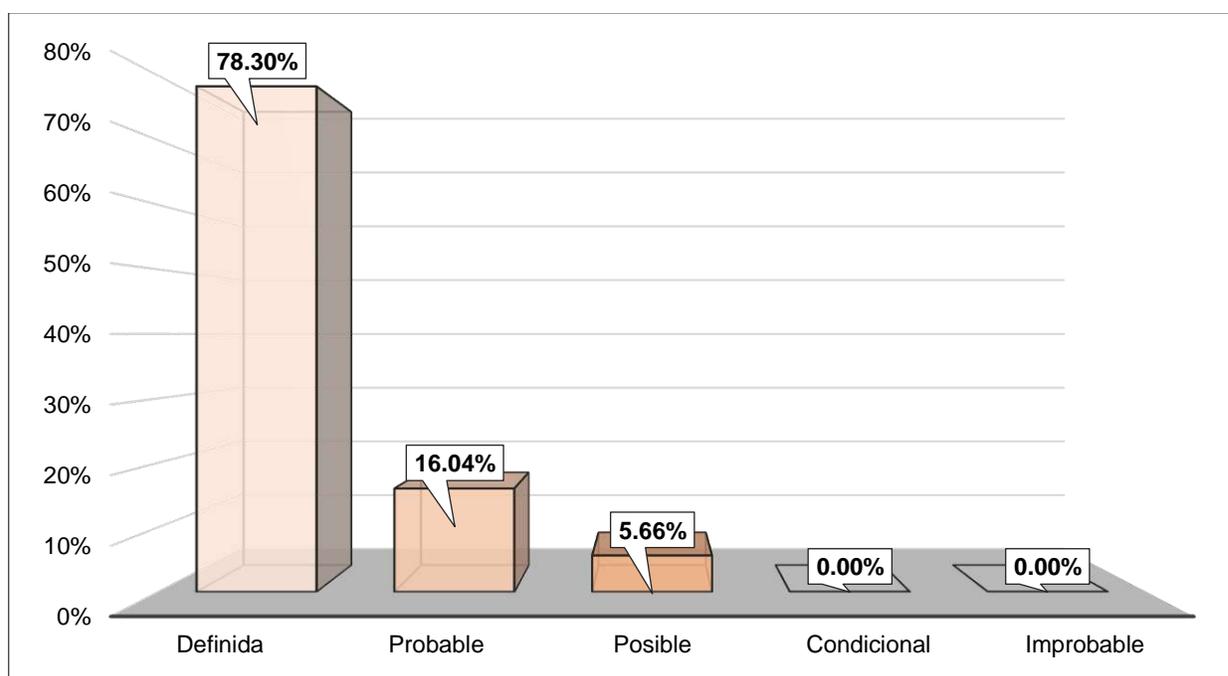


Gráfico N° 8: Causalidad de las Reacciones Adversas presentadas en los pacientes por el uso de anticuerpos monoclonales.

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados

En cuanto a la clasificación de acuerdo a su Gravedad como se visualiza en el Gráfico N°7 y la Tabla 5, del total de reacciones adversas el 62.26% están clasificadas como Leves o de gravedad menor ya que no interfirieron con la vida normal del paciente, el 36.79% como Moderadas ya que era necesaria la administración de otro medicamento y por último como Grave un 0.94% ya que se necesitó la hospitalización del paciente.

Moreno, 2017 (23) obtuvo en su estudio que el 44,28 % de las reacciones fueron leves, así como Cabezas, 2017 (16) que obtuvo que el 57.14% de ellas también fueron leves. Del mismo modo Cáceres, 2016 (25) en su estudio de Farmacovigilancia intensiva, obtuvo la clasificación de RAMs acuerdo a su gravedad, que fueron leves el 79,2%. Comparando todos los resultados consultados con el obtenido se puede ver que la mayoría de Reacciones adversas que se presentaron son Leves, pero difiere si se hace la comparación con el estudio de Villacorta, 2015 (26) sobre las características de las reacciones adversas de los medicamentos antineoplásicos donde según la gravedad el 65% de ellas fueron clasificadas como moderadas. Considerando en general todos los resultados es favorable que predominen las reacciones leves ya que no representan mucho riesgo para la vida del paciente y son más fáciles de solucionar y sobrellevar, así como que exista un mínimo porcentaje de las reacciones clasificadas como graves.

En cuanto a la clasificación de acuerdo a la Causalidad de una RAM en el Gráfico N°8 se puede visualizar que el 78.30 % de ellas fueron Definidas, el 16.04% Probables y el 5.66% Posibles. Garzon, 2017 (24) en su estudio de reacciones adversas con Trastuzumab obtuvo que el 50% de las reacciones se clasificaron como posibles, así como Moreno, 2017 (23) en su investigación de eventos adversos y problemas relacionados con Rituximab donde obtuvo que las reacciones adversas de acuerdo a su causalidad fueron inclasificables el 4,27%, improbable 0.44%, posible 45,66%, probable 41,83% y definida 6,04%. Del mismo modo Cáceres, 2016 (25) en su estudio de Farmacovigilancia intensiva, obtuvo de acuerdo al algoritmo de causalidad como probables el 76,4% de ellas. Haciendo el contraste de estos estudios con la investigación realizada en el H.N.A.G.V., se observa que los resultados son diferentes. Estas diferencias en general pueden deberse al polimorfismo genético de la población cusqueña que tiene frente a este grupo de Fármacos que además de ser bioespecíficos y actuar de diferente forma a otro tipo de medicamentos,

comparten en su mayoría el mismo tipo de reacciones adversas y también puede deberse a que los pacientes estaban previamente expuestos al medicamento sin experimentar generalmente reacciones graves influyendo en que toleren más la quimioterapia.

4.6. DEL SISTEMA-ÓRGANO MÁS AFECTADO

Tabla 8: Sistemas y órganos afectados por el uso de anticuerpos monoclonales.

Sistemas y órganos afectados	RAM	Cantidad	Porcentaje
Alteraciones del SNC y periférico	Dolor de cabeza, neuropatía periférica y mareos	38	36.19%
Alteraciones del Sistema Gastrointestinal	Náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos y ardor en la boca del estómago	30	28.57%
Alteraciones del Sistema Musculoesquelético	Dolor osteomuscular, calambres y entumecimiento de los miembros superiores e inferiores	11	10.48%
Alteraciones de Piel y Anexos	Tiña de uñas, vitíligo y dermatomicosis	6	5.71%
Alteraciones de Células Rojas	Anemia	4	3.81%
Alteraciones de células Blancas	Leucopenia	4	3.81%
Alteraciones del Sistema Respiratorio	Empeoramiento de fibrosis pulmonar y epistaxis	4	3.81%
Alteraciones generales	Fiebre	3	2.86%
Alteraciones Vasculares	Aumento de la presión arterial	2	1.90%
Alteraciones del sistema Hepatobiliar	Aumento de la fosfatasa alcalina	1	0.95%
Alteraciones de mecanismos de resistencia	Empeoramiento del síndrome de Sjögren	1	0.95%
Alteraciones Psiquiátricas	Insomnio	1	0.95%
Alteraciones auditivas y Vestibulares	Vértigo	1	0.95%
TOTAL		106	100%

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

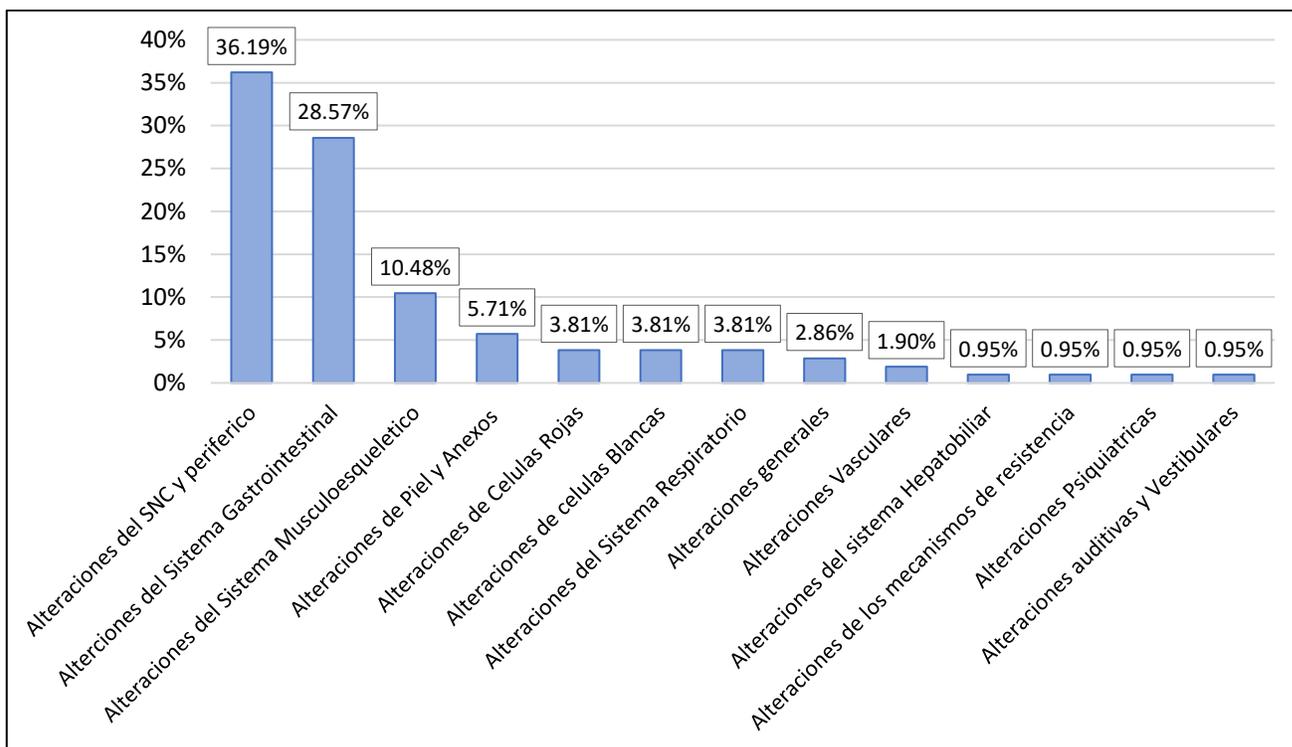


Gráfico N° 9: Sistema y órganos Afectados por las Reacciones adversas producidas por los anticuerpos monoclonales.

Fuente: Elaboración propia según los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos.

Análisis y discusión de resultados

De acuerdo a la tabla 8 y al Gráfico N°9 las alteraciones del Sistema Nervioso Central y Periférico son los más predominantes por el uso de los anticuerpos monoclonales con un 36.19% siendo estas: dolor de cabeza, neuropatía periférica y mareos. Seguidos con un 28.57% de las alteraciones del sistema Gastrointestinal siendo estas: náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos y ardor en la boca del estómago. A continuación, las alteraciones del Sistema Musculoesquelético con un 10.48% como dolor osteomuscular, calambres y entumecimiento de los miembros superiores e inferiores; y con un 5.71 % Alteraciones de Piel y anexos como: tiña de uñas, vitiligo y dermatomicosis. Con un 3.81% se tienen las alteraciones de células rojas como anemia, alteraciones de células blancas como leucopenia y alteraciones del sistema respiratorio como empeoramiento de fibrosis pulmonar y epistaxis. En cuanto a alteraciones generales, éstas correspondieron a un 2.86% con fiebre y las alteraciones vasculares con aumento de la presión arterial. Por último, todas con un 0.95% se dieron alteraciones del sistema hepatobiliar como aumento

de la fosfatasa alcalina, alteraciones de los mecanismos de resistencia como empeoramiento del síndrome de Sjögren, alteraciones psiquiátricas como insomnio y alteraciones auditivas y vestibulares como vértigo.

Garzon, 2017 (24) en su estudio obtuvo que las alteraciones predominantes fueron las generales, con 14 RAM (40%) seguidas por las alteraciones del sistema gastrointestinal (11,4%) y del sistema nervioso central y periférico las cuales abarcan: cefalea y calambres, escalofríos, dolor de los miembros inferiores, fiebre, e hipersensibilidad. En cuanto al estudio de Villacorta, 2015 (26) de Características de las reacciones adversas de los medicamentos antineoplásicos en el Servicio de Oncología, del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud se determinó el sistema más afectado fue el gastrointestinal con un 73%. Además, Laupa, 2015 (12) en su estudio de evaluación de la respuesta terapéutica y consumo de trastuzumab en H.N.A.G.V. obtuvo que de 11 pacientes que presentaron RAMs el 6,38% presentó náuseas, escalofríos y/o fiebre. Comparando todos los resultados con el obtenido, existe una similitud con las reacciones adversas de dolor de cabeza y neuropatía periférica a nivel del sistema central y periférico, así como de náuseas a nivel gastrointestinal, pudiendo deberse a que la mayoría de la población del presente estudio fueron pacientes tratadas con Trastuzumab y este anticuerpo monoclonal generalmente produce este tipo de reacciones similares afectando al mismo órgano y sistema. También coincide, pero en menor porcentaje la presencia de calambres y entumecimiento de los miembros superiores e inferiores junto al dolor osteomuscular a nivel del sistema musculoesquelético. Sin embargo, con respecto a las alteraciones de piel y anexos como: tiña de uñas, vitiligo y dermatomicosis, las alteraciones de células rojas como anemia, las alteraciones de células blancas como leucopenia, las alteraciones del sistema respiratorio como empeoramiento de fibrosis pulmonar y epistaxis, las alteraciones generales, las alteraciones vasculares con aumento de la presión arterial, las alteraciones del sistema hepatobiliar como aumento de la fosfatasa alcalina, las alteraciones de los mecanismos de resistencia como empeoramiento del síndrome de Sjögren, las alteraciones psiquiátricas como insomnio y las alteraciones auditivas y vestibulares como vértigo; difieren debido a que en este estudio se hizo la farmacovigilancia de más anticuerpos monoclonales y cada reacción manifestada pertenece al uso de un anticuerpo monoclonal en particular, como ya se mencionó anteriormente en la Tabla 2.

CONCLUSIONES

1. Se Identificaron 106 reacciones adversas producidas por el uso de los anticuerpos monoclonales Infliximab, Nivolumab, Pembrolizumab, Pertuzumab, Rituximab y Trastuzumab en el 64.91% de pacientes de quimioterapia ambulatoria del servicio de oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco- EsSalud, siendo el dolor de cabeza con un 22.6%, el estreñimiento con un 8.5% y las náuseas con un 7.5% los más predominantes en los 37 pacientes.
2. Se describieron los datos clínicos de edad, sexo y diagnóstico de los pacientes que presentan reacciones adversas al recibir tratamiento con anticuerpos monoclonales en quimioterapia ambulatoria del servicio de oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, donde un 81.08% de los pacientes pertenecen al sexo femenino; el grupo etario más numeroso es el de 61 años a más con un 35.14% y los pacientes con Diagnóstico de Cáncer de mama con un 62.16% son los más afectados.
3. Se determinó que la prevalencia de reacciones adversas a anticuerpos monoclonales en pacientes del servicio de quimioterapia ambulatoria del servicio de oncología es alta, con un valor de 64.91% para una población de 57 personas en la que el número de casos que presentaron reacciones adversas fue de 37.
4. Se clasificaron las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales de acuerdo a la clasificación de Rawlins & Thompson siendo las de tipo C (Continuous) o continuas las que mayor se presentan con un 93.40%, seguidas del 3.77% clasificadas dentro del tipo D (Delayed) o retardadas y por último el resto de reacciones adversas con un 2.83%, están dentro de la clasificación de tipo A o augmented resultado de dosis plasmáticas elevadas del medicamento.
5. Se clasificaron las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales de acuerdo al algoritmo de causalidad de una reacción adversa donde las que mayor predominan son las Definidas con un 78.30%, seguidas del 16.04% clasificadas como Probables y de un 5.66% como Posibles. En cuanto a la gravedad de una RAM se clasificaron como Leves el 62.26% de los pacientes, seguidas de un 36.79% como Moderadas siendo necesaria la administración de otro medicamento y por último con un 0.94% como Grave requiriéndose la hospitalización del paciente. Por lo tanto, al ser en su mayoría leves y no interferir con la vida normal del paciente se considera que el uso del tratamiento con anticuerpos monoclonales es

eficaz y seguro siendo estas reacciones de gravedad menor, fácilmente tolerables y tratables.

6. Se identificaron los Órganos y Sistemas más afectados por las reacciones adversas a anticuerpos monoclonales en pacientes del servicio de quimioterapia ambulatoria, donde las alteraciones del Sistema Nervioso Central y Periférico fueron los más predominantes con un 36.19%, seguidos de las alteraciones del sistema Gastrointestinal con un 28.57% y las alteraciones del Sistema Musculoesquelético con un 10.48%.

SUGERENCIAS

Al personal de salud del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco:

- Considerar la farmacovigilancia en todos los grupos de pacientes atendidos en los diferentes servicios que posee, así como realizar un trabajo conjunto entre el Interno de Farmacia y el químico farmacéutico junto con los demás profesionales de salud a fin de detectar los PRMs que se presenten, así como las RAMs que se manifiesten.
- Notificar todas las sospechas de reacciones adversas que se presenten y subirlas a la base de datos que disponen, así como también realizar capacitaciones sobre como llenar los formatos establecidos para dicho fin.
- Realizar capacitaciones sobre el uso adecuado de los medicamentos, en cuanto a su almacenamiento y administración se refiere a fin de garantizar una correcta eficacia del fármaco empleado y minimizar los riesgos que pudieran surgir tras su uso.
- Proporcionar información actualizada sobre el tipo de tratamiento que se les brinda a los pacientes atendidos en Quimioterapia ambulatoria, así como de las posibles complicaciones que implica el uso de anticuerpos monoclonales y como notificar al personal de salud en caso de manifestarlas.

A los docentes de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica:

- Continuar con las capacitaciones constantes y actualizadas a los internos de Farmacia con respecto al área clínica y hospitalaria en cuanto a la farmacovigilancia se refiere.
- Realizar campañas o charlas informativas en los centros de salud a los pacientes y población en general sobre temas relacionados a la Farmacovigilancia.

A los estudiantes y futuros investigadores:

- Considerar la información obtenida a fin de realizar nuevos estudios comparativos o de relación entre el grupo de pacientes que más RAMs presenta y la enfermedad para el cual recibe el anticuerpo monoclonal considerando el mismo número de pacientes y establecer así un posible factor de incidencia de las mismas.
- Realizar más investigaciones sobre los factores que influyen en la aparición de las reacciones adversas en este tipo de medicamentos a fin de comprender mejor la farmacocinética de estos fármacos en la población cusqueña y proporcionar más información ya que se cuenta con escasos estudios a nivel local sobre el uso de anticuerpos monoclonales en cuanto a su farmacovigilancia se refiere.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bermúdez Carvajal K, Hidalgo Carrillo G, Mora Mata R. Anticuerpos Monoclonales Biespecíficos: Desarrollo, Producción Y Como Terapia Anticancerígena. Revista Médica. 2019; 13(1)
2. Kamgo Jeubou M. Contribution À La Mise En Place D'un Système De Pharmacovigilance Au Chu Du Point G. [Online].; 2011. Acceso 28 de julio de 2021. Disponible en: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/1826/11P01.pdf?Sequence=1&isallowed=y>
3. Mora Ruiz MG. Escuela Superior Politécnica De Chimborazo. [Online].; 2011. Acceso 28 de julio de 2021. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/1167/1/56T00276.pdf>
4. Seguro Social de Salud. [Online]; 2015. Disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/essalud-unidad-de-quimioterapia-ambulatoria-de-cusco-cuenta-con-nuevo-local/>.
5. Frias B. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. [Online].; 2019.. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/11396/Frias_tb.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Montastruc JL, Lafaurie M, de Canecaude C, Durrieu G. British Pharmacological Society. [Online]; 2021. Acceso 01 de Septiembre de 2021. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.14851>
7. AEMPS. [Online].; 2019. Acceso 01 de Septiembre de 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/publicacion-de-informacion-de-casos-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos/>
8. Casanova B. ScienceDirect. [Online]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485311000995>

9. DIGEMID. Dirección General de Medicamentos. [Online].; 2014. Acceso 23 de Agosto de 2021. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/upload/uploaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2012_04.pdf
10. Gonzalez Iglesias V. Universidad de Oviedo. [Online].; 2013. Acceso 23 de Agosto de 2021. Disponible en: https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/34865/TD_veronicagonzalez.pdf;jsessionid=99D331496754E9C03F9FBC50A4FF8728?Sequence=1
11. Borja J. Tendencias Biosimilares de Anticuerpos Monoclonales Aprobados en Perú, FDA y EMA. [Online]; 2021. Acceso 23 de Agosto de 2021. Disponible en: <https://jackelynborja.com/tendencias-biosimilares-de-anticuerpos-monoclonales-aprobados-en-peru-fda-y-ema/>.
12. Laupa L. Repositorio UNSAAC. [Online].; 2015. Disponible en: <https://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/1691/253T20150136.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
13. Moreno Rodríguez RM. Universidad Complutense De Madrid. [Online].; 2019. Acceso 25 de Agosto de 2021. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/59707/1/T41843.pdf>
14. De Jesús Arredondo Garza MT. Centro De Investigación Y De Estudios Avanzados Del Instituto Politécnico Nacional. [Online].; 2014. Acceso 25 de Agosto de 2021. Disponible en: <https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/1268/SSIT0012382.pdf?Sequence=1&isallowed=y>
15. Laredo Velasco LM. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario.
16. Cabezas Gagñay AI. Universidad Regional Autónoma De Los Andes. [Online].; 2017. Disponible en:

<https://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/7982/1/PIUAMFCH005-2018.pdf>

17. Garcia Merino A. Anticuerpos monoclonales-Aspectos básicos. ELSELVIER. 2011; 26(5).
18. Castaño Cárcamo MA, Fletcher Prieto AV. Terapia intraperitoneal paliativa en ascitis maligna refractaria. ELSELVIER. 2018; 22(1): p. 18-38.
19. FDA. [Online]; 2021. Acceso 30 de Agosto de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-del-coronavirus-covid-19-la-fda-revo-ca-la-autorizacion-de-uso-de-emergencia-para-el>.
20. Silva Calderón DA, Romero Moreno LJ, Camargo Orozco LP. [Online].; 2020. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/47380/%281%29%20EFFECTOS%20ADVERSOS%20POR%20USO%20DE%20INHIBIDORES%20DE%20PUNTO%20DE%20CONTROL%20INMUNOL%20GICO%20Revision%20sistemica%20de%20la%20literatura.pdf?Sequence=2&isallowed=y>
21. Rodrigo Curiel A. Facultad de Farmacia Complutense. [Online].; 2019. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ANA%20RODRIGO%20CURIEL.pdf>
22. González Martín A. [Online].; 2018. Disponible en: <http://ddfv.ufv.es/bitstream/handle/10641/1862/Tesis%20Antonio%20Gonz%C3%a1lez%20M.pdf?Sequence=1>.
23. Moreno Donado Ke, Vergara Tobón PA. Universidad de ciencias ambientales y aplicables. [Online].; 2018. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/11111/EVENTOS%20ADVERSOS%20Y%20PROBLEMAS%20RELACIONADOS%20CON%20RITUXIMAB%20REPORTADOS%20EN%20BOGOT%C1%20D.C.%202008%20-%202017.pdf;jsessionid=8A497446C225561D54687F2EC7BB95DC?Sequence=1>.

24. Garzón Fernández YI, Beltrán Angarita Ya. Caracterización De Reacciones Adversas Con Trastuzumab Reportadas En Bogotá D.C. 2008-2017
25. Cueva Chumpitaz M. UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA. [Online].; 2017. Disponible en:
https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/973/Reacciones_CuevaChumpitaz_Marcos.pdf?sequence=4&isAllowed=y
26. Cáceres Azaña CF, Torpoco Vivas YI. Farmacovigilancia intensiva durante la administración por perfusión de un producto biológico no comparable Rituximab, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.
27. Villacorta Ñaupari CM. Universidad Wiener. [Online].; 2015. Disponible en:
<http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/280/VILLACORTA%20%c3%91AUPARI.pdf?Sequence=3&isallowed=y>
28. Ibañez Castro MA. Reacciones adversas medicamentosas reportadas en el hospital base Víctor Lazarte Echegaray durante el año 2014
29. Instituto Nacional de Salud. [Online].; 2021. Disponible en:
<https://web.ins.gob.pe/es/productos-biologicos/farmacovigilancia>.
30. DIGEMID. [Online].; 2021. Disponible en:
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/farmacovigilancia-y-tecnovigilancia>.
31. Vergara Galván V. Métodos De Farmacovigilancia.
32. Goienetxe Fagoaga E, Garrido Fernández S. Reacción Adversa A Medicamentos.
33. Pérez Vásquez P. Essalud. [Online].; 2020. Disponible en:
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/B_Notif_de_Sosp_deramyeval_de_Causalidad.pdf
34. Bustamante Rojas C. [Online].; 2021. Disponible en:
<http://clinicalevidence.pbworks.com/w/file/attach/67704952/FV%20lectura%20213.pdf>

35. Dávila Espinoza CE, Estrada Segura RR. Universidad Nacional Mayor De San Marcos. [Online].; 2014. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/3622/Davila_ec.pdf?Sequence=1&isallowed=y
36. DIGEMID. Resolucion Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID.
37. Invima. [Online].; 2015. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/467802/IVC-VIG-GU001.pdf/4876c132-45b1-ecc7-5a4f-a3d4fb59e598>.
38. Gómez Arguedas MP, González Chan G, González Fernández MFMO, Rodríguez Guevara J, Mora Román JJ. Uso de anticuerpos monoclonales como inmunoterapia activa contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Revista Medica De La Universidad De Costa Rica. 2021; 15(1).
39. Salud Cd. DCI de Medicamentos.
40. Ruiz G, Moreno M, Lopez M, Vega M. Genoma España. [Online].; 2007. Disponible en: https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2007-anticuerpos_monoclonales_terapeuticos-pub_77_d.pdf
41. Perani A. HAL. [Online]; 2018. Disponible en: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01776467/document>.
42. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Online]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_es.pdf
43. Arturo Orozcoa VH, Burgos García M. ELSEVIER. [Online].; 2021. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-terapia-biologica-artritis-reumatoidea-una-S0121812321000876>.
44. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Online]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf

45. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Online]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
46. Ficha Técnica. [Online]. Disponible en: <https://www.rocheplus.es/content/dam/hcp-portals/spain/fichas-tecnicas/FT-Perjeta-herceptivsc.pdf>
47. Proyecto de prospecto. [Online].; 2019. Disponible en: https://www.roche.com.ar/content/dam/rochexx/roche-com-ar/roche_argentina/productos/productos-farmaceuticos/prospectos/Prospecto_Mabthera_Prof.pdf
48. Proyecto de prospecto información para el profesional. [Online].; 2020. Disponible en: https://www.roche.com.ar/content/dam/rochexx/roche-com-ar/roche_argentina/productos/productos-farmaceuticos/prospectos/Prospecto_Herceptin%20SC_Prof.pdf
49. Instituto nacional Del Cancer. [Online]; 2021. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/mecanismo-de-accion>.
50. Mayo Clinic. [Online]; 2021. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/cancer-treatment/about/pac-20393344>.
51. Moreno Altamirano A, Lopez Moreno S. Principales medidas en epidemiología.
52. Villena Tejada M. Métodos de investigación científica y tecnológica
53. Pedrazas Lopez D. Universitat Autonoma de Barcelona. [Online].; 2016. Disponible en: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/400219?Locale-attribute=es#page=1>.
54. Clinica Universidad de Navarra. [Online]; 2020. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/edad>.
55. INE. Instituto Nacional de Estadística. [Online].; 2023. Disponible en: <https://www.ine.es/define/es/concepto.htm?C=4484&op=30081&p=1&n=20#:~:text>

=Seg%C3%ban%20la%20OMS%2C%20el%20%22sexo,apropiados%20para%20 hombres%20y%20mujeres.

56. Instituto nacional Del Cancer. [Online]; 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/diagnostico>.
57. Colegio Oficial Farmaceuticos Zaragoza. [Online]; 2018. Disponible en: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/>.
58. Sánchez Alonso LD, Rubiano Socha DK. [Online].; 2020. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/2874/TESIS%20ENTREGA%20FINAL.pdf?Sequence=1&isallowed=y>

ANEXOS

Anexo N° 1: Formato de notificación de sospechas de Reacciones adversas a medicamentos

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

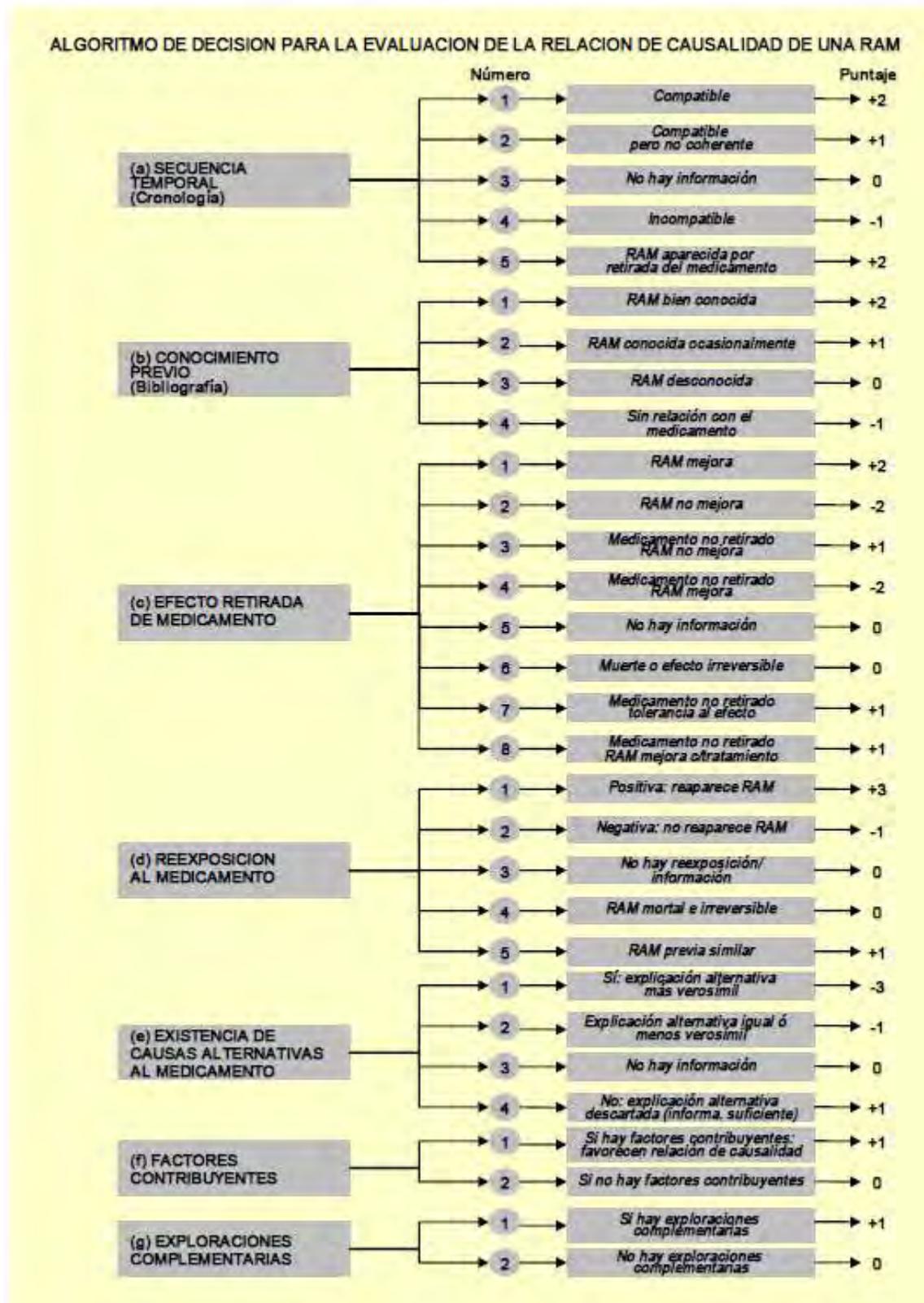
**FORMATO
NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS U OTROS PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS POR LOS PROFESIONALES DE LA SALUD**

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(*)	Via 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	Via 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 N° 2: Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM



INSTRUCTIVO PARA EL ALGORITMO DE DECISION PARA LA EVALUACION DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA RAM**RESOLUCION DIRECTORAL N° 813-2000-DG-DIGEMID (Lima, 27 Setiembre del 2000)**

Resuelve:

1° Aprobar el documento "ALGORITMO DE DECISION PARA LA EVALUACION DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS", que consta de 5 folios y que forma parte de la presente Resolución.

2° El mencionado Algoritmo será de aplicación por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud y los Centros de referencia Regionales de Salud a nivel nacional, integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia.

Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas 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, requiriéndose para completar la evaluación, determinar la gravedad de la reacción adversa presentada.

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:

Num	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. COMPATIBLE	(+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. COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	(+1)
3	No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. NO HAY INFORMACION	(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. INCOMPATIBLE	(-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. RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO	(+2)

b) CONOCIMIENTO PREVIO

Num	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. RAM BIEN CONOCIDA	(+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. RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	(+1)
3	Relación medicamento-reacción no conocida. RAM DESCONOCIDA	(0)
4	Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento-reacción. EXISTE INFORMACION EN CONTRA DE LA RELACION	(-1)

c) EFECTO DEL RETIRO DEL FARMACO

Num	Descripción	Puntaje
1	El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única. LA RAM MEJORA	(+2)
2	La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver puntuación 6). LA RAM NO MEJORA	(-2)
3	El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	(+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. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA	(-2)

5	En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento. NO HAY INFORMACION	(0)
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. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	(0)
7	A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA	(+1)
8	A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO	(+1)

d) EFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

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

e) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS

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

f) FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACION DE CAUSALIDAD

Num	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.)

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

B. Categorías del Algoritmo de Causalidad

NO CLASIFICADA	FALTA 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 prolongan 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.

FICHA DE EVALUACION DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE RAM

Para ser llenado durante el proceso de evaluación

N° Ficha

Medicamento Sospechoso:.....

RAM:.....

Resultado de la Evaluación (Ver Algoritmo e Instructivo)			
A. Criterio de Evaluación	Número	Puntaje	B. Categorías del Algoritmo de Causalidad
a) Secuencia temporal			(1)Definida > = 8
b) Conocimiento previo			(2)Probable 6 – 7
c) Efecto de retiro del fármaco			(3)Posible 4 – 5
d) Efecto de reexposición al medicamento sospechoso			(4)Improbable <= 0
e) Existencia de causas alternativas			(5)Condicional 1 – 3
f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad			(6)No clasificable Falta información
g) Exploraciones complementarias			C. Gravedad (1) Leve
			(2) Moderado
Puntaje Total			(3) Grave
Evaluador Responsable:			
			Firma y Sello

Anexo N° 3: Ficha de recolección de datos

Hoja complementaria para la recolección de Datos						
Iniciales:	Edad:	Sexo: M__ F__	T°:	Presión (mmHg):	Celular:	
Antecedentes Patológicos:						
Diagnostico (Dx):						
Anticuerpo Monoclonal utilizado:						
Reacción Adversa al medicamento (RAM) Si__ No__ Según Rawlins y Thompson: →	Tipo A (Aumentado)	Tipo B (Bizarro)	Tipo C (Continuo)	Tipo D (Retardado)	Tipo E (Fin de tratamiento)	Tipo F (Agentes ajenos)
Causalidad	Definida	Probable	Posible	Improbable	Condicional	No clasificable
Gravedad	Leve		Moderada		Grave	
RAM SEGÚN ÓRGANOS Y SISTEMAS AFECTADOS	<input type="checkbox"/> Alteraciones endocrinas <input type="checkbox"/> Alteraciones generales <input type="checkbox"/> Alteraciones psiquiátricas <input type="checkbox"/> Alteraciones del sistema gastrointestinal <input type="checkbox"/> Alteraciones del sistema nervioso central y periférico <input type="checkbox"/> Alteraciones de la visión <input type="checkbox"/> Alteraciones reproductivas de la mujer <input type="checkbox"/> Alteraciones de los mecanismos de resistencia <input type="checkbox"/> Alteraciones del sistema urinario <input type="checkbox"/> Alteraciones de la piel y anexos <input type="checkbox"/> Alteraciones metabólicas y nutricionales <input type="checkbox"/> Alteraciones del sistema musculoesquelético <input type="checkbox"/> Alteraciones cardiovasculares generales <input type="checkbox"/> Alteraciones en el sitio de administración <input type="checkbox"/> Alteraciones auditivas y vestibulares <input type="checkbox"/> Alteraciones de las células blancas <input type="checkbox"/> Alteraciones del sistema respiratorio <input type="checkbox"/> Alteraciones de las plaquetas, el sangrado y la coagulación <input type="checkbox"/> Alteraciones del sistema hepatobiliar <input type="checkbox"/> Alteraciones de otros sentidos especiales <input type="checkbox"/> Alteraciones neonatales y de la infancia <input type="checkbox"/> Alteraciones vasculares (extra-cardiacas)					

<ul style="list-style-type: none"> () Alteraciones de las células rojas () Alteraciones mioendopericárdicas y valvulares () Alteraciones reproductivas del hombre () Alteraciones del colágeno () Alteraciones del ritmo y de la frecuencia cardiacos

CLASIFICACION SEGÚN RAWLINS Y THOMPSON
<p>Tipo A (Augmented): son resultado de un efecto farmacológico exagerado. Su aparición se asocia con concentraciones o dosis plasmáticas elevadas, que son predecibles, reproducibles y en gran medida evitables.</p>
<p>Tipo B (Bizarre): Se deben a razones genéticas inmunológicas y farmacológicas. Su apariencia no está relacionada con la dosis, es impredecible y no reproducible. Es difícil de evitar a menos que se evite su uso en poblaciones de alto riesgo.</p>
<p>Tipo C (Continuous): se deben como consecuencia de la administración de tratamientos largos y continuos. Son conocidas y predecibles. Pr ejemplo la farmacodependencia a benzodiazepinas.</p>
<p>Tipo D (Delayed): serían los retardados, es decir, aparecen tiempo después de haber suspendido la medicación (días, meses o incluso años) como la mutagénesis, inmunotoxicidad, carcinogénesis y teratogénesis.</p>
<p>Tipo E, (End of treatment): son aquellas que aparecen tras la supresión brusca del medicamento conocido también como “efecto rebote”. Por ejemplo, las convulsiones por retirada brusca de anticonvulsivantes.</p>
<p>Tipo F, (Foreign): aquellas reacciones originadas por agentes ajenos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes)</p>
<p>Fuente: cofz. Reacciones adversas a medicamentos y la importancia de notificarlas. Ana Avedillo Salas. Disponible en: https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/</p>

Evaluado por: Q.F. Jimena Quehwarucho Acuña
 Responsable del área de preparados oncológicos


 JIMENA QUEHWARUCHO ACUÑA
 QUIMICO FARMACEUTICO
 CQFP 20288

Anexo N° 4: Consentimiento Informado y compromiso de confidencialidad



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL
CUSCO**

**Facultad de Ciencias De La Salud
Escuela Profesional de Farmacia Y Bioquímica**



Yo,..... paciente del Servicio de Quimioterapia Ambulatoria del Servicio de Oncología atendido en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco- EsSalud, ubicado en la provincia de Cusco he sido debidamente informado por la Bachiller de Farmacia Y Bioquímica de la Universidad Nacional De San Antonio Abad Del Cusco, acerca de la entrevista e instrumentos y proceso de farmacovigilancia que aplicará con fines de realizar un estudio titulado: **“IDENTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN PACIENTES DE QUIMIOTERAPIA AMBULATORIA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO- ESSALUD.”** Para ello he recibido información clara sobre el propósito y modo en el que se llevará a cabo. Habiendo tenido la oportunidad de aclarar mis dudas acerca del estudio, teniendo en cuenta que la información será de carácter confidencial, ante ello otorgo mi consentimiento para participar en el estudio, firmando el presente para que así conste.

.....

Firma del participante

N° Cel:

Evaluado por: Q.F. Jimena Quehwarucho Acuña
Responsable del área de preparados oncológicos

.....
JIMENA QUEHWARUCHO ACUÑA
QUIMICO FARMACEUTICO
COFP 242286

COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL

Cusco,.....de.....de 20.....

Yo **Br. ROSA ALEXANDRA OLAVE CANDIA**, en nombre y representación del trabajo de investigación “**IDENTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN PACIENTES DE QUIMIOTERAPIA AMBULATORIA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO- ESSALUD.**”

MANIFIESTA:

I.- Que en el presente trabajo de investigación se llevaran a cabo las siguientes actividades:

Revisión de historias clínicas	Revisión de sus Datos: Edad, sexo, Funciones Vitales, Evolución Médica, Pruebas de laboratorio y exámenes auxiliares, Prescripción Médica (medicamentos administrados).
Farmacovigilancia posterior a la administración del tratamiento	Presencia o no de Reacciones adversas a la administración de sus medicamentos (Mareos, cansancio, dolor de cabeza, etc)
Información y comunicación constante durante todo el seguimiento.	Números de celular facilitados
En caso de presentar reacciones adversas	Clasificarlas, ver su causalidad y gravedad.

II.- Que en virtud de todo lo anterior, y en garantía del cumplimiento de las obligaciones de confidencialidad asume el presente **COMPROMISO** con arreglo a las siguientes:

- Tratar los datos personales a los que tenga acceso, únicamente para las finalidades indicadas.
- Garantizar que las personas autorizadas para tratar datos personales se hayan comprometido a respetar la confidencialidad y no comunicar en ningún caso datos a terceras personas.
- Mantener el deber de secreto respecto a los datos de carácter personal a los que haya tenido acceso, incluso después de que finalice su objeto.

III.- Toda comunicación entre las Partes fuera del establecimiento de salud, deberá hacerse a través de llamadas o correo electrónico:

- Contacto: Rosa Olave
- Numero de Celular: 9xxxxxxx
- Correo electrónico: rosaxxxxxx@gmail.com

Anexo N° 5: Resolución de autorización del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco

Nota Rosa A. Guevara



"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"
"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"

RESOLUCION DE GERENCIA RED ASISTENCIAL CUSCO N° 595 -GRACU-ESSALUD-2022

CUSCO, 24 10 22

VISTO,

La Nota de la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia N° 434-GCID-GRACU-ESSALUD-2022 de fecha 14 de octubre de 2022, referente a la solicitud de emisión de la resolución de autorización de Ejecución de Proyecto de Investigación,

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 46-IETSI-ESSALUD-2019 de fecha 03 de junio del 2019, se resuelve aprobar la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Desarrollo de la Investigación en Salud", cuyo objetivo es establecer los lineamientos para la aprobación, ejecución, supervisión, difusión, priorización y promoción de las actividades y estudios de investigación en salud a ser desarrollados en EsSalud,

Que, en el numeral 1 del Capítulo III – Disposiciones Generales de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, la distinción entre ensayos clínicos y estudios observacionales se realiza según la definición regulatoria de ensayo clínico contenida en el Reglamento de Ensayos Clínicos y en esta Directiva, la misma que necesariamente corresponde a la definición metodológica. Los estudios que no cumplan la definición regulatoria de ensayo clínico serán considerados como estudios observacionales,

Que, en el numeral 2.1.1, de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, los estudios observacionales se desarrollan mediante las siguientes modalidades: INSTITUCIONAL, EXTRA INSTITUCIONAL, COLABORATIVA Y TESIS DE PREGRADO,

Que, en el numeral 2.2.1 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece el proceso de aprobación de los estudios observacionales y la presentación de los documentos por parte del investigador principal (IP) o el coinvestigador responsable ante la Instancia Encargada del Área de Investigación (IEAI),

Que, en el numeral 2.2.2 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, la IEAI recibe el expediente y verifica el cumplimiento de los requisitos. Luego, envía el expediente al Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) en un plazo que no exceda de tres días útiles;

Que, en el numeral 2.2.5 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, una vez aprobado el protocolo por el CIEI, la Gerencia evalúa el expediente y emite una carta dirigida al investigador con su decisión de autorizar o no el inicio del estudio en un plazo no mayor a catorce días calendario. La IEAI comunica la decisión al Comité y al IP haciéndole llegar la carta o certificado de aprobación del comité y de la gerencia. El Gerente del Órgano puede delegar esta función de autorización de estudios observacionales a otra instancia que considere conveniente, por ejemplo, a la IEAI o al director del establecimiento;

Que, mediante Resolución de Gerencia de Red Asistencial Cusco N° 305-GRACU-ESSALUD-2020 de fecha 21 de setiembre del 2020 y su modificatoria con Resolución N° 329-GRACU-ESSALUD-2020 de fecha 08 de octubre del 2020, se resuelve, conformar, a partir de la fecha y por el periodo de tres (03) años, el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Gerencia de Red Asistencial Cusco del Seguro Social de Salud "ESSALUD";

..//

www.essalud.gob.pe

Av. Anselmo Álvarez s/n
Wanchaq
Cusco, Perú
Tel.: 084-582890 y 084-228428

RESOLUCION DE GERENCIA RED ASISTENCIAL CUSCO N° 595 -GRACU-ESSALUD-2022

Que, mediante documento del visto la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia, en uso de sus atribuciones ha verificado el cumplimiento de los requisitos para la autorización de la ejecución del Proyecto de Investigación con el Título: "IDENTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN PACIENTES DE QUIMIOTERAPIA AMBULATORIA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO-ESSALUD", presentado por la Bachiller ROSA ALEXANDRA OLAVE CANDIA, para optar el título profesional de Químico Farmacéutico en la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, solicitando a la Gerencia de Red Asistencial de EsSalud Cusco la emisión de la resolución de autorización de ejecución de dicho proyecto de investigación;

Que, el proyecto de investigación en mención, entre otros, cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación con Nota N° 68-CE-GRACU-ESSALUD-2022 de fecha 14 de octubre de 2022, asimismo, cuenta con la opinión favorable de la sede donde se realizará la investigación según Anexo 6 suscrito por el Jefe del Servicio de Especialidades Quirúrgicas I del Hospital Nacional "Adolfo Guevara Velasco" Doctor Ramiro J. Tupayachi Palemino;

Que, por los considerandos expuestos, es procedente adoptar las acciones administrativas respectivas para autorizar la ejecución del proyecto de investigación aludido en el Servicio de Especialidades Quirúrgicas I del Hospital Nacional "Adolfo Guevara Velasco";

En uso de las facultades conferidas mediante Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 y Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 67-PE-ESSALUD-2022.

SE RESUELVE:

PRIMERO.- AUTORIZAR la ejecución del Proyecto de Investigación con el Título: "IDENTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN PACIENTES DE QUIMIOTERAPIA AMBULATORIA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO-ESSALUD", presentado por la Bachiller ROSA ALEXANDRA OLAVE CANDIA, a realizarse en el Servicio de Especialidades Quirúrgicas I del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de ESSALUD Cusco.

SEGUNDO.- DISPONER que la investigadora principal ROSA ALEXANDRA OLAVE CANDIA, prosiga con todas las acciones vinculadas con el tema de investigación, las cuales deberán ajustarse al cumplimiento de las normas y directivas de la institución establecidas para tal fin.

TERCERO.- DISPONER que las instancias respectivas brinden las facilidades del caso para la ejecución del Proyecto de Investigación autorizado con la presente Resolución.

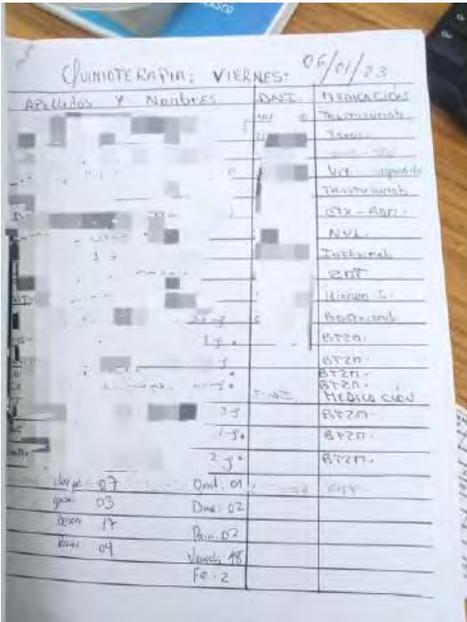
REGISTRESE Y COMUNÍQUESE.


DR RUBEN CHAHUA TORRES
CNP 24421 RNE 10016
RED ASISTENCIAL CUSCO
GERENTE

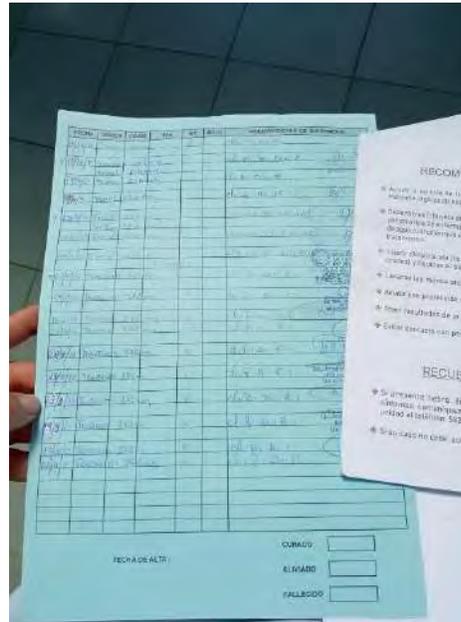
RECHT/acq.
Ce.OCID, CE, DHNAGV, INVESTIGADORA PRINCIPAL, ARCH.

1307	2022	5259
------	------	------

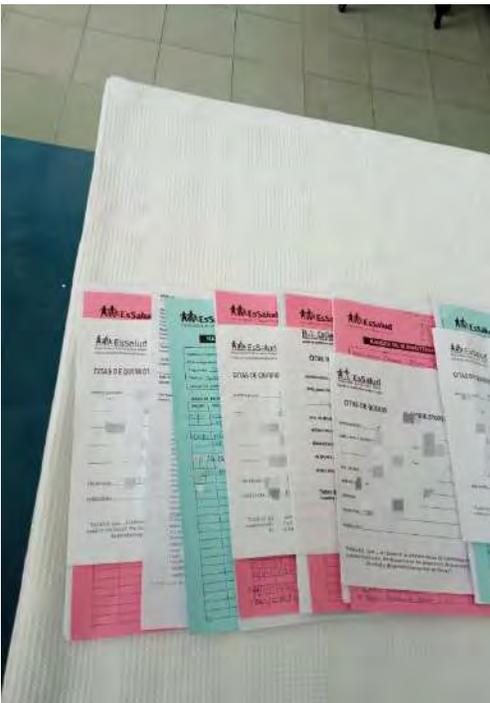
Anexo N° 6: Fotografías tomadas durante la recopilación de datos



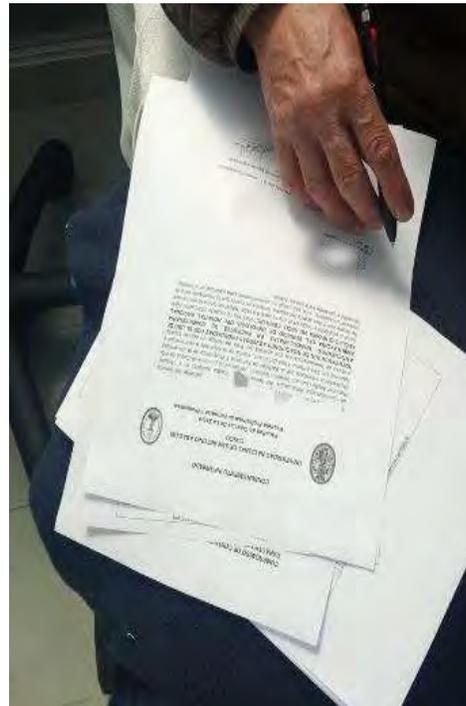
Fotografía 1: Lista diaria de pacientes atendidos en quimioterapia ambulatoria.



Fotografía 2: Hoja de Quimioterapia de los pacientes atendidos.



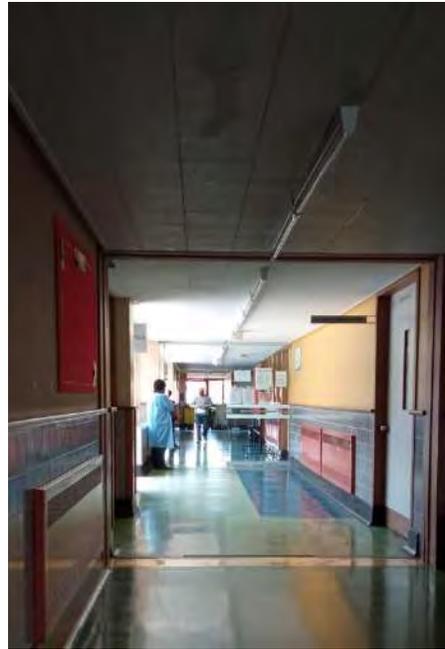
Fotografía 3: Kardex de Quimioterapia con la información de los pacientes.



Fotografía 4: Firma de Consentimiento informado por parte de una paciente.



Fotografía 5: Firma del paciente de Consentimiento informado.



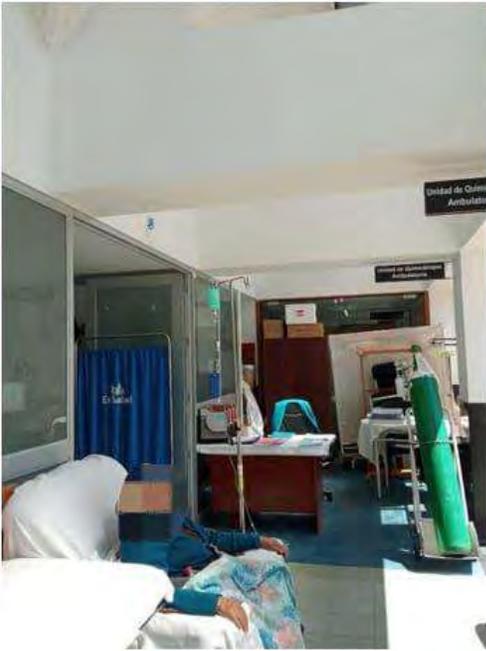
Fotografía 6: Puerta de ingreso al servicio de Oncología.



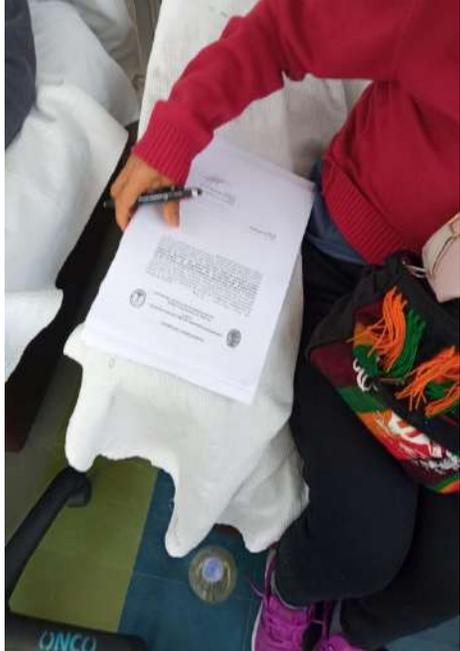
Fotografías 7 y 8: Tesista en la puerta de ingreso a Quimioterapia Ambulatoria.



Fotografías 9 y 10: Unidad de Quimioterapia Ambulatoria con los pacientes citados para ese día.



Fotografías 11: Parte externa de la Unidad de Quimioterapia Ambulatoria.



Fotografía 12: Firma del paciente del consentimiento informado.



Fotografía 13: Firma del paciente del consentimiento informado



Fotografía 14: Reacción adversa de vitíligo al Nivolumab.



Fotografía 15: Reacción adversa de tiña de uñas por el uso del Infliximab.



Fotografía 16: Firma del paciente del consentimiento informado.



Fotografías 17y 18: Firma por parte de los pacientes del consentimiento informado antes de la administración de su quimioterapia.

Anexo N° 7: Matriz de consistencia

TITULO: IDENTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN PACIENTES DE QUIMIOTERAPIA AMBULATORIA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO- ESSALUD					
PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLE	MARCO TEÓRICO	MARCO CONCEPTUAL
¿Cuáles son las reacciones adversas producidas por el uso de anticuerpos monoclonales en pacientes de quimioterapia ambulatoria del servicio de oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco- EsSalud?	<p>OBJETIVO GENERAL: Identificar las reacciones adversas producidas por el uso de anticuerpos monoclonales en pacientes de quimioterapia ambulatoria del servicio de oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco- EsSalud.</p> <p>OBJETIVOS ESPECIFICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Describir los datos clínicos de los pacientes que presentan reacciones adversas al recibir tratamiento con anticuerpos monoclonales. - Determinar la prevalencia de reacciones adversas a anticuerpos monoclonales en pacientes del servicio de quimioterapia ambulatoria. - Clasificar las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales de acuerdo a la clasificación de Rawlins & Thompson. - Clasificar las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales de acuerdo al algoritmo de causalidad y su gravedad. - Identificar los Órganos y Sistemas más afectados por las reacciones adversas a anticuerpos monoclonales en pacientes del servicio de quimioterapia ambulatoria. 	Las reacciones adversas producidas por el uso de anticuerpos monoclonales se presentan en más de la mitad de los pacientes de quimioterapia ambulatoria del servicio de oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco- EsSalud.	-Reacción Adversa al Anticuerpo Monoclonal	-Farmacovigilancia -Reacciones adversas al medicamento -Causalidad de una ram -Anticuerpos monoclonales -Infliximab -Nivolumab -Pembrolizumab -Pertuzumab -Rituximab -Trastuzumab	Anticuerpo Antígeno Algoritmo de causalidad Hoja de Reporte de Notificaciones de RAMs Mecanismo de acción Tratamiento oncológico RAM Prevalencia