UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

Plan maestro de minimización de riesgos de los biotecnológicos administrados en una Unidad de Terapias Avanzadas del Hospital de Especialidades CMNSXXI

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

QFB. Priscila Rubi Sánchez Buenfil

Matrícula: 2172800058

COMITÉ TUTORIAL

M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares

Dr. Carlos Fredy Cuevas García

M. en Economía de la Salud. Herman Soto Molina

PLAN MAESTRO DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS DE LOS BIOTECNOLÓGICOS ADMINISTRADOS EN UNA UNIDAD DE TERAPIAS AVANZADAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSXXI

Comité Tutoral **(Vo.Bo.)**

M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares

Dr. Carlos Fredy Cuevas García

M. en Economía de la Salud. Herman Soto Molina

Alumna:

QFB. Priscila Rubi Sánchez Buenfil

Matrícula: 2172800058

PLAN MAESTRO DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS DE LOS BIOTECNOLÓGICOS ADMINISTRADOS EN UNA UNIDAD DE TERAPIAS AVANZADAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSXXI

Jurado del Examen de Grado

Presidente **Dra. Silvia Guzmán Vázquez**

Vocal **M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo**

Secretario **M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares**

Alumna:

QFB. Priscila Rubi Sánchez Buenfil

Matrícula: 2172800058

Resumen

El presente trabajo es un plan maestro de minimización de riesgos de 14 biotecnológicos y 1 medicamento sintético *fingolimod* administrados en una Unidad de Terapias Avanzadas (UTA), el cual plantea las estrategias para prevenir y abordar los eventos adversos asociados al uso y manejo de estos, optimizando su efectividad y seguridad. Este proyecto se desarrolló en tres fases: la primera consta de una revisión sistemática para determinar la asociación del riesgo de presentar un evento adverso y el uso de una premedicación para la administración de un biotecnológico; en la segunda fase se realizó el monitoreo, documentación y análisis de los eventos adversos presentados durante su administración durante un período de un año. La tercera fase, es la evaluación de costos asociados al uso y manejo de reacciones adversas presentadas durante el estudio.

En la revisión sistemática se obtuvo un N= 52 artículos de los cuales solo 26 cumplían con los criterios de inclusión, presentando una asociación de riesgo significativa para rituximab y la ausencia del uso de premedicación (RR=5.92, P=77%). La etapa del monitoreo de respuesta durante la administración de los biotecnológicos en la UTA, para un período de 1 año (N=890 y una n=731), con un rango de edad (17 a 65 años); donde la especialidad que tuvo un mayor número de ingresos fue Neurología 28%, seguido de Reumatología con un 27%, Alergia e Inmunología 20%, Hematología 12% y otras 13%. La enfermedad con mayor número de tratamientos realizados fue la esclerosis múltiple n=116. Por otra parte, se notificaron 78 SRAM, presentando un incremento mayor al 10% esperado (reporte 2018, SRAM=69, Hipótesis=acepta), de las cuales 32% fueron asociadas a rituximab, con una relación mujeres/hombres de 4/1; de acuerdo con severidad y gravedad 58% fueron moderadas, 62% no graves. 49% presentó una reacción adversa tipo α, de las cuales un 29% se atribuyeron a una falta de eficacia y el 71% restante fueron manifestaciones clínicas como cefalea, náuseas, vértigo, dolor en sitio de aplicación. De las SRAM tipo β se presentaron 46%, de las cuales 29% fueron por problemas bucofaríngeos y en vías respiratorias (disnea, opresión torácica, obstrucción de vías respiratorias, adormecimiento, hormigueo o edema en lengua y garganta) el otro 61% fueron manifestaciones dermatológicas. Las reacciones tipo δ

y γ representan un 3% respectivamente. El costo estimado por el manejo de las reacciones adversas fue de $1, 285,469.

El presente plan de minimización de riesgos contiene la descripción de los siguientes medicamentos: abatecept, acetato de glatiramer, adalimumab, alfa 1,4-glucosidasa, taliglucerasa alfa, certolizumab, etanercept, fingolimod, inmunoglobulina 5%, inmunoglobulina 6%, inmunoglobulina 10%, infliximab, interferón alfa-2b, l –asparaginasa, rituximab, natalizumab, tocilizumab y filgastrim; así como su grupo terapéutico, indicaciones (dosis, vía de administración y frecuencia de acuerdo a la patología), riesgos en la administración (criterios de infusión y premedicación), además del algoritmo para la intervención y manejo en la presencia de una reacción adversa durante la infusión intravenosa.

El plan de minimización de riesgos de los biotecnológicos logró aumentar la seguridad del paciente, mediante una farmacovigilancia activa con un incremento en la notificación de reacciones adversas en un 10% con una oportuna intervención y resolución, a su vez esto permitirá actualizar y seguir brindando estrategias para la calidad en el uso y manejo de medicamentos en el hospital.

Agradecimientos Institucionales

Universidad Autónoma Metropolitana, quiero expresarle mi agradecimiento por permitirme formar parte del posgrado en Maestría en Ciencias farmacéuticas, el caminar dos años por sus senderos, leer frases que impactaron en mis pensamientos alentándome a tomar con más emoción sus clases.

Una clase en la UAM no es cualquier cosa es adentrarse a un método de enseñanza que al principio asusta, pero después vas percibiendo los beneficios, esforzarte por comprender y que te entiendan; es aprender a trabajar en equipo. Y como dice Louis Pasteur “No les evitéis a vuestros hijos las dificultades de la vida, enseñadles más bien a superarlas”.

Lo que también vuelve maravillosa a esta Institución académica son los profesores. Cada uno de mis profesores con un excelente grado de expertiz, cambiando mi percepción en múltiples temas, me dejaron grandes aprendizajes y el interés por conocer nuevos temas. Amé cada uno de mis módulos. Sin duda contribuyeron a mi formación humana y académica en gran manera; *“La educación no crea al hombre, le ayuda a crearse a sí mismo” M. Debesse*

Por todo lo anterior, es un honor haber sido alumna en la Universidad Autónoma Metropolitana.

Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

XOCHIMILCO

Agradecimientos personales

Porque el Señor da la sabiduría; conocimiento y ciencia brotan de sus labios.
Proverbios 2:6

Gracias, mi amado Dios, me muestras mis debilidades para edificarme, y aunque este en dificultades me guías y sostienes por siempre, si llego a dudar, a preguntarme porque debo seguir; me responderé porque amo a Dios sobre todas las cosas y me alienta a no rendirme; mi batalla siempre será una victoria a tu favor.

Mi amado Eric, aun no sabía tu nombre cuando comenzaba esta etapa en mi vida, pero aun así desde un principio, me acompañaste. Los tiempos de Dios son perfectos. Juntos día a día, que maravilla sentir tus movimientos en clase de fisicoquímica, Farmacología, etc.; y para cerrar con broche de oro, tu escuchando a Bach, en lo que yo terminaba mi tarea. Gracias, mi pequeño y fuerte Eric cuando leas esto quiero que sepas que nunca te debes de dar por vencido, aunque todos te digan lo contrario, no sabes cuantas veces escuche el "renuncia" y "NO lo hice", genéticamente estas predispuesto a triunfar ante todas las adversidades mi amado Eric.

Geraldine gracias, mi amada hija. Cada día me motivas a no rendirme. Dios me ha permitido aprender que las adversidades te hacen más fuerte, me considero infinitamente bendecida en ser Mujer, saber que tus esfuerzos son parte de tu transformación, para llegar a ser una mejor persona; todo es siempre para tu bien. Gracias, mi valiente Geraldine, algo épico, al salir de mi examen de maestría corrí para ir por ti al colegio y te dije: Hija acabo de hacer mi examen de maestría y tu respuesta fue: "lo dominaste o no mamá" (a sus 5 años); mi respuesta "lo domine, hija".

Mami querida, si he logrado tantas cosas es por ti. Tú me has enseñado a hacer las cosas bien, siempre con dios por delante en todos mis proyectos y siempre buscar más metas. Yo soy tu legado y mis logros son tuyos.

Alma Elena Ibarra Cázares, gracias mi querida tutora, no hay mejor equipo que, entre mujeres exitosas, siempre construcción. Agradezco cada una de tus enseñanzas, no cabe duda de que los planes de Dios son también perfectos, la puso en mi camino por muchas circunstancias que tenía que edificar en mí. Desde un principio pude confiar y sostenerme en usted, agradezco infinitamente su guía académica y profesional, le expreso mi admiración y respeto. (Espero no me fallaran los signos de puntuación).

Tus sueños hablan de ti y de tu futuro profesional. Buscar cumplirlos y forjar nuevos sueños en un aprendizaje infinito es lo que me enseño mi tutor el Dr. Carlos Cuevas García, le agradezco por guiarme y permitirme la oportunidad de realizar este proyecto.

Dra. Silvia Guzmán y el Mtro. Herman Soto, les agradezco su apoyo en la realización de este proyecto, con su guía y enseñanzas lo gro culminar este gran proyecto, fue un gran honor.

Betza amiga querida, te agradezco todo el apoyo y tu valiosa amistad que sin duda fue una de las grandes cosas que me ha dejado la maestría. Y a todos mis compañeros Chio, Pau, de todos me llevo grandes momentos y aprendizajes.

A las personas que me guiaron e inspiraron hacia la realización de la maestría Dr Laredo, Mtra Maru Posada, muchas gracias

A todos mis profesores, no puedo mencionar un nombre, porque en verdad todos son maravillosos y disfruté tanto sus clases.

Contenido

Resumen 3

Agradecimientos Institucionales 5

Agradecimientos personales 6

1. Introducción 9

2. Marco teórico 11

2.1. Biotecnología y medicamentos biotecnológicos 11

2.1.1. Características de un medicamento biotecnológico 13

2.1.2. Tipos de agentes biotecnológicos 16

2.1.3. Utilidad de los medicamentos biotecnológicos 17

2.1.4. Medicamento biotecnológico biocomparable. 17

2.2. Farmacovigilancia 20

2.2.1. Criterios para determinar el grado de información 21

2.2.2. Criterios para determinar la gravedad de un caso: 21

2.2.5 Mecanismo de acción: 24

2.3. Plan de Farmacovigilancia 28

2.3.1.1. Especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna. 29

2.3.1.2. Plan de farmacovigilancia. 29

2.3.1.3**. Plan de minimización de riesgos**. 29

2.3.2. Plan de minimización de riesgos 29

2.4. Evaluaciones económicas en salud 33

2.4.1. Tipos de evaluaciones económicas 33

3. Planteamiento del problema 34

4. Hipótesis de trabajo 36

5. Objetivo general 36

5.1. Objetivos particulares 37

6. Material y métodos 37

6.1. Lugar de estudio 37

6.2. Población del estudio 37

6.3. Medicamentos de estudio 38

6.4. Período de Observación 38

6.5. Criterios de Inclusión 38

6.6. Criterios de Exclusión 39

Primera fase revisión sistemática: 40

Criterios de inclusión para revisión sistemática 41

Segunda fase: Monitoreo y evaluación de la SRAM 42
Tercera fase: Evaluación de costos 44
7. Resultados y Análisis 45
Actividades adicionales 88
Capacitación 88
8. Conclusiones 89
Perspectivas 91
Referencias 92
Anexos 1 101

1. Introducción

Una de las principales estrategias en salud es buscar una cobertura universal que permita el acceso a los medicamentos necesarios para toda la población, y que éstos cumplan con los criterios de seguridad, eficacia y calidad; además de ser prescritos y usados de forma racional.[1]

El porcentaje de personas mayores de 60 años a nivel mundial está aumentando a un ritmo superior al de la población en general; lo que se correlaciona con un incremento en la demanda por servicios de salud y medicamentos. Los requerimientos de medicamentos todavía no se encuentran cubiertos por los tratamientos disponibles actualmente, por lo que existe un área de oportunidad para las terapias biotecnológicas.[2]

La aplicación de la biotecnología en el desarrollo de medicamentos se ha expandido de manera significativa y es una opción terapéutica de la medicina moderna, debido a su importancia en la prevención, diagnóstico, control y tratamiento de enfermedades.[2]

En el desarrollo de medicamentos, alrededor del 20% de los fármacos innovadores introducidos actualmente en el mercado son obtenidos por técnicas de biotecnología y representan aproximadamente el 50% de los fármacos en fase de investigación clínica. [3]

Es aquí donde la farmacovigilancia desempeña un papel fundamental, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos; requiere de la colaboración de los países miembros del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, del cual México es miembro desde 1999 y el Instituto Mexicano del Seguro Social un par de años después; en consecuencia depende del compromiso y responsabilidad de

todos y cada uno de los profesionales de la salud, para el beneficio de la humanidad. [4]

En México, el organismo encargado de la regulación, control y fomento sanitario es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), y el proceso para la autorización de estos medicamentos involucra una evaluación técnica de la información, realizada por expertos (Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos [SEPB] y el Comité de Moléculas Nuevas. El Comité de Moléculas Nuevas evalúa los estudios clínicos, el plan de manejo de riesgos (seguridad del medicamento, farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos), patente (propiedad industrial) y la opinión del SEPB. [4]

La Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente, en el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizado en 2005, se establecieron los requisitos de los programas, la calidad y capacidad de reunir la información más completa sobre reacciones adversas y errores de medicación; de modo que estos programas constituyan fuentes de conocimiento y sirvan de base para futuras actividades de prevención y así mejorar la seguridad de los pacientes. [1]

El presente proyecto se desarrolló en la UMAE Hospital de Especialidades y aborda un plan con base en los riesgos identificados para el manejo y uso de medicamentos biotecnológicos; se atribuyen a éstos los 50% de los reportes de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), generados mensualmente en esta unidad.

Identificar, reportar y darle seguimiento a un reporte de reacciones adversas; permite generar estrategias y recomendaciones para la optimización terapéutica y el manejo de las posibles reacciones adversas que puede presentar el paciente con un plan de acción en cada caso.

Este plan de minimización de riesgos (PminR) brinda la información y estrategias para optimizar la seguridad y efectividad, al disminuir la suspensión y cambios de

tratamientos por reacciones adversas de los medicamentos biotecnológicos, que son utilizados en la UTA de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde se realiza la administración de los medicamentos biotecnológicos, terapia biológica, y medicamentos intravenosos a pacientes ambulatorios. Se administran, en promedio mensual 600 terapias intravenosas incluyendo los medicamentos mencionados, generando un ahorro por paciente aproximado a $10,455.00; ya que se evitan los costos asociados a una hospitalización.

El presente PminR aborda el manejo y uso de los medicamentos biotecnológicos utilizados en la UTA; el cual contiene las recomendaciones para optimizar la administración y el manejo de posibles reacciones adversas, que puede presentar el paciente y generar un plan de acción para cada caso.

2. Marco teórico

2.1. Biotecnología y medicamentos biotecnológicos

La biotecnología se refiere a toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos. [5]

La aplicación industrial más común de la biotecnología es la preparación de productos biológicos a partir de bacterias, levaduras, hongos o células genéticamente modificadas.

Un medicamento biotecnológico es toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, con efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. [6]

Un biofármaco es toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico. [7]

En este contexto, y si bien el término “medicamento biológico” engloba a todos los medicamentos que se generan en organismos vivos, debe diferenciarse entre fármacos “biológicos” y fármacos “biotecnológicos”. Una distinción que obedece al origen del medicamento. Así, el “biológico” es aquel que se produce por organismos vivos o se extrae de ellos, y al ser depurado, puede administrarse a un paciente. Mientras que el ‘biotecnológico’ es el fármaco que se obtiene a partir del uso de técnicas de ingeniería genética; la diferencia radica en la técnica utilizada. Por lo tanto, todos los fármacos biotecnológicos son medicamentos biológicos, pero no todos los medicamentos biológicos son fármacos biotecnológicos. [8]

Los medicamentos biotecnológicos o bioterapéuticos -según la OMS-, son obtenidos a partir de cultivos celulares de animales y microbianos. Constituyen proteínas obtenidas por la técnica del ADN recombinante expresadas en tejidos animales o en formas de vida microbianas, incluyendo a los productos obtenidos a través de la técnica de anticuerpos monoclonales.

El comienzo de esta rama surge a partir de los trabajos con el microorganismo *Escherichia coli*, cuyo ácido desoxirribonucleico (ADN) fue modificado genéticamente, dando lugar a diversas proteínas recombinantes aptas para su uso terapéutico, siendo punto de partida la insulina (1982) o la eritropoyetina (EPO 1988). Estas proteínas recombinantes tienen desventajas: las escasas fuentes naturales, lo que conlleva un coste elevado, dando lugar a dificultades para adaptarse a la demanda de la sociedad; además, la probabilidad de desarrollar

inmunogenicidad o un aislamiento de productos complejos de bajo rendimiento; finalmente, la posibilidad de la contaminación con virus y otros patógenos. En la actualidad, la investigación está fuertemente relacionada con las técnicas recombinantes. [9]

Las técnicas recombinatorias son consideradas como un conjunto de técnicas que permiten la síntesis simultánea de un gran número de compuestos mediante la combinación sistemática de diversos precursores, lo cual permitió producir proteínas que no estaban disponibles en cantidades suficientes, presentando una estructura química demasiado compleja para obtenerse por síntesis química y su bajo rendimiento para su extracción de otras fuentes, como animal o vegetal. [10]

Para comprender mejor este tema, es necesario conocer acerca de la química combinatoria, la cual considera el resultado de la combinación de los métodos clásicos de la biología con las técnicas de la ingeniería genética.

2.1.1. Características de un medicamento biotecnológico

La mayoría de los medicamentos biológicos utilizados actualmente en la práctica clínica, contienen sustancias activas basadas en proteínas. Estas presentan diferencias en cuanto a su tamaño y complejidad estructural, e incluyen desde proteínas simples como la insulina o la hormona del crecimiento a otras más complejas como factores de coagulación o anticuerpos monoclonales (fig. 1).

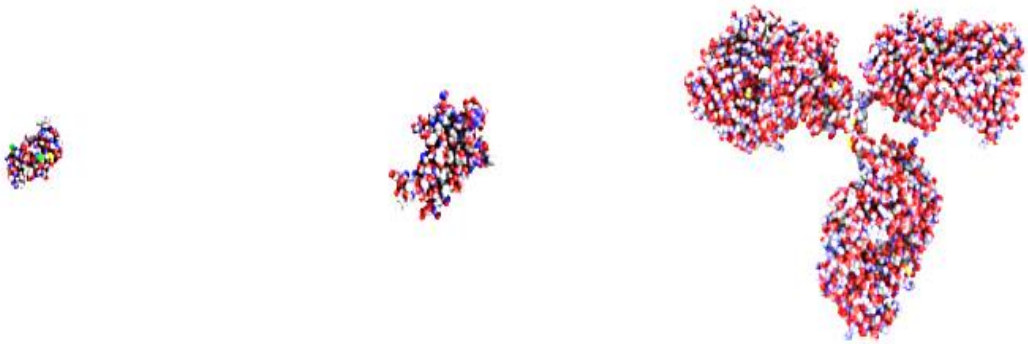


Figura 1. Ejemplos de tipos de proteínas en los medicamentos biológicos, European Agency Medicine. (02/10/2019)[11]

Una de sus principales características de los medicamentos biotecnológicos, es que son estructuras moleculares grandes en comparación con las sustancias químicas, como se muestra en la fig. 2.

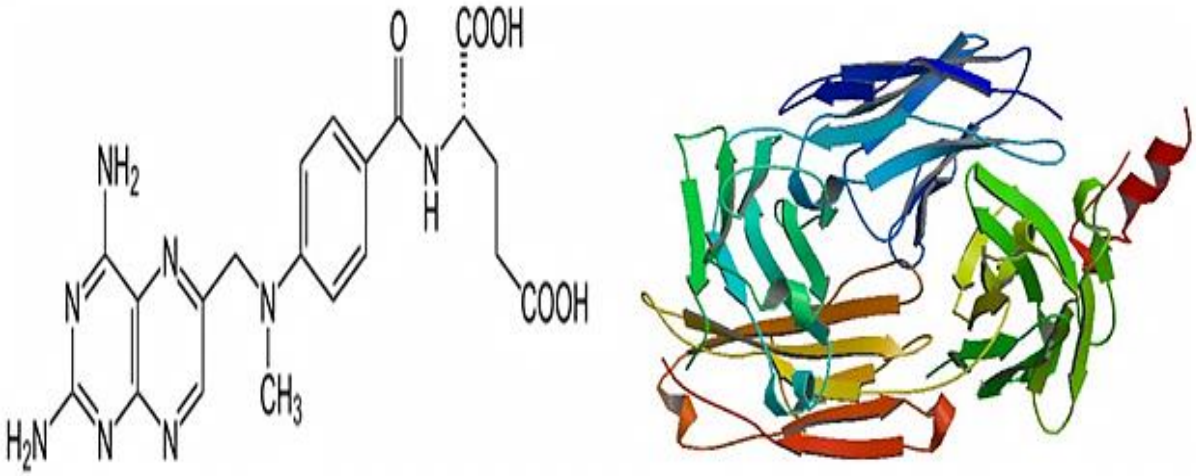


Figura 2. Comparación en tamaño y complejidad entre un fármaco y un biofármaco, a la izquierda se encuentra la estructura del fármaco metrotexato con un peso molecular de 0.425KDa y a la derecha el biofármaco Rituximab con un peso molecular de 35 KDa. [12,13]

Para estudiar las propiedades fisicoquímicas y funcionales, así como la estructura molecular, modificaciones de proteínas y la actividad biológica; se emplean sofisticados métodos analíticos (por ejemplo, identificación genética, espectrometría de masas y ensayos en células).[10]

Además, se caracterizan por presentar especificidad en el número y localización de los puentes disulfuro e incorporación de una o varias moléculas de carbohidratos que son necesarias para su actividad biológica (glicosilación). [10]Los medicamentos biotecnológicos son proteínas o glicoproteínas de alto peso molecular, al contener un número alto de aminoácidos, pueden presentar en su cadena proteica hélices en distinto número, tamaño y configuración (plegamiento). [11]

Algunas proteínas activas requieren la asociación entre varias para formar un gran agregado activo, con estructura cuaternaria.

Algunas de las características principales son:

- Estructura tridimensional compleja y con frecuencia inestable.
- Costos de producción más elevados.
- Menos casos de fracasos durante el desarrollo clínico en las fases I-III (75% vs 95% del fármaco no biotecnológico).
- Poseen un perfil de impurezas característico.
- Difícil caracterización completa por métodos fisicoquímicos o bioensayos.
- Propiedades farmacocinéticas diferenciadas.
- Limitación en la selección de las vías de administración y pautas de dosificación.
- Poca o nula absorción oral, por lo que en la actualidad se usan en vía subcutánea.
- Complejas relaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, resultando difíciles de caracterizar.
- Riesgo de inmunogenicidad.

Los medicamentos biológicos están producidos por organismos vivos, los cuales son variables por naturaleza. Por ello, el principio activo del medicamento biológico final puede presentar de forma inherente un cierto grado de pequeña variabilidad “microheterogeneidad”. Este mínimo grado de variabilidad debe estar dentro del rango aceptable para garantizar una eficacia y seguridad homogéneas. Cuando se

ajusta el proceso de fabricación se logra garantizar que el principio activo cumpla con el rango de especificaciones deseado. [11]

2.1.2. Tipos de agentes biotecnológicos

Los agentes biotecnológicos se han convertido en una opción terapéutica muy importante para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes y tumores malignos. A pesar de su potencial terapéutico, el riesgo de eventos inmunomediados en virtud de su mecanismo de acción es potencialmente significativo, como se muestra en la tabla 1. [9]

Tabla 1. Clasificación de medicamentos Biotecnológicos

Tipo de agente biológico	Ejemplo
Citocinas	➢ Proteínas solubles como las citocinas: anti-TNF-a (infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab), anti-IL-2 (daclizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab).
Anticuerpos dirigidos a:	➢ Moléculas de la superficie celular: anti-CD20 (rituximab); anti-IL-2 receptor (basiliximab); anti-LFA-1 (efalizumab) IgE (omalizumab). ➢ Antígenos tumorales (EGFR, cetuximab, anti-HER2-trastuzumab). ➢ Receptores (IL-5Ra, benralizumab).
Proteínas de fusión (receptores solubles para citocinas o ligandos celulares solubles)	➢ TNF-aRII (etanercept), CTLA4-Ig (abatacept), IL-1 receptor antagonista.

En el presente estudio establece un plan de minimización de riesgos para los siguientes medicamentos biotecnológicos y medicamentos: abatecept, acetato de glatiramer, adalimumab, alfa 1,4-glucosidasa, taliglucerasa alfa, certolizumab,

etanercept, fingolimod, inmunoglobulina 5%, inmunoglobulina 6%, inmunoglobulina 10%, infliximab, Interferón alfa-2b, L-asparaginasa, rituximab, tocilizumab y filgastrim.

2.1.3. Utilidad de los medicamentos biotecnológicos

Actualmente, tres de cada cuatro muertes en los países desarrollados se deben a enfermedades no transmisibles; en especial, enfermedades cardiovasculares (46,7%), seguida de las neoplasias (21,6%).[9] Ahora, se cuenta con tecnologías moleculares y biotecnológicas, que permiten entender mejor la base molecular patogénica lo que facilita un nuevo enfoque a la terapéutica, que busca identificar específicamente el fenómeno patogénico.

Otra finalidad es optimizar e individualizar los tratamientos a las necesidades de cada paciente y desarrollar fármacos y terapias preventivas más eficaces, incluyendo las terapias génicas para muchas enfermedades a las que con los medios actuales no se les da la cobertura suficiente. [10]

Los medicamentos biotecnológicos representan un incremento en la esperanza y/o calidad de vida de los pacientes con enfermedades hereditarias y crónicas degenerativas. La fabricación de biotecnológicos innovadores y biocomparables debe ser conforme a lo establecido en la legislación vigente; Por tal razón, es necesario fortalecer el marco normativo que los regula. [11, 14]

2.1.4. Medicamento biotecnológico biocomparable.

Un medicamento biocomparable es aquel biotecnológico no innovador, que demuestre en términos de seguridad, calidad y eficacia, biocomparabilidad con el medicamento biotecnológico de referencia; a través de las pruebas que establece la Ley, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.[11]

Los medicamentos biocomparables son productos sintetizados de forma biológica y por lo tanto, no son idénticos al biotecnológico innovador. El proceso de obtención de un medicamento biotecnológico, es complejo y puede presentar diferencias en el producto final a nivel de la actividad biológica del medicamento, o incluso, la aparición de determinados eventos adversos como la inmunogenicidad.[11]

Por este motivo, para que un medicamento biocomparable pueda ser autorizado, son necesarios análisis clínicos destinados para establecer la eficacia y seguridad en la práctica médica, y este aspecto no se requiere en el caso de los medicamentos genéricos. [14]

Para la obtención del registro sanitario de un biocomparable de fabricación nacional, y poder comercializarlos, fabricarlos e importarlos, se requiere presentar los siguientes documentos: [15]

- Certificado de buenas prácticas de fabricación del biofármaco expedido por la Secretaría de Salud o por la autoridad competente del país de origen.
- Certificado de buenas prácticas de fabricación expedido por la Secretaría de Salud, del (los) fabricante(s) del medicamento biotecnológico y cuando aplique del fabricante del diluyente.
- Licencia sanitaria y aviso de responsable sanitario del (los) fabricante(s) del medicamento biotecnológico y del solicitante del registro sanitario
- Licencia sanitaria y aviso de responsable sanitario del sitio de acondicionamiento.
- Aviso de funcionamiento y aviso de responsable sanitario del almacén de depósito y distribución.
- La monografía del biofármaco, composición y fórmula

- El origen e historia del banco celular maestro, el gen, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo.
- El resumen del proceso de fabricación del biofármaco: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación, así como el diagrama de flujo correspondiente a dicho proceso
- El reporte de la validación del proceso de fabricación, realizado por el fabricante.
- Información para prescribir en versión amplia y reducida.
- Documentación que demuestre que es el titular de la patente, de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI).
- **Programa** de **farmacovigilancia intensiva**, de conformidad con las disposiciones que resulten aplicables.
- Protocolo autorizado por la Secretaría de Salud e informe de los estudios de biocomparabilidad, conforme al Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.

En un medicamento biológico con un principio activo nuevo, la relación positiva riesgo-beneficio se determina a partir de datos de seguridad y eficacia, obtenidos a partir de estudios preclínicos. En el caso de los biocomparables, la relación riesgo beneficio positiva se basa en demostrar la biocomparabilidad, es decir, que el biofármaco es muy similar al del medicamento de referencia, al realizar estudios exhaustivos de comparabilidad; en los cuales incluye un plan de gestión de riesgos. [11]

Además, son necesarios los datos clínicos y preclínicos para autorizar un biocomparable. Si se demuestra un alto grado de similitud con el medicamento de

referencia, el biocomparable retoma la vasta experiencia en materia de seguridad y eficacia adquirida con el medicamento de referencia. [14]

2.2. Farmacovigilancia

Los constantes avances científicos y tecnológicos, así como la experiencia en política farmacéutica y regulatoria de organismos internacionales, como son la OMS y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), han permitido a México avanzar en materia de regulación sanitaria, necesarios para la evaluación, aprobación y control de estos medicamentos. En este sentido, el marco normativo de los medicamentos biotecnológicos requiere de una constante revisión y actualización. [14]

La farmacovigilancia tiene un papel fundamental en este proceso, ya que son todas las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización; o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas. [4]

Una Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM) es cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada después de la administración de uno o más medicamentos, y cuando la relación causal con ésta sea razonablemente atribuible sería una Reacción adversa a un medicamento (RAM). [4]

Una RAM es evaluada mediante su causalidad, con la cual se estima la probabilidad de atribuir a un medicamento o vacuna la reacción adversa observada; y de acuerdo con la NOM 220 Instalación y Operación de farmacovigilancia, la valoración de la causalidad provista por la OMS y el Centro de Monitoreo de Uppsala se clasifican con base en su calidad de información, gravedad, severidad (intensidad de la manifestación clínica) y mecanismo de acción de la siguiente manera: [4]

2.2.1. Criterios para determinar el grado de información

2.2.1.1. Grado 0. Incluye: **a)** un paciente/consumidor identificable; **b)** al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas; **c)** medicamento o vacuna sospechoso y **d)** datos del notificador.

2.2.1.2. Grado 1. Cuando además de los datos del Grado 0, contiene: **a)** fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI; **b)** fecha de inicio del tratamiento y **c)** fecha de término del tratamiento (día, mes y año).

2.2.1.3. Grado 2. Cuando además de los datos del Grado 1, incluye: **a)** denominación genérica; **b)** denominación distintiva; **c)** posología; **d)** vía de administración; **e)** motivo de prescripción; **f)** consecuencia del evento; **g)** datos importantes de la historia clínica para el caso; **h)** número de lote **i)** nombre de laboratorio fabricante.

2.2.1.4. Grado 3. Cuando además de los datos del Grado 2, contiene el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna.

2.2.2. Criterios para determinar la gravedad de un caso:

2.2.2.1. Graves (serias). Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:

- Provocan la muerte del paciente.
- Ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan.
- Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.

- Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
- Producen alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Son considerados medicamentos importantes.

2.2.2.2. No Graves. A las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad especificados en el punto 2.2.2.1

2.2.3. Criterios para determinar la severidad del caso: SRAM, RAM, EA o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica:

2.2.3.1 Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y/o suspensión del medicamento causante.

2.2.3.2 Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.

2.2.3.3 Severas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

2.2.4. Causalidad. Las reacciones adversas se clasifican en concordancia a la valoración de la causalidad provista por la OMS y el Centro de Monitoreo de Uppsala en las categorías probabilísticas siguientes:

2.2.4.1. Cierta. Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco debe ser plausible clínicamente. El evento debe ser definitivo desde el punto de vista farmacológico o fenomenológico y si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

2.2.4.2 Probable. Un evento clínico, que incluye alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

2.2.4.3 Posible. Incluye alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una **secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento,** pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

2.2.4.4 Improbable. Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una **secuencia temporal improbable en relación con la administración** del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

2.2.4.5 Condicional/No clasificada. Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que **es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada**, o los datos adicionales están bajo examen.

2.2.4.6 No evaluable/Inclasificable. 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.

2.2.5 Mecanismo de acción:

Para clasificar los tipos de RAM se utilizó la propuesta en 1991 por Rawlins y Thompson y se dividieron en: [15, 16]

2.2.5.1 Tipo A (Augmented): son aquellas reacciones cuyos efectos están relacionados con el mecanismo de acción del fármaco y por lo tanto son predecibles. Son el resultado de una respuesta aumentada a la dosis administrada debida a alteraciones farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas. Normalmente son dosis dependientes y suelen desaparecer tras la reducción de la dosis. Producen baja mortalidad y alta morbilidad y son las reacciones adversas más frecuentes. Entre las reacciones de este tipo se encuentran:

Toxicidad: relacionada con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de su acción.

Efecto colateral: asociado con la acción terapéutica primaria en un sitio distinto del blanco primario de acción.

Efecto secundario: producido por un efecto farmacológico diferente de la acción terapéutica primaria del medicamento.

2.2.5.2 Tipo B (Bizarre): no relacionadas con la acción farmacológica del medicamento y que se presentan en ciertos individuos susceptibles. Entre las reacciones de este tipo se encuentran:

Intolerancia: originada por la presencia de un umbral bajo de reacción ante un medicamento determinado.

Reacción por la idiosincrasia propia: reacciones que no se pueden explicar en términos de la farmacología conocida del medicamento.

Alergia: causada por reacciones de origen inmunológico.

2.2.5.3 Tipo C (Chronic): relacionadas con el uso prolongado de un fármaco. Son conocidas y predecibles y se producen por mecanismos adaptativos celulares

2.2.5.3 Tipo D (Delayed): producidas por efectos nocivos que, aunque pueden comenzar a desarrollarse desde el principio de la terapia, sólo se ponen de manifiesto a muy largo plazo.

2.2.5.3 Tipo E (End of treatment): asociadas con la suspensión del medicamento.

Considerando las significativas diferencias entre los medicamentos y biotecnológicos, las reacciones adversas a los agentes biológicos se clasifican utilizando esquemas que relacionan la reacción adversa con el blanco inmunológico. Pichler en 2006 proporcionó un esquema de clasificación que fue elaborado por Haussman y sus colegas, asignando las letras griegas: α, β, γ, δ y ε a cada tipo de RAM. [17]

Tipo α: sobreestimulación

Las reacciones *tipo α* de los agentes biológicos son similares a las tipo A de los medicamentos, ya que son predecibles en función de la actividad farmacológica

prevista del agente biológico. Este tipo de reacciones se deben a las citocinas administradas en altas dosis sistémicas, para lograr un efecto terapéutico específico o a la liberación de altas concentraciones de estas, como resultado del mecanismo de acción del agente específico. [18]

Tipo β: hipersensibilidad

Las reacciones de *tipo β* de los agentes biológicos son reacciones de hipersensibilidad que se caracterizan por ser inmediatas o tardías. Los factores que afectan este tipo de respuesta clínica incluyen el tipo de efecto de la inmunoglobulina provocada, la posible activación del complemento, el grado de humanización del anticuerpo monoclonal y la presencia de adyuvantes o excipientes.[18]

Tipo γ: citoquina o desequilibrio inmune

Las reacciones de *tipo γ* se producen en función del agente biológico y su efecto sobre la alteración del equilibrio mantenido por un sistema inmunitario que funciona -**4 normalmente. Por lo tanto, las reacciones de *tipo γ* pueden conducir al deterioro de la función de un sistema inmune, lo que lleva a infecciones, autoinmunidad o enfermedad atópica. [18]

Tipo νδ: reactividad cruzada

Las reacciones de *tipo δ* se producen en virtud de un agente biológico dirigido a un antígeno que se expresa en varias células de tejido o apuntando a un antígeno con una estructura similar. [18]

Tipo ε: efectos secundarios no inmunológicos

Las reacciones de *tipo ε* son efectos secundarios no inmunológicos que no son predecibles y tampoco están relacionados con el mecanismo de acción de un agente biológico. Un ejemplo de este tipo de reacciones incluye los efectos adversos

neuropsiquiátricos, como estados de confusión agudos o depresión, observados con el tratamiento con IFN-alfa.[18]

La desensibilización con agentes biológicos ha surgido como una opción para manejar las reacciones de hipersensibilidad. Las desensibilizaciones rápidas de fármacos a los agentes biológicos sólo deben realizarse cuando el agente es requerido como terapia de primera línea. Las reacciones tardías están contraindicadas e incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema farmacológico con eosinofilia con síntomas sistémicos, pustulosis eritematosa aguda generalizada, eritema multiforme, enfermedad del suero, etc. Se han notificado desensibilizaciones exitosas a múltiples agentes, incluidos rituximab (anti-CD20), trastuzumab (anti-HER2), infliximab (anti-TNFα), cetuximab (anti-EGFR), bevacizumab (anti-VEGF-A), tocilizumab (anti-IL-6R), ofatumumab (anti-CD20), brentuximab (anti-CD30), alemtuzumab (anti-CD52), etanercept (proteína de fusión contra TNF-aRII) y adalimumab (anti-TNFα). [19]

La premedicación es importante para desensibilizaciones e incluyen el uso de antihistamínicos, corticosteroides; y el acetaminofén también puede considerarse para reducir la fiebre. La aspirina se ha empleado para prevenir el enrojecimiento y montelukast para evitar el broncoespasmo en las desensibilizaciones de quimioterapia. [20]

Para obtener una farmacovigilancia óptima es crucial el tiempo de reporte de los cuales son determinados por el tipo de SRAM, RAM o evento adverso, como se puede observar en la tabla 2:

Tabla 2. Tiempos de notificación de los EA, SRAM y RAM.[21]

Criterio	Notificación espontánea estimulada				
	Sistema Nacional de Salud	**CEFV, CIFV, CICFV, UFV**	**Titulares de registro sanitario o sus representantes legales, Distribuidores comercializadores (puntos de venta)**	Notificación de estudios clínicos I, II, III, IV, que no sean de Farmacovigilancia (incluye bioequivalencia y biocomparabilidad)	Notificación de estudio o programa de Farmacovigilancia
Grave	7 días naturales máximo	7 días naturales máximo**	7 días naturales máximo (fatales) 15 días naturales máximo (no fatales)	7 días naturales máximo (fatales) 15 días naturales máximo (no fatales) *	7 días naturales máximo (fatales) 15 días naturales máximo (no fatales)
No Grave	90 días naturales máximo	Notificación al final del estudio	90 días naturales máximo	Notificación al final del estudio	90 días naturales máximo
Dos casos graves o más, semejantes en el mismo lugar, con el mismo medicamento y del mismo lote.	Inmediatamente, sin exceder 48 horas	Inmediatamente, sin exceder 48 horas	Inmediatamente, sin exceder 48 horas**	Inmediatamente, sin exceder 48 horas**	Inmediatamente, sin exceder 48 horas**
Notificación de literatura científica	30 días naturales máximo				

* Para todos los casos el tiempo comienza a partir del Día Cero, es decir es el día en que el responsable de notificar tiene conocimiento del caso.

* Para los estudios clínicos que cuenten con al menos un sitio o centro de investigación en México, los casos graves que sucedan en el extranjero solo deberán incluirse en el reporte de seguridad final del estudio.

** Bajo el mecanismo que establezca el CNFV en la Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM y ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas

El Día Cero es el día en que el responsable de notificar tiene conocimiento del caso.

2.3. Plan de Farmacovigilancia

Para dar seguimiento a la seguridad y eficacia de un medicamento es necesario que se presente un plan de farmacovigilancia, es el documento que describe las actividades de rutina y en algunos casos actividades adicionales, de acuerdo con las especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna, diseñadas para monitorear, identificar y caracterizar los riesgos de los medicamentos o vacunas. Este documento forma parte del plan de manejo de riesgos y describe las actividades de rutina y adicionales. [4]

Actividades adicionales: a las que se consideran necesarias cuando las de rutina no son suficientes; por ejemplo, de manera enunciativa más no limitativa:

a) Programas de farmacovigilancia

b) Estudios de farmacovigilancia.

c) Reporte estimulado.

d) Vigilancia activa.

e) Estudios clínicos.

Actividades de rutina: a las aplicables a todos los medicamentos y vacunas que se consideran necesarias para identificar, monitorear y caracterizar los riesgos de los medicamentos y vacunas; por ejemplo, de manera enunciativa más no limitativa, **a)** vigilancia pasiva, **b)** reporte espontáneo, **c)** series de casos, **d)** métodos sistemáticos para la evaluación de reportes espontáneos.

2.3.1. Plan de manejo de riesgos (PMR): Al documento que incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas y describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos, contiene:

2.3.1.1. Especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna.

2.3.1.2. Plan de farmacovigilancia.

2.3.1.3**. Plan de minimización de riesgos**.

2.3.2. Plan de minimización de riesgos

Al documento que describe las actividades e intervenciones que tienen como objetivo el prevenir, reducir la probabilidad o severidad de ocurrencia de RAMs asociadas a la utilización del producto. Es parte integral del plan de manejo de riesgos, e incluye actividades de rutina y adicionales de minimización de riesgos.[4]

En la versión previa de la norma NOM 220-SSA1-2012, solo se solicitaba un plan de manejo de riesgo (PMR) para cuatro condiciones: molécula nueva en el país, si se

ha identificado un riesgo potencial, cuando la autoridad lo solicite y para **medicamentos biotecnológicos, biológicos** y huérfanos.

Sin embargo, a partir de la actualización que se llevó en el 2016 en la NOM 220-SSA1-2016, los PMR deberán ser presentados para todos los medicamentos. Uno de los mayores cambios de la nueva versión es la categorización de los PMR, mismos que serán de tres niveles dependiendo del riesgo que represente el medicamento o vacuna en cuestión. Con lo anterior, se busca contribuir al fortalecimiento de las actividades de rutina y concentrar las actividades adicionales de farmacovigilancia y minimización de riesgos en aquellos productos que así lo ameriten. [4]

Elaborar un PMR para medicamentos y vacunas cuando:

- **Molécula nueva:** Se registre una molécula nueva en el país.
- **Medicamentos y vacunas no hayan presentado un PMR:** Previa la solicitud de prórroga de registro sanitario de un medicamento o vacuna en el país.
- **Medicamento o vacuna en el país del cual exista evidencia de una preocupación o asunto de seguridad:** Cuando se solicite la prórroga de registro sanitario a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio riesgo.
- **Medicamento huérfano:** Se le otorgue oficio de reconocimiento por primera vez en el país.
- **Existan cambios en el registro sanitario que impacten en el esquema terapéutico y/o vía de administración.**

De conformidad con el tipo de medicamento o vacuna y considerando el perfil de seguridad y la evaluación de riesgo correspondiente, los medicamentos o vacunas, en general, atenderán a las siguientes categorías:

Categoría I: medicamentos genéricos, incluyendo a su medicamento de referencia.

Categoría II: medicamentos y vacunas comercializados, de los cuales exista una preocupación o asunto de seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance riesgo/beneficio. Medicamentos y vacunas con modificaciones que impacten en el esquema terapéutico y/o vía de administración. Moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos que cuenten con un registro sanitario emitido por una autoridad sanitaria reconocida por COFEPRIS e información proveniente de estudios clínicos que permita establecer un perfil de seguridad favorable. Medicamentos huérfanos que cuenten con un registro sanitario y/o reconocimiento de medicamento huérfano emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS e información proveniente de estudios clínicos que permita establecer un perfil de seguridad favorable. Medicamentos y vacunas de los cuales ya se conozca su perfil de seguridad en otras condiciones y que hayan sufrido modificaciones que impacten su seguridad.

Categoría III: moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos que no cuenten con un registro sanitario emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable. Medicamentos huérfanos que no cuenten con un registro sanitario y/o reconocimiento de medicamento huérfano emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la

información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable. Medicamentos y vacunas comercializados en México en donde exista evidencia de un riesgo a nivel nacional o internacional que potencialmente pueda superar al beneficio.

El plan de manejo de riesgos de medicamentos biotecnológicos incluye un **Plan de Minimización de Riesgos (PMinR)**, en el que se indican todas las actividades e intervenciones que se preparan para prevenir o reducir la probabilidad o severidad de ocurrencia de RAM asociadas a la utilización del producto. Al igual que para las actividades de farmacovigilancia, existen actividades de rutina y adicionales, las actividades de rutina son para todas las categorías, mientras que las adicionales se considerarán para las categorías II y III.

Las actividades dirigidas a minimizar los riesgos identificados en un PMinR, son:

2.3.2.1. Modificaciones a la Información para prescribir.

2.3.2.2. Restricción del ámbito de la prescripción.

2.3.2.3. Restricción en ciertos tipos de población.

2.3.3.4. Comunicación clara y oportuna del riesgo.

Actualmente existen iniciativas orientadas a mejorar la seguridad de los pacientes relacionada con la asistencia sanitaria, como los Estándares para la Certificación de Hospitales que establece el Consejo de Salubridad General y nuestra entidad regulatoria COFEPRIS que buscan a través del Programa de Farmacovigilancia identificar, cuantificar, evaluar y la prevenir los riesgos asociados al uso de los medicamentos ya comercializados. Estas estrategias para la disminución de RAM tienen como objetivo hacer un uso racional de medicamentos con una idónea prescripción de estos y una mejora de su calidad, y por tanto debemos proporcionar información y formación continua a los profesionales de la salud sobre el manejo

adecuado de los medicamentos. Estas medidas, aparte de ser necesarias desde un punto de vista sanitario, también pueden aportar un ahorro económico para el Sistema Nacional de Salud.[22- 23]

En una revisión sistemática de los estudios de evaluación del costos de las reacciones adversas realizada por el servicio de Farmacología Clínica, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona se observó una gran variación en la frecuencia de RAM desde menos de un 1% hasta un 26%; [23] y en otros estudios se ha estimado que la frecuencia de RAM en pacientes hospitalizados se presentan entre un 4% a 7%. [24-25] Y esto a su vez puede generar un incremento en los costos hospitalarios.

2.4. Evaluaciones económicas en salud

A nivel mundial, el constante incremento de los costos en salud ha creado la necesidad de realizar evaluaciones económicas, con el objetivo de priorizar en insumos que ofrezcan un mejor valor o beneficio en relación a sus costos y así apoyar la toma de decisiones en el sector salud. Una evaluación económica en salud se define como una evaluación sistemática de las propiedades, efectos, y el impacto de las tecnologías utilizadas para el cuidado de la salud.[26]

2.4.1. Tipos de evaluaciones económicas

Existen diversos tipos de evaluaciones económicas en salud; sin embargo, todas deben comparar al menos dos alternativas de intervención en términos de costos y efectividad. Es importante notar que cuando la evaluación económica no compara los costos y consecuencias de dos o más alternativas, esta debe denominarse como parcial. Las evaluaciones económicas parciales involucran los estudios de: [24]

1) Descripción de costos: se caracteriza porque no compara cursos alternativos de acción, siendo su principal propósito el reporte de costos asociados a una determinada intervención.

2) Descripción de costo-consecuencia: agrega a lo anterior la descripción de resultados clínicos; no obstante, tampoco considera la evaluación de alternativas terapéuticas.

3) Análisis de costos: compara distintos cursos de acción, examinando solamente la relación entre costos y su análisis en las consecuencias clínicas.

3. Planteamiento del problema

En muchos países, existe un incremento en la demanda de desarrollo y autorización de medicamentos biotecnológicos. En el 2007 la OMS reconoció formalmente la necesidad de elaborar directrices en biotecnológicos para su evaluación y reglamentación general.[27] Los biocomparables se obtienen mediante procesos de fabricación controlando la calidad de forma similar a la de los productos biotecnológicos innovadores; por lo tanto, es imposible garantizar su eficacia y seguridad a través de estudios preclínicos y clínicos. Es de observancia obligatoria para el laboratorio fabricante implementar un plan de farmacovigilancia y de gestión de riesgos posterior a su comercialización. Sin embargo, estas recomendaciones constituyen un documento dinámico que requiere ajustarse al progreso del conocimiento y la experiencia clínica. [28]

La recopilación de los eventos adversos observados en los ensayos clínicos para su aprobación revela diferencias respecto a lo que ocurre con el post comercialización (duración del ensayo, grupos etarios, comorbilidades asociadas y polifarmacia). Adicionalmente, la información disponible sobre estos eventos adversos de los

medicamentos es frecuentemente insuficiente, debido a la baja notificación por parte de los profesionales de salud, incluso cuando ha pasado un tiempo prolongado desde su salida al mercado y su libre prescripción.[29]

En el hospital de Especialidades el 50% de los reportes de SRAMs, que se realizan son atribuidos a un biotecnológico; lo que permite identificar un área de oportunidad para el manejo de los riesgos asociados a la presencia de estas SRAM. Desarrollar un plan de minimización de riesgos para biotecnológicos que se enfoque en una unidad médica de tercer nivel, y que se encuentre al alcance de los profesionales de salud, y así poder estandarizar el proceso de premedicación, administración y seguridad -ya que este tipo de medicamentos predisponen la presencia de reacciones adversas debido a su origen, naturaleza bioquímica y excipientes-. Dentro de las actividades de farmacovigilancia en la NOM 220 Instalación y operación de farmacovigilancia, se establece llevar a cabo un seguimiento regulatorio efectivo para gestionar sus riesgos potenciales y minimizarlos: estos conllevan a un deterioro en la salud del paciente y un incremento de costos que impiden obtener al máximo los beneficios terapéuticos y optimizar la seguridad en el paciente.[21]

Las especificaciones de seguridad son la parte crucial de un plan de minimización de riesgos, es necesario describir la información correspondiente al balance riesgo/beneficio, el plan de farmacovigilancia y minimización de riesgos aplicables y de acuerdo con la guía elaborada por la COFEPRIS, debe los siguientes aspectos: [30]

a. Descripción de poblaciones
b. Información de seguridad post–comercialización disponible.

c. Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación.
d. Listado de riesgos importantes.
e. Resumen de los problemas de seguridad.
f. Alertas internacionales.

La realización de un plan de manejos riesgos carece de información, debido al bajo reporte de SRAM, si se realiza la observación y análisis dentro una unidad hospitalaria nos permite generar evidencia clínica y actualizada sobre la población que utiliza algún biotecnológico; de tal manera que aporte información para maximizar el beneficio y seguridad en el uso de estos medicamentos.

4. Hipótesis de trabajo

Un plan de minimización de riesgos, proporcionará las estrategias necesarias en la dosificación, premedicación, administración y manejo de reacciones adversas para los biotecnológicos en una unidad de terapias avanzadas (UTA); a través de actividades de farmacovigilancia que incrementarán la detección y notificación oportuna de los eventos adversos a biotecnológicos en un ~10%; de esta forma contribuye a la seguridad en el paciente y al cumplimiento de disposiciones normativas internacionales y de nuestro país.

5. Objetivo general

Generar un plan maestro de minimización de riesgos para los biotecnológicos empleados en una Unidad de Terapias Avanzadas del Hospital de Especialidades CMNSXXI, mediante la identificación de los factores de riesgo en el uso y manejo de estos medicamentos y actividades adicionales de farmacovigilancia, aportando las estrategias necesarias para optimizar la seguridad en el paciente.

5.1. Objetivos particulares

- Evaluar el uso y manejo de biotecnológicos, mediante una revisión sistemática de artículos e Información para Prescribir (IPP) de cada biotecnológico y la incidencia de reacciones adversas y de esta forma generar las variables de estudio de un plan de minimización de riesgos.
- Establecer las directrices del plan de minimización de riesgos a partir de la identificación de los riesgos asociados a la administración de los biotecnológicos de estudio.
- Identificar los posibles riesgos asociados a la administración y uso de biotecnológicos de forma prospectiva, aplicando una farmacovigilancia activa a través de *actividades adicionales* de vigilancia en la UTA, durante un periodo de un año (enero- diciembre 2018).
- Estimar los costos generados por reacciones adversas a los biotecnológicos para generar una evaluación económica parcial de tipo descriptivo.

6. Material y métodos

Estudio de tipo de cohorte, observacional, analítico, transversal.

6.1. Lugar de estudio

El estudio se desarrolló en el área de Farmacia Hospitalaria en colaboración con la Unidad de Terapias Avanzadas (UTA) de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez.

6.2. Población del estudio

Pacientes que hayan recibido por lo menos una dosis de los medicamentos que se enuncian a continuación, durante el periodo de observación establecido para el estudio.

6.3. Medicamentos de estudio

Los biotecnológicos: abatecept, acetato de glatiramer, adalimumab, alfa 1,4-glucosidasa, taliglucerasa alfa, certolizumab, etanercept, Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV) 5%, 6% y 10%, infliximab, interferón alfa-2b, l–asparaginasa, rituximab, natalizumab, tocilizumab y filgastrim y el medicamento fingolimod, que aunque no es biotecnológico se incluye debido a que la primera dosis, y las dosis posteriores a la interrupción del tratamiento durante más de 14 días, deben administrarse en un entorno en el que se pueda controlar la bradicardia sintomática y son administrados en la UTA.

6.4. Período de Observación

Se analizaron todas las observaciones encontradas en los expedientes de los pacientes tratados con biotecnológicos durante el periodo del agosto 2018 a mayo 2019.

6.5. Criterios de Inclusión

Pacientes de 18 años en adelante, de ambos sexos, con las siguientes enfermedades: Esclerosis múltiple, Neuropatía Óptica Inflamatoria Recurrente Crónica (CRION), enfermedad de Pompe, encefalitis, miastenia *gravis*, miopatía inflamatoria, neuromielitis, Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria (PDCI), síndrome de persona rígida, Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica (TENMO), Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCHP), leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, anemia hemolítica, enfermedad de Gaucher, leucemia linfocítica o linfoblástica aguda, macroglobulemia, Púrpura trombocitopénica inmune (PTI), enfermedad de injerto contra huésped, Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) Granulomatosis con Piliangeitis (GPA), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis reumatoide (AR), AR / esclerosis nodular, AR/ esclerosis

sistémica, artritis psoriásica, enfermedad de Still, espondilitis anquilosante, infección de tejido conectivo, psoriasis en placas, rhupus, síndrome de Sjögren, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, deficiencia selectiva de IgG, hipogammaglobulinemia, Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV), síndrome de Good, enfermedad inflamatoria inespecífica, Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica (CUCI), enfermedad de Crohn, psoriasis en placas y trombocitopenia; ingresados en la UTA en la Unidad Médica de Alta Especialidad, durante el periodo de observación establecido y que hayan recibido al menos una dosis de los biotecnológicos de estudio y el medicamento fingolimod, independiente a sus comorbilidades, polifarmacia y otros factores contribuyentes con su estado de salud.

6.6. Criterios de Exclusión

Los pacientes serán excluidos si:

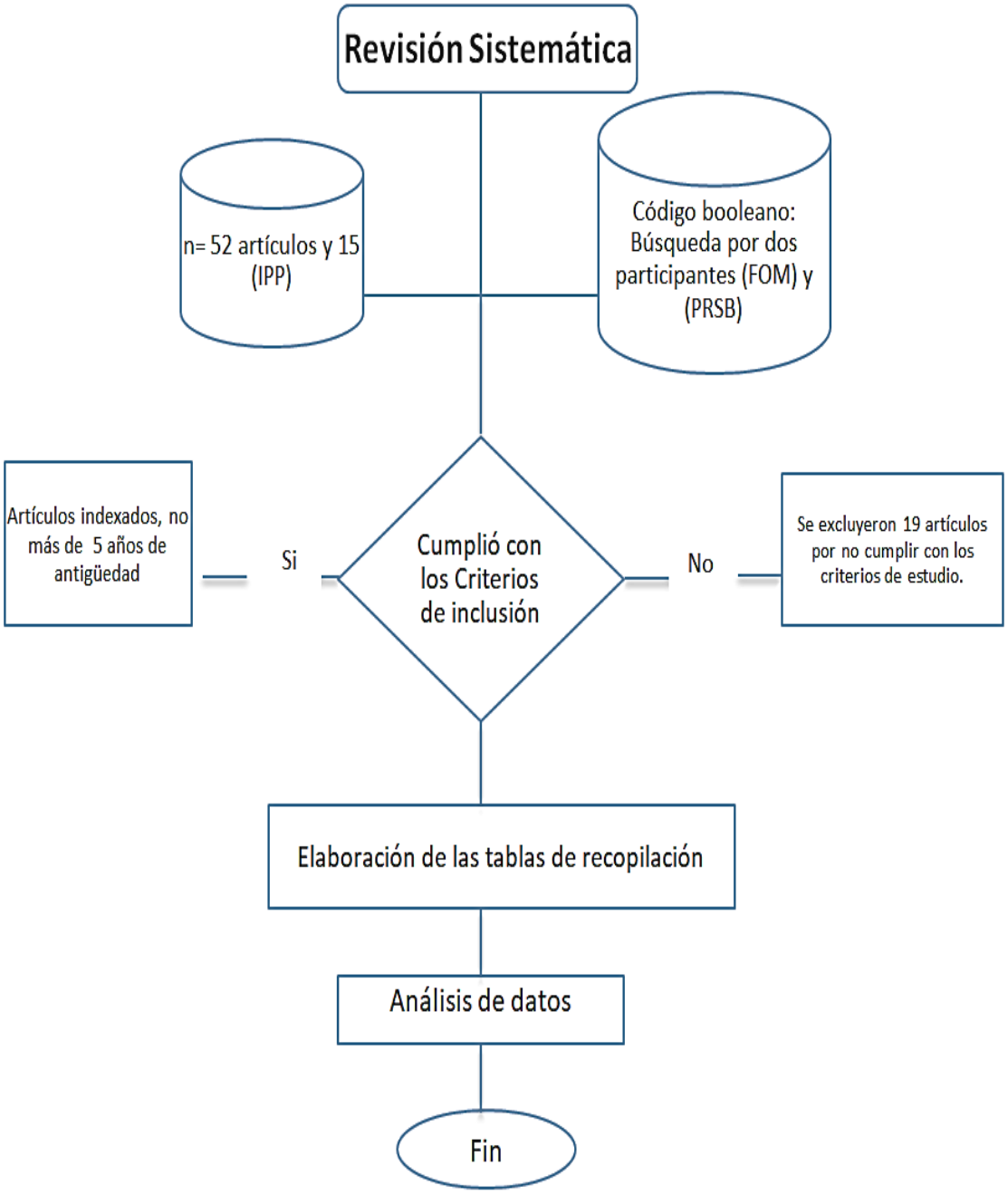
- Ingresen a la UTA por la administración de una dosis de un antibiótico intravenoso, sulfato ferroso, o algún otro medicamento intravenoso sintético que no sea fingolimod.
- Paciente que ingrese a la UTA y se encuentre en protocolo de investigación clínica de algún medicamento prueba.
- Pacientes embarazadas.

Tabla 3. Descripción de las variables de estudio.

Variables / Aspectos a evaluar	Tipo de variable
Sexo: se refiere a las características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer	Cualitativa dicotómica
Edad: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa Continua
Enfermedad: Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible.	Cualitativa ordinal
Presencia de Reacción Adversa a medicamento ✓ Presente/ no se presento ✓ Medicamento, manifestación clínica.	Cualitativa dicotómica Cualitativa ordinal
✓ **Medicamentos:** medicamento biotecnológico, dosis, vía de administración, velocidades de infusión. ✓ **Premedicación:** presente o ausente	Cualitativa ordinal Cualitativa dicotómica
Tipo de SRAM Causalidad **Gravedad:** Grave/ No Grave **Severidad:** Leve/moderada/Severa **Mecanismo de acción:** α, β, γ, δ, ε	Cualitativa ordinal Cualitativa dicotómica Cualitativa ordinal Cualitativa ordinal
Variables económicas: costo generado por (RAM). (costo de tratamiento farmacológico por paciente, intervención médica, días de estancia hospitalaria, procedimiento enfermería)	Cuantitativa ordinal

Primera fase revisión sistemática:

1. Se realizó una revisión sistemática del uso y manejo de 14 biotecnológicos utilizados en la Unidad de Terapias Avanzadas de la UMAE Hospital de Especialidades" IMSS.
2. Pregunta de PICO: ¿Si a los pacientes en tratamiento con biotecnológicos, se le administró una correcta premedicación, en comparación con el manejo convencional del biotecnológico disminuirán la presencia de Reacciones Adversas a Medicamentos?
3. Diagrama metodológico:



(FOM): Fabiola Osorio Méndez, (PRSB): Priscila Rubi Sánchez Buenfil, (IPP) Información para prescribir)

Criterios de inclusión para revisión sistemática

- PubMed, indexados MedLine
- Publicación no mayor a 5 años de antigüedad a la fecha (2013).
- Relacionado a los biotecnológicos, eventos adversos, medicación, administración, manejo y uso.
- Criterios de búsqueda código booleano generado

Se conformó la revisión de 52 artículos en PubMed y sus IPP (información para prescribir) correspondientes en la base **Up to date** (Lexcorp). Se obtuvieron los datos para un correcto manejo y uso de estos biotecnológicos, diagnóstico idóneo y la relación de presencia de eventos adversos con la administración e infusión idónea; Se encontraron resultados de población multicéntrica de pacientes europeos caucásicos y solo un artículo latinoamericano (Brasil).

Segunda fase: Monitoreo y evaluación de la SRAM

El monitoreo, documentación y análisis de los eventos adversos asociados a la administración de los biotecnológicos en los pacientes, se llevó a cabo durante un período de 6 meses.

La evaluación de la causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos; se determinó a través de la de las siguientes variables: secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de la reexposición al medicamento sospechoso, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias. El algoritmo para esta evaluación se describe en la tabla 3 y el puntaje para asignar el tipo de SRAM de acuerdo con el algoritmo de causalidad, en la tabla 4.[31]

Tabla 4. Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación causal de SRAM.[31]

	Número	Criterio	Puntaje
Secuencia temporal (cronología)	1	Compatible	+2
	2	Compatible pero no coherente	+1
	3	No hay información	0
	4	Incompatible	-1
	5	SRAM aparecida por retirada del medicamento	+2
Conocimiento previo (Bibliografía)	1	SRAM bien conocida	+2
	2	SRAM conocida ocasionalmente	+1
	3	SRAM desconocida	0
	4	Sin relación con el medicamento	-1
Evento por retirada de medicamento	1	SRAM Mejora	+2
	2	SRAM no mejora	-2
	3	Medicamento no retirado SRAM no mejora	+1
	4	Medicamento no retirado SRAM mejora	-2
	5	No hay información	0
	6	Muerte o efecto irreversible	0
	7	Medicamento no retirado tolerancia al efecto	+1
	8	Medicamento no retirado SRAM mejora con el tratamiento	+1
Re-exposición al medicamento	1	Positiva: reaparece SRAM	+3
	2	Negativa: no reaparece SRAM	-1
	3	No hay re-exposición/información	0
	4	SRAM mortal e irreversible	0
	5	SRAM previa similar	+1
Existencia de causas alternativas al medicamento	1	Si: explicación alternativa más verosímil	+2
	2	Explicación alternativa igual o menos verosímil	+1
	3	No hay información	0
	4	No: explicación alternativa descartada (información suficiente)	+1
Factores contribuyentes	1	Si: explicación alternativa más verosímil	+1
	2	Explicación alternativa igual o menos verosímil	0
Exploraciones complementarias	1	Si: explicación alternativa más verosímil	+1
	2	Explicación alternativa igual o menos verosímil	0

*** El algoritmo contiene siete elementos que se basan en los criterios de Bradford and Hill y evidencias objetivas atribuibles a la presencia o no de una SRAM en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos para determinar casualidad de la reacción adversa presentada.

Tabla 5. Puntaje para determinar tipo de reacción adversa de acuerdo con el algoritmo de causalidad. [31]

Categorías del Algoritmo de Causalidad
No clasificada falta datos
Improbable < = 0
Condicional 1 – 3
Posible 4 – 5
Probable 6 – 7
Definida > = 8

Además se realizó la clasificación de las SRAM de acuerdo a su severidad, gravedad y mecanismo de acción. [4,17]

Tercera fase: Evaluación de costos

Se estimaron los costos a través de una evaluación económica parcial de tipo descriptiva, mediante la asignación de los gastos en la farmacoterapia, por el uso de los medicamentos del estudio en la UTA y el costo generado por el manejo de las SRAM que se presentaron.

Las SRAM se clasificaron de acuerdo con su intensidad y gravedad; se valoró el costo promedio por cada SRAM de acuerdo con el manejo farmacoterapéutico, obteniéndose de la siguiente manera:

1. Identificación de los medicamentos empleados para el tratamiento de las SRAM. La información sobre el tratamiento farmacológico prescrito al paciente (tipo de medicamento, dosis e intervalo de administración para las primeras 24 horas). Se utilizaron los costos establecidos en el cuadro básico institucional de medicamentos 2019.

2. Cuantificación de los costos por días de hospitalización, administración de tratamiento, consulta de urgencia, y presencia de una reacción muy grave el costo por día en la UCI.
3. Asignación de un valor monetario a los recursos empleados en el tratamiento farmacológico inmediato y la sumatoria de costo total generado del manejo de cada RAM.

7. Resultados y Análisis

La detección e intervención oportuna de estas RAM además de permitir principalmente una mejoría en la calidad de atención en el paciente es crucial para la optimización de recursos en el sector salud. Muchas veces nos hemos preguntado el impacto de la farmacovigilancia en el sector salud y muestra de esto es la evaluación de errores de medicación y RAM; lo cual impacta en los costos hospitalarios, incremento en los días de estancia hospitalaria y complicaciones en la salud del paciente. Un reporte oportuno genera una ventana para la detección de riesgos, optimización de recursos con la selección y adquisición en medicamentos con mayor beneficio, así como la oportunidad de generar estrategias en el manejo y uso racional de medicamentos.[32]

A diferencia de las 'señales' que se pueden originar a partir de la evaluación clínica de eventos individuales o a partir de estudios epidemiológicos. Las "señales de notificación desproporcionada" (o SDRs, del inglés Signals of disproportionate reporting); que se detectan como asociaciones estadísticas entre medicamentos y eventos adversos, esto es, en forma de pares entre fármaco y SRAM.[33] La revisión sistemática se centró en la búsqueda de este tipo de señales de eventos adversos durante la administración de los medicamentos de estudio. Esta incluyó los 52

artículos que se obtuvieron mediante el siguiente código booleano ingresado en *PubMed*:

("abatacept"[MeSH Terms] OR "abatacept"[All Fields]) OR ("adalimumab"[MeSH Terms] OR "adalimumab"[All Fields]) OR eritropoyetina[All Fields] OR ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields]) OR ("filgrastim"[MeSH Terms] OR "filgrastim"[All Fields]) OR ("fingolimod hydrochloride"[MeSH Terms] OR ("fingolimod"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "fingolimod hydrochloride"[All Fields] OR "fingolimod"[All Fields]) OR ("imatinib mesylate"[MeSH Terms] OR ("imatinib"[All Fields] AND "mesylate"[All Fields]) OR "imatinib mesylate"[All Fields] OR "imatinib"[All Fields]) OR ("infliximab"[MeSH Terms] OR "infliximab"[All Fields]) OR ("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR "immunoglobulin"[All Fields]) OR ("insulin"[MeSH Terms] OR "insulin"[All Fields]) OR ("interferons"[MeSH Terms] OR "interferons"[All Fields] OR "interferon"[All Fields]) OR ("natalizumab"[MeSH Terms] OR "natalizumab"[All Fields]) OR ("omalizumab"[MeSH Terms] OR "omalizumab"[All Fields]) OR ("rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[All Fields]) OR ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields]) AND dose[All Fields] AND (adverse[All Fields] AND event[All Fields]) AND ("organization and administration"[MeSH Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "management"[All Fields] OR "disease management"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR "disease management"[All Fields]) AND efficacy[All Fields]

De los cuales solo 26 cumplían con los criterios de inclusión y contenían los eventos adversos a los medicamentos biotecnológicos y fingolimod reportados a nivel internacional, así como los riesgos de uso de cada medicamento en estudio y las medidas a considerar para la elaboración del plan de minimización de riesgos.

Tabla 5. Evaluación de la relación entre el uso de premedicación/modulación en la infusión y la presencia del uso de SRAM.

Biotecnológico	Presencia %	ausencia %	RR	Prevalencia
abatecept	0	100	0	0
acetato de glatiramer	50	50	1	50
adalimumab	20	80	0.25	20
etarnecept	0	100	0	0
filgastrim	48	52	0.92	48
fingolimod	50	50	1	50
imatinib	0	100	0	0
infliximab	19	81	0.23	19
inmunoglobulina	13	87	0.15	13
Interferón alfa-2b	26	74	0.35	26
natalizumab	24	76	0.32	24
omalizumab	10	90	0.10	10
rituximab	77	13	5.92	77
tocilizumab	16	84	0.19	16

En los resultados se observa un valor significativo (RR=5.92) para rituximab, en ausencia de una premedicación en el paciente. Las principales categorías de reacciones adversas al rituximab incluyen inmunodeficiencia e hipersensibilidad. Este biotecnológicos es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a CD20, causando un rápido agotamiento de los precursores de células B que expresan CD20 y de células B maduras, permanecen bajas durante 6 a 9 meses.[34]

Se ha descrito anteriormente, que las reacciones agudas relacionadas con la infusión son el evento adverso más común observado con el uso de rituximab; aproximadamente el 77% de los pacientes presentarán síntomas relacionados con la perfusión con la primera dosis; de estas el 80% suelen ser fatales.[35] Por lo general, se recomienda la premedicación con acetaminofén, antihistamínicos y corticosteroides y así poder aminorar el riesgo en este tipo de reacciones.[36]

La población de pacientes por especialidad, que conformó al presente estudio en la etapa del monitoreo de respuesta (administración de los biotecnológicos), durante el periodo de observación se muestra en los gráficos 1 y 2 (N=890 y una n=709); con un rango de edad (18 a 65 años).

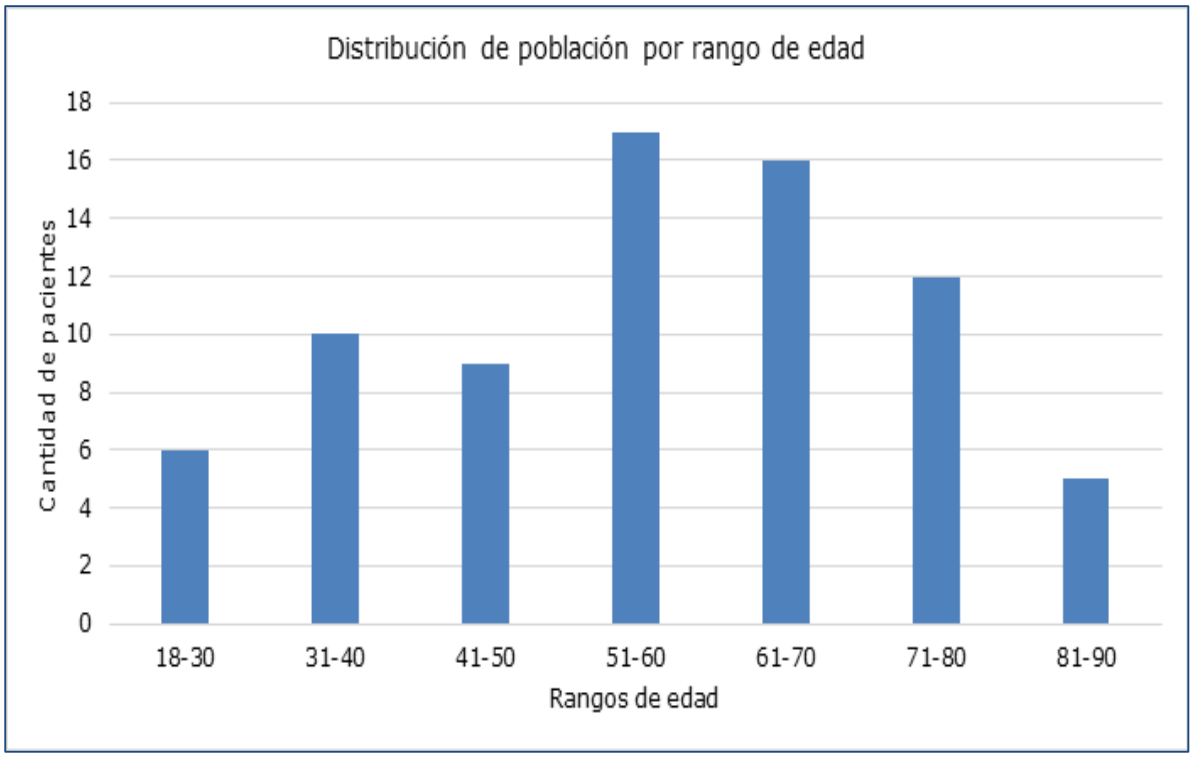


Gráfico 1. Distribución de población de estudio por rango de edad

En lo referente al sexo y como se ha descrito en diversos estudios, las mujeres presentan una mayor probabilidad de sufrir SRAM, asociándolo a diversos

factores como son: la polifarmacia, una menor masa corporal, concentraciones hormonales y estos que pueden influir en procesos farmacocinéticos y farmacodinamicos.[37-38] Como observamos en nuestro monitoreo, se presenta una relación mujeres/hombres (4/1, 76/24%), como se muestra en el gráfico 2.

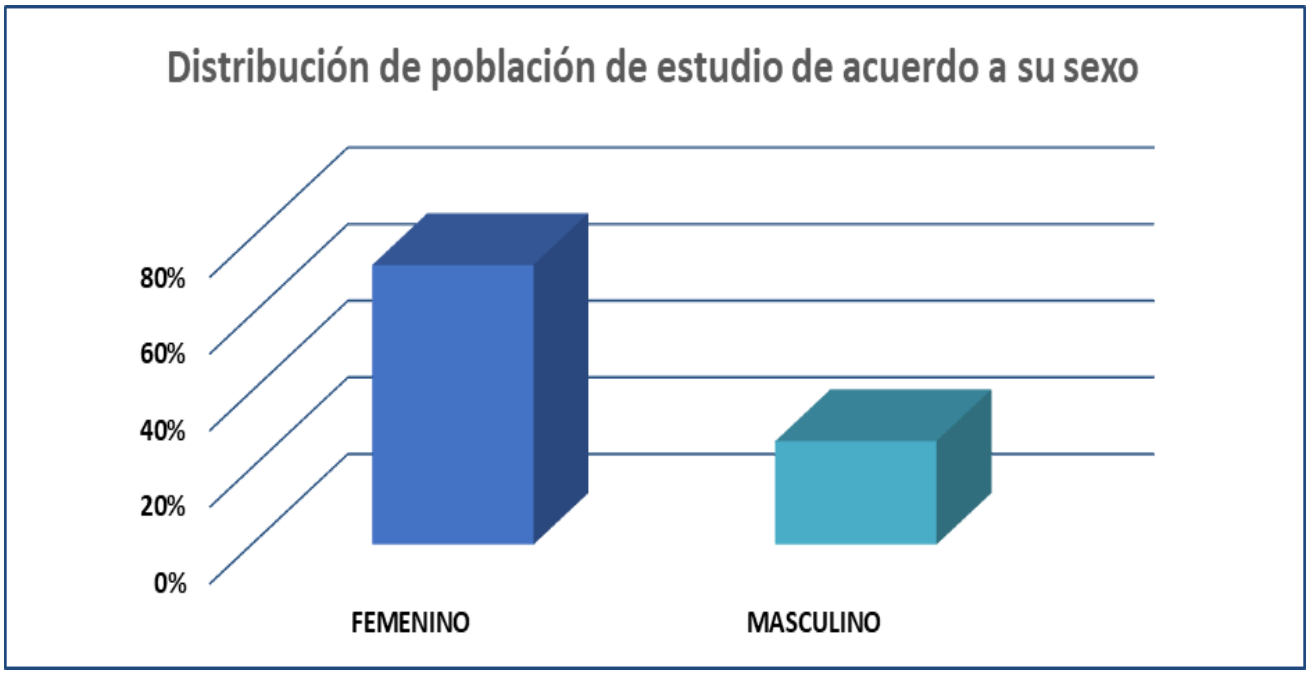


Gráfico 2. Porcentaje de presencia de reacciones adversas a medicamento en la UTA por sexo durante el estudio.

En un estudio epidemiológico realizado en el 2003 se concluye que la incidencia de las enfermedades autoinmunes es de 90/100,000 personas, con prevalencia de alrededor de 3% a nivel mundial.[39] Los datos obtenidos de los estudios más representativos de cada enfermedad autoinmune; por ejemplo, Jacobson y colaboradores, a través de los datos publicados en censos de Estados Unidos, concluyen acerca de la prevalencia e incidencia de 24 enfermedades autoinmunes, de las cuales la mayor prevalencia fue de 500/100,000 personas, incluyendo: artritis reumatoide, enfermedad de graves y tiroiditis.[40] Aunque la prevalencia de estas últimas dos enfermedades en nuestro estudio no es tan

grande; si se encuentra con un 12% artritis reumatoide seguido de inmunodeficiencia común variable con un 16% y esclerosis múltiple con la mayor prevalencia (17%), que corresponden a especialidades como Neurología, Reumatología y Alergia e Inmunología que también muestran una mayor prevalencia en el estudio, como se observa en los gráficos 3 y 4.

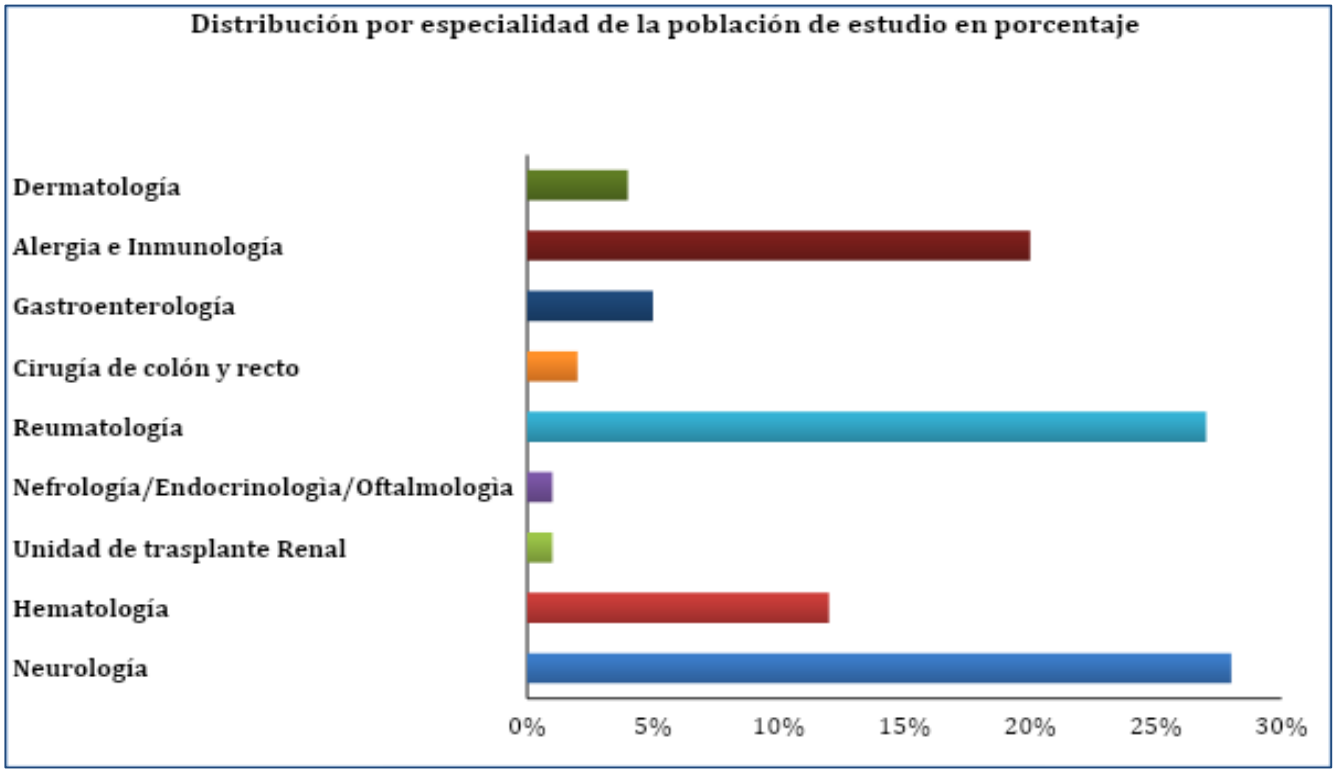


Gráfico 3. Distribución de la población de estudio en porcentaje por especialidad, durante el monitoreo de la administración del biotecnológico.

En el gráfico 4, se observa diferentes proporciones de enfermedades sistémicas y órgano-especificas; sin embargo, la mayoría de estas se encuentran en el grupo de enfermedades sistémicas del tejido conectivo[38]; por ejemplo, la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica, que fueron dos de las enfermedades frecuentes en este estudio; a cargo de la especialidad de Neurología, Reumatología.

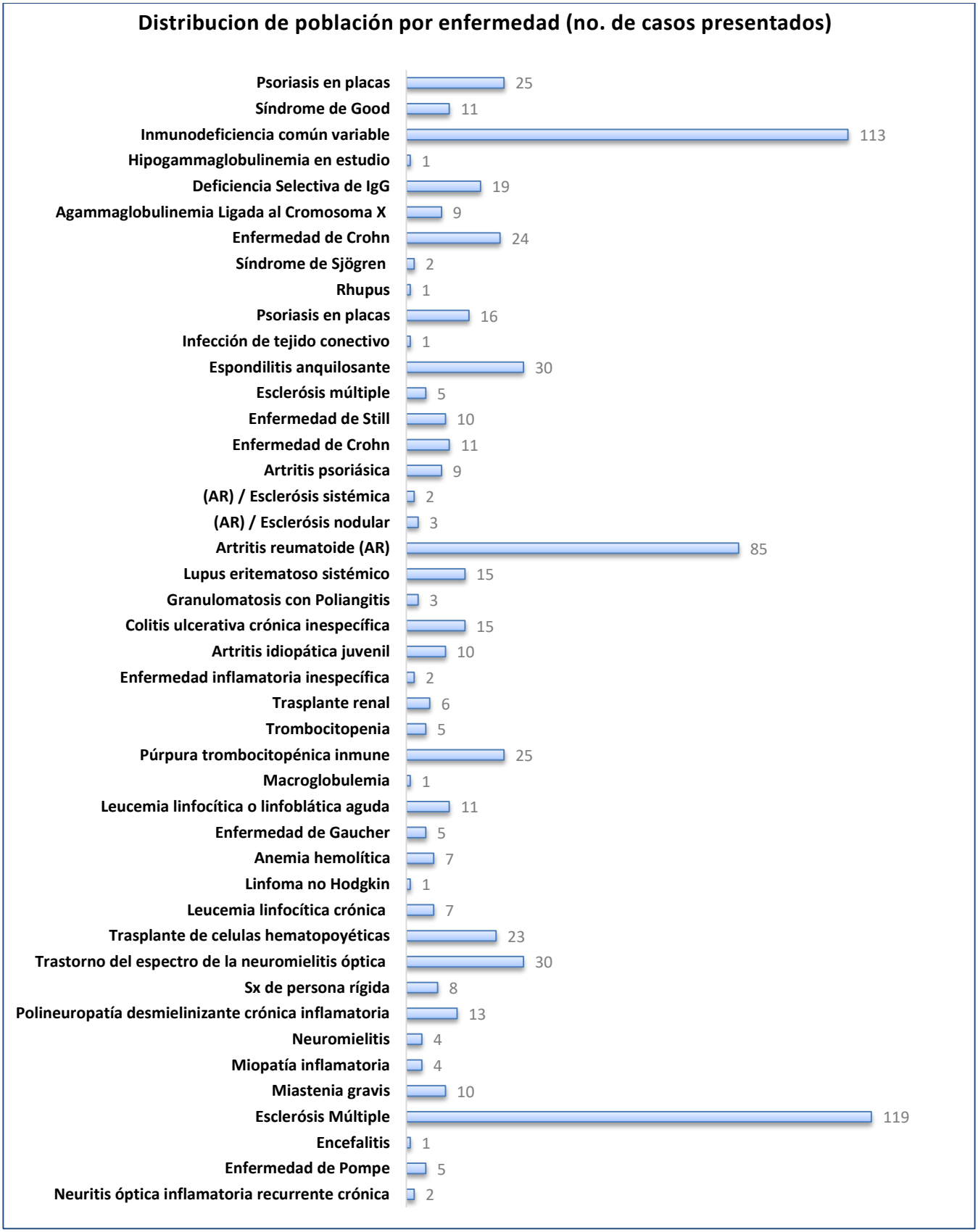


Gráfico 4. Distribución de la población de estudio por enfermedad, durante el monitoreo de la administración del biotecnológico

Al evaluar la prevalencia de enfermedades autoinmunes y los medicamentos empleados por cada especialidad, así como los costos estimados por tratamiento. La especialidad que tuvo un mayor número de ingresos a la (UTA) fue Neurología 28%, seguido de Reumatología con un 27%, Alergia e Inmunología 20%, Hematología 12% y otras 13%. La enfermedad con mayor número de tratamientos realizados fue esclerosis múltiple con un 116, donde al 79% se le administró natalizumab con un costo estimado total de $1, 646,250.00 y el de menor precio estimado fue de $2, 305 por el tratamiento de hipogammaglobulinemia en estudio, utilizando IgIV . Como puede observarse en las tablas 6 a 10.

Tabla 6. Descripción de costos generados por enfermedad en la especialidad de Neurología durante el periodo de estudio.

	Pacientes (n)	(%)	Tratamiento (Biotecnológico)	(%)	Costo por tratamiento total ($)
Neurología	**206**				**4,258,612.26**
CRION	2	1	rituximab	100	27,966.80
Enfermedad de pompe	5	3	alfa glucosidasa	100	802,080.96
Encefalitis	1	1	rituximab	100	13,983.40
Esclerosis múltiple	119	61	fingolimod	5	5,078.14
			rituximab	35	48,941.90
			natalizumab	79	1,646,250.00
Miastenia *gravis*	10	5	IgG	90	214,412.55
			rituximab	10	13,983.40
Miopatía inflamatoria	4	2	IgG	100	103,957.60
Neuromielitis	4	2	natalizumab	75	21,950.00
			rituximab	25	41,950.20
PDCI	13	7	IgG	92	530,183.76
			rituximab	8	13,983.40
Síndrome de persona rígida	8	4	IgG	92	311,872.80

Tabla 7. Descripción de costos generados por enfermedad en la especialidad de Hematología durante el periodo de estudio.

	Pacientes (n)	(%)	Tratamiento (Biotecnológico)	(%)	Costo por tratamiento total ($)
Hematología	**85**				**1,533,269.50**
Trasplante de células hematopoyéticas (TCHP)	22	26	IgG	86	666,628.11
			Rituximab	14	19,576.76
Leucemia linfocítica crónica	7	8	Rituximab	100	47,543.56
Linfoma no Hodgkin	1	1	Rituximab	100	8,390.04
Anemia hemolítica	7	8	Rituximab	100	44,746.88
Enfermedad de Gaucher	5	6	Taliglucerasa alfa	100	292,792.24
Leucemia linfocítica o linfoblástica aguda	11	13	Rituximab	45	33,560.16
			IgG	10	25,989.40
			L - Asparaginasa	45	90,190.98
Macroglobulemia	1	1	Rituximab	100	8,390.04
Púrpura trombocitopénica inmune410	25	29	Rituximab	76	142,630.68
			IgG	18	18,800
			Romiplostim	16	29,372.00
TCHP/enfermedad de injerto contra huésped	1	1	IgG	100	45,481.45
Trombocitopenia	5	6	IgG	100	77,968.20

Tabla 8. Descripción de costos generados por enfermedad en la especialidad de Reumatología durante el periodo de estudio.

	Pacientes (n)	(%)	Tratamiento (Biotecnológico)	(%)	Costo por tratamiento total ($)
Reumatología	**204**				**1,451,023.39**
Artritis idiopática juvenil (AIJ)	10	5	tocilizumab	100	84,696.30
Granulomatosis con Piliangeitis (GPA)	3	1	rituximab	100	6,991.70
Lupus eritematoso sistémico (LES)	15	7	rituximab	93	153,817.40
			IgG	7	25,989.40
Artritis reumatoide (AR)	85	42	rituximab	43	461,452.20
			infliximab	9	26,037.60
			tocilizumab	33	273,634.20
(AR)/ Esclerosis nodular	3	1	rituximab	100	20,975.10
(AR)/ Esclerosis sistémica	7	3	rituximab	71	69,917.00
			infliximab	29	10,415.04
Artritis psoriásica	10	5	infliximab	100	41,660.16
Enfermedad de Still	10	5	tocilizumab	100	94,468.95
Espondilitis anquilosante	30	15	infliximab	96	98,942.88
			tocilizumab	4	6,515.10
Artritis reumatoide reactiva (posterior a infección de tejido conectivo)	1	1	rituximab	100	13,983.40
Psoriasis en placas	16	8	infliximab	100	19,576.76
Rhupus	1	1	rituximab	100	13,983.40
Síndrome de Sjögren	2	1	rituximab	100	27,966.80

Tabla 9. Descripción de costos generados por enfermedad en la especialidad de Alergia e Inmunología y en Dermatología durante el periodo de estudio.

	Pacientes (n)	(%)	Tratamiento (Biotecnológico)	(%)	Costo por tratamiento total ($)
Alergia e Inmunología	**152**				**523,617.00**
Agammaglobulinemia Ligada al Cromosoma X	9	6	IGG	44	20745
			Higlobin	12	15122
			Intratec	44	9220
Deficiencia Selectiva de IgG	19	13	Octagam	47	43795
			Higlobin	6	15122
			Intratec	47	20745
Hipogammaglobulinemia en estudio	1	1	Biotech	100	2305
Inmunodeficiencia común variable (IDCV)	113	74	Octagam	37	99115
			Higlobin	6	105854
			Intratec	54	135995
			Kiovig	3	4610
Síndrome de Good	11	7	Octagam	45	11525
			Higlobin	18	30244
			Intratec	36	9220
Dermatología	25				119,772.96
Psoriasis en placas	25	100	infliximab	100	119772.96

Tabla 10. Descripción de costos generados por enfermedad en las especialidades de Unidad de Trasplante renal, Nefrología, Endocrinología, Nefrología, Oftalmología, Cirugía de Colon y Recto y Gastroenterología durante el periodo de estudio.

	Pacientes (n)	(%)	Tratamiento (Biotecnológico)	(%)	Costo por tratamiento total ($)
Unidad de trasplante Renal	**6**				**149,933.40**
Trasplante renal	6	100	IgG	83	142,941.70
			Rituximab	17	6,991.70
Nefrología/ Endocrinología/ Oftalmología	**2**				**27,966.80**
Enfermedad Inflamatoria inespecífica	2	100	Rituximab	100	27,966.80
Cirugía de colon y recto	**15**				**72,905.28**
(CUCI) colitis ulcerativa crónica inespecífica	4	27	infliximab	100	20,830.08
Enfermedad de Crohn	11	73	infliximab	100	52,075.20
Gastroenterología	**36**				**166,640.64**
Enfermedad de Crohn	25	69	infliximab	100	52,075.20
(CUCI) colitis ulcerativa crónica inespecífica	11	31	infliximab	100	114,565.44

La selección de medicamentos se debe realizar tomando en cuenta su pertinencia para la salud pública, pruebas seguridad y su eficacia comparativa en relación con el costo.[41]

Para conocer el balance riesgo beneficio de un medicamento, es necesario acceder a información actualizada sobre los riesgos generados una vez comercializados. La gestión del riesgo en el uso de medicamentos es una parte muy importante de la farmacovigilancia, que es una actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de riesgos de los

medicamentos una vez comercializados, y es responsabilidad de todos los profesionales de salud. [4]

En la Revisión Sistemática (RS) se obtuvo que los medicamentos biotecnológicos presentan un riesgo poco significativo a la asociación del uso de premedicación y una RAM; esto se atribuye la escasa información actualizado en relación con este tema. En correlación con la RS y el monitoreo terapéutico en la UTA, se presentó un mayor número de notificaciones de SRAM asociadas a rituximab con un RR=5.2% y el 32% de las RAM presentadas como se muestra en el gráfico 5; detectándose como riesgo la ausencia de una correcta premedicación en la administración de estos medicamentos y la existencia de una relación con la prevalencia de RAM.

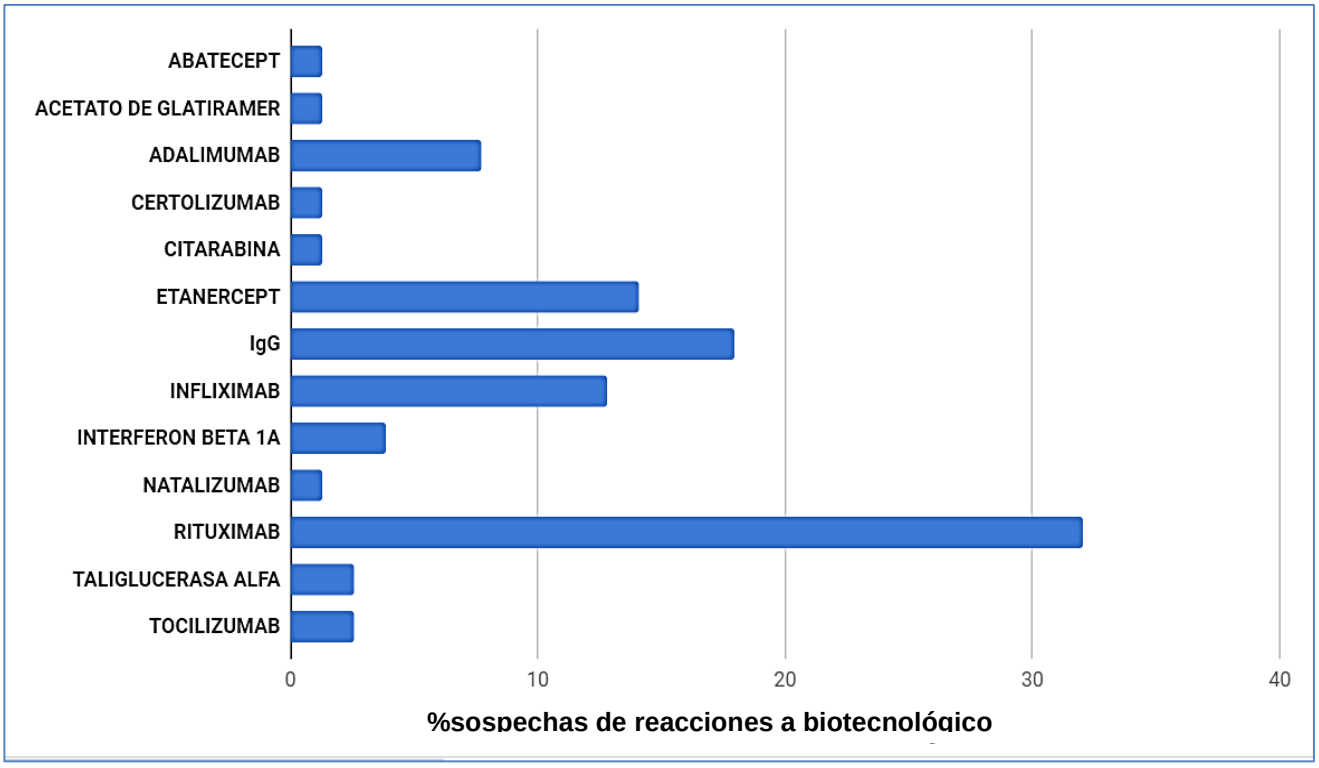


Gráfico 5. Porcentaje de SRAM presentadas por cada medicamento, durante el período de estudio.

La mayoría de las reacciones adversas presentes son esperadas por el tipo de medicamento, no dejando de ser importante la notificación y evaluación; para que a

través de la documentación generar estrategias para el uso y manejo terapéutico, así como conocer la prevalencia de este tipo de reacciones en población mexicana.

Para los biotecnológicos, la mayoría de las reacciones son el resultado de interacciones anticuerpo-antígeno, que resultan en la liberación de citoquinas. La reacción más predecible ocurre con rituximab y es plausible que sea causada por la interacción del fármaco con el antígeno objetivo (CD20) en las células circulantes, seguido de la liberación de citocinas de los linfocitos.[17] La evidencia de este mecanismo incluye la presencia de las reacciones graves y fatales que han ocurrido en pacientes con un alto número de linfocitos circulantes que portan el antígeno objetivo. Además, el rituximab puede causar reacciones que parecen involucrar la activación de mastocitos y basófilos, por lo que un solo medicamento es capaz de provocar más de un tipo de reacción.[17]

Los alergólogos/inmunólogos tienen un enfoque diferente para clasificar las reacciones a la infusión; las dividen en reacciones con características de activación de mastocitos o basófilos (lo que significa una posible progresión a la anafilaxia) y aquellas que no presentan estas características, denominadas reacciones de infusión estándar (SIR, pos sus siglas en inglés).[17] La gravedad de la reacción se considera por separado. Este enfoque tiene como objetivo identificar a los pacientes con riesgo de anafilaxia tras la nueva exposición, independientemente de la gravedad de la reacción inicial. [45]

Los pacientes con síntomas leves de activación de mastocitos / basófilos (urticaria y disnea), deben tratarse con precaución; ya que la nueva exposición al agente causante podría provocar una anafilaxia fulminante y grave. Es fundamental reconocer la anafilaxia y manejarla adecuadamente, ya que podría causar la muerte

al volver a exponerse al fármaco causante, a pesar de la premedicación y las tasas de infusión reducidas.[17]

En el gráfico 6 se presenta la prevalencia de cada tipo de SRAM de acuerdo con su posible mecanismo de acción y clasificación de Pichler [18]; obteniéndose un 49% para una reacción adversa tipo α, de las cuales un 29% se atribuyeron a una falta de eficacia; esta reacción es tardía y la detección se debió al reingreso del paciente a la UTA con modificación de tratamiento. El 71% restante fueron manifestaciones clínicas como cefalea, náuseas, vértigo, dolor en sitio de aplicación.

En el caso de reacciones *tipo β* que representan un 46%, donde 29% representan problemas bucofaríngeos y en vías respiratorias (disnea, opresión torácica, obstrucción de vías respiratorias, adormecimiento, hormigueo o edema en lengua y garganta); 61% fueron manifestaciones dermatológicas como *rash* por zonas o generalizado, dermatosis, eccema, urticaria y prurito.

Las reacciones *tipo δ* y γ representan un 3% respectivamente; aunque tuvieron una menor prevalencia fueron de mayor severidad. Se notificó un caso de pérdida de agudeza visual en un ojo, un reporte por tumor renal maligno con exéresis y otros problemas inmunológicos como pancitopenia y leucopenia crónica con infección en vías urinarias y respiratorias.

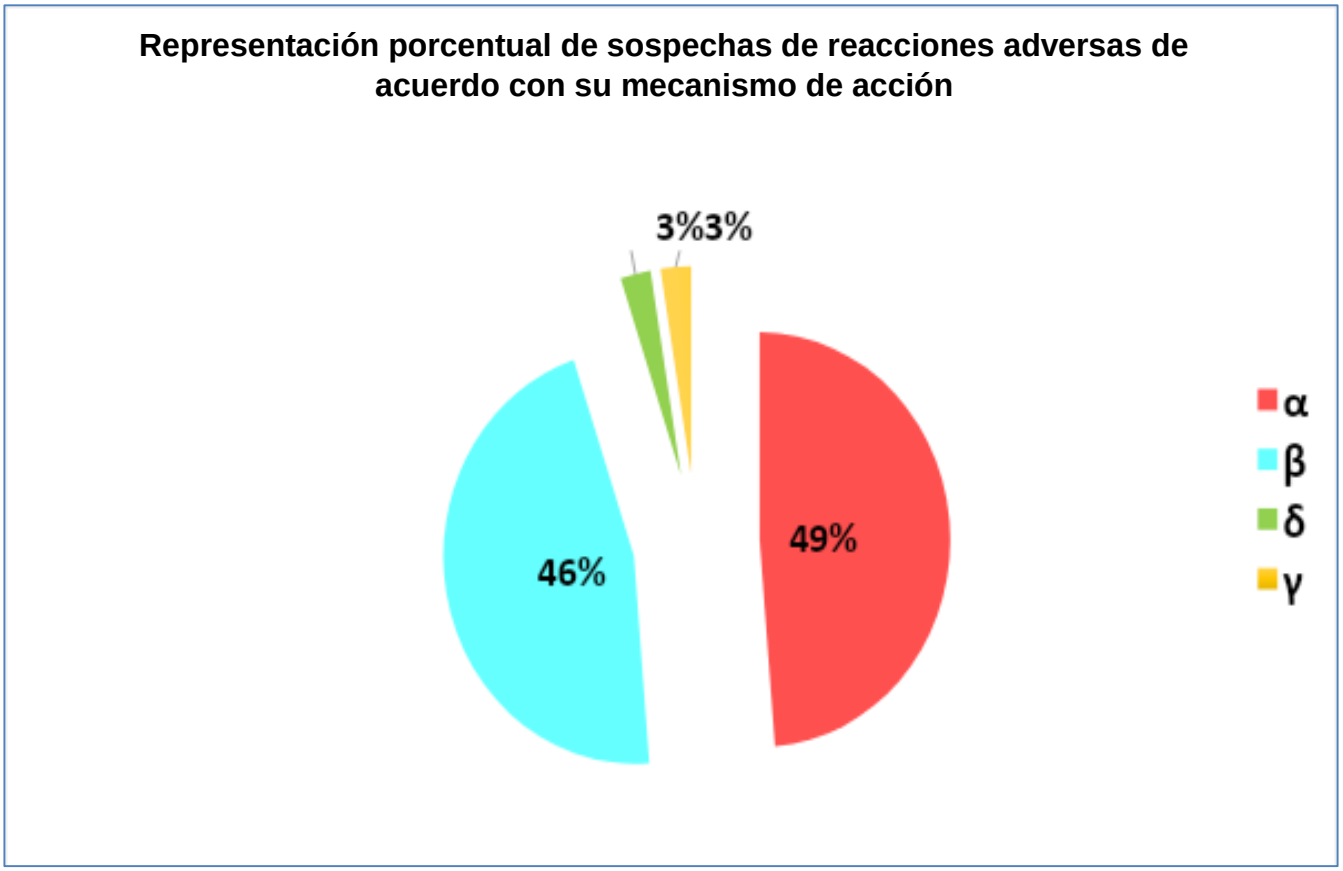


Gráfico 6. Clasificación de sospechas de reacciones adversas a los agentes biológicos de acuerdo con Pichler

Estas reacciones adversas fueron clasificadas de acuerdo con su severidad y gravedad, como se muestra en los gráficos 7 y 8, donde un 58% fueron moderadas implicando que una gran parte de los pacientes requirieron de tratamiento farmacológico para el manejo de SRAM; mientras que 62% fueron graves.

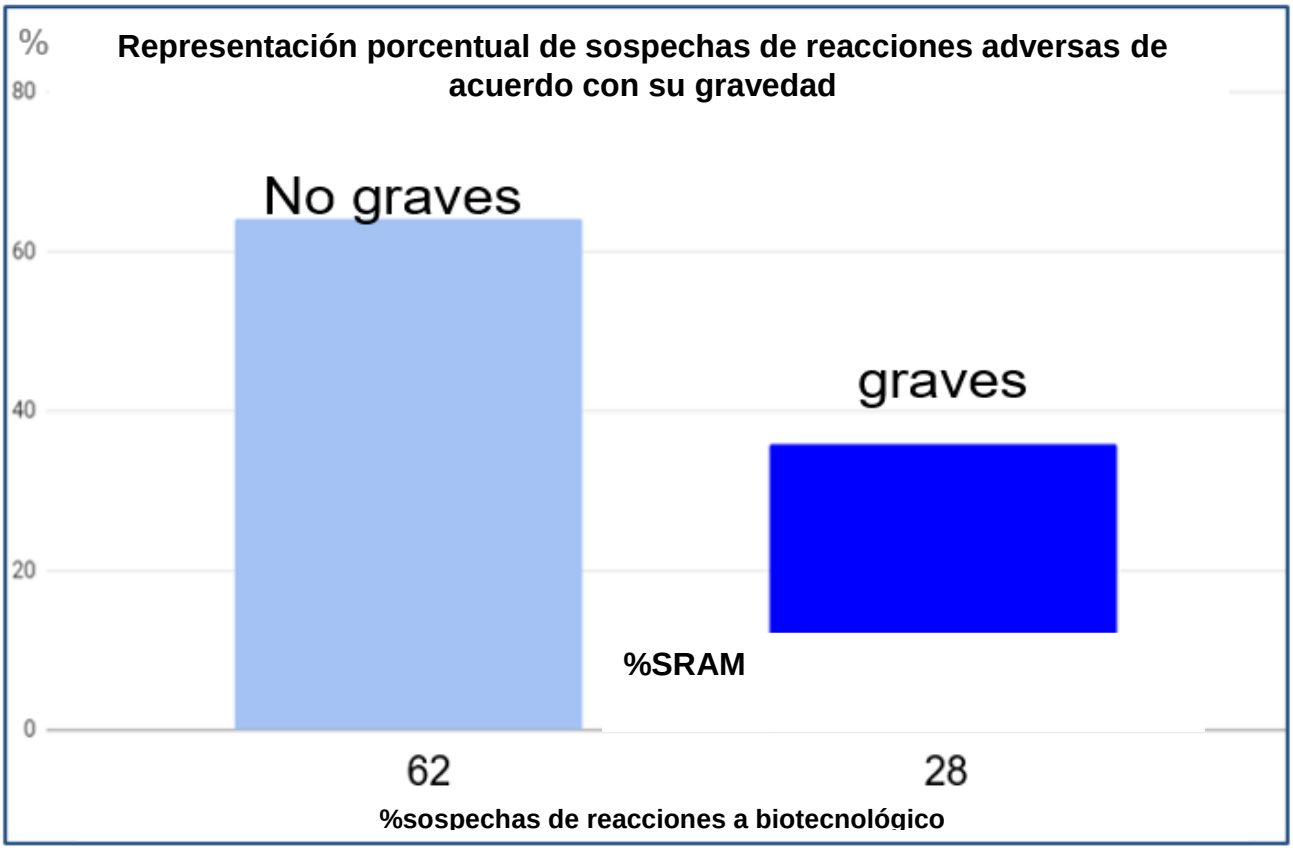


Gráfico 7. Porcentaje de sospechas de reacciones adversas obtenidas durante el estudio, clasificadas de acuerdo con su gravedad.

Adicionalmente cada especialidad realiza el tratamiento de múltiples enfermedades, por lo que existen factores concomitantes al tratamiento como la complejidad de la enfermedad, polifarmacia, interacciones farmacológicas y factores farmacocinéticos, que pueden predisponer la presencia de una RAM e incrementar su severidad y gravedad.[42] Los análisis de RAM hospitalarias en periodos de varios años permiten observar las tendencias e identificar los efectos de los medicamentos como responsables de daño orgánico. [43]

Es muy importante considerar que en ocasiones no existe alternativa real a un tratamiento que no ha sido efectivo (uso fuera de la indicación) o que produce eventos indeseados graves y debe discutirse con el paciente para que tenga el conocimiento de riesgo-beneficio de su terapia. [44]

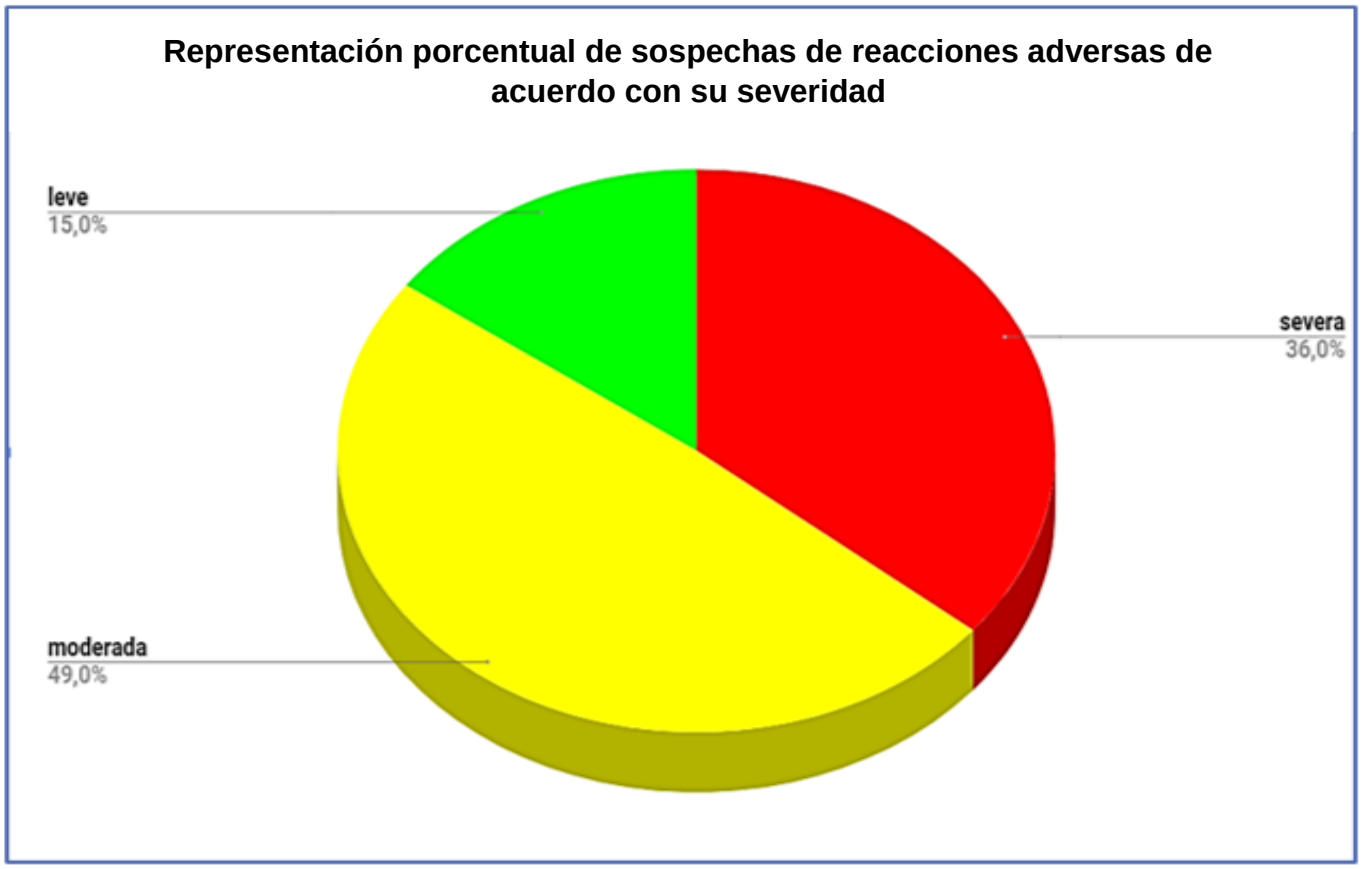


Gráfico 8. Porcentaje de sospechas de reacciones adversas obtenidas durante el estudio, clasificadas de acuerdo con la severidad del caso.

La severidad de la reacción adversa, es decir, la intensidad de la manifestación clínica y el grado de compromiso con la salud del paciente son factores que predisponen al incremento en el costo de manejo de la SRAM, de las cuales la mayoría fueron moderadas, como se muestra en la tabla 11. El costo estimado por el manejo de las reacciones adversas durante el presente estudio fue de $1, 285,469.6 calculado con los costos IMSS por procedimiento (2019) representados en la tabla 12.

Tabla 11. Estimación de costos generados por reacción adversa a medicamentos de acuerdo con su manifestación clínica y el grado de intervención con el paciente conforme a la metodología descrita para tercera fase (evaluación de costos).

Tipo de reacción adversa	Costo promedio estimado por procedimiento requerido por día para el manejo de la SRAM (tabulación costo IMSS 2019, ($pesos)			
	Suspensión de tratamiento	Monitoreo terapéutico	Tratamiento SRAM	Terapia intensiva
Leve	9156			
Moderada	9156	20,578		
Grave	20,578	20,578	21185.82	58595.82

Tabla 12. Tabla de costos IMSS en pesos por procedimiento durante el 2019.

Procedimiento	Costo $(IMSS, 2019)
Costo consulta especialidades	2122
Día de hospitalización	8,333
atención en urgencias	3089
día terapia intensiva	37410
sesión de quimioterapia	7034
Tratamiento SRAM (promedio de costo manejo moderado a grave)	607.82

Los resultados de costos en el presente estudio muestran el impacto económico que genera la presencia de una reacción adversa a medicamentos y que existe una subestimación por la falta de notificación de sospechas a reacciones adversas a medicamentos.

En una revisión sistemática de cuatro estudios, la mediana de costos adicionales atribuibles a RAM es de $ 3, 332 USD; con un intervalo de $ 2, 262 a $5,456 USD. Estos autores concluyen que las RAM generan una importante carga sanitaria debido a los costos elevados. [45]

Otro estudio en España concluye que en sus hospitales en el periodo 2008-2010, los eventos adversos representaron un 16,2 % del costo total (costo basado en actividades); lo que supone un total de € 212, 501,25; y un consumo de recursos, con un costo medio en los pacientes con RAM € 12, 662. [46]

Sin embargo, puede existir una variabilidad en la estimación de costos al considerar la repercusión en el paciente y si existen secuelas o algún daño incapacitante; por lo que en una reacción severa la estimación de sus costos se realiza por paciente y puede mostrar grandes diferencias.

La evaluación económica nos permite visualizar el riesgo beneficio del uso de ciertos medicamentos, en este caso los medicamentos biotecnológicos y realizar la selección más adecuada para cada tipo de paciente.[46] El PminR permite acceder a la información necesaria estableciendo los criterios para una administración correcta, selección de premedicación y una modulación de la infusión para minimizar la presencia de un evento adverso.

La selección de premedicación es variable para un mismo medicamento ya que existen factores que la condicionan como son: tipo de paciente (patología principal, edad, sexo, reacciones adversas previas, entre otros). Aquí es donde el farmacéutico desempeña un papel crucial realizando la correlación de la evaluación económica y los insumos disponibles; asesorando al personal médico para realizar esta selección terapéutica. [47]

Otra consideración importante para disminuir la presencia de eventos adversos con los medicamentos biológicos y que se detectó durante el monitoreo terapéutico, fue el cambio entre el biotecnológico de referencia y el biocomparable; debido a que hasta el momento no se ha demostrados la intercambiabilidad.[48]

Con base en los resultados obtenidos, se plantea el siguiente **Plan de Minimización de Riesgos** (PminR) que incluye las actividades e intervenciones para prevenir o reducir la probabilidad o severidad de ocurrencia de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM) asociadas a la utilización de estos medicamentos.

El presente PminR resalta la importancia del monitoreo de la administración de un biotecnológico y de cualquier otro tratamiento; el cual debe ser oportuno, continuo y considerando siempre que por cada situación riesgo en el paciente, se establece una actividad de minimización de riesgos y en caso de que el riesgo no requiera una actividad adicional, deberá ser indicado y justificado.

De acuerdo con el *Modelo de seguridad del paciente* del Consejo de Salubridad General y a lo que establece la OMS, una prescripción idónea comienza con un diagnóstico correcto, definiendo el objetivo terapéutico y selección de la terapia adecuada para el paciente considerando indicaciones, advertencias y supervisión; por lo que la primera parte de este plan de minimización de riesgos se encuentran el grupo terapéutico, indicaciones y riesgos de los medicamentos en estudio, como se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Descripción de grupo terapéutico, indicaciones terapéuticas y riesgos de los medicamentos en estudio. (Up to date, Lexicomp e Información para prescribir de cada medicamento) [49-100]

Medicamento Biotecnológico	Grupo terapéutico	Indicación terapéutica	Riesgos
abatecept	Antirreumático, modificador de la enfermedad; bloqueador selectivo de la estimulación de las células t. Sitios CD80 y CD86 de células presentadoras de antígenos.	Artritis psoriásica (APS) Artritis reumatoide (AR)	➢ Reacciones de hipersensibilidad, infecciones graves y potencialmente fatales (incluyendo tuberculosis y sepsis), particularmente en pacientes que reciben terapia inmunosupresora concomitante. ➢ Malignidad: el uso puede afectar las defensas contra tumores malignos (a través de la inhibición de células T).
acetato de glatiramer	Inmunomodulador específico para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple	Esclerosis múltiple: tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM).	➢ Infecciones, Tuberculosis, reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB). ➢ Complicaciones de la diverticulitis, reacciones de hipersensibilidad. ➢ Hepatotoxicidad, enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática. ➢ Aumento de parámetros lipídicos. ➢ Trastornos neurológicos. ➢ Tumores malignos. ➢ Riesgo cardiovascular. ➢ Trastornos hematológicos: (pancitopenia y anemia aplásica).
adalimumab	Antirreumático, modificador de la enfermedad; agente gastrointestinal, misceláneo; anticuerpo monoclonal; agente de bloqueo del factor de necrosis tumoral (TNF)	➢ Espondilitis anquilosante ➢ Enfermedad de Crohn ➢ Hidradenitis supurativa ➢ Psoriasis en placas ➢ Artritis psoriásica ➢ Pioderma gangrenoso ➢ Artritis reumatoide ➢ Colitis ulcerosa uveítis	➢ Reacciones de anafilaxia / hipersensibilidad. ➢ Trastorno autoinmune: se han detectado títulos de anticuerpos antinucleares positivos en pacientes (con líneas de base negativas). ➢ Enfermedad desmielinizante. ➢ Insuficiencia cardíaca y trastornos hematológicos: (pancitopenia y anemia aplásica). ➢ Reactivación rara de la hepatitis b, en los portadores crónicos del virus. ➢ Riesgo de infecciones graves que pueden resultar en hospitalización y/o muerte. ➢ Malignidad: se han notificado casos de linfoma y otros tumores malignos (algunos mortales) ➢ Tuberculosis: tuberculosis activa (diseminada o extrapulmonar), incluida la reactivación de la tuberculosis latente.
alfa 1,4-glucosidasa	Enzima codificada por el gen GAA esencial para el catabolismo de glucógeno.	➢ Terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (déficit de alfa-glucosidasa ácida).	➢ Hipersensibilidad/Reacciones anafilácticas. ➢ Reacciones asociadas a la perfusión, Inmunogenicidad. ➢ Reacciones inmunomediadas: Se han notificado reacciones cutáneas extensas incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas. ➢ Infecciones.

Medicamento Biotecnológico	Grupo terapéutico	Indicación terapéutica	Riesgos
Certolizumab	Fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral α (TNFα) expresado en Escherichia coli y conjugado con polietilenglicol (PEG).	➢ Artritis reumatoide (AR). ➢ Espondiloartritis axial, Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica (también conocida como espondiloartritis axial no radiográfica) pero con signos objetivos de inflamación por Proteína C reactiva elevada (PCR) y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que hayan tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a los aines. ➢ Artritis psoriásica: En combinación con metrotexato (MTX) cuando la respuesta previa al tratamiento con fármacos sintéticos haya sido inadecuada. Puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato. ➢ Psoriasis en placas.	➢ Infecciones, Tuberculosis, (VHB). ➢ Neoplasias. ➢ Trastornos linfoproliferativos, ➢ Cánceres de piel. ➢ Neoplasias pediátricas. ➢ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). ➢ Insuficiencia cardiaca congestiva. ➢ Reacciones hematológicas, neurológicos y de hipersensibilidad.
Etarnecept	Antirreumático, modificador de la enfermedad; agente de bloqueo del factor de necrosis tumoral (TNF)	➢ Espondilitis anquilosante. ➢ Psoriasis en placas (Enbrel) ➢ Artritis idiopática juvenil poliarticular ➢ Artritis psoriásica (Enbrel) ➢ Artritis reumatoidea.	➢ Reacciones de anafilaxia / hipersensibilidad. ➢ Trastorno autoinmune: se han detectado títulos de anticuerpos antinucleares positivos en pacientes (con líneas de base negativas). ➢ Enfermedad desmielinizante del SNC. ➢ Insuficiencia cardíaca (magnitud: mayor) ➢ Trastornos hematológicos (pancitopenia y anemia aplásica). ➢ (VHB) en los portadores crónicos del virus. ➢ Infecciones, tuberculosis ➢ Linfoma y otros tumores malignos.
Fingolimod	Modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (s1p)	➢ Esclerosis múltiple: tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM) para reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y retrasar la acumulación de discapacidad física.	➢ Bloqueo auriculoventricular (AV): puede provocar retrasos en la conducción AV transitoria y asintomática, síncope, bradicardia. ➢ Infecciones criptocócicas. ➢ Eventos hepáticos. ➢ Infección por herpes, reacción de hipersensibilidad, hipertensión, supresión inmune: puede aumentar el riesgo de infección (con patógenos oportunistas, incluidos virus (p. Ej., virus John Cunningham (JCV), virus del herpes simple 1 y 2, virus varicela-zoster. ➢ Edema macular. ➢ Malignidad. ➢ Neurotoxicidad: encefalopatía reversible posterior (PRES), leucoencefalopatía multifocal progresiva: se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) por el virus (JCV), eventos respiratorios ➢ Prolongación de QT.

Medicamento Biotecnológico	Grupo terapéutico	Indicación terapéutica	Riesgos
Filgastrim	Factor estimulante de colonias; agente hematopoyético	➢ Leucemia mieloide aguda (LMA) después de quimioterapia de inducción o consolidación ➢ Trasplante de médula ósea, para reducir la duración de neutropenia y eventos relacionados con la neutropenia, en pacientes con tumores malignos no mieloides que reciben quimioterapia. ➢ Síndrome de lesión por radiación hematopoyética aguda.	➢ Reacciones alérgicas. ➢ Hemorragia alveolar ➢ Síndrome de fuga capilar. ➢ Vasculitis cutánea. ➢ Eventos hematológicos: se han notificado recuentos de glóbulos blancos de ≥100,000 / mm 3 con dosis de filgrastim> 5 mcg / kg / día. Cuando los productos de filgrastim se usan como complemento de la quimioterapia mielosupresora, trombocitopenia. ➢ Nefrotoxicidad: glomerulonefritis ➢ Síndrome de dificultad respiratoria. ➢ Rotura esplénica.
Inmunoglobulina Intravenosa (IVIG)	Derivado del producto sanguíneo; inmunoglobulina	➢ Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (Gammaked, Gamunex-c, Privigen). ➢ Leucemia linfocítica crónica: prevención de infección bacteriana en pacientes con hipogammaglobulinemia y/o infecciones bacterianas recurrentes con leucemia linfocítica crónica de células B ➢ Trombocitopenia inmune (PTI). PTI aguda: (Carimune nf, Gammagard, Gammaked, Gamunex-c). PTI crónica: (Carimune NF, Flebogamma dif 10%, Gammagard, Gammaked, Gammaplex, Gamunex-c, Octagam 10%. ➢ Síndromes de inmunodeficiencia: agammaglobulinemia congénita ➢ Síndromes de Inmunodeficiencia combinada ➢ Inmunodeficiencia variable común, ligada al cromosoma X. ➢ Síndrome de Wiskott-Aldrich) ➢ Síndromes de Inmunodeficiencia humoral primaria. ➢ Inmunodeficiencia secundaria. ➢ Síndrome de Kawasaki: prevención de aneurismas de la arteria coronaria asociados con el (en combinación con aspirina) (Gammagard). ➢ Neuropatía motora multifocal. ➢ Inmunidad pasiva: **hepatitis A**: profilaxis previa a la exposición; post-exposición: dentro de los 14 días y / o antes de la manifestación de la enfermedad, **sarampión:** 6 días de la exposición en una persona no vacunada, que no haya tenido sarampión previamente, **rubéola:** profilaxis post-exposición para reducir el riesgo de infección y daño fetal en mujeres embarazadas.	➢ Reacciones de anafilaxia / hipersensibilidad. ➢ Meningitis aséptica ➢ Hematoma: aumento del riesgo de formación de hematomas cuando se administra por vía subcutánea ➢ Hemólisis, anemia hemolítica, ➢ Intolerancia a la fructosa hereditaria: la inmunoglobulina puede contener sorbitol. Hiperproteinemia, hipertensión, reacciones a la infusión (fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos y rara vez conmoción). ➢ Edema pulmonar ➢ Insuficiencia renal. ➢ Eventos tromboembólicos.

Medicamento Biotecnológico	Grupo terapéutico	Indicación terapéutica	Riesgos
Interferón alfa-2b	Agente antineoplásico, modulador de respuesta biológica; Modulador de respuesta biológica; Inmunomodulador, sistémico; Interferón	➢ Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. ➢ Hepatitis B crónica (pacientes de 1 año en adelante con enfermedad hepática compensada) ➢ Hepatitis C crónica: con enfermedad hepática compensada que tienen antecedentes de exposición a sangre o productos sanguíneos y / o son positivos al anticuerpo contra el virus de la hepatitis C (VHC); en combinación con ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes de 3 años en adelante con enfermedad hepática compensada no tratada previamente con terapia con interferón alfa. ➢ Condiloma acuminado que involucra superficies externas de las áreas genital y perianal. ➢ Linfoma folicular: tratamiento inicial del linfoma no Hodgkin folicular clínicamente agresivo junto con la quimioterapia combinada con antraciclina, ➢ Leucemia de células pilosas. ➢ Melanoma (maligno): Adyuvante al tratamiento quirúrgico que no tienen enfermedad pero que tienen un alto riesgo de recurrencia sistémica, dentro de los 56 días posteriores a la cirugía ➢ Policitemia vera. ➢ Leucemia mielógena crónica ➢ Linfoma cutáneo de células T. ➢ Ulceraciones cutáneas de la enfermedad de Behçet ➢ Tumor desmoide ➢ Hepatitis D. ➢ Mieloma múltiple ➢ Tumores neuroendocrinos. ➢ Carcinoma de células renales. ➢ virus del oeste del Nilo	➢ Supresión de la médula ósea ➢ anemia hemolítica ➢ Eventos cerebrovasculares hemorrágicos e isquémicos,. ➢ Trastornos dentales y periodontales. ➢ Síntomas parecidos a la gripe. ➢ Toxicidad gastrointestinal: el interferón alfa-2b a dosis ≥ 10 millones de unidades / m 2 se asocia con un potencial emético moderado. ➢ Eventos hepáticos: puede causar hepatotoxicidad, hipersensibilidad, hipertrigliceridemia. ➢ Trastornos neuropsiquiátricos. ➢ Eventos oculares: disminución o pérdida de la visión, edema macular, neuritis óptica, hemorragias retinianas, manchas de algodón, papiledema, desprendimiento de retina (seroso) y trombosis de la vena o la arteria de la retina (o empeoramiento) ➢ Eventos pulmonares: la disnea, los infiltrados pulmonares, la hipertensión pulmonar, la neumonitis intersticial, la neumonía, la bronquiolitis obliterante y la sarcoidosis pueden ser inducidas o agravadas por el tratamiento, lo que a veces puede provocar insuficiencia respiratoria o la muerte.
L-Asparaginasa	Agente antineoplásico, enzima	➢ Leucemia linfoblástica aguda (LLA) y en uso off-label: linfoma linfoblástico.	➢ Trastornos en la coagulación: prolongación del tiempo de protrombina y tromboplastina con hipofibrinogenemia, y disminución de antitrombina III, plasminógeno y otros factores (VII, IX, X Y VIII). ➢ Hipoalbuminemia; disminución del nivel sérico de insulina, con hiperglucemia; aumento de triglicéridos y colesterol séricos. ➢ Hiperamonemia con signos clínicos de encefalopatía metabólica ➢ Pancreatitis aguda, daño hepático colestásico o hepatocelular, con o sin esteatosis, vómitos y náuseas. ➢ Amenorrea, azoospermia.

Medicamento Biotecnológico	Grupo terapéutico	Indicación terapéutica	Riesgos
Natalizumab	Agente gastrointestinal, misceláneo; anticuerpo monoclonal, inhibidor de molécula de adhesión selectiva	➢ Enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa.	➢ Leucoencefalopatía multifocal progresiva y síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica. ➢ Infecciones ➢ Hipersensibilidad, ➢ inmunogenicidad y lesiones hepáticas.
Rituximab	Agente antineoplásico, anti-cd20; agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal; antirreumático, misceláneo; agente inmunosupresor;	➢ Leucemia linfocítica crónica CD20 no tratada previamente (en combinación con fludarabina y ciclofosfamida). ➢ Granulomatosis con poliangeítis, o wegener (en combinación con glucocorticoides). ➢ Poliangitis microscópica (en combinación con glucocorticoides). ➢ Linfomas no Hodgkin CD20-positivos (LNH): NHL de célula B recidivante o refractario, de bajo grado o folicular. ➢ NHL de células B de bajo grado no progresiva, artritis reumatoide (en combinación con metotrexato) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a una o más terapias antagonistas de TNF. ➢ Uso *off-label:* rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante cardíaco. ➢ Anemia hemolítica autoinmune refractaria (adultos y niños/ adolescentes) ➢ Linfoma de burkitt; linfoma del SNC; enfermedad de injerto contra huésped (crónica, refractaria a esteroides); ➢ Linfoma de hodgkin (linfocito nodular predominante), avanzado ➢ Nefropatía membranosa idiopática (resistente). ➢ Trombocitopenia inmune (refractario) (adultos y niños/adolescentes). ➢ Nefritis lúpica (refractario) (adultos) ➢ Linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (gástrico). ➢ Miastenia gravis (refractario). ➢ Síndrome nefrótico, severo, refractario (pediatría). ➢ Neuromielitis óptica (prevención de recaídas). ➢ Pénfigo vulgar (recién diagnosticado y refractario). ➢ Trastorno linfoproliferativo postrasplante ➢ Linfoma de la zona marginal esplénica. ➢ Púrpura trombocitopénica trombótica (adquirida). ➢ Macroglobulinemia de waldenström.	➢ Obstrucción / perforación intestinal ➢ Eventos cardiovasculares, arritmias cardíacas graves o angina. ➢ citopenias, reactivación del virus de la hepatitis b, hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. ➢ Infecciones: citomegalovirus, virus del herpes simple, parvovirus b19, virus varicela zóster, virus del nilo occidental y hepatitis b y c. ➢ reacciones a la infusión: generalmente ocurren dentro de 30 a 120 minutos y pueden incluir hipotensión, angioedema, broncoespasmo, hipoxia, urticaria y en los casos más graves infiltrados pulmonares. ➢ Síndrome de dificultad respiratoria aguda, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico y / o eventos anafilactoides. ➢ Reacciones mucocutáneas (dermatitis liquenoide, pénfigo paraneoplásico, síndrome de stevens-johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis versículo-bullosa). ➢ Leucoencefalopatía multifocal progresiva, toxicidad renal, síndrome de lisis tumoral.

Medicamento Biotecnológico	Grupo terapéutico	Indicación terapéutica	Riesgos
Taliglucerasa alfa	Enzima	➢ Terapia enzimática de reemplazo de largo plazo en adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo I.	➢ Trastornos del sistema inmunitario ➢ Reacción anafiláctica ➢ Hipersensibilidad, mareos, dolor de cabeza, rubefacción, trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino, irritación de garganta, vómitos, dolor abdominal, náuseas. ➢ Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo. ➢ Angioedema, erupción, urticaria, prurito, eritema, dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades.
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante-Bloqueo receptor IL-6	➢ En combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva, artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) activa en pacientes desde 2 años de edad a mayores, que no han respondido adecuadamente a terapias anteriores con analgésicos y corticoides sistémicos. ➢ Artritis idiopática juvenil poliarticular (factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento 3 previo con MTX. ➢ Síndrome de liberación de citoquinas (SLC) de células T, en adultos y en población pediátrica de 2 años y mayores.	➢ Enzimas hepáticas elevadas. ➢ Perforación gastrointestinal. ➢ Eventos hematológicos (neutropenia y trombocitopenia). ➢ Reactivación del herpes zóster. ➢ Hiperlipidemia. ➢ Hipersensibilidad o anafilaxia ➢ Eritema generalizado. ➢ Erupción cutánea y urticaria. ➢ Infecciones incluyen neumonía, ITU, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana. ➢ Malignidad, tuberculosis.

Antes de iniciar la primera dosis, debe realizarse un análisis de la información sobre los riesgos potenciales que existen en la prescripción para el paciente en particular. Para ello, se sugieren medidas proactivas para minimizar en lo posible las reacciones adversas, como son una buena información al paciente y al personal que vaya a manejar la terapia y profilaxis. Siempre que exista la indicación de un tratamiento con terapia biológica, es necesario instruir al paciente sobre los síntomas de alarma que debe vigilar como posible indicio de algún riesgo.

La modulación de la respuesta inmune (mecanismo de acción involucrado en la mayoría de los medicamentos biológicos), considerando que involucra un complejo sistema homeostático, tiene un enorme potencial de generar una RAM; con

frecuencias mayores al 30% en los pacientes, según consta en las fichas técnicas de la EMA para muchos de los anticuerpos monoclonales. Esto genera la necesidad de administrar medicación previa (premedicación en forma rutinaria). [101]

La premedicación se realiza con fármacos corticosteroides, antieméticos, analgésicos y antihistamínicos, que se administran previo a la infusión del medicamento – como es el caso de los medicamentos en el presente estudio-, para evitar o paliar en lo posible, los eventos adversos como náuseas, vómitos, dolor, cefalea, etc.[101]

Durante el monitoreo clínico se evaluó el uso de premedicación, donde un 12% de los pacientes no se premedicaron para la administración del medicamento, como se muestra en el gráfico 10, asociación al factor de omisión en premedicación.

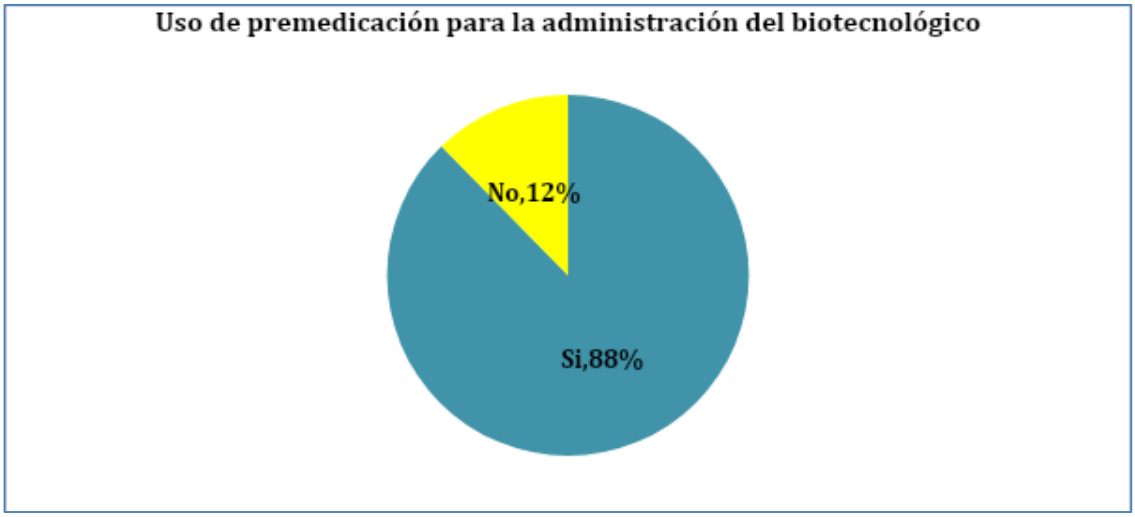


Gráfico 10. Porcentaje del uso de premedicación para administración de Biotecnológicos en estudio durante el monitoreo en la UTA.

La mayoría de los regímenes de premedicación se han derivado empíricamente en lugar de establecerse a través de ensayos aleatorios. Debido a que la premedicación no es completamente protectora, es importante monitorear de cerca a los pacientes durante e inmediatamente después de todas las infusiones de quimioterapia. Los

regímenes profilácticos específicos que se recomiendan para medicamentos individuales se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Medicamentos utilizados para la premedicación de los medicamentos biotecnológicos administrados en la UTA.[101-103]

Medicamento	Grupo terapéutico	Dosis	Tiempo de vida media
difenhidramina	antagonista H1	10 a 50 mg IM o IV cada 4-6 horas. Dosis máxima 400mg	Inicio de efecto 15-30 minutos, Cmáx2-4 horas. La duración de acción varía de 4-6 horas, t1/2= 2-8hrs
loratadina	antagonista H1	10mg VO	Inicio de efecto 25-30 minutos, Cmáx2 horas. La duración de acción varía de 12 horas, t1/2= 7.8 a 11 h.
ondasetrón	Antiemético; Antagonista selectivo del receptor 5-HT 3	IV: 4 a 8 mg cada 8 horas. 30-60 min antes de administración	Inicio de efecto 30 minutos, t1/2= 3-6hrs
dexametasona	Agente antiinflamatorio; Antiemético; Corticosteroides Sistémicos	Oral, IV, IM: 4 a 20 mg / día administrados en una sola dosis diaria o en 2 a 4 dosis divididas; *Dosis alta:* 0.4 a 0.8 mg / kg / día (generalmente no debe exceder los 40 mg / día).	C máx IV: 5 a 10 minutos (dexametasona libre) t 1/2= 1 a 5 horas
metilprednisolona	Corticosteroides Sistémicos	Vía IV : 40 a 125 mg / día, administrados en una sola dosis diaria o en dosis divididas; raramente, para ciertas condiciones, puede subir hasta 1 a 2 mg/ kg / día	Inicio de efecto 1 hora, Cmáx2-4 horas., t1/2= 0.25 ± 0.1 hora
hidrocortisona	Corticoide no fluorado de corta duración de acción y con actividad mineralocorticoide de grado medio.	100-500 mg IM o IV. Dosis repetidas a intervalos de 2, 4 o 6 horas	Cmáx= 1-2 horas, t1/2= 8-12hrs
paracetamol	analgésico y antipirético	≥50 kg: 650 mg cada 4 horas o 1 g cada 6 horas; dosis única máxima: 1 g / dosis; dosis diaria máxima: 4 g / día.	IV: Analgesia: 5 a 10 minutos; Antipirético: dentro de los 30 minutos, Efecto pico: IV: analgésico: 1 hora, t1/2= 2 horas (rango: 2 a 3 horas)
epinefrina	Agonista de los receptores adrenérgicos alfa, beta 1 y beta 2	IM: 0.2 a 0.5 mg o 0.01 mg / kg (dosis máxima: 0.5 mg) usando la solución de 1 mg / m; repetir cada 5 a 15 minutos en ausencia de mejoría clínica. Puede administrar epinefrina como una infusión intravenosa continua en pacientes que no responden a las inyecciones IM.	Inicio de acción: broncodilatación: SubQ: ~ 5 a 10 minutos, Eliminación de semivida: IV: <5 minutos

SubQ: subcutánea, VO: vía oral, IV: vía intravenosa, IM: Intramuscular ; C máx concentración máxima

En los pacientes sometidos a inmunoterapia en racimo (2 o más dosis por sesión con intervalo de 30 minutos, semanalmente), se recomienda un antihistamínico H1 antes de cada visita de inyección. Varios estudios reportan la administración de loratadina entre 15 minutos y 2 horas antes de las inyecciones (las concentraciones séricas máximas de loratadina se alcanzan entre 60 y 90 minutos después de la administración).[102]

Antes de comenzar un paciente con inmunoterapia rápida (ITR), es una práctica generalizada administrar un glucocorticoide, además de un antihistamínico H1 y H2. Algunos protocolos requieren adicionalmente el empleo de agentes antileucotrienos.[102] La premedicación con antihistamínicos en lo general debe ser administrada durante tres días antes del inicio de la administración para mejores resultados.

La premedicación propuesta se muestra en la tabla 15; como se observa los antagonistas H1, en especial loratadina cumple con el mejor balance de riesgo y beneficio, así como tiempos de efecto terapéutico para una premedicación ideal.

Existe cierta evidencia de que los antihistamínicos H1 también pueden mejorar la eficacia de la inmunoterapia. Un mecanismo propuesto es que la reducción de los niveles sistémicos de histamina disminuye de manera secundaria los niveles de otros moduladores y desvía la respuesta inmune de una respuesta alérgica.[102]

Tabla 15. Posología, premedicación y consideraciones de uso de acuerdo con IPP, base de datos *Up to date*, optimización a partir del monitoreo clínico en la UTA (n=730).[49-100]

Biotecnológico	Dosis	Administración	Premedicación
Abatecept	<60 kg: 500 mg 60 a 100 kg: 750 mg > 100 kg: 1,000 mg SubQ: 125 mg una vez por semana.	➢ Cada vial de 250 mg de abatacept se reconstituye con 10ml de agua inyectable, y seguidamente se diluye hasta 100 ml con cloruro sódico (0.9%), ➢ Vía de administración: Infusión intravenosa de 30 minutos.	Difenhidramina (antecedente: reacción de hipersensibilidad)
Acetato De Glatiramer	20 mg una vez al día o 40 mg 3 veces por semana administrados al menos con 48 horas de diferencia.	➢ Vía de administración: subcutánea, para la administración en los brazos, abdomen, caderas o muslos; rotar los sitios de inyección para minimizar la aparición de lipoatrofia.	Difenhidramina (antecedente: reacción de hipersensibilidad)
Adalimumab	➢ Espondilitis anquilosante: 40 mg cada dos semanas. ➢ Enfermedad de Crohn: Inicial: 160 mg (una dosis o dividido durante 2 días consecutivos), luego 80 mg 2 semanas después (día 15). Mantenimiento: 40 mg cada dos semanas a partir del día 29. Nota: Algunos pacientes pueden requerir 40 mg cada semana como terapia de mantenimiento. ➢ Hidradenitis supurativa (Humira): Inicial: 160 mg (administrado el día 1 o dividido y administrado durante 2 días consecutivos), luego 80 mg 2 semanas después (día 15). Mantenimiento: 40 mg cada semana a partir del día 29. ➢ Psoriasis en placas: 80 mg en una sola dosis Mantenimiento: 40 mg semana por medio comenzando 1 semana después de la dosis inicial. ➢ Artritis psoriásica: 40 mg cada dos semanas ➢ Artritis reumatoide: 40 mg cada dos semanas, Colitis ulcerosa: Inicial: 160 mg (administrado el día 1 o dividido y administrado durante 2 días consecutivos), luego 80 mg 2 semanas después (día 15). Mantenimiento: 40 mg cada dos semanas a partir del día 29. Nota: solo continúe con la dosis de mantenimiento en pacientes que demuestren la remisión clínica a las 8 semanas (día 57) de la terapia. ➢ Uveítis (Humira): Inicial: 80 mg en una sola dosis Mantenimiento: 40 mg semana por medio comenzando 1 semana después de la dosis inicial.	➢ Vía de administración: subcutánea para la administración en los brazos, abdomen, caderas o muslos; rotar los sitios de inyección para posiblemente minimizar la aparición de lipoatrofia.	Difenhidramina (antecedente: reacción de hipersensibilidad)
Alfa 1,4-Glucosidasa		➢ Vía de administración: Infusión intravenosa, velocidad inicial de perfusión 1 mg/kg/hora, y aumento de forma gradual en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos hasta alcanzar una velocidad máxima de 7 mg/kg/hora.	Difenhidramina (antecedente: reacción de hipersensibilidad)

Biotecnológico	Dosis	Administración	Premedicación
Certolizumab	➢ Espondilitis anquilosante: Inicial: 400 mg, dosis repetida 2 y 4 semanas después de la dosis inicial; Mantenimiento: 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas. ➢ Espondiloartritis axial, no radiográfica: Inicial: 400 mg, dosis repetida 2 y 4 semanas después de la dosis inicial; Mantenimiento: 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas. Enfermedad de Crohn: Inicial: 400 mg, dosis repetida 2 y 4 semanas después de la dosis inicial; Mantenimiento: 400 mg cada 4 semanas. ➢ Enfermedad de Crohn (enfermedad perianal / fistulizante) (uso no indicado en la etiqueta): Inicial: 400 mg, dosis repetida 2 y 4 semanas después de la dosis inicial; Mantenimiento: 400 mg cada 4 semanas. ➢ Psoriasis en placas: 400 mg cada dos semanas. Nota: Para pacientes de ≤90 kg, se puede considerar una dosis inicial de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguida de 200 mg en semanas alternas. Artritis psoriásica: Inicial: 400 mg, dosis repetida 2 y 4 semanas después de la dosis inicial; Mantenimiento: 200 mg cada dos semanas. Puede considerar una dosis de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas. ➢ Artritis reumatoide: Inicial: 400 mg, dosis repetida 2 y 4 semanas después de la dosis inicial; Mantenimiento: 200 mg cada dos semanas. Puede considerar una dosis de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas. Puede administrarse solo o en combinación con metotrexato.	➢ Vía de administración: subcutánea. ➢ Llevar a temperatura ambiente antes de la administración. ➢ Después de la reconstitución (de los viales), extraiga cada vial en jeringas separadas (usando agujas de calibre 20).	Difenhidramina (antecedente: reacción adversa)
Etarnecept	➢ Espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reumatoide Dosificación semanal: 50 mg una vez a la semana; dosis máxima (artritis reumatoide): 50 mg / semana. ➢ Dosificación dos veces por semana (dosis no indicada en la etiqueta): 25 mg dos veces por semana. ➢ Psoriasis en placas: dosis Inicial: 50 mg dos veces por semana durante 3 meses (dosis iniciales de 25 o 50 mg una vez a la semana también se han utilizado con éxito), dosis de mantenimiento: 50 mg una vez a la semana ➢ Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda, tratamiento (uso no indicado en la etiqueta): 0,4 mg / kg (máximo: 25 mg / dosis) dos veces a la semana durante 8 semanas (en combinación con metilprednisolona)	Administración subcutánea	Difenhidramina (antecedente: reacción adversa)

Biotecnológico	Dosis	Administración	Premedicación
Fingolimod	Esclerosis múltiple, recidivante: Oral: 0,5 mg una vez al día; las dosis> 0,5 mg al día se asocian con un aumento de los eventos adversos y ningún beneficio adicional.	Inicio del tratamiento medir el pulso y la presión arterial basales, (repetición cada hora durante seis horas después de la primera dosis); observación del paciente en busca de signos de bradicardia o bloqueo aurículo ventricular y debe obtenerse un ECG al final del período de observación de seis horas Oral: Administrar con o sin alimentos.	Se recomienda premedicar con paracetamol.
Filgastrim	➢ Leucemia mieloide aguda después de la quimioterapia de inducción o consolidación/ mielosupresión inducida por quimioterapia en neoplasias malignas no mieloides: 5 mcg/ kg /día; puede aumentarse en 5 mcg/kg (para cada ciclo de quimioterapia) de acuerdo con la duración y la gravedad de la neutropenia; continúe hasta por 14 días hasta que el Recuento Absoluto de Neutrófilos **(RAN)** alcance 10,000/mm^3. ➢ Mielosupresión inducida por quimioterapia en tumores malignos no mieloides: 5 mcg / kg / día. ➢ Síndrome de lesión por radiación hematopoyética, aguda (solo Neupogen): 10 mcg / kg una vez al día; y continúe filgrastim hasta que el **RAN** permanezca> 1,000/mm^3 o **RAN** exceda 10,000/mm^3. ➢ Movilización de células madre hematopoyéticas en el trasplante autólogo en pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple (combinación con plerixafor, no autorizada):10 mcg / kg una vez al día; comenzar 4 días antes del inicio de plerixafor; por hasta 8 días. ➢ Neutropenia asociada al tratamiento de la hepatitis C: 150 mcg una vez por semana a 300 mcg 3 veces por semana; valorar para mantener el ANC entre 750 y 10,000/mm^3. ➢ Neutropenia en la infección avanzada por VIH (uso off-label): Inicial: 1 mcg / kg una vez al día o 300 mcg de una a tres veces por semana; valorar para mantener **RAN** 2,000 a 10,000/mm^3, se estudiaron dosis de hasta 10 mcg/kg/día o 600 mcg diarios. Recolección y terapia de células progenitoras de sangre periférica: 10 mcg / kg al día, generalmente durante 6 a 7 días (con aféresis en los días 5, 6 y 7). Comience al menos 4 días antes de la primera aféresis y continúe hasta la última aféresis. ➢ Neutropenia crónica grave; Congénito: Inicial: 6 mcg / kg / día en 2 dosis divididas; ajustar la dosis según el **RAN** y la respuesta clínica; dosis media: 6 mcg / kg / día. **Idiopático** y **Cíclico:** Inicial: 5 mcg / kg una vez al día; ajustar la dosis según el ANC y la respuesta clínica; la dosis diaria total se puede administrar en 1 o 2 dosis divididas.	Vía de administración: ➢ Subcutánea. ➢ Intravenosa: diluir en 20ml, tiempo de infusin 30min glucosa al 5%. ➢ No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 µg) por ml. ➢ La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. ➢ Si filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml.	Condición del paciente. Opciones profilácticas: paracetamol, difenhidramina, loratadina

Biotecnológico	Dosis	Administración	Premedicación
Inmunoglobulina Intravenosa (IVIG)	➢ Inmunodeficiencia humoral primaria o trombocitopenia inmune: Se utilizan las siguientes dosis de acuerdo con la marca a utilizar de (IVIG): ➢ Bivigam 10%: (primeros 10 minutos): 0,5 mg/ kg/minuto (0,3 ml / kg / hora); Mantenimiento: Aumente cada 20 minutos (si se tolera) en 0,8 mg/kg / minuto (0,48 ml / kg / hora) hasta 6 mg/ kg / minuto (3,6 ml / kg / hora). ➢ Flebogamma 5%: Inicial: 0.5 mg / kg / minuto (0.6 mL/kg / hora); Mantenimiento: Aumento progresivo lento hasta 5 mg / kg / minuto (6 ml / kg / hora). ➢ Flebogamma 10%: Inicial: 1 mg / kg / minuto (0,6 ml / kg / hora); Mantenimiento: aumentar lentamente hasta 8 mg / kg / minuto (4,8 ml / kg / hora). ➢ Gammagard 10%: inicial (primeros 30 minutos): 0,8 mg/ kg / minuto (0,5 ml/kg/hora); Mantenimiento: Aumente cada 30 minutos hasta: 8 mg / kg / minuto (5 ml / kg / hora). ➢ Gammagard 5%: inicial: 0,5 ml / kg / hora; puede aumentar a una velocidad máxima de 4 ml / kg / hora. ➢ Gammaked 10%: inicial (primeros 30 minutos): 2 mg / kg / minuto (1.2 ml / kg / hora); Mantenimiento: aumentar gradualmente a un máximo de 8 mg / kg / minuto (4,8 ml / kg / hora). ➢ Gammaked 5%: (primeros 30 minutos): 1 mg / kg / minuto (0,6 ml / kg / hora); Mantenimiento: aumentar gradualmente a un máximo de 8 mg/kg/ minuto (4,8 ml/kg/hora). ➢ Gammaplex 5%: Inicial (primeros 15 minutos): 0.5 mg/kg/minuto (0.6 ml / kg / hora); Mantenimiento: Aumente cada 15 minutos hasta 4 mg / kg / minuto (4.8 ml / kg / hora) ➢ Gamunex-C 10%: inicial (primeros 30 minutos): 2 mg / kg / minuto (1.2 ml/kg/hora); Mantenimiento: aumentar gradualmente (a un máximo de 8 mg / kg / minuto (4,8 ml/ kg/hora. ➢ Gamunex-C 5%: Inicial (primeros 30 minutos): 1 mg / kg / minuto (0,6 ml/kg/hora); Mantenimiento: aumentar. gradualmente a un máximo de 8 mg / kg / minuto (4,8 ml/kg/ hora). ➢ Octagam 5%: inicial (primeros 30 minutos): 0,5 mg/ kg/minuto (0,6 ml/kg/hora); Mantenimiento: velocidad de infusión doble cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de <3,33 mg/kg/minuto (4,2 ml / kg / hora) ➢ Octagam 10%: inicial (primeros 30 minutos): 1 mg/kg/minuto (0,6 ml/kg/hora); Mantenimiento: velocidad máxima de 12 mg / kg / minuto (7.2 ml/kg/ hora). ➢ Gammagard Liquid 10%: Neuropatía motora multifocal (MMN): inicial: 0,8 mg / kg / minuto (0,5 ml / kg / hora); Mantenimiento: aumentar gradualmente hasta 9 mg / kg / minuto (5,4 ml / kg / hora).	Vía de administración: Intravenosa	Paracetamol 1g / Difenhidramina 25mg / Hidrocortisona 100g

Biotecnológico	Dosis	Administración	Premedicación
Infliximab	➢ Espondilitis anquilosante: IV: 5 mg / kg a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de 5 mg / kg cada 6 semanas a partir de entonces. ➢ Enfermedad de Crohn: IV: 5 mg / kg a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de 5 mg / kg cada 8 semanas a partir de entonces; la dosis puede aumentarse a 10 mg / kg en pacientes que responden, pero luego pierden su respuesta. Si no hay respuesta en la semana 14, considere interrumpir el tratamiento. ➢ Psoriasis en placas: IV: 5 mg / kg a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de 5 mg / kg cada 8 semanas a partir de entonces. ➢ Artritis psoriásica (con o sin metotrexato): IV: 5 mg / kg a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de 5 mg / kg cada 8 semanas. ➢ Artritis reumatoide (en combinación con terapia de metotrexato): 3 mg / kg IV a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de 3 mg / kg cada 8 semanas. ➢ Colitis ulcerosa: IV: 5 mg / kg a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de 5 mg / kg cada 8 semanas a partir de entonces. ➢ Psoriasis pustular: IV: 5 mg / kg en la semana 0, 2 y 6, seguido de 5 mg / kg cada 8 semanas durante hasta 46 semanas.	Cada 100 mg de infliximab se administra diluida en 250 ml de solución de cloruro de sodio 0.9%.	Paracetamol 1g / Difenhidramina 25mg. / Dexametasona 8mg
Interferón alfa-2b	➢ Leucemia de células pilosas: IM, SubQ: 2 millones de unidades/m^2 3 veces por semana durante hasta 6 meses, suspender el avance de la enfermedad o no responder después de 6 meses. ➢ Linfoma (folicular): SubQ: 5 millones de unidades 3 veces por semana durante hasta 18 meses. ➢ Melanoma maligno: Inducción: 20 millones de unidades/m^2 IV durante 5 días consecutivos por semana durante 4 semanas, seguido de dosificación de mantenimiento de 10 millones de unidades/m^2 SubQ 3 veces por semana durante 48 semanas. ➢ Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA: IM, SubQ: 30 millones de unidades/m^2 3 veces por semana; continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se haya logrado la respuesta máxima después de 16 semanas. ➢ Hepatitis B crónica: IM, SubQ: 5 millones de unidades diarias o 10 millones de unidades 3 veces por semana durante 16 semanas ➢ Hepatitis C crónica: IM, SubQ: 3 millones de unidades 3 veces por semana. En pacientes con normalización de ALT a las 16 semanas, continúe el tratamiento (si se tolera) durante 18-24 meses; considere la interrupción si la normalización no ocurre a las 16 semanas.	➢ IM: Rotar sitios de inyección, en tratamiento de la leucemia de células pilosas, si las plaquetas son <50,000/mm^3, no administrar por vía intramuscular administrar SubQ en su lugar. ➢ IV: infusión durante 20 minutos. ➢ SubQ: Sugerido para aquellos que están en riesgo de sangrado o que son trombocitopénicos. ➢ SubQ; Los sitios preferidos para la inyección son el abdomen (excepto contorno ombligo), la parte anterior del muslo y la parte superior externa del brazo. ➢ Permita que alcance la temperatura ambiente antes de la inyección. ➢ Intralesional: Inyecte en un ángulo casi paralelo al plano de la piel, dirigiendo la aguja hacia el centro de la base de la verruga para infiltrar el núcleo de la lesión y causar una pequeña roncha.	El interferón alfa-2b a dosis ≥10 millones de unidades/m^2 se asocia con un potencial emético moderado; Se pueden recomendar antieméticos para prevenir las náuseas y los vómitos. Ondasetrón

Biotecnológico	Dosis	Administración	Premedicación
l-asparaginasa	➢ Leucemia linfoblástica aguda (LLA): ● Administración diaria: Inducción: IM, IV: 200 a 1,000 unidades / kg / día durante 28 días consecutivos; continuar la terapia de inducción durante 14 días adicionales si no está en remisión o comenzar la terapia de mantenimiento si está en remisión. ● Administración intermitente: Inducción: IM, IV: 400 unidades / kg los lunes y miércoles y 600 unidades / kg los viernes; repetir semanalmente durante 4 semanas; continuar la terapia de inducción durante 2 semanas adicionales si no está en remisión o comenzar la terapia de mantenimiento si está en remisión ● SubQ: 6,000 unidades / m 2 / dosis los días 5, 8, 11, 15, 18 y 22 (fase de inducción) y los días 15, 18, 22 y 25(fase de intensificación temprana) ● Régimen de hiper-CVAD IV: 20,000 unidades semanales para 4 dosis (comenzando el día 2) durante los meses 7 y 19 o los meses 7 y 11 de la fase de intensificación. ● Régimen de enlace IM: Inducción de remisión: 6,000 unidades / m^2 / dosis los días 17 a 28; si la médula ósea en el día 28 es positiva para leucemia residual: 6,000 unidades / m 2 / dosis en los días 29 a 35 Consolidación (Tratamiento A; ciclos 1, 3, 5 y 7): 12,000 unidades /m^2/ dosis los días 2, 4, 7, 9, 11 y 14. ➢ Linfoma linfoblástico: régimen Hyper-CVAD: IV: 20,000 unidades por semana para 4 dosis (a partir del día 2) durante 2 ciclos (meses 7 y 11) durante la fase de mantenimiento.		Puede administrar corticosteroides de 1 a 2 días antes de iniciar la terapia de reinducción para prevenir la reacción de hipersensibilidad, observar a los pacientes durante 1 hora después de la administración; tiene epinefrina, difenhidramina e hidrocortisona en caso de urgencia.
Natalizumab	➢ Esclerosis múltiple: 300 mg infundidos durante 1 hora cada 4 semanas. ➢ Enfermedad de Crohn: 300 mg infundidos durante 1 hora cada 4 semanas; descontinuar si no se observa beneficio terapéutico dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Uso concomitante con corticosteroides: para los pacientes que comienzan el tratamiento mientras toman corticosteroides orales crónicos, comiencen a disminuir los esteroides orales cuando se observe el inicio del beneficio terapéutico con natalizumab; suspender el uso si el paciente no puede disminuir los corticosteroides orales dentro de los 6 meses posteriores al inicio de la terapia.	➢ Cada vial contiene 2,3 mmol (o 52 mg) de sodio. Cuando se diluye en 100 ml de cloruro sódico ➢ 9 mg/ml (0,9 %), el medicamento contiene 17,7 mmol (o 406 mg) de sodio. ➢ La solución diluida debe infundirse durante 1 hora; no administrar por bolo IV o empuje. ➢ Los pacientes deben controlarse estrechamente para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad durante la infusión y durante al menos 1 hora después de que se complete la infusión. ➢ Vía de administración: Intravenosa	Paracetamol 1g / Difenhidramina 25mg VO / Dexametasona 8mg

Biotecnológico	Dosis	Administración	Premedicación
Rituximab	➢ Leucemia linfocítica crónica: 375 mg/m^2 el día anterior a la fludarabina / ciclofosfamida en el ciclo 1, luego 500 mg/m^2 el día 1 (cada 28 días) de los ciclos 2 a 6 (en combinación con fludarabina y ciclofosfamida). ➢ Leucemia linfocítica crónica (combinaciones no indicadas): 375 mg/m^{2}el día anterior a la bendamustina en el ciclo 1, luego 500 mg / m 2 el día 1 (cada 28 días) de los ciclos 2 a 6 (en combinación con bendamustina) o 375 mg/m^2 el día 1, seguido de 500 mg/m^2 cada 14 días por 4 dosis y luego 500 mg/m^2 cada 28 días por 3 dosis (en combinación con idelalisib). ➢ Granulomatosis con poliangeítis (GPA; granulomatosis de Wegener), Oliangeítis microscópica (MPA): 375 mg / m 2 una vez por semana durante 4 dosis (en combinación con metilprednisolona IV durante 1 a 3 días seguido de prednisona diaria). ➢ Linfoma no Hodgkin (linfoma no Hodgkin, recidivante / refractario, de bajo grado o folicular CD20 positivo, linfocito B): 375 mg/m^2 una vez por semana durante 4 u 8 dosis. ➢ Retratamiento después de la progresión de la enfermedad: mg/m^2 una vez por semana durante 4 dosis. ➢ Terapia de mantenimiento (como agente único, en pacientes con respuesta a la terapia de inducción), se han realizado las siguientes recomendaciones: 375 mg/m^2 cada 3 meses hasta progresión de la enfermedad o duración máxima de 2 años. ➢ NHL (célula B grande difusa): 375 mg/m^2 administrados el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta en 8 dosis. NHL (folicular, CD20 positivo, célula B, previamente no tratado): 375 mg/m^2 administrado el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta 8 dosis (en combinación con quimioterapia de primera línea). Terapia de mantenimiento (como agente único, en pacientes con respuesta parcial o completa a rituximab más quimioterapia; comience 8 semanas después de completar rituximab en combinación con quimioterapia): IV: 375 mg/m^2 una vez cada 8 semanas para 12 dosis. ➢ NHL (no progresivo, de bajo grado, CD20 positivo, células B): 375 mg/m^2 una vez a la semana para 4 dosis cada 6 meses para un máximo de 16 dosis (como agente único) NHL: terapia de combinación con ibritumomab: 250 mg/m^2 día 1; repetir en 7 a 9 días con ibritumomab. ➢ Artritis Reumatoide: 1,000 mg en los días 1 y 15 (en combinación con metotrexato); los cursos posteriores pueden administrarse cada 24 semanas (según la evaluación clínica), si es necesario, pueden repetirse antes de cada 16 semanas.	➢ Vía de administración: Intravenosa. ➢ Infusión inicial: iniciar la infusión a una velocidad de 50 mg / hora; si no hay reacción a la infusión, aumente la velocidad en incrementos de 50 mg / hora cada 30 minutos, hasta una velocidad máxima de 400 mg / hora. ➢ Infusiones posteriores: velocidad de infusión estándar: si el paciente tolera la infusión inicial, comience a 100 mg / hora; si no hay reacción de infusión, aumente la velocidad en incrementos de 100 mg / hora cada 30 minutos, hasta una velocidad máxima de 400 mg / hora. ➢ Velocidad de infusión acelerada (90 minutos): para los pacientes con LNH folicular no tratado previamente y LNH de células B grandes difusos que están recibiendo un corticosteroide como parte de su régimen de quimioterapia combinada, tienen un recuento de linfocitos circulantes <5,000 /mm^3, o no tiene una enfermedad cardiovascular significativa. ➢ Después de establecer la tolerancia (sin eventos relacionados con la infusión grado 3 o 4) a la velocidad de infusión recomendada en el ciclo 1, se puede usar una velocidad de infusión rápida que comience con el ciclo 2.	Se recomienda el pretratamiento con paracetamol y un antihistamínico para todas las indicaciones. Para usos oncológicos, se recomienda la terapia antihiperuricemia y la hidratación agresiva para pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral (carga tumoral alta o linfocitos> 25,000 / mm 3). Para pacientes con artritis reumatoide (AR), se recomienda premedicación con metilprednisolona 100 mg IV (o equivalente) 30 minutos antes de cada dosis. Premedicación combinada: Paracetamol 1g / Difenhidramina 25mg v.o / Dexametasona 8mg

Biotecnológico	Dosis	Administración	Premedicación
Rituximab	➢ Rechazo mediado por anticuerpos en trasplante cardíaco, tratamiento (uso no indicado): IV: mg/m^2 una vez a la semana por 1 a 4 dosis o 1,000 mg en los días 7 y 21 o en los días 7 y 22. ➢ Anemia hemolítica autoinmune refractaria IV: 375 mg/m^2 una vez a la semana por 4 dosis (puede continuar con corticosteroides sistémicos); un segundo curso puede administrarse para la recaída. ➢ Linfoma de Burkitt IV: 375 mg/m^2 el día 1 y 11 de ciclos 1 y 3 y días 2 y 8 de ciclos 2 y 4 o 375 mg/m^2 al inicio de cada ciclo de quimioterapia, seguido de 2 dosis adicionales 3 y 6 semanas después de la finalización de la quimioterapia o 50 mg/m^2 el día 8 y 375 mg/m^2 los días 10 y 12 del ciclo 2 seguido de 375 mg / m 2 el día 8 de los ciclos 3 a 7. ➢ Linfoma del SNC IV: Recién diagnosticado: 375 mg/m^2 el día 3 cada 14 días (en combinación con dosis altas de metotrexato) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o por 2 dosis más allá de una respuesta completa seguida de tratamientos mensuales hasta un total de 1 año o 500 mg/m^2 en el día 1 de cada ciclo durante 5 a 7 ciclos de inducción (en combinación con metotrexato, vincristina y procarbazina en dosis altas, seguido de radioterapia para todo el cerebro y consolidación con citarabina). ➢ Enfermedad refractaria: 375 mg/m^2 el día 1 cada 28 días (en combinación con temozolomida) durante 4 ciclos, seguido de monoterapia con temozolomida. ➢ Enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), crónica, refractaria (uso no indicado en la etiqueta): IV: 375 mg/m^2 una vez por semana durante 4 dosis; se puede administrar un segundo ciclo de 4 dosis semanales 8 semanas después del tratamiento inicial por falta o respuesta incompleta o 375 mg / m 2 una vez a la semana por 4 a 8 dosis. ➢ Linfoma de Hodgkin, predominio de linfocitos nodulares, avanzado (uso no indicado en la etiqueta): IV: 375 mg/m^2 una vez a la semana durante 4 semanas o 375 mg/m^2 una vez a la semana durante 4 semanas seguido de dosificación de mantenimiento de 375 mg/m^2 una vez por semana durante 4 semanas cada 6 meses durante 2 años. ➢ Nefropatía membranosa idiopática, resistente (off-label) IV: 375 mg/m^2 una vez a la semana por 4 dosis; repetir el ciclo a los 6 meses o 1,000 mg (dosis fija) los días 1 y 15; puede repetir el ciclo a los 6 meses o 375 mg / m 2 una vez por semana durante 2 dosis o 375 mg / m 2 una vez a la semana por 4 dosis o 375 mg/m^2 como una dosis única y repetida al menos 1 semana más tarde sólo si se detectaron células B circulantes> 5 / mm^3.	➢ Vía de administración: Intravenosa. ➢ Infusión inicial: iniciar la infusión a una velocidad de 50 mg / hora; si no hay reacción a la infusión, aumente la velocidad en incrementos de 50 mg / hora cada 30 minutos, hasta una velocidad máxima de 400 mg / hora. ➢ Infusiones posteriores: velocidad de infusión estándar: si el paciente tolera la infusión inicial, comience a 100 mg / hora; si no hay reacción de infusión, aumente la velocidad en incrementos de 100 mg / hora cada 30 minutos, hasta una velocidad máxima de 400 mg / hora. ➢ Velocidad de infusión acelerada (90 minutos): para los pacientes con LNH folicular no tratado previamente y LNH de células B grandes difusos que están recibiendo un corticosteroide como parte de su régimen de quimioterapia combinada, tienen un recuento de linfocitos circulantes <5,000 /mm^3, o no tiene una enfermedad cardiovascular significativa. ➢ Después de establecer la tolerancia (sin eventos relacionados con la infusión grado 3 o 4) a la velocidad de infusión recomendada en el ciclo 1, se puede usar una velocidad de infusión rápida que comience con el ciclo 2.	Se recomienda el pretratamiento con paracetamol y un antihistamínico para todas las indicaciones. Para usos oncológicos, se recomienda la terapia antihiperuricemia y la hidratación agresiva para pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral (carga tumoral alta o linfocitos> 25,000 / mm 3). Para pacientes con artritis reumatoide (AR), se recomienda premedicación con metilprednisolona 100 mg IV (o equivalente) 30 minutos antes de cada dosis. Premedicación combinada: Paracetamol 1g / Difenhidramina 25mg v.o / Dexametasona 8mg

Biotecnológico	Dosis	Administración	Premedicación
Rituximab	➢ Trombocitopenia inmune, refractario (off-label): 375 mg/m^2 una vez a la semana por 4 dosis o algunos pacientes pueden tener una respuesta con una dosis de 100 mg (dosis fija) una vez por semana durante 4 semanas. ➢ Nefritis lúpica, refractaria (off-label): 375 mg/m^2 no indicado una vez a la semana por 4 dosis o 1,000 mg (dosis fija) en los días 0 y 15 o de 500 a 1,000 mg (dosis fija) los días 1 y 15. ➢ Linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (gástrico), avanzado (off-label): 375 mg/m^2 una vez a la semana por 4 dosis ➢ Miastenia gravis, severa, refractaria: 375 mg/m^2 una vez a la semana durante 4 semanas, luego una vez al mes durante 2 meses; repetir si es sintomático o 375 mg/m^2 una vez a la semana durante 4 semanas; puede repetirse si está clínicamente indicado. ➢ Neuromielitis óptica, prevención de recaídas: 1,000 mg una vez cada 2 semanas para 2 dosis, repetir cada 6 meses o cuando el recuento mensual de células CD19 es> 0.1% del total de linfocitos o 375 mg/m^2 una vez por semana durante 4 semanas, repetir cada 6 meses. ➢ Pénfigo vulgar, recién diagnosticado: 1,000 mg una vez cada 2 semanas por 2 dosis (en combinación con prednisona), seguido de 500 mg en los meses 12 y 18. ➢ Pénfigo vulgar, refractario: 375 mg/m^2 una vez por semana durante 4 dosis o 375 mg/m^2 una vez a la semana de las semanas 1, 2 y 3 de un ciclo de 4 semanas, repetir por 1 ciclo, luego 1 dosis por mes durante 4 meses (total de 10 dosis en 6 meses), en combinación con inmunoglobulina IV o 1,000 mg una vez cada 2 semanas por 2 dosis. ➢ Trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante (off-label): 375 mg / m 2 una vez por semana durante 4 dosis o 375 mg/m^2 una vez a la semana por 4 dosis, seguido 4 semanas después con 4 ciclos de CHOP (ciclofosfamida, quimioterapia con doxorrubicina, vincristina, prednisona) ➢ Linfoma esplénico de la zona marginal (off-label): 375 mg/m^2 una vez a la semana durante 6 semanas seguido de 375 mg/m^2 una vez cada 2 meses durante 1 a 2 años) o 375 mg/m^2 una vez semanalmente durante 4 semanas como monoterapia o 375 mg/m^2 el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta por 6 ciclos; Se pueden administrar de 1 a 2 ciclos adicionales de monoterapia con rituximab para la consolidación o mejorar la respuesta. ➢ Púrpura trombocitopénica trombótica (adquirida) (off-label): 375 mg/m^2 una vez por semana durante 4 dosis (en combinación con plasmaféresis Rituximab debe programarse para administrarse inmediatamente después del intercambio de plasma.	➢ Vía de administración: Intravenosa. ➢ Infusión inicial: iniciar la infusión a una velocidad de 50 mg/hora; si no hay reacción a la infusión, aumente la velocidad en incrementos de 50 mg/ hora cada 30 minutos, hasta una velocidad máxima de 400 mg / hora. ➢ Infusiones posteriores: velocidad de infusión estándar: si el paciente tolera la infusión inicial, comience a 100 mg/hora; si no hay reacción de infusión, aumente la velocidad en incrementos de 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta una velocidad máxima de 400 mg / hora. ➢ Velocidad de infusión acelerada (90 minutos): para los pacientes con LNH folicular no tratado previamente y LNH de células B grandes difusos que están recibiendo un corticosteroide como parte de su régimen de quimioterapia combinada, tienen un recuento de linfocitos circulantes <5,000 /mm^3, o no tiene una enfermedad cardiovascular significativa. ➢ Después de establecer la tolerancia (sin eventos relacionados con la infusión grado 3 o 4) a la velocidad de infusión recomendada en el ciclo 1, se puede usar una velocidad de infusión rápida que comience con el ciclo 2.	Se recomienda el pretratamiento con paracetamol y un antihistamínico para todas las indicaciones. Para usos oncológicos, se recomienda la terapia antihiperuricemia y la hidratación agresiva para pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral (carga tumoral alta o linfocitos> 25,000 / mm 3). Para pacientes con artritis reumatoide (AR), se recomienda premedicación con metilprednisolona 100 mg IV (o equivalente) 30 minutos antes de cada dosis. Premedicación combinada: Paracetamol 1g / Difenhidramina 25mg vo, Dexametasona 8mg

Biotecnológico	Dosis	Administración	Premedicación
Rituximab	➢ Macroglobulinemia de Waldenström (off-label): Rituximab como agente único: 375 mg/m^2 una vez a la semana durante 4 semanas como agente único; puede repetir el ciclo una vez después de 12 semanas. En combinación con ciclofosfamida y dexametasona: 375 mg/m^2 el día 1 cada 21 días durante 6. En combinación con bortezomib: 375 mg/m^2 días 1, 8, 15 y 22 cada 28 días durante los ciclos 1 y 4; el tratamiento se continúa durante 6 ciclos, con un total de 8 dosis de rituximab. En combinación con bortezomib y dexametasona: 375 mg/m^2 los días 1, 8, 15 y 22 cada 35 días durante los ciclos 2 y 5; el tratamiento se administra por 6 ciclos, con un total de 8 dosis de rituximab o 375 mg/m^2 el día 11 cada 21 días durante 4 ciclos (inducción); después de un descanso de 12 semanas, se administraron 4 ciclos de mantenimiento adicionales (espaciados 12 semanas). En combinación con bendamustina: 375 mg/m^2 el día 1 cada 28 días durante 4 ciclos; las dosis únicas de rituximab se administran 1 semana antes del primer ciclo y 4 semanas después de los últimos ciclos (para un total de 6 dosis de rituximab). En combinación con carfilzomib y dexametasona: 375 mg/m^2 los días 2 y 9 cada 21 días durante 6 ciclos de inducción, seguidos de 375 mg/m^2 el día 2 cada 8 semanas durante 8 ciclos de mantenimiento.	➢ Vía de administración: Intravenosa. ➢ Infusión inicial: iniciar la infusión a una velocidad de 50 mg / hora; si no hay reacción a la infusión, aumente la velocidad en incrementos de 50 mg / hora cada 30 minutos, hasta una velocidad máxima de 400 mg / hora. ➢ Infusiones posteriores: velocidad de infusión estándar: si el paciente tolera la infusión inicial, comience a 100 mg / hora; si no hay reacción de infusión, aumente la velocidad en incrementos de 100 mg / hora cada 30 minutos, hasta una velocidad máxima de 400 mg / hora. ➢ Velocidad de infusión acelerada (90 minutos): para los pacientes con LNH folicular no tratado previamente y LNH de células B grandes difusos que están recibiendo un corticosteroide como parte de su régimen de quimioterapia combinada, tienen un recuento de linfocitos circulantes <5,000 /mm^3, o no tiene una enfermedad cardiovascular significativa. ➢ Después de establecer la tolerancia (sin eventos relacionados con la infusión grado 3 o 4)	Se recomienda el premedicación con paracetamol y un antihistamínico para todas las indicaciones. Para usos oncológicos, se recomienda la terapia antihiperuricemia y la hidratación agresiva para pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral (carga tumoral alta o linfocitos> 25,000 / mm 3). Para pacientes con artritis reumatoide (AR), se recomienda premedicación con metilprednisolona 100 mg IV (o equivalente) 30 minutos antes de cada dosis. Premedicación combinada: Paracetamol 1g / Difenhidramina 25mg v.o / Dexametasona 8mg
Taliglucerasa alfa	Artritis psoriásica: SubQ: Inicial: 400 mg, dosis repetida 2 y 4 semanas después de la dosis inicial; Mantenimiento: 200 mg cada dos semanas. Puede considerar una dosis de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas.	➢ Vía de administración: Intravenosa. ➢ Tiempo mínimo de infusión de 60 minutos (tiempo de infusión habitual: 60 a 120 minutos). ➢ Administrar usando un equipo de infusión de baja unión a proteínas con un filtro en línea de 0.2 micras. Iniciar la infusión a una velocidad de 1.2 ml / minuto; la tasa puede aumentarse, pero no exceder los 2,2 ml/minuto.	cloropiramina 20mg/2mL IV Paracetamol 500mg VO

Biotecnológico	Dosis	Administración	Premedicación
Tocilizumab	➢ Síndrome de liberación de citocinas (debido a la terapia con células T receptoras de antígenos quiméricos), grave o que pone en peligro la vida: Nota: Si no se produce mejoría clínica después de la primera dosis, se pueden administrar hasta 3 dosis adicionales (con un intervalo de al menos 8 horas entre dosis consecutivas). Tocilizumab se puede administrar como monoterapia o en combinación con corticosteroides. IV: dosis máxima: 800 mg por dosis <30 kg: 12 mg / kg ≥30 kg: 8 mg / kg ➢ Arteritis de células gigantes: SubQ: 162 mg una vez a la semana (en combinación con un curso gradual de glucocorticoides); basado en consideraciones clínicas, puede considerar 162 mg una vez cada dos semanas (con un curso gradual de glucocorticoides). Tocilizumab se puede administrar como monoterapia luego de la interrupción de los glucocorticoides. ➢ Artritis reumatoide: IV: Inicial: 4 mg / kg una vez cada 4 semanas; puede aumentarse a 8 mg / kg una vez cada 4 semanas según la respuesta clínica (dosis máxima: 800 mg). ➢ SubQ:<100 kg: 162 mg una vez cada dos semanas; aumentar a 162 mg una vez por semana en función de la respuesta clínica ≥100 kg: 162 mg una vez por semana ➢ Síndrome de liberación de citoquinas (debido a la terapia biespecífica de células T), grave o potencialmente mortal (uso no indicado en la etiqueta): IV: 4 mg / kg una vez; puede repetir la dosis si la mejoría clínica no ocurre dentro de las 24 a 48 horas.	➢ Vía de administración: Intravenosa. ➢ IV: permita que la solución diluida para perfusión alcance la temperatura ambiente antes de la administración; infundir más de 60 minutos con una línea intravenosa dedicada. ➢ No infunda otros agentes a través de la misma línea intravenosa. ➢ No administre una inyección intravenosa o un bolo IV. Si se necesitan dosis adicionales para el manejo del síndrome de liberación de citocinas, el intervalo entre dosis debe ser de al menos 8 horas. ➢ No lo use si las partículas opacas o la decoloración son visibles. ➢ SubQ: Administre la cantidad completa en la jeringa precargada.	Paracetamol 1g / Difenhidramina 25mg v.o / Dexametasona 8mg

***** SubQ: subcutánea, VO: vía oral, IV: intravenosa, IM: intramuscular; off-label: Uso fuera de indicación

Para definir la causalidad, severidad y gravedad de las reacciones adversas presentadas de formar proactiva, se estableció una semaforización, así como un algoritmo de clasificación de las RAM con base en la normatividad vigente (Anexo 1) para identificar y determinar la gravedad de la reacción y a su vez establecer las líneas de acción para minimizar los riesgos que con llevan.[4] Lo anterior se representa en las tablas 16 y 17.

Tabla 16. Escala para calificar la gravedad de las reacciones adversas a medicamento biológico IV durante la administración.[103]

Evento adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Reacción relacionada con la infusión.	Reacción transitoria leve; interrupción de la infusión no indicada; intervención no indicada.	La interrupción del tratamiento o la perfusión está indicada, pero responde rápidamente al tratamiento sintomático (p. Ej., Antihistamínicos, AINE, narcóticos [opioides], líquidos intravenosos); Medicamento profiláctico indicado por menos de 24 horas o igual.	Prolongado (por ejemplo, no responde rápidamente a la medicación sintomática y / o breve interrupción de la infusión); recurrencia de síntomas tras mejoría inicial; Hospitalización indicada para otras secuelas clínicas.	Consecuencias que amenazan la vida; Intervención urgente indicada	Muerte

Para el manejo de las reacciones adversas durante la infusión intravenosa se plantean las siguientes estrategias, de acuerdo con la gravedad: [103]

- RAM grado 1 y 2 (reacciones infusionales leves): Se debe disminuir o interrumpir la infusión al menos 30 minutos, manteniendo la vía venosa, hidratación del paciente y valorar la necesidad de administrar hidrocortisona 100 mg IV, antihistamínicos y/o paracetamol. Una vez resuelta la reacción, reanudar la administración intravenosa continua a menor velocidad. Para las siguientes dosis, considerar la velocidad de la infusión y la premedicación con hidrocortisona 100 mg IV y/o antihistamínicos.
- RAM grado 3, 4 y 5 (reacción anafiláctica y en reacciones infusionales leves que no se resuelven con las medidas anteriores o empeoran): interrumpir la administración intravenosa inmediatamente; mantener la vía venosa y la hidratación del paciente. Administrar hidrocortisona 100 mg IV, antihistamínicos; si es necesario, broncodilatadores, adrenalina y/u oxígeno. Si existen complicaciones, interrupción del tratamiento (ver tabla 17).

Tabla 17. Protocolo de manejo del paciente por el personal de enfermería en la UTA, en caso de presencia de una reacción adversa durante la infusión del biotecnológico.

Presencia de una reacción adversa a medicamentos	
Suspender la administración y realizar una valoración clínica rápida del paciente	
Notificar al médico tratante	
Paciente estable (pasos a seguir)	Paciente inestable (pasos a seguir)
1. Aplicar difenhidramina 25mg diluidos en 10mL SS 0,9%	1. Aplicar 100mg de hidrocortisona diluida en 10mL de SS 0,9%
2. 100mL SS	2. Aplicar difenhidramina 25mg diluidos en 10mL SS 0,9%
3. Observación 10 min.	3. Administrar oxígeno en mascarilla 4L/min
4. Si no persisten síntomas continúa con Tratamiento con observación estricta.	4. Observación 20 min.
5. Si persisten síntomas aplicar nuevamente difenhidramina 25mg/10mL en SS 0,9% IV.	5. Si hay Reacción tipo β, severa, aplicar 0,33g de epinefrina y una ampolleta de bromuro de ipratropio monohidratado equivalente a 0.5 mg de bromuro de ipratropio o sulfato de salbutamol equivalente a 2.5 mg; diluida en 3mL de SSF 0.9%.
6. Monitorización al paciente hasta recuperación total.	**Se suspende infusión definitivamente**
	Si persisten síntomas notificar y continuar con observación estricta
Notificar al área de farmacovigilancia del hospital	

El manejo oportuno para la seguridad del paciente es una de las prioridades del este de plan de minimización de riesgos, por lo que se estableció un algoritmo para la toma de decisiones ante la presencia de una reacción adversa a medicamentos, el cual fue elaborado en colaboración con el servicio de Alergia e Inmunología para su difusión con el área médica y el personal de enfermería. Como se representa en la figura 4.

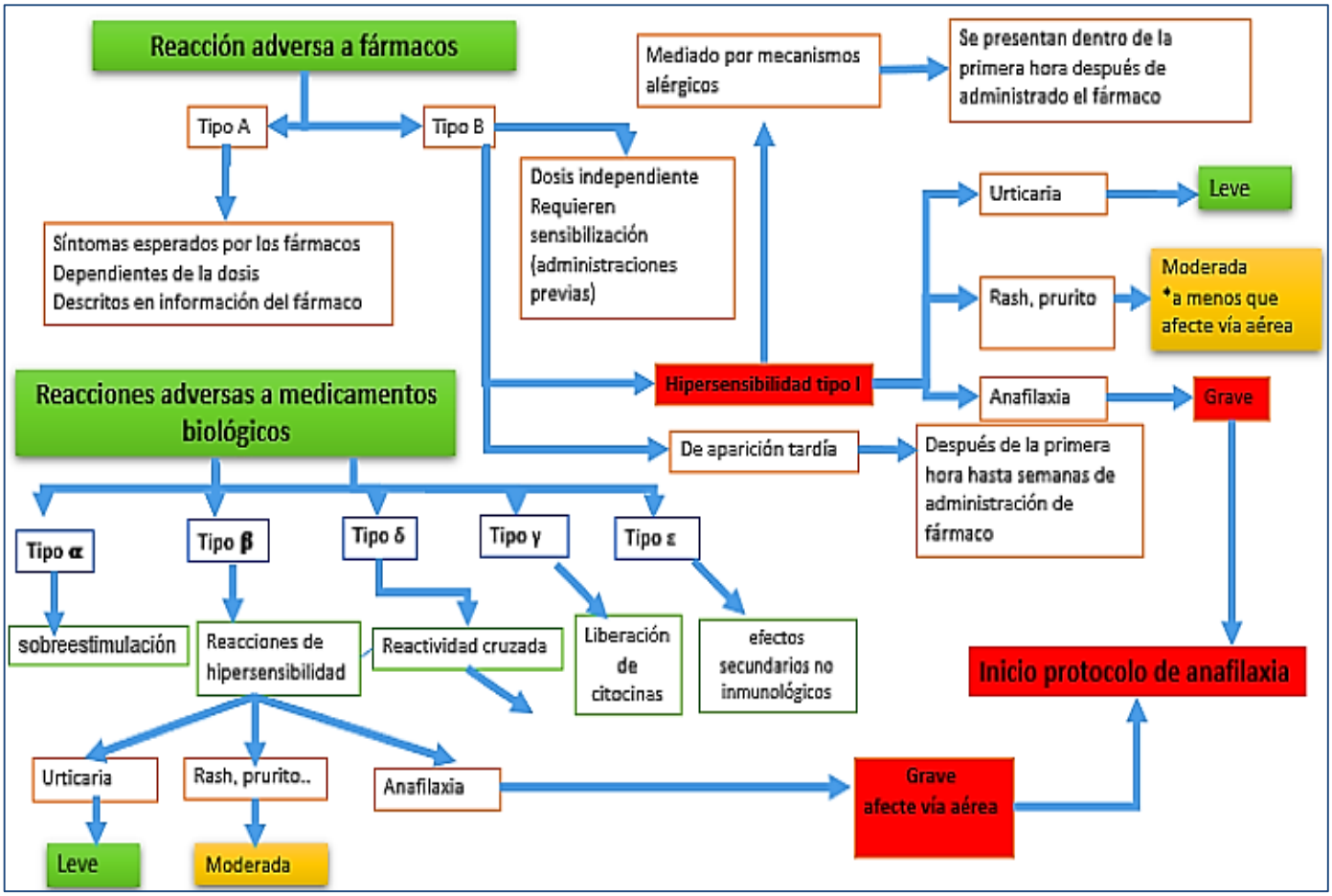
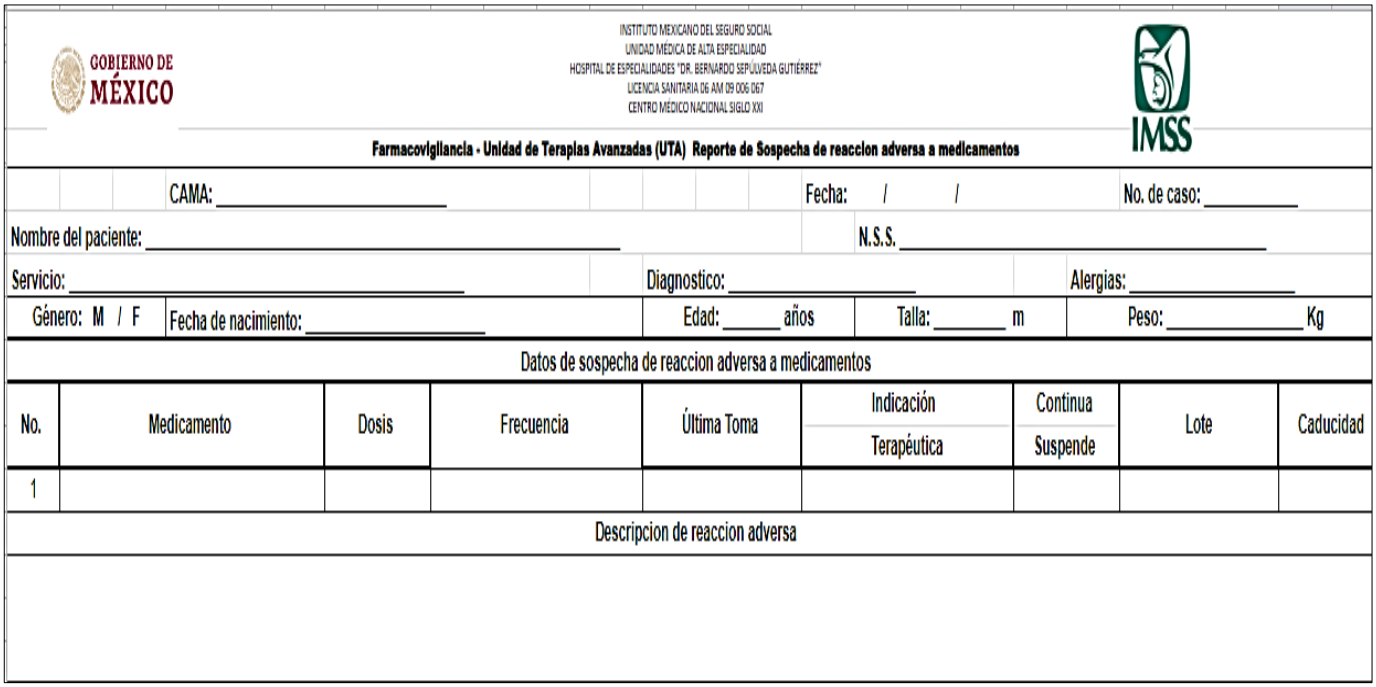


Figura 4. Algoritmo empleado para el manejo de riesgos ante la presencia de una SRAM de acuerdo con severidad y gravedad.

Actividades adicionales

Capacitación

Se realizaron actividades adicionales de farmacovigilancia que incluyeron educación sanitaria al personal de enfermería para la detección y notificación de las reacciones adversas de medicamentos durante el año que comprendió el estudio. Implementando una bitácora de registro con el formato de notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM), con los datos mínimos indispensables para realizar el seguimiento; incrementando la notificación espontánea de SRAM en un 13%, fig. 5.



GOBIERNO DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
LICENCIA SANITARIA 06 AM 09 006 067
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

IMSS

Farmacovigilancia - Unidad de Terapias Avanzadas (UTA) Reporte de Sospecha de reaccion adversa a medicamentos

CAMA: _____ Fecha: / / No. de caso: _____

Nombre del paciente: _____ N.S.S. _____

Servicio: _____ Diagnostico: _____ Alergias: _____

Género: M / F | Fecha de nacimiento: _____ | Edad: _____ años | Talla: _____ m | Peso: _____ Kg

Datos de sospecha de reaccion adversa a medicamentos

No.	Medicamento	Dosis	Frecuencia	Última Toma	Indicación Terapéutica	Continua Suspende	Lote	Caducidad
1								

Descripcion de reaccion adversa

Figura 5. Formato de notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos en la Unidad de Terapias Avanzadas.

Este formato de reporte de SRAM, incentivo al personal de salud a realizar los reportes de SRAM, ya que es breve, conciso y permite al farmacéutico realizar la trazabilidad del evento para poder completar la documentación del reporte de SRAM en el Centro Institucional de farmacovigilancia, a través de la plataforma Vigiflow.

1. Conclusiones

✓ Se generó un plan maestro de minimización de riesgos para 14 biotecnológicos y un medicamento sintético *fingolimod*, empleados en la UTA de la UMAE Hospital de Especialidades CMNSXXI; el cual contiene las estrategias para una prescripción idónea, aportando los riesgos potenciales detectados durante la revisión sistemática; así como información fidedigna, confiable y actualizada para un manejo adecuado de la premedicación, como por ejemplo el uso de acetaminofén, antihistamínicos y corticosteroides.

✓ La revisión sistemática incluyó la información de 26 (de 52) artículos y 15 IPP, permitiendo identificar los riesgos potenciales y determinar que la

premedicación y el tipo de infusión son variables críticas en la presencia de reacciones adversas durante la administración de los medicamentos y estableciéndolos como directrices en el plan de minimización de riesgos. Del análisis de los 14 biotecnológicos, resalta rituximab con un RR=5.92 en ausencia de una premedicación en el paciente. Las principales SRAMs al rituximab incluyen inmunodeficiencia e hipersensibilidad.

✓ La distribución por especialidad/población que presentaron mayor uso de BT fue neurología (28%), 27%, Alergia e Inmunología 20%, Hematología 12% y otras 13% Respecto a la edad predominante en la población fue), con un rango de edad (17 a 65 años). En relación con el sexo y de acuerdo con lo descrito en la literatura, las mujeres presentan una mayor probabilidad de sufrir RAM, asociándolo a la polifarmacia, menor masa corporal, concentraciones hormonales, entre otros. Las SRAM en nuestro monitoreo, presentaron una relación mujeres/hombres 4:1, 76/24%, respectivamente.

✓ El plan de minimización de riesgos de los biotecnológicos logró aumentar la seguridad del paciente mediante una farmacovigilancia activa por los profesionales de salud sensibilizados y capacitados en el tema, demostrando un aumento en la notificación de reacciones adversas mayor al 10% esperado (reporte 2018, SRAM=69, Hipótesis=acepta), lo que permitirá actualizar y seguir brindando estrategias para la calidad en el uso y manejo de medicamentos en el hospital. Esta farmacovigilancia *activa* permitió una detección y notificación oportuna de las SRAM y su documentación efectiva a través de la plataforma VigiFlow.

✓ El plan de minimización de riesgos contiene la descripción de los siguientes medicamentos: abatecept, acetato de glatiramer, adalimumab, alfa 1,4-glucosidasa, taliglucerasa alfa, certolizumab, etanercept, fingolimod,

inmunoglobulina 5%, inmunoglobulina 6%, inmunoglobulina 10%, infliximab, interferón alfa-2b, l–asparaginasa, rituximab, natalizumab, tocilizumab y filgastrim; (grupo terapéutico, indicaciones (dosis, vía de administración y frecuencia de acuerdo a la patología), estratificación de los riesgos en la administración (criterios de infusión y premedicación), además del algoritmo para la intervención y manejo en la presencia de una reacción adversa durante la infusión intravenosa).

✓ Se estimaron los costos generados por tratamiento donde la enfermedad esclerosis múltiple fue la que genero un mayor costo con $1, 646,250.00 y el de menor precio estimado fue por el tratamiento de hipogammaglobulinemia en estudio, utilizando IgIV con $2, 305. Además, se determinó el costo total por el manejo de las SRAM presentadas durante el estudio, el cual fue de $1, 285,469.

Perspectivas

Un uso racional de medicamentos constituye una de las actividades fundamentales del farmacéutico hospitalario, que implica garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, calidad, correcta conservación, custodia, cobertura de las necesidades (abasto seguro), prescripción (conciliación e idoneidad), preparación, dispensación, administración, y Farmacovigilancia. Para así establecer un sistema eficaz y seguro de distribución y manejo de medicamentos, con un sistema de retroalimentación activa.

El realizar una Farmacovigilancia activa y eficaz permite desarrollar y generar estrategias considerando la variabilidad en los criterios y métodos aplicados. Lo que se traduce en la seguridad del paciente mejorando la calidad del tratamiento farmacoterapéutico y de la atención que recibe.

Además de otros factores que conllevan a la presencia de RAM, se debe considerar que la administración ideal debe ser cumpliendo además de los

correctos que marca el Consejo de Salubridad general en el Modelo de atención y seguridad del paciente y en particular para los medicamentos biotecnológicos en un área controlada y con personal de salud competente y actualizado en temas de Farmacovigilancia. Cabe señalar que se realizó la educación sanitaria al personal de enfermería de la UTA, el cual mostró un compromiso total con las actividades. Siendo parte crucial del estudio el poder formar un equipo multidisciplinario con los profesionales de salud, una capacitación continua y difusión de información obtenida para mejorar la seguridad de estos tratamientos. Se recomienda difundir el presente plan de minimización riesgos para fomentar un uso racional considerando los posibles eventos adversos que son asociados a cada terapéutica centrada en la seguridad del paciente.

Referencias

1. (WHO), World Health Organization. (2020). The World Health Report 2000 - Health Systems: Improving Performance. Génova.
2. EMA, Comisión Europea (2014). Guideline on similar biological medicinal products. 2005 s.l. : CHMP/437/04,
3. ProMéxico, (2014). Biotecnología. México: Ley de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados.
4. DOF, SSA 2016. NOM 220 Instalación y operación en Farmacovigilancia.
5. United Nations, 1992. Convention on Biological Diversity. Article 2. Use of Terms.
6. DOF, SSA. (11/06/2009) DECRETO por el que se adiciona un artículo 222 Bis a la Ley General de Salud. México.
7. DOF, 19/10/2011.DECRETO por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. México

8. MSD Salud. (5 de Noviembre de 2019.). Medicamentos biológicos. España. Merck Sharp & Dohme Recuperado de https://www.msdsalud.es/recursos-salud/guias-para-pacientes/dossier-medicamentos-biologicos.html.
9. Escudero, Alejandro de Anca, (2010). Avances farmacéuticos en el siglo XXI: medicamentos biotecnológicos. Salamanca; 245- 262.
10. OMS. (s.f.) (02/10/2019). Guía de la Buena prescripción. Ginebra, Suiza.
11. EMA, Comisión Europea. Los biosimilares en la UE. The Netherlands: Agencia Europea de Medicamentos.
12. Goicochea García Carlos. (2016) Farmacología del metrotexato. Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España. Reumatol Clin Supl. 2016;11(1):3-7
13. Binder M, Otto F, Mertelsmann R, Veelken H, Trepel M: el epítopo reconocido por rituximab. Sangre. 15 de septiembre de 2006; 108 (6): 1975-8. Publicación electrónica del 16 de mayo de 2006 [PubMed: 16705086]
14. DOF SSA, (2012). NOM-EM-001-Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad.
15. Ocampo José Mauricio (Abril, 2008). Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias, Colomb Med. ; Vol. 39 Nº 2: 135-46
16. Rawlins MD, Thompson JW. (1991) Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davis DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. 4th ed. New York: Oxford University Press; p. 16-38.
17. Patel SV, Khan DA. (2017) Adverse Reactions to Biologic Therapy. Immunol Allergy Clin North Am.; 37(2):397-412. doi:10.1016/j.iac.2017.01.01
18. W.J., Pichler. (2006). Adverse side-effects to biological agents; 61(8):913, s.l.: Allergy.
19. Vallano Ferraz A, Agustí Escasany A, Pedrós Xolvi C, Arnau de Bolós JM. Gac Sanit. (2012) Revisión sistemática de los estudios de evaluación del costo de las reacciones adversas a medicamentos., Vols. 26(3):277-83.
20. Galvão VR, Castells MC. (2015). Hypersensitivity to biological agents-updated diagnosis, management, and treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. 3(2):175-186. doi:10.1016/j.jaip.12.006

21. DOF SSA, (2020). Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
22. Consejo de Salubridad General, (2018). Modelo de seguridad del paciente. México: SiNaCEAM.
23. Antonio Vallano Ferraza, Antonia Agustí Escasanyb, Consuelo Pedrós Xolvia y Josep M.a Arnau de Bolósa (Mayo/Junio, 2012). Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. Barcelona, Gac Sanit vol.26 no.3.
24. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998).Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA.; 279:1200-5.
25. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. Lancet. 2000; 356:1255-9.
26. Zarate Víctor (2010). Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. Rev Med Chile; 138 (Supl 2): 93-97.
27. Joung J, R. J. (19-20 April 2007). WHO informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO Headquarters.
28. Begoña Calvo y Leyre Zúñiga (Abr. 19, 2010). Medicamentos Biotecnológicos: Requisitos Exigidos para el Desarrollo y Aprobación de Biosimilares Universidad del País Vasco / EHU, Facultad de Farmacia, Depto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad, 7. 01006 Vitoria-España. Información Tecnológica Vol. 21(6), 125-132 (2010) oi:10.1612/inf.tecnol.4399it.09
29. V. Baos Vicente. (Enero 2005) Beneficios y riesgos de los medicamentos. The Benefits and Risks of Medicines. Elsevier, Atención Primaria. 2005;35(1):3-4
30. COFEPRIS. (25/07/2020). https://www.gob.mx/tramites/ficha/registro-sanitario-de-medicamento-biotecnologico-biocomparable-de-fabricacion-nacional/COFEPRIS3998
31. DG-DIGEMID. (27 Setiembre del 2000). RESOLUCION DIRECTORAL FARMACOVIGILANCIA, S. P. Lima.
32. Carmen Rosa Rangel, Silvia Rojas, Mileidys López, Giovanni Caviedes. Prevalencia y factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por medicina interna en el Hospital Universitario HernandoRisaralda: Rev. Méd., 2016, Vols. 22 (2): 87 - 90.

33. OMS/OPS, (2014). SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica
34. Gorman, M. Leandro, D. Isenberg (2003). Depleción de células B en enfermedades autoinmunes Arthritis Res Ther , 5 (Supl.4) , págs. S17 - S21
35. Genentech Inc, (1997). Rituxan (rituximab) [prospecto] South San Francisco. 20-05-2020
36. Dillman RO, H. C. (2003). Unique aspects of supportive care using monoclonal antibodies in cancer treatment.
37. Ariza Bolaño Diana Victoria (2017). “Factores asociados a reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores de 60 años de edad, hipertensos y diabéticos con polimedicación, adscritos a un plan de beneficio especial en salud en el departamento del atlántico, durante el año 2016” Universidad del Norte División de Ciencias de la Salud Puerto Colombia – atlántico.
38. Thurmann PA, H. B. (1998). Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *36*(pp. 586-590).
39. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. (1997) Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol; 84(3):223-43
40. Palmezano-Díaz, Jorge Mario, Figueroa-Pineda, Claudia Lucía, Rodríguez-Amaya, Reynaldo Mauricio, & Plazas-Rey, Lisette Katherine. (2018). Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia. Medicina interna de México, 34(4), 522-535. https://doi.org/10.24245/mim.v34i4.1871
41. Organización Mundial de la Salud (Junio, 2002). Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Selección de medicamentos esenciales.
42. Gavilán E. Morales M, Hoyos J, Pérez A. Polimedicación y prescripción de fármacos inadecuados en pacientes ancianos inmovilizados que viven en la comunidad. Aten Prim. 2006; 38: 476-82.
43. Rangel Carmen Rosa. (2016). Prevalencia y factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por medicina interna en el Hospital Universitario Hernando. 22 (2): 87 - 90.

44. Doan Thao, Lievano Fabio, MD, Bhattacharya Mondira, MD, Scarazzini Linda, MD, Renz Cheryl. (2019). Farmacovigilancia. Un Enfoque Práctico. Elsevier, Barcelona, España; pp: 47-49
45. Vallano Ferraz A, A. E. (2012). Revisión sistemática de los estudios de evaluación del costo de las reacciones adversas a medicamentos. 26(3):277-83.
46. Allué N, Chiarello P, Bernal DE, Castells X, Giraldo P, Martínez N, Sarsanedas E. (2014). Impacto económico de los eventos adversos en los hospitales españoles a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos. Gac Sanit, Vols. 28(1):48-54. Gyllensten H, Rehnberg C, Jönsson AK, et al. (2013). Costo de la enfermedad de los eventos farmacológicos adversos informados por el paciente: una encuesta transversal basada en la población BMJ Open; 3: e002574. doi: 10.1136 / bmjopen-2013-002574
47. B.J. Kopp, M. Mrsan, B.L. Erstad, J.J. (2007). Cost implications of and potential adverse events prevented by intervention of a critical care pharmacist. s.l.: Am J Health-Syst Pharm, 64, pp. 2483-2487.
48. Institute, P. C. (2014). Biotecnología. México: Ley de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados.
49. Veeda clinical research Biosimilars. (Septiembre de 2019). http: //www.slideshare.net/veedaoptz/biosimilars-advantages-and-disadvantages, Veeda clinical research.
50. Bruce SP y Boyce EG, "Actualización sobre abatacept: un modulador de coestimulación selectiva para la artritis reumatoide", Ann Pharmacother, 2007, 41 (7): 1153-62. [PubMed 17609234]
51. Copaxone (acetato de glatiramer) [información de prescripción]. Parsippany, Nueva Jersey: Teva Pharmaceuticals; Julio de 2020.
52. Glatopa (acetato de glatiramer) [información de prescripción]. Princeton, Nueva Jersey: Sandoz Inc; Julio de 2020.
53. Cyltezo (adalimumab-adbm) [información de prescripción]. Ridgefield, CT; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc: Julio de 2020.
54. Humira (adalimumab) [información de prescripción]. North Chicago, IL: AbbVie Inc; Marzo de 2020.

55. Hyrimoz (adalimumab) [información de prescripción]. Princeton, Nueva Jersey: Sandoz Inc; Octubre de 2018.
56. Müller U, H. Y. (2001). Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. (81-107).
57. Cimzia (certolizumab pegol) [monografía del producto]. Oakville, Ontario, Canadá: UCB Canada Inc; Noviembre de 2019.
58. Enbrel (etanercept) [información de prescripción]. Thousand Oaks, CA: Immunex Corporation; Agosto de 2020.
59. Gilenya (fingolimod) [información de prescripción]. East Hanover, Nueva Jersey: Novartis Pharmaceuticals Corporation; Diciembre de 2019.
60. Gilenya (fingolimod) [monografía de producto]. Dorval, Quebec, Canadá: Novartis Pharmaceuticals Canada Inc; Diciembre de 2019.
61. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al, “Actualización de 2000 de las recomendaciones para el uso de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas: guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Panel de expertos de factores de crecimiento de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica”, J Clin Oncol, 2000, 18 (20): 3558-85. PubMed 11032599.
62. Neupogen (filgrastim) [información de prescripción]. Thousand Oaks, CA: Amgen; Junio de 2018.
63. Bivigam (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [información de prescripción]. Boca Raton, FL: Biotest Pharmaceuticals Corporation; Julio de 2019.
64. Comisión de Terapéutica de ASHP. Directrices terapéuticas de ASHP para inmunoglobulina intravenosa. Soy J Hosp Pharm. 1992; 49 (3): 652-654. [PubMed 1598949]
65. Asceniv (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [información de prescripción]. Boca Raton, FL: ADMA Biologics; Abril de 2019.
66. Carimune (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [información de prescripción]. Kankakee, IL: CSL Behring AG; Noviembre de 2016.
67. Carimune NF (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [información de prescripción]. Kankakee, IL: CSL Behring LLC; Mayo de 2018. [PubMed 12588344]

68. Flebogamma 5% DIF (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [información de prescripción]. Barcelona, España: Instituto Grifols, SA; Septiembre de 2019. [PubMed 23744661]
69. Flebogamma 10% DIF (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [información de prescripción]. Barcelona, España: Instituto Grifols; Septiembre de 2019.
70. GamaSTAN (inmunoglobulina intramuscular [humana]) [información de prescripción]. Research Triangle Park, Carolina del Norte: Grifols Therapeutics Inc; Febrero de 2018. [PubMed 16286541]
71. GamaSTAN S / D (inmunoglobulina intramuscular [humana]) [información de prescripción]. Research Triangle Park, Carolina del Norte: Grifols Therapeutics Inc; Junio de 2017. [PubMed 16286541]
72. Gammagard Liquid (inmunoglobulina intravenosa y subcutánea [humana]) [información de prescripción]. Lexington, MA: Baxalta US Inc; Noviembre de 2020. [PubMed 16286541]
73. Gammagard S / D (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [información de prescripción]. Lexington, MA: Baxalta US Inc; Noviembre de 2020. [PubMed 16286541]
74. Gammagard S / D (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [monografía del producto]. Mississauga, Ontario: Baxalta Canada Corporation; Diciembre de 2016. [PubMed 16286541]
75. Gammaked (inmunoglobulina intravenosa y subcutánea [humana]) [información de prescripción]. Fort Lee, Nueva Jersey: Kedrion Biopharma Inc; Junio de 2018. [PubMed 16286541]
76. Gammaplex 5% (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [información de prescripción]. Durham, NC: BPL Inc; Septiembre de 2019.
77. Gammaplex 10% (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [información de prescripción]. Durham, NC: BPL Inc; Octubre de 2019.
78. Gamunex-C (inmunoglobulina [humana]) [información de prescripción]. Research Triangle Park, Carolina del Norte: Grifols Therapeutics LLC; Junio de 2018.
79. Octagam (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [información de prescripción]. Hoboken, Nueva Jersey: Octapharma USA Inc; Octubre de 2014.

80. Octagam al 5% (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [información de prescripción]. Paramus, Nueva Jersey: Octapharma USA Inc; Febrero de 2020.
81. Octagam al 5% (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [monografía del producto]. Toronto, Canadá: Octapharma Canada Inc; Noviembre de 2018.
82. Octagam 10% (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [información de prescripción]. Hoboken, Nueva Jersey: Octapharma USA Inc; Agosto de 2018.
83. Octagam al 10% (inmunoglobulina intravenosa [humana]) [monografía del producto]. Toronto, Ontario, Canadá: Octapharma Canada Inc; Abril de 2019.
84. Remicade (infliximab) [información de prescripción]. Horsham, PA: Janssen Biotech Inc; Marzo de 2020.
85. Renflexis (infliximab-abda) [información de prescripción]. Estación Whitehouse, Nueva Jersey: Merck Sharp & Dohme Corp; Febrero de 2020.
86. Renflexis (infliximab) [monografía de producto]. Kirkland, Quebec, Canadá: Merck Canada Inc; Febrero de 2020.
87. Intron-A (interferón alfa-2b) [información de prescripción]. Estación Whitehouse, Nueva Jersey: Merck Sharp & Dohme Corp; Agosto de 2019.
88. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al, "Interferón Alfa-2b de dosis alta y baja en el melanoma de alto riesgo: primer análisis del ensayo intergrupal E1690 / S9111 / C9190", J Clin Oncol, 2000, 18 (12): 2444-58. [PubMed 10856105]
89. Asparlas (calaspargase pegol-mknl) [información de prescripción]. Boston, MA: Servier Pharmaceuticals; Junio de 2020.
90. sselin BL, Whitin JC, Cappola DJ, et al, “Estudios farmacocinéticos comparativos de tres preparaciones de asparaginasa”, J Clin Oncol, 1993, 11 (9): 1780-6. [PubMed 8355045]
91. Erwinaze (asparaginasa) [información de prescripción]. Palo Alto, CA: Jazz Pharmaceuticals; Diciembre de 2019.
92. Kidrolasa (L-asparaginasa) [monografía de producto]. Lyon, Francia: Jazz Pharmaceuticals France SAS; Agosto de 2019.
93. Oncaspar (pegaspargasa) [información de prescripción]. Boston, MA: Servier Pharmaceuticals LLC; Junio de 2020.
94. Tysabri (natalizumab) [información de prescripción]. Cambridge, MA: Biogen Inc; Junio de 2020.

95. Grillo-Lopez AJ, "Rituximab (Rituxan / MabThera): The First Decade (1993-2003)", Expert Rev Anticancer Ther , 2003, 3 (6): 767-79. PubMed 14686699.
96. Rituxan (rituximab) [información de prescripción]. Sur de San Francisco, CA: Genentech Inc; Agosto de 2020.
97. Elelyso (taliglucerasa alfa) [información de prescripción]. Nueva York, NY: Pfizer Labs; Noviembre de 2020.
98. Elelyso (taliglucerasa alfa) [monografía del producto]. Kirkland, Quebec, Canadá: Pfizer Canada ULC; Noviembre de 2020.
99. Actemra (tocilizumab) [información de prescripción]. Sur de San Francisco, CA: Genentech Inc; Mayo de 2020.
100. Actemra (tocilizumab) [monografía del producto]. Mississauga, Ontario, Canadá: Hoffman-La Roche Limited; Julio de 2020.
101. Bruggemeier, M. Biotechnology-New directions in medicine. (2006). La Roche Ltd : 2ª.ed. F. Hoffmann. 68 p. Galvao VR, C. M. (2015). Hypersensitivity to biological agents-updated diag- nosis, management, and treatment. . *3:175–85*.
102. Nielsen L, J. C. (1996). Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. (97:1207).
103. Health, N. I. (November 2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, . National Cancer Institute

Anexos 1

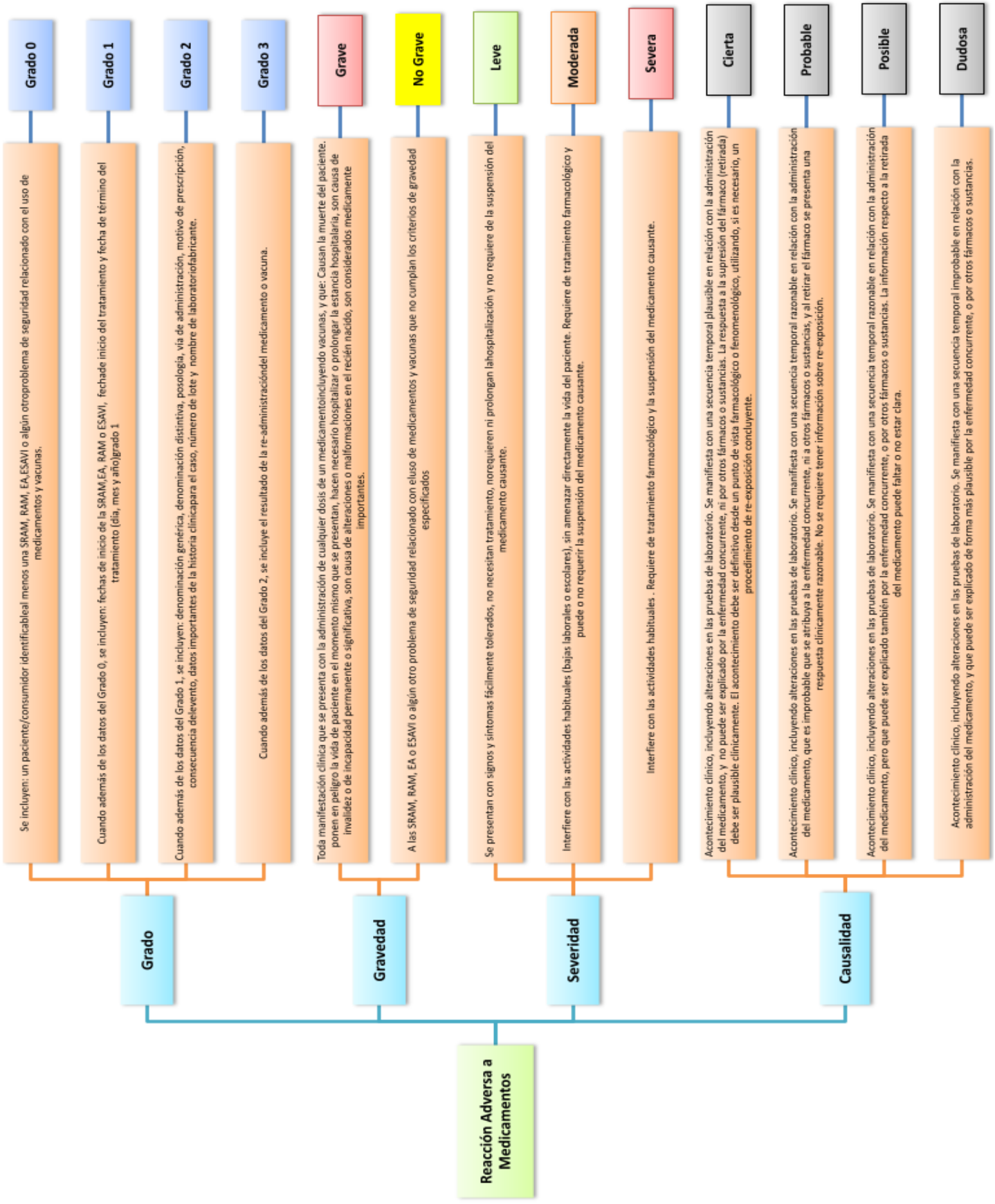



Diagrama para la clasificación de Reacciones Adversas a medicamentos. *(DOF, SSA 2016. NOM 220 Instalación y operación en Farmacovigilancia.)*