



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL
INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

UNIDAD ZACATENCO
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**Farmacovigilancia Intensiva post-infusión de
Rituximab, utilizado en Pacientes con Linfoma No
Hodgkin y Artritis Reumatoide**

TESIS

Que presenta

M. en C. María Teresa de Jesús Arredondo Garza

Para obtener el grado de

DOCTORA EN CIENCIAS

En la Especialidad de

FARMACOLOGIA

Directores de tesis:

Dr. Gilberto Castañeda Hernández
Dr. Abraham Majluf Cruz

El presente trabajo de investigación fue realizado bajo la dirección y asesoría de él Dr. Gilberto Castañeda Hernández y de él Dr. Abraham Majluf Cruz en el Departamento de Farmacología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional en México, D. F.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por haberme otorgado la beca con número de registro 227263, para realizar mi estudio doctoral.

Agradecimientos

Con respeto y admiración a mis maestros y directores de tesis

Dr. Gilberto Castañeda Hernández

Dr. Abraham Majluf Cruz

Mi reconocimiento y agradecimiento por su gran apoyo, enseñanzas y confianza, que me ha llevado a concluir esta etapa tan importante de mi vida.

Agradecimientos

*A mi comité tutorial por sus comentarios, consejos y sugerencias al revisar mi tesis, lo que permitió el enriquecimiento de este trabajo: **Dra. Liliana Favari Perozzi, Dra. Claudia Pérez Cruz.***

*A la **Dra. Leticia Cruz Antonio** también integrante de mi comité tutorial por su apoyo, enseñanzas y amistad.*

*A la **Q.F.B. Lourdes González Flores** por su apoyo y amistad.*

*Al **Dr. Alberto Mendoza** por sus enseñanzas, apoyo y confianza.*

*Al **Lic. Gustavo Rosellón** por sus enseñanzas y apoyo.*

*A la memoria de mi amigo **Dr. Luis Manuel Zenteno Jurado**, que en paz descanse.*

*Al **R.P. Pbro. Jairo Arturo Román del Real** por apoyarme siempre.*

*A mi prima **Sra. Yolanda Raquel Ortega Garza Vda. De Hernández** por su apoyo incondicional y por estar siempre a mi lado.*

*A la **Sra. Ma. Elena Reséndiz Herrera** por su apoyo y amistad.*

Dedicatorias

A la memoria de mis Padres con eterno amor, respeto y admiración

***Sr. Reynaldo H. Arredondo Siller y
Sra.Ma. del Carmen Garza de Arredondo***

Quienes con su vida ejemplar han sido una guía en la mía, por su amor y por enseñarme a luchar por alcanzar mis metas y sobre todo porque por ellos conocí y aprendí a amar a Dios. Este es un pequeño homenaje a mis amados padres, que en paz descansen.

Dedicatorias

A mi hermano

Ing. José Antonio de Jesús Arredondo Garza

Con amor, por apoyarme y estar siempre a mi lado.

INDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	X
LISTA DE FIGURAS	XIII
LISTA DE TABLAS	XIV
LISTA DE GRAFICOS	XV
RESUMEN	1
ABSTRACT	3
I. INTRODUCCION	5
II. ANTECEDENTES	7
2.1 HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA	7
2.1.1 Primera advertencia: dietilenglicol	10
2.1.2 Segunda advertencia: tragedia de la talidomida	12
2.1.3 La Organización Mundial de la Salud y la Farmacovigilancia	19
2.1.4 Acciones Internacionales: Interés Profesional	21
2.2 FARMACOVIGILANCIA DEFINICION Y OBJETIVOS	23
2.2.1 La Farmacovigilancia	23
2.2.2 Objetivos de la Farmacovigilancia	23
2.3 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y SU CLASIFICACION	24
2.3.1 Clasificación de reacciones adversas para fármacos convencionales o de pequeñas moléculas	24
2.3.2 Clasificación de reacciones adversas de los biofármacos	27
2.4 FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS	30
2.5 LA FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO	33
2.6 LINFOMA NO HODGKIN	34
2.6.1 Definición	35
2.6.2 Frecuencia	35
2.6.2.1 Frecuencia en México	38
2.6.3 Etiología	39

2.6.4 Clasificación	42
2.6.5 Diagnóstico	45
2.6.6 Tratamiento y pronóstico	46
2.7 ARTRITIS REUMATOIDE	47
2.7.1 Definición y cuadro clínico	48
2.7.2 Frecuencia	49
2.7.3 Etiopatogenia	49
2.7.4 Las células B	51
2.7.5 Los autoanticuerpos	53
2.7.6 Terapéutica de AR	54
2.8 ANTICUERPOS MONOCLONALES	58
2.8.1 Estructura y función de los anticuerpos	60
2.8.2 Mecanismo de acción	64
2.8.3 Farmacocinética	65
2.8.3.1 Absorción	65
2.8.3.2 Distribución	65
2.8.3.3 Eliminación	66
2.9 RITUXIMAB	68
2.9.1 El antígeno CD20	69
2.9.2 Mecanismo de acción	71
2.9.3 Otros mecanismos de acción, efecto de vacuna del Rituximab	73
2.9.4 Farmacocinética	74
2.9.4.1 Absorción y distribución	74
2.9.4.2 Metabolismo y eliminación	75
2.9.5 Usos terapéuticos	75
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	76
IV. JUSTIFICACION	77
V. OBJETIVO	78
5.1 OBJETIVO GENERAL	78
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	78

VI. HIPOTESIS	78
VII. MATERIAL Y METODO	79
7.1 POBLACIÓN PARTICIPANTE	79
7.1.1 Personal y Hospitales participantes	79
7.2. MATERIAL	80
7.3. MÉTODO	82
7.3.1 Aspectos éticos	82
7.3.2 Criterios de inclusión	82
7.3.3 Criterios de exclusión	83
7.3.4 Criterios de eliminación	83
7.3.5 Evaluación, registro y autorización del protocolo	83
7.3.6 Diseño del estudio	86
7.3.7 Análisis estadístico	92
VIII. RESULTADOS	93
8.1 PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN Y RITUXIMAB	93
8.2 PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y RITUXIMAB	99
IX. DISCUSIÓN	103
X. CONCLUSIONES	107
XI. PERSPECTIVAS	108
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
APÉNDICES	117
Apéndice 1 Glosario	118
Apéndice 2 Algoritmo Naranjo	129
ANEXOS	131
Artículo publicado	132

Lista de Abreviaturas

INC	Instituto Nacional del Cáncer
NCI	National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer)
a.C.	antes de Cristo
d.C.	después de Cristo
RAM	Reacción adversa a medicamento
EUA	Estados Unidos
FDA	Food and Drugs Administration
AMA	Asociación Médica Americana
EA	Efectos adversos
BCG	Bacillus Calmette Guerin, vacuna contra la tuberculosis
DC	District of Columbia
OMS	Organización Mundial de la Salud
UMC	Uppsala Monitoring Center
ISPE	International Society of Pharmacoepidemiology (Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología)
ISop	International Society of Pharmacovigilance (Sociedad Internacional de Farmacovigilancia)
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences (Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas)
ICH	International Conference on Harmonization (Conferencia Internacional de Armonización)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
IFN	Interferón
IFN- α	Interferón α
IFN α 2b	Interferón α 2b
IFN γ 1b	Interferón γ 1b
EGFR	Epidermal growth factor receptor (receptor del factor de crecimiento epidérmico)

IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
Igs	Inmunoglobulinas
IL	Interleucina
CNF	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
SNFV	Sistema Nacional de Farmacovigilancia
SSA	Secretaría de Salud
NOM	Norma Oficial Mexicana
LNH	Linfoma no Hodgkin
NK	Natural Killer (células asesinas naturales)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
IARC	International Agency for Research on Cancer (Agencia Internacional para Investigación sobre Cáncer)
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido
REAL	Revised European-American Lymphoma (Revisión Americano-Europeo de Linfoma)
VEB	Virus Epstein-Barr
ALK	Antígeno Ki-1
HTLV-I	Human T-cell lymphotropic (virus linfotrópico de célula de T humana)
HP	Helicobacter pylori
CJ	Campylobacter jejuni
UV	Ultravioleta
CHOP	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona
AR	Artritis Reumatoide
CPPA	Células Profesionales Presentadoras de Antígeno
IgM-RF	IgM-Factor reumatoide
FR	Factor reumatoide
ACPA	Autoanticuerpo proteína citrulinada anti-cíclica

TNF α	Factor de Necrosis Tumoral α
HLA-DR4	Gen HLA-DR4
Fc γ RIIIa	Receptor inmunoglobulina Fc γ tipo IIIa
SAARDS	Slow acting antirheumatic drugs (fármacos antirreumáticos de efecto retardado)
DMARD	Disease modifying anti-rheumatic drug (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad)
mAb	Monoclonal antibody (Anticuerpo Monoclonal)
Fab	Fragmento de anticuerpo unido al antígeno o porción Fab
Fc	Porción Fc, base de la "Y" del anticuerpo
CCAD	Citotoxicidad celular anticuerpo dependiente
HAMA	Anticuerpo humano antiratón
FCVE	Factor de crecimiento vascular endotelial
CCD	Citotoxicidad complemento dependiente
im	Intramuscular
sc	Subcutánea
IV	Intravenosa
t $_{1/2}$	Tiempo de vida media
FcRn	Receptor FcRn específico de inmunoglobulinas
CD20	Antígeno CD20 expresado en la superficie de los linfocitos B
MS4A1	Gen localizado en el cromosoma 11q12-13
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos
IL-4	Interleucina 4
Cbp	C-terminal src kinase-binding protein (C-terminal src cinasa unida a proteína)
MHC II	Complejo mayor de histocompatibilidad II
C $_{max}$	Concentracion sérica máxima
EMA	Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales
CMN	Centro Médico Nacional
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
CM	Centro Médico

ISSEMYM	Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios
HGR	Hospital General Regional
HR	Hospital Regional
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad
ISSSTE	Institución de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Lista de figuras

- Figura 1. Los nombres comerciales de la talidomida presentados por la revista LIFE en agosto 10 de 1962.
- Figura 2. Niños afectados con focomelias por el uso de la talidomida por las madres durante su gestación.
- Figura 3. Clasificación de Gell y Coombs, mecanismos de reacción.
- Figura 4. Expresión de marcadores específicos y no específicos de las células B durante su diferenciación temprana de las células progenitoras a células B maduras de memoria y/o células plasmáticas.
- Figura 5. Se muestra la tecnología mediante la cual se crea un hibridoma para la producción de anticuerpos monoclonales.
- Figura 6. Composición de varios tipos de anticuerpos monoclonales y el sufijo asociado. El color púrpura denota el componente humano, el naranja el componente murino.
- Figura 7. Representación esquemática del rituximab, observándose que las porciones variables son murinas.
- Figura 8. La estructura y organización del antígeno CD20 dentro de la bicapa de la membrana celular. La proteína CD20 tiene 4 dominios a través de membrana de celular con el amino y el carboxilo terminal de la proteína localizados dentro del citoplasma. Se encuentra estrechamente asociado a otras proteínas como el antígeno CD40, la Cbp y el MHC II.
- Figura 9. Hoja de reporte de reacciones adversas de la SSA.

- Figura 10. Carta del comité de bioética independiente.
- Figura 11. Registro y autorización de COFEPRIS para realizar el estudio.
- Figura 12. Formato del cuestionario que llenaron los médicos y/o enfermeras para registro de RAM con rituximab.
- Figura 13. Esquema que muestra la metodología seguida para el manejo de datos del estudio.
- Figura 14. Fases de la Farmacología Clínica.

Lista de tablas

- Tabla 1. Ejemplos de reacciones adversas por fármacos desde el siglo XIX
- Tabla 2. Países donde se comercializo la talidomida.
- Tabla 3. Anomalías de extremidades y sistémicas documentadas en el estudio Sueco de talidomida (N = 86).
- Tabla 4. Efectos teratogénicos de la talidomida.
- Tabla 5. Ejemplos de tipos de biofármacos.
- Tabla 6. Biofármacos y fármacos de origen químico: diferencias importantes relacionadas con sus reacciones adversas.
- Tabla 7. Reacciones adversas del 2006-2007 clasificadas por su severidad
- Tabla 8. Morbilidad y mortalidad por neoplasias hemato-oncológicas en México, 2002.
- Tabla 9. Factores asociados a la incidencia de Linfoma no Hodgkin.
- Tabla 10. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los linfomas de células B.
- Tabla 11. Mecanismos de acción propuestos para el Rituximab.

- Tabla 12. Hospitales participantes.
- Tabla 13. Intervalo y frecuencia de edades de pacientes con LNH que recibieron rituximab.
- Tabla 14. Frecuencia de reacciones adversas por género
- Tabla 15. Frecuencia de reacciones adversas en relación a la velocidad de infusión.
- Tabla 16. Causalidad de reacciones adversas por rituximab en pacientes mexicanos con linfoma no Hodgkin.
- Tabla 17.
- Tabla 18. Intervalo y frecuencia de edades de pacientes con AR que recibieron rituximab.
- Tabla 19. Causalidad de reacciones adversas por rituximab en pacientes mexicanos con artritis reumatoide.

Lista de Gráficos

- Gráfico 1. Relación de reacciones adversas por género
- Gráfico 2. Relación: velocidad de infusión-reacción adversa

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas por rituximab en pacientes mexicanos con linfoma no Hodgkin y/o artritis reumatoide. **Método.** Se realizó un estudio prospectivo, observacional, abierto, multicéntrico, de cohorte, de farmacovigilancia intensiva durante un período de 17 meses en 18 hospitales. Se incluyeron pacientes adultos con linfoma no Hodgkin que requirieron tratamiento con rituximab (dosis 375 mg/m² de superficie corporal) sólo o con quimioterapia y pacientes adultos con artritis reumatoide que recibieron dos dosis de 1000 mg durante los días 1 y 15 después de la administración del medicamento. Las reacciones adversas fueron clasificadas según la escala del Instituto Nacional del Cáncer (INC), mientras la causalidad fue establecida con el algoritmo Naranjo. Las infusiones fueron clasificadas como rápidas (0 a 180 minutos) y lentas (de 181 minutos en adelante). Las primeras infusiones fueron usadas para analizar las características asociadas a las reacciones adversas en pacientes con linfoma no Hodgkin y con artritis reumatoide. Se compararon la primera y la segunda infusión. **Resultados.** Se incluyeron a 550 pacientes adultos con linfoma no Hodgkin, 249 del sexo masculino y 301 del sexo femenino y a 335 pacientes adultos con artritis reumatoide, 26 del sexo masculino y 309 del sexo femenino. En el linfoma no Hodgkin, el total de las infusiones registradas fue de 1,749 y 31 reacciones adversas se presentaron en 22 pacientes (4 %). Tres de las 31 reacciones adversas ocurrieron durante la primera infusión y fueron asociadas a la infusión rápida. En la artritis reumatoide, el total de las infusiones registradas fue de 638 y 28 reacciones adversas (4.38 %) se presentaron en 25 pacientes y no hubo diferencias entre las varianzas de las primeras y las segundas infusiones. Todas las reacciones adversas fueron consideradas como leves a moderados según la escala del INC. Según el Algoritmo de Naranjo, 58 efectos adversos (22 con linfoma no Hodgkin y 36 con artritis reumatoide) se relacionaron con rituximab. **Conclusiones.** El

rituximab tiene un perfil de seguridad favorable en pacientes mexicanos con linfoma no Hodgkin o artritis reumatoide. El riesgo de reacciones adversas secundarias a rituximab fue más alto para las infusiones lentas en pacientes con linfoma no Hodgkin y en pacientes con la artritis reumatoide, la velocidad de infusión no tuvo influencia. Las reacciones adversas fueron similares a aquellas descritas en la literatura, mientras que las tasas de incidencia fueron menores que las reportadas por otros autores.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the frequency and severity of adverse reactions to rituximab in Mexican patients with non-Hodgkin's lymphoma or rheumatoid arthritis. **Methods.** A prospective, observational, open labeled, multicenter cohort study of intensive pharmacovigilance was conducted during a 17-month period in 18 hospitals. Adult patients with Non-Hodgkin's lymphoma requiring treatment with rituximab (375 mg/m² body surface area) alone or with chemotherapy were included, as well as adult patients with rheumatoid arthritis who received two doses of 1000 mg on days 1 and 15. After the administration of rituximab, adverse reactions were graded according to the National Cancer Institute (NCI) scale while causality was established with Naranjo algorithm. Infusions were classified as fast (0 to 180 min) and slow (>181 min). The first infusions were used to analyze the characteristics associated to adverse reactions in patients with non-Hodgkin's lymphoma, and in rheumatoid arthritis the first and second infusions were compared. **Results.** We included 550 adult patients with non-Hodgkin's lymphoma, 249 male and 301 female and 335 adult patients with rheumatoid arthritis, 26 male and 309 female. In non-Hodgkin's lymphoma the total number of infusion episodes recorded was 1,749 and 31 adverse reactions were informed in 22 patients (4%). Three out of 31 adverse reactions occurred during the first infusion; they were associated to a fast infusion. In rheumatoid arthritis the total number of infusion episodes recorded was 638 and 28 adverse reactions (4.38%) were informed in 25 patients, and there were not differences in the variance of both first and second infusions. All adverse effects were considered as mild to moderate in conformity with the NCI Scale. According to the Naranjo Algorithm, 58 adverse effects (22 with non-Hodgkin's lymphoma and 36 with rheumatoid arthritis) were possibly related to rituximab. **Conclusions.** Rituximab has a favorable safety profile in Mexican patients with non-Hodgkin's lymphoma or rheumatoid arthritis. The risk of adverse reactions secondary to rituximab is higher for slow infusions in

patients with non-Hodgkin's lymphoma and in patients with rheumatoid arthritis the infusion velocity had no influence. The adverse reactions were similar to those described in research literature, whereas the rates of incident were less than the ones reported by other authors.

I. INTRODUCCION

La Farmacovigilancia emerge en la segunda mitad del siglo XX, en la década de los sesentas como resultado del desastre de la talidomida a nivel mundial y aunque la OMS intervino y para 1968 se empezó a realizar farmacovigilancia de reacciones adversas a medicamentos en un proyecto piloto en el que solo participaron algunos países desarrollados y que hoy es un programa internacional para monitoreo de fármacos perfectamente bien establecido, en México la Farmacovigilancia se estableció en la legislación hasta 2004, 45 años después, situación que evidencia el retraso que en nuestro país y en América Latina ha tenido la implementación de la Farmacovigilancia en los sistemas de salud de, no obstante que en México se implemento desde 1989 un programa de notificación voluntaria por parte de los laboratorios farmacéuticos no obstante este hecho, (Rajkumar, 2004; WHO y UMC, 2002; NOM 220-SSA1-2002).

La introducción de los biofármacos o biotecnológicos en la medicina moderna han representado un reto para los médicos, requiriendo conocimientos tanto de las enfermedades en las que pueden usarse como de la farmacología de estos medicamentos, ya que las reacciones a ellos pueden diferir a la de fármacos de origen químico (Schellenkens, 2005a; Pichler, 2006).

Uno de estos nuevos biofármacos es el rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 indicado para el tratamiento de desordenes linfoproliferativos de células B como linfoma no Hodgkin y algunas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide (Cartron y Watier, 2004; Plosker y Figgitt, 2003).. El linfoma no Hodgkin, es un problema de salud pública mundial por su creciente frecuencia, no siendo, México la excepción. No obstante que la eficacia del rituximab en el tratamiento de linfoma no Hodgkin y artritis reumatoide es bien conocida, así como sus reacciones

adversas, en México no existen estudios de farmacovigilancia que nos permita conocer las reacciones adversas en nuestra población, siendo este el principal objetivo de este estudio.(Müller y cols., 2005; Naz y cols., 2011; Holly y Bracci, 2003; (Comisión de Salud de la LXI Legislatura de la Cámara de Diputados del Honorable Congreso de la Unión, 2011).

A través de un estudio prospectivo, observacional, abierto, multicéntrico, de cohorte, de farmacovigilancia intensiva durante un período de 17 meses en 18 hospitales, donde se incluyeron pacientes 550 adultos con linfoma no Hodgkin que requirieron tratamiento con rituximab (dosis 375 mg/m² de superficie corporal) sólo o con quimioterapia y 335 pacientes adultos con artritis reumatoide que recibieron dos dosis de 1000 mg durante los días 1 y 15. Se pudo establecer que las reacciones adversas atribuidas al rituximab fueron similares a aquellas descritas en la literatura, mientras que las tasas de incidencia fueron menores que las reportadas por otros autores, sugiriendo por tanto que el perfil de seguridad de este medicamento es favorable en pacientes mexicanos con linfoma no Hodgkin o artritis reumatoide.

II. ANTECEDENTES

2.1 HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA

Desde que el hombre existe en la tierra, existen remedios para tratar las enfermedades y por lo tanto, reacciones adversas a estos tratamientos. Ya en la antigua Grecia, primero Homero (700 a.C.) y posteriormente Hipócrates (570-460 a.C.) y Sócrates (469-399 a.C.) describieron cuadros relacionados al tratamiento con medicamentos. Ovidio (43 a.C.-15 d.C.) en Roma, habla de medicamentos inútiles y de medicamentos nocivos. Avicena (980-1037 d.C.), médico de Bagdad es el primero en describir la intoxicación por mercurio. Haly Abbas (muerto en 994 d.C.), médico persa habla de ensayar los medicamentos nuevos en animales para conocer sus efectos nocivos (Laredo, 1994).

No obstante que antes del siglo XX no se hablaba de reacciones adversas, hay consejos simples de antiguos filósofos y médicos que aun hoy en día se aplican en la práctica de la medicina. Homero dijo de las medicinas: *“Muchas son excelentes cuando se mezclan y otras son fatales”*. Hipócrates advirtió, *“No dañar”* y Rhazes previno contra la polifarmacia cuando dijo *“si remedios simples son eficaces no prescriban remedios compuestos”* (Young y cols., 1997). Paracelso (1493-1541), médico suizo dijo *“Todo es veneno dependiendo de la dosis”*, lo cual es vigente hasta nuestra época (Montoya, 2002). Votaire criticó a los médicos porque *“ellos dan medicinas de las cuales ellos conocen poco en los cuerpos de los cuales ellos conocen menos”* (Young y cols., 1997).

Hubo algunas acciones aisladas en tiempos pasados, que bien podrían corresponder a acciones de farmacovigilancia, como la del Emperador Federico II en 1224, quien ordenó la inspección regular de los botiquines y la del Real Colegio de Médicos que siguió con la supervisión de

la calidad de los medicamentos desde 1518 y la primera Farmacopea de Londres que en 1618 castigó a los que vendieran “mezclas asquerosas” (Young LR y cols., 1997).

William Withering (1741-1799) médico inglés, padre de la Farmacología Clínica, que trabajó toda su vida con la digital para el tratamiento de algunas formas de hidropesía y que publicó su famosa obra *An Account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses: with Practical Remarks on Dropsy and Other Disease* (Estudio de la digital y de algunas de sus aplicaciones médicas: con observaciones prácticas sobre la hidropesía y otras enfermedades), describe los efectos y la toxicidad de esta planta y en sus escritos menciona: “...la digital cuando se administra a dosis altas y repetidas ocasiona malestar, vómitos, diarrea, mareo, visión borrosa, objetos que parecen verdes o amarillos, mayor secreción de orina con movimientos frecuentes para expulsarla, pulso lento incluso tanto como 35 latidos por minuto, sudores fríos, convulsiones, síncope y muerte” (Litter, 1974; Laredo, 1994; Moe y Farah, 1978). El problema de la intoxicación por digital es vigente hasta el momento actual afectando a un 25% de pacientes que reciben el fármaco (Laredo, 1994).

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs) siempre han estado presentes junto a las acciones de los medicamentos, pero no había una cultura médica para prevenirlas y detectarlas. La Materia Médica fundada por el médico griego al servicio de Nerón, Pedanio Dioscorides (40-90 d.C.) y cuyo libro *De Universa Medicina* fue libro de texto hasta el siglo XVIII, se ocupaba del uso de plantas medicinales y medicamentos minerales y no propiamente de las reacciones adversas. Posteriormente, a finales del siglo XIX cuando la Materia Médica es remplazada por la Farmacología por el médico alemán Rudolf Buchheim (1820-1879), padre de esta nueva ciencia, tampoco se contempla que los efectos de los medicamentos debieran ser vigilados a corto, mediano y largo plazo para evitar las reacciones adversas y

antes que ver las reacciones adversas a los medicamentos, la comunidad médica, probablemente estaba más ocupados en los nuevos tratamientos, es decir, en los nuevos fármacos los cuales aumentaron a partir de que Wöhler (1800-1882) logró la síntesis de la urea, (iniciando lo que podría denominarse la “era de la síntesis de los compuestos orgánicos”) y en los grandes descubrimientos científicos en los diferentes campos del conocimiento, en especial en el de la medicina de los cuales el siglo XX fue testigo; por otra parte faltaba mucho camino por recorrer a la recién aparecida ciencia de la Farmacología, que permitiera establecer plenamente a un fármaco como el agente causal de las reacciones adversas (Litter, 1974) y aunque las reacciones adversas se presentaban, los médicos y menor grado los pacientes eran conscientes de ellas y de su importancia para la salud.

La farmacovigilancia como ciencia formal aparece durante la segunda mitad del siglo XX, pero realmente los primeros reportes y sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) data de finales del siglo XIX (tabla 1), cuando se formó una comisión, la Hyderabad Chloroform Comision (1891) encargada de estudiar los casos de muerte súbita ocurrida a pacientes anestesiados con cloroformo en Inglaterra y de los casos de ictericia en pacientes sifilíticos tratados con arsenicales (Lara Fernández, y cols., 2008; Times of India Press, 1891; Laredo, 1994).

Tabla 1. Ejemplos de reacciones adversas por fármacos desde el siglo XIX (modificado de Laredo, 1994; Rajkumar, 2004).

Año	Fármaco	Reacción adversa	Reporte
1880	Cloroformo	Depresión cardíaca	E. Lawrie, 1890
1922	Compuestos Arsenobensoilcos (Salvarsan)	Ictericia y Necrosis hepática fulminante	Reports of the Salvarsan Comitee1922
1923	Analgésico (Cincofen) introducido en1908	Colestasis	Worste, 1923
1933	Amidopirina	Agranulocitosis	Kracke 1934
1937	Dietilenglicol diluyente del elixir de sulfonamida	Insuficiencia renal	Gleling 1938
1961	Talidomida sedante y antiemético	Teratogéno: focomelias, múltiples malformaciones a distintos niveles	Lenz W. 1961
1963	Fenacetina	Toxicidad renal	Grimlund 1963

La primera acción de control de alimentos ocurre en Estados Unidos en 1906 debido a la adulteración de alimentos, por no existir un control en la cantidad de sal que se utilizaba para la conservación de los mismos. El gobierno retira estos alimentos, tomándose así una de la primeras acciones gubernamentales al respecto (Vasen y Florentino, 2006).

2.1.1 Primera advertencia: Dietilenglicol

La primera advertencia de que los medicamentos juntos con sus bondades pueden ocasionar efectos perjudiciales graves, se presento en 1937 cuando en Estados Unidos (EUA) fallecen más de 100 personas por insuficiencia renal a consecuencia del uso de un elíxir de sulfonamida diluido en dietilenglicol, producido por la compañía Massengyl de Estados Unidos, estos hechos originaron que en 1938, la Food Drug and Cosmetic Act, Food

and Drug Administration (FDA) empezaran a controlar la toxicidad de los medicamentos en etapas previas a su comercialización en forma incipiente, ya que en estos años no se exigían pruebas de eficacia de los fármacos (Vasen y Florentino, 2006; Lara Fernández y cols., 2008).

Para la década de los cincuenta comienzan a estudiarse los casos de anemia aplásica provocada por el uso del cloramfenicol y en 1950, se publica el primer libro sobre reacciones adversas a medicamentos (Vasen y Florentino, 2006). En ese mismo año la Asociación Médica Americana (AMA) y el Council on Pharmacy and Chemistry establecen el primer registro oficial de efectos adversos de fármacos y recolectan los casos de discrasias sanguíneas (Vasen y Florentino, 2006).

En 1960 la FDA comienza la recolección de efectos adversos a los fármacos y patrocina el programa de monitoreo de EA (efectos adversos) en hospitales. El Hospital Johns Hopkins y el programa Boston Collaborative Drug Surveillance desarrollaron estudios de efectos adversos a corto plazo de los fármacos (Vasen y Florentino, 2006).

A pesar de estos sucesos, (en especial el del dietielenglicol que ocasionó muchas muertes y que repercutió en todo el mundo), muchos países no modificaron su legislación y fue necesario que ocurriera la catástrofe de la talidomida en 1961 para que los primeros esfuerzos internacionales sistemáticos fueran iniciados para dirigir la seguridad de los fármacos y que los medicamentos comenzaran a regularse en forma más estricta para su aprobación, comercialización, prescripción y suministro (WHO y UMC, 2002).

2.1.2 Segunda advertencia: Tragedia de la talidomida

La talidomida (α -N-[ftalimida] glutarimida) fue sintetizada en 1953 por Ciba, una firma farmacéutica suiza y en 1954 por Kunz, un químico en la empresa farmacéutica alemana Chemie Grünenthal. El 1 de octubre de 1957, Chemie Grünenthal introdujo el medicamento en el mercado como sedante. La talidomida carecía de las propiedades típicas de los barbitúricos y producía un sueño natural y tranquilo. Además, la dosis letal 50 no se pudo establecer en modelos de roedores y la muerte en humanos por sobredosis accidental o intencional, prácticamente era imposible. Se creyó que la talidomida, no era tóxica, comparada con otros sedantes disponibles y se pensó que incluso los niños podrían usarla, ejemplo de ello fue un anuncio sueco de 1961 y otros en *British Medical Journal* (1961), en los cuales se anunciaba que no se producirían accidentes en niños si era ingerida accidentalmente (Rice, 2007; BMJ, 1961). Para 1960, la talidomida fue vendida por Chemie Grünenthal en más de 40 países (tabla 2) y se hizo popular tanto como sedante así como antiemético para el tratamiento de las náuseas matutinas del embarazo. La talidomida se comercializó bajo varios nombres Contergan, Distaval, Softenon, Neurosedyn, Isomin, Kedavon, Telargan y Sedalis entre otros (figura 1) (Rajkumar, 2004; Smithells y Newman, 1992).

Tabla 2. Países donde se comercializó la talidomida (Warren, 1999).

Angola	Hong Kong	Portugal
Argentina	Irán	Singapur
Antillas	Irak	Somalia
Holandesas	Irlanda	España
Arabia Saudita	Israel	Sudán
Australia	Italia	Suecia
Austria	Japón	Suiza
Bélgica	Jordania	Siria
Brasil	Líbano	Taiwán
Canadá	Malasia	Sudáfrica
Islas Canarias	Malta	Alemania del oeste
Chipre	México	
Dinamarca	Mozambique	No se vendió pero se utilizó:
Finlandia	Nueva Zelanda	República Dominicana
Ghana	Noruega	Hungría
Gran Bretaña	Pakistán	Francia
Guinea	Perú	Estados Unidos

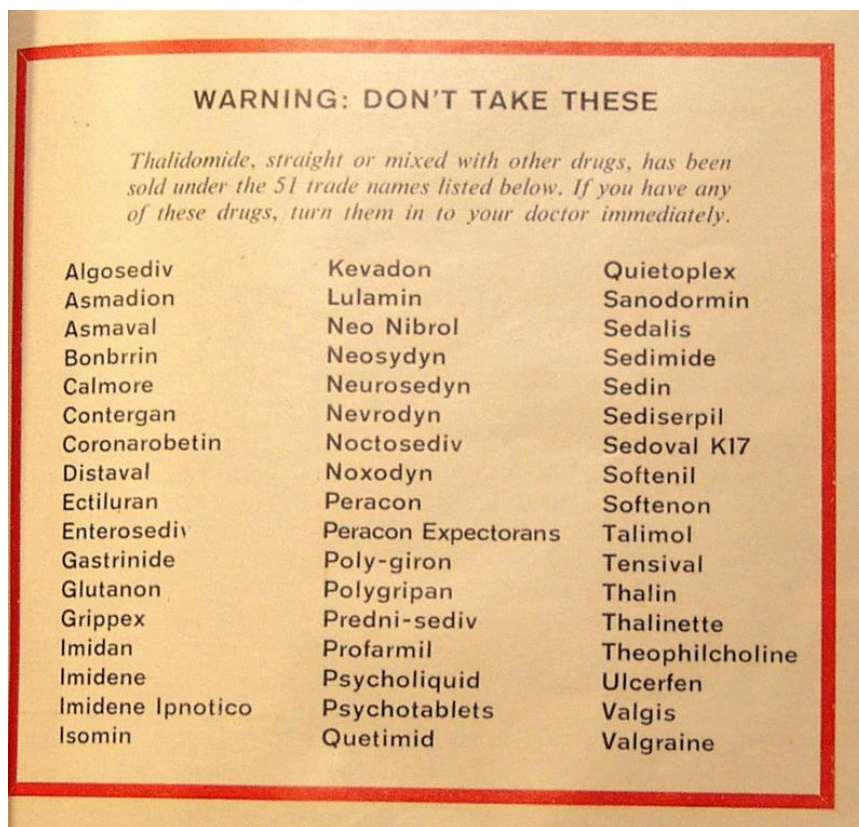


Figura 1. Los nombres comerciales de la talidomida presentados por la revista LIFE en agosto 10 de 1962.

Cuatro años después de que la talidomida entró en el mercado, el 18 de noviembre de 1961, Widukind Lenz, un médico alemán genetista, indicó que la talidomida fue asociada con severas malformaciones teratogénicas. Lenz había observado a más de 50 infantes con malformaciones, cuyas madres habían tomado la talidomida durante el embarazo. En diciembre de 1961, un obstetra australiano William McBride en forma independiente confirmó las ideas de Lenz. Muchos médicos en todo el mundo confirmaron las conclusiones de Lenz y McBride y para finales de 1961, la talidomida salió del mercado en la mayor parte de los países. Aunque los fabricantes de talidomida al principio impugnaran estas conclusiones, rápidamente se demostró que el fármaco era un poderoso teratógeno; casi 10,000 infantes fueron afectados por todo el mundo (Rajkumar, 2004).

Las malformaciones fetales por talidomida se presentaron cuando el fármaco era ingerido por mujeres embarazadas entre los días 35 y 49 después del último periodo menstrual. Una sola dosis es suficiente para producir efectos teratogénicos. Las malformaciones fetales (figura 2) incluyeron la ausencia de oídos y brazos (focomelia), sordera, defectos en la cara y el paladar, las malformaciones del sistema gastrointestinal y otras más como se muestra en el estudio sueco de talidomida de Miller y Strömmland (1999) en la tabla 3y más ampliamente en el reporte de otros autores (tabla 4). Aproximadamente, el 40 % de los infantes afectados murieron en su primer año de vida (Rajkumar, 2004; Millar y Strömmland, 1999; Smithells, y Newman, 1992; Webb,1963).



Figura 2. Niños afectados con focomelias por el uso de talidomida por las madres durante su gestación.

Tabla 3. Anomalías de extremidades y sistémicas documentadas en estudio Sueco de talidomida (N = 86) (Miller, Strömmland, 1999).

Anomalías o sitio de la anomalía	No. (%) Afectados	
Dedos pulgares	70 (81%)	
Miembro Superior (excluyendo el pulgar)	59 (69%)	
Miembro Inferior	21 (24%)	
Orejas/oído	33 (38%)	
Parálisis de nervio Facial	17 (20%)	
Riñón	12 (14%)	
Cardiovascular	7 (8%)	} Por historia clínica o registro médico
Pecho/pulmón	4 (5%)	
Genitales	3 (3%)	
Atresia Anal	4 (5%)	
Atresia Coanal	2 (2%)	
	4 (5%)	
Anomalías Dentales	5 (6%)	
Retraso mental (de moderan a severo)	4 (5%)	
Autismo		

Tabla 4. Efectos teratogénicos de la talidomida (Smithells y Newman, 1992; von Moos y cols., 2003).

-
- Focomelias
 - Malformaciones de miembros superiores: hipoplasia de músculos del hombro, de omóplato y clavícula etc.
 - Malformaciones de miembros inferiores: luxación congénita de cadera, dislocación patelar etc.
 - Malformaciones Craneofaciales:
 - a. Oftálmicas: anoftalmia, microftalmia etc.
 - b. Auditivas: atresia, estenosis o atresia del canal auditivo, hipoplasia auricular
 - c. Orofacial: paladar hendido, paladar alto y arqueado, parálisis palatal, ausencia de dientes etc.
 - d. Parálisis facial
 - Trastornos del crecimiento: estatura corta, osteocondritis de espina, xifosis progresiva.
 - Malformaciones cardíacas y de grandes vasos: persistencia del conducto arterioso, estenosis pulmonar etc.
 - Malformaciones del tracto gastrointestinal: fístula traquesofágica, atresia duodenal, atresia de vesícula biliar y apéndice, ano imperforado, etc.
 - Malformaciones del tracto urogenital: ausencia, pequeñez o no descenso de testículos, megauréter, uréter ectópico, hipospadias, atresia vaginal etc.
 - Malformaciones del SNC: hidrocefalia, mielomenigocele, etc.
 - Problemas del neurodesarrollo: dislexia, epilepsia, autismo, hiperquinesia, etc.
 - Malformaciones del esqueleto: agenesia sacra, hemivertebra, anomalías de costillas.
 - Misceláneos: neuropatía periférica, cefalea, trombosis venosa profunda, prurito, rash, neutropenia, eosinofilia, constipación etc.
-

En Estados Unidos, la talidomida nunca fue aprobada para su comercialización por la Administración de drogas y alimentos (FDA), gracias a que la Dra. Frances Kathleen Oldham Kelsey, revisora de la FDA de las nuevas aplicaciones del fármaco, se preocupó por la falta de datos de seguridad de este, por lo que no dio su aprobación (Rajkumar, 2004).

La Dra. Kelsey contribuyó decisivamente a impedir una tragedia al no aprobar la comercialización de la talidomida en los Estados Unidos. El 7 de agosto de 1962, la Dra. Kelsey fue condecorada por el Presidente John F. Kennedy con el premio presidencial medalla de oro al Servicio Civil Federal Distinguido (Rajkumar, 2004; Kim y Scialli, 2011).

En aquel tiempo nacieron miles de infantes congénitamente deformes como resultado de la exposición in útero a un medicamento inseguro, la talidomida promovida para el empleo en mujeres embarazadas. Antes de la comercialización de la talidomida, la focomelia era una malformación congénita muy rara y fue hasta finales de 1959 que se desencadenó la epidemia de focomelia en varios países, la mayoría de los perinatólogos no habían visto un caso de focomelia en su vida por lo que la extraordinaria rareza de esta patología llamó la atención. No obstante, la rareza de la patología, en el siglo XIX el pintor español Francisco de Goya y Lucientes dibujó un niño con este problema en las cuatro extremidades, titulando su dibujo “Madre mostrando a dos mujeres un niño monstruo” (Laporte y Carné, 1993).

Hoy, los individuos afectados por la tragedia de la talidomida son adultos de más de 50 años de edad que se han adaptado a sus severos desafíos físicos. Existen varias organizaciones para estos individuos afectados, incluyendo a la Asociación de Canadá de las Víctimas de la Talidomida (www.thalidomide.ca) (Rajkumar, 2004).

No obstante esta tragedia, la talidomida siguió utilizándose para tratar la lepra y en fechas más recientes se han agregado más indicaciones justificadas para su empleo, en tales casos bajo estricta autorización, supervisión y por recomendación de un especialista. A pesar de estas precauciones, entre 1969 y 1995, como parte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, se reportaron 34 casos de embriopatías causadas por la talidomida en zonas de Sudamérica donde la lepra es endémica (OMS, 2004; Rajkumar, 2004).

En realidad, ha habido otros problemas muy importantes con otros fármacos, en especial con las vacunas de los cuales no se ha hecho gran difusión como para los efectos teratógenos de la talidomida, probablemente

por abarcar menor población y no ser visualmente dramáticos, pero no dejan de ser muy importantes por lo que merecen ser comentados. Durante los primeros años de la preparación y uso de las vacunas, su elaboración y control fue un proceso totalmente artesanal. No existían métodos estandarizados para comprobar la pureza de las semillas bacterianas utilizadas, por ello, no siempre se hacían pruebas estrictas de esterilidad y con menos frecuencia se realizaban pruebas de potencia en animales. Esta falta de precaución causó accidentes y un ejemplo de ello ocurrió en 1902, cuando una de las vacunas contra la peste bubónica descubierta por el ruso Haffkine en 1892 en Odessa y preparada por él también ruso Waldemar Modercar Wolf, se contaminó con *Clostridium tetani*, provocando la muerte por tétanos a 19 personas en la población de Mulkwai en la India (Berdasquera Corcho y cols., 2000).

Una de las mayores catástrofes con vacunas ocurrió con la vacuna BCG contra la tuberculosis descubierta en 1922 por Albert Calmette y Camile Guerin de quienes toma su nombre. Con esta vacuna, en 1930, en la ciudad alemana de Lubeck se produjo la muerte de 75 lactantes después de ser vacunados con BCG, la cual contenía una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* (Berdasquera Corcho D, Cruz Martínez G., y cols., 2000).

Otro problema con vacunas fue con la vacuna antipoliomielítica inactivada, descubierta por Salk en 1954. Con esta vacuna en el año de 1955 se produce otro de los grandes accidentes que recoge la historia en los Laboratorio Catter en los Estados Unidos, pues no estaba lo suficientemente inactiva y provocó 169 casos de poliomieltitis entre los inmunizados, 23 casos en contactos de los vacunados y 5 defunciones (Berdasquera Corcho y cols., 2000).

2.1.3 La Organización Mundial de la Salud y la Farmacovigilancia

A partir de la tragedia de la talidomida, la Organización Mundial de la Salud (OMS) intervino para realizar vigilancia de las reacciones adversas de los medicamentos. La Décimosexta asamblea Mundial de Salud (1963), adoptó una resolución (WHA 16.36) que reafirmó la necesidad de difundir en forma rápida y temprana, información sobre reacciones adversas a los medicamentos y que condujo más tarde, a la creación de un proyecto piloto de investigación de la OMS en 1968. El objetivo de esto fue para desarrollar un sistema internacionalmente aplicable, para descubrir efectos adversos de medicamentos antes desconocido o malentendidos. Un reporte técnico de la OMS siguió a uno basado en una reunión consulta sostenida en 1971 (WHO y UMC, 2002).

A partir de esto surgió la práctica y la ciencia de la *Farmacovigilancia*. Los sistemas fueron desarrollados en los Estados miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la recolección de las historias de casos individuales de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y evaluación de ellos. La recolección de informes internacionales de RAMs en una base de datos central, serviría para la importante función de contribuir al trabajo de autoridades nacionales reguladoras de fármacos, mejorar el perfil de seguridad de los medicamentos y así ayudar a evitar desastres (WHO y UMC, 2002).

El logro principal de la OMS en 1971 fue la reunión consulta para abogar por el establecimiento de centros nacionales de monitoreo de fármacos, para proporcionar directrices e identificar la contribución que los centros nacionales podrían hacer al sistema internacional. Con estas acciones, se previó que se podría reducir el tiempo necesario para reconocer

que un fármaco produce una reacción adversa y la importancia de esta podría evaluarse más fácilmente (WHO y UMC, 2002).

Se observó que los datos colectados por los médicos, las supervisiones sistemáticas de las poblaciones, las revisiones de la estadística de salud y de los datos del empleo de fármacos y el análisis eficaz de datos, era necesario para alcanzar los objetivos de la Farmacovigilancia. Por otra parte los nuevos fármacos necesitarían atención especial. Los Centros especializados de referencia, proporcionarían datos adicionales a los Centros Nacionales para la investigación de problemas de seguridad de fármacos particulares (WHO y UMC, 2002).

Del proyecto piloto de investigación de la OMS en 1968 para el monitoreo internacional de fármacos se pasó al monitoreo permanente, a la fecha se ha logrado mucho y actualmente este monitoreo de fármacos está coordinado por el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC Uppsala Monitoring Center) Suecia, con supervisión de un Consejo Internacional. El Programa se ha ampliado para incluir a más de sesenta países miembros. Con la finalidad del vigilar las reacciones adversas de fármacos, en muchos países se han desarrollado centros de reportes regionales, grupos de interés, de Medicina Interna, unidades de departamentos de Farmacología, centros de información de fármacos y venenos, así como otras organizaciones no gubernamentales (WHO y UMC, 2002).

La idea de que los centros de farmacovigilancia son un lujo, solo posible en el mundo desarrollado, ha sido substituida por la creación de un sistema de farmacovigilancia confiable, necesario para la salud pública y para el empleo racional, seguro y costo-efectivo de fármacos en todos los países. Donde no existe ninguna infraestructura establecida reguladora, un sistema de supervisión de fármacos es un medio eficaz y costo eficiente para

detectar y reducir al mínimo las lesiones a pacientes y evitar desastres potenciales (WHO y UMC, 2002).

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible de enfermedad, discapacidad o incluso la muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las diez causas principales de mortalidad. Al margen del peligro intrínseco que cada producto pueda entrañar, en ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios fármacos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales. Por ello, dado el vasto arsenal de medicamentos existentes, la elección y utilización de los más apropiados y seguros para cada persona exige una considerable habilidad por parte del médico que los prescribe (OMS, 2004).

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública, es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener un sistema bien organizado de farmacovigilancia (OMS, 2004).

2.1.4 Acciones Internacionales: Interés Profesional

La creación de la Sociedad Internacional de farmacoepidemiología (ISPE) en 1984 y de la Sociedad europea de farmacovigilancia (ESOP - más tarde ISoP – la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia) en 1992 marcó la introducción de la farmacovigilancia formalmente en la investigación y el

mundo académico y su integración creciente en la práctica clínica. En los diarios médicos especializados y en numerosos países se han puesto en práctica sistemas de vigilancia activos para complementar los métodos convencionales de monitoreo de fármacos. Los ejemplos de tales sistemas son (WHO y UMC., 2002):

- Sistemas de monitorización del evento de prescripción (PEM) en Nueva Zelanda y el Reino Unido,
- Sistemas de registro enlazado en los Estados Unidos de América y Canadá
- Estudio de caso control en Estados Unidos de América

Las actividades de farmacovigilancia también se han desarrollado como una actividad reguladora. A principios de los años 1980, en colaboración cercana con la OMS, el Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS del inglés Council for International Organizations of Medical Sciences), lanzaron su programa sobre el desarrollo de fármacos y su empleo que proporcionó un foro para hacer políticas para los fabricantes farmacéuticos, los representantes gubernamentales y los académicos para hacer recomendaciones sobre la comunicación de información de seguridad entre reguladores y la industria farmacéutica. La adopción de muchas de las recomendaciones del CIOMS por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH del inglés International Conference on Harmonization) en los años 1990 ha tenido un impacto notable sobre la regulación internacional de fármacos (WHO y UMC., 2002).

2. 2 FARMACOVIGILANCIA, DEFINICION Y OBJETIVOS

2.2.1 La Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia: es la ciencia y las actividades relacionadas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier problema relacionado con ellos (WHO y UMC, 2002; OMS, 2004). La farmacovigilancia es un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces (OMS, 2004). Su campo se ha extendido a medicamentos herbolarios, medicinas tradicionales y complementarias, productos de sangre, medicamentos biológicos, dispositivos médicos y vacunas (WHO y UMC, 2002).

2.2.2 Objetivos de la Farmacovigilancia

Muchos otros objetivos importantes de la Farmacovigilancia son:

- Medicamentos no estándares o de baja calidad
- Errores de medicación
- Falta de informes de la eficacia de medicamentos
- Empleo de medicamentos para indicaciones que no son aprobadas y para las cuales hay bases científicas inadecuadas
- Informes de caso de envenenamiento agudo y crónico
- Evaluación de la mortalidad relacionada con los fármacos
- Abuso y mal uso de medicamentos
- Interacciones adversas de fármacos con productos químicos, otros medicamentos y alimentos (WHO y UMC, 2002).

Los objetivos específicos de farmacovigilancia son:

- Mejorar el cuidado del paciente y la seguridad en relación con el empleo de medicamentos y todas las intervenciones médicas y paramédicas
- Mejorar la salud pública y la seguridad en relación con el empleo de fármacos
- Contribuir a la evaluación de beneficios, daño, eficacia y riesgo de fármacos
- Alentar la seguridad de fármacos, su empleo racional y más eficaz (incluyendo el costo beneficio)
- Promover la comprensión, la educación y el entrenamiento clínico en farmacovigilancia y su comunicación eficaz al público (WHO y UMC, 2002).

2.3 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y SU CLASIFICACION

2.3.1 Clasificación para fármacos convencionales o de pequeñas moléculas

Reacción adversa a medicamentos: La OMS la define como cualquier efecto nocivo no intencional y no deseado de un fármaco, el cual ocurre a dosis usadas en humanos para profilaxis, diagnósticos o tratamiento. Se clasifican en: leves, moderadas, graves y letales (Lazarou y cols., 1998; WHO y UMC, 2002; NOM-220-SSA 1-2002). Las RAMs se dividen en A y B principalmente, pero existen la C, D y E para otros autores (*Las reacciones tipo C y D son poco usadas) (Strom, 2005; Pichler, 2006):

Reacciones Tipo A: son el resultado de un efecto exagerado pero usual del fármaco, tienden a ser comunes, relacionadas a la dosis, predecibles y menos serias (ejemplo: sangrado con anticoagulantes). Se tratan con una simple reducción de la dosis. Ocurren en individuos con algunas de las tres características:

1. el individuo puede estar recibiendo más de un fármaco requerido
2. el individuo puede recibir una cantidad convencional de fármaco, pero estos pueden inusualmente metabolizarse o excretarse más lentamente, conduciendo a niveles altos del fármaco.
3. los fármacos pueden tener una concentración normal, pero por alguna razón, el individuo se sensibiliza a estos.

Reacciones Tipo B: reacciones aberrantes, son infrecuentes, no relacionados a la dosis, impredecibles y potencialmente más serias. Se requiere cesar el fármaco, son debidas a reacciones de hipersensibilidad o reacciones inmunológicas. Algunas pueden ser debidas a la idiosincrasia, debidas a alguna susceptibilidad inherente (ejemplo deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) o debidas a algún otro mecanismo. Son más difíciles de predecir o detectar y representan el foco principal de muchos estudios de farmacoepidemiología de reacciones adversas. Incluye reacciones mediadas inmunológicamente como el exantema máculopapular y también otras hipersensibilidades como el asma inducida por la aspirina.

Reacciones tipo C*: reacciones químicas, las cuales son relacionadas a la estructura química y su metabolismo, ejemplo hepatotoxicidad por paracetamol.

Reacciones tipo D*: reacciones retardadas, aparecen después de muchos años de tratamiento, ejemplo carcinoma de vejiga después del tratamiento con ciclofosfamida.

Reacciones tipo E: reacciones del final del tratamiento, ocurren después de la retirada del fármaco, ejemplo crisis convulsivas después de suspender la fenitoína.

El sistema de clasificación de Gell y Coombs divide las enfermedades de hipersensibilidad dentro de cuatro grupos: tipo I, II, III y IV. Este sistema de clasificación es considerado una subclasificación de las reacciones tipo B, ya descritas en la clasificación de las RAMs. Debido a la naturaleza compleja de las reacciones inmunes, una reacción no necesariamente se manifiesta como un tipo puro (ejemplo, tipo I). Las reacciones pueden manifestarse como más de un tipo entre diferentes pacientes o dentro del mismo paciente. Por ejemplo, la insulina puede producir reacciones de hipersensibilidad tipo I, III o IV. La figura 3 describe los mecanismos de reacción tipo I-IV (Young, y cols., 1997).

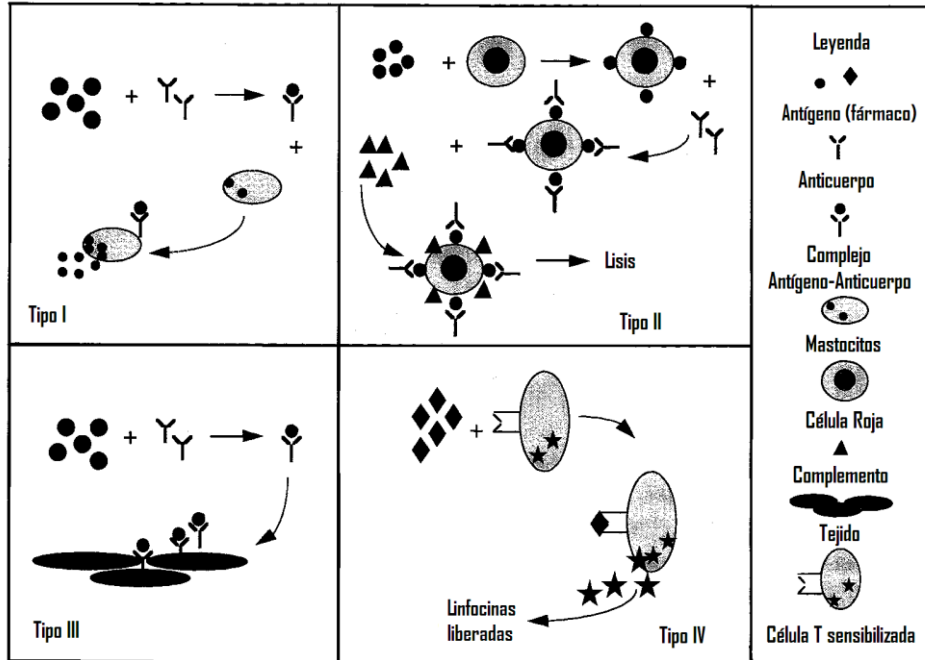


Figura 3. Clasificación de Gell y Coombs, mecanismos de reacción. Tipo I: Los antígenos se unen a anticuerpos en los mastocitos, causando degranulación y liberación de histamina y otros mediadores. Tipo II: El anticuerpo se une al antígeno sobre la superficie celular, causando la activación del complemento u otras células efectoras (por ejemplo neutrofilos, linfocitos K) resultando en daño y muerte celular. Tipo III: El complejo de Antígeno-anticuerpo es depositado en el tejido. Tipo IV: La célula T sensibilizada a un antígeno específico causa liberación de linfocinas (Young, y cols., 1997).

2.3.2 Clasificación de reacciones adversas de los biofármacos

La introducción en la medicina moderna de un amplio uso de medicamentos de origen biológico, los biofármacos o biotecnológicos que contienen proteínas derivadas de la tecnología del ADN recombinante y la técnica del hibridoma, principalmente en la última década, han representado un reto para los médicos ya que su empleo requiere familiarización y conocimientos especiales de las enfermedades que con ellos pueden tratarse y con las características fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos medicamentos, ya que sus reacciones adversas pueden diferir de los fármacos de origen químico. Estas consideraciones han conducido a una

nueva clasificación de las RAMs desencadenadas por los biofármacos (Schellenkens, 2005a; Pichler, 2006).

Los agentes biológicos son principalmente instrumentos para afectar procesos inflamatorios y malignos. Estos se pueden subdividir en varias clases (tabla 5).

Tabla 5. Ejemplos de tipos de biofármacos (Pichler, 2006).

-
1. Citocinas: IFN- α , IFN- β , IL-2, etc.
 2. Anticuerpos :
 - a. proteínas solubles como citocinas: Anti-TNF- α (infliximab o adalimumab), anti-IL-2 (daclizumab)
 - b. moléculas de la superficie celular: anti-CD20 (rituximab), receptor anti-IL-2 (basiliximab), anti-LFA-1 (efalizumab)
 - c. IgE (omalizumab)
 - d. antígenos tumorales (ejemplo EGFR, cetuximab, anti-HER2 trastuzumab)
 3. Proteínas de fusión (receptores solubles para citocinas o ligandos celulares solubles):
 - a. TNF- α RII (etanercept), un receptor soluble TNF- α
 - b. CTLA4-Ig (abatacept) bloqueando la interacción CD28-CD80/CD86
 - c. Antagonista del receptor IL-1 (anakinra)

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; IFN; interferón; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; IgE: inmunoglobulina E.

La enorme oportunidad para el tratamiento de algunos padecimientos que se ha visto en estas moléculas y su éxito en muchas enfermedades, condujo a la generación de docenas de agentes biológicos en los años pasados y surgirán muchos más. Como estas son moléculas bastante heterogéneas dirigidas a muchas estructuras diferentes, no es posible cubrir todas las reacciones adversas detalladamente. La diferencia clara de fármacos de origen químico y biofármacos con respecto al modo de acción, química, metabolismo e inmunogenicidad necesita un enfoque diferente de sus RAMs (tabla 6).

Tabla 6. Biofármacos y fármacos de origen químico: diferencias importantes relacionadas con sus reacciones adversas (Pichler, 2006).

Biofármacos	Fármacos
Estructura similar a proteínas autólogas	Sintetizados químicamente (xenobióticos)
Son digeridos y procesados pero no metabolizados	Metabolizados con reactividad inmediata (haptenos)
Requieren aplicación parenteral	Oral o parenteral
Efectos mediados inmunológicamente son inherentes a su actividad, pero las hipersensibilidades son raras y principalmente debidas a inmunoglobulinas (IgE, IgG)	Sus reacciones adversas mediadas inmunológicamente, son inesperadas, difieren de la acción normal del fármaco y frecuentemente son mediadas por células T
	Interacciones farmacológicas, toxicidad a órgano

Se han definido algunos aspectos generales de las reacciones adversas de los biofármacos y se ha propuesto una nueva clasificación para las RAMs de agentes biológicos en base a su mecanismo de acción. Esta subclasificación podría ayudar a entender mejor y a tratar al paciente que las experimenta. Además, esto podría proporcionar alguna ayuda para evitarlas en el futuro, definiendo factores de riesgo (Pichler, 2006).

Clasificación de reacciones adversas de los biofarmacos (Pichler, 2006).

- Tipo α (altas dosis de citocinas o síndrome de liberación de citocinas): se pueden relacionar a la aplicación de citocinas en dosis relativamente altas o a concentraciones altas de citocinas liberadas dentro de la circulación.
- Tipo β (hipersensibilidad): el segundo grupo de reacciones puede ser denominado como “hipersensibilidad”. Básicamente, hay tres formas de alergia que pueden ser diferenciadas: reacciones mediadas por IgE, IgG y células T.

- Tipo γ [síndromes de desequilibrio inmunes (citocinas)]: un mayor grupo tiene rasgos inmunológicos, pero no puede ser explicados por niveles elevados de citocinas. Estas reacciones pueden ser subdivididas en, funciones dañadas y en desenmascaramiento o causante de un desequilibrio inmune que conduce a las reacciones autoinmunes, autoinflamatorias o alérgicas.
- Tipo δ (reactividad cruzada): puede ser que los anticuerpos generados para un antígeno expresado por las células tumorales puedan también tener reacción cruzada con células normales, las cuales también expresan esta estructura aunque en bajo grado.
- Tipo ϵ (no inmunológicos): bastantes agentes biológicos pueden producir síntomas no directamente relacionados con el sistema inmunológico, a veces revelando funciones desconocidas de los agentes biológicos.

2.4 FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS

En 1998, Lazarou y colaboradores realizaron un meta-análisis en los Estados Unidos durante un periodo de 32 años, del cual se obtuvieron la incidencia total de reacciones adversas (RAMs) serias en los hospitales estadounidenses encontrando que estas eran sumamente altas, lo que desde el punto de vista clínico es muy importante. La incidencia total de RAMs serias fue del 6.7% y fatales del 0.32% de pacientes hospitalizados. Ellos estimaron que en 1994, 2,216,000 pacientes hospitalizados tuvieron RAMs serias y 106,000 fatales, lo que hace que estas reacciones se encuentren entre la cuarta y sexta causa de muerte después de las enfermedades del corazón (743,460), cáncer (529 904), accidente cerebrovascular (150,108),

enfermedad pulmonar (101,077) y accidentes (90,523). Esto clasifica a las RAMs delante de la neumonía (75,719) y la diabetes (53,894). Aunque los autores consideran que sus resultados deben ser vistos con reserva, debido a la heterogeneidad entre los estudios y las pequeñas tendencias en la muestra, esto sugiere que las RAMs representan un problema clínico importante (Lazarou, y cols., 1998).

En el estudio de Lazarou y cols., una alta proporción de RAMs (76 %) fueron del tipo A. Esto puede sugerir que muchas RAMs son debidas al empleo de fármacos con una inevitablemente alta toxicidad. Por ejemplo, la warfarina a menudo es causa de sangrados. Se ha demostrado que la supervisión cuidadosa en hospitales, conduce a una reducción de muchas de estas RAMs, lo que sugiere que algunas RAMs de tipo A y B pueden ser debidas a la supervisión inadecuada de las terapias y de las dosis (Lazarou, y cols., 1998).

El costo asociado con las RAMs es muy alto. Lazarou y cols. (1998), estimaron que el costo de las RAMs por año para los hospitales en Estados Unidos, puede conducirlos a un gasto adicional de \$1.56 a \$4 billones de dólares.

En el Reino Unido entre el 5.2 al 6.5% de las RAMs son causa de admisión en hospitales y la permanencia de hospitalización en paciente mayores de 16 años en promedio es 8 días, lo que representa un costo anual para el Sistema Nacional de Salud de £ 466 millones. La incidencia de RAMs fatales se ha reportado del 0.13% en pacientes admitidos en hospitales y el 0.19% de pacientes desarrollaron RAMs mientras estaban hospitalizados (Pirmohamed y cols., 2004).

Las RAMs en el Reino Unido continúan representando una carga considerable al Sistema Nacional de Salud ya que una de cada 16

admisiones a hospitales se debe a ellas y ocupan el 4% de las camas de hospital. Muchas de las RAMs son evitables ya que las RAMs de los fármacos causales se conocían, así como sus interacciones con otros fármacos. Más del 2 % de los pacientes admitidos con una RAM mueren, sugiriendo que las RAMs puedan ser responsables de la muerte del 0.15 % de todos los pacientes admitidos. Los viejos fármacos continúan siendo los más comúnmente implicados en la causa de admisión a hospitales por RAMs (Pirmohamed y cols., 2004).

En México el número de RAMs reportadas era muy bajo, de 1990 a 1997 fue de menos de 100, en 1999 se estimó una aproximación de 500, en 2000 fueron 800, en 2001 cerca de 2200 y para 2004 se reportaron 5200 aproximadamente; durante el año 2006 se recibieron un total de 11,739 y en el 2007, 15,729 RAMs (Trujillo y Becerril, 2006; COFEPRIS, 2011). El reporte de RAMs se han ido incrementando y así en el IV congreso de farmacovigilancia de 2010 de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A. C., el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) reportó 129,583 RAMs de 1997 a 2010 (Becerril, 2010).

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) considera que ha alcanzado las metas de la OMS en 2006 ya que ésta indica que deben reportarse de 100 a 200 notificaciones por millón de habitantes, por lo que por cada 100 millones de habitantes anualmente se deben recibir entre 10,000 y 20,000 notificaciones; si se considera que el último Censo de Población y Vivienda de 2010 arrojó un total de 112,322,757 millones de habitantes, la meta de COFEPRIS fue alcanzada (INEGI, 2010). Estos resultados son un buen logro, pero probablemente pudiera haber más reacciones adversas de las notificadas en un país como México, donde la automedicación es muy importante así como el uso de la medicina tradicional, productos herbolarios, medicinas alternativas, además del incremento de medicamentos de venta libre en los últimos años; por otra

parte debe considerarse que los médicos en su consulta privada reportan poco o no reportan.

La mortalidad reportada por la COFEPRIS es del 1.77% mayor que la de EUA (0.32%) y la de Reino Unido (0.13%) según se muestra en la tabla 7 (COFEPRIS, 2011; Lazarou, y cols., 1998; Pirmohamed y cols., 2004).

Tabla 7. Reacciones adversas del 2006-2007 clasificadas por su severidad (COFEPRIS, Farmacovigilancia Boletín 4, 2011)

SEVERIDAD	2006		2007	
	No. de RAMs	%	No. de RAMS	%
Leve	4237	25.63	11864	53.33
Moderada	10336	62.54	8286	37.25
Grave	1565	9.46	1702	7.65
Letal	388	2.35	394	1.77
Total	16526	100	22246	100

2.5 FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

En México, los reportes de las RAMs se iniciaron en 1989 con un programa de notificación voluntaria por parte de los laboratorios productores y por la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV) por la Secretaría de Salud (SSA), a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud por lo que se establecieron Centros Institucionales y Estatales, encontrándose el Centro Coordinador en la Subdirección de la Farmacopea (Trujillo y Becerril, 2006).

A partir de 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual recibe sospechas de RAMs, vacunas y dispositivos médicos. La notificación ahora es obligatoria en todo el territorio nacional para instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario y comercialización de medicamentos y productos herbolarios, así como para las unidades que realizan estudios de medicamentos (Trujillo y Becerril, 2006).

El propósito del Centro Nacional de Farmacovigilancia es coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los Centros Estatales e Institucionales y la Industria quimicofarmacéutica. Este centro le informa a COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y por último al Centro Internacional de RAMs en Uppsala, Suecia (Trujillo y Becerril, 2006).

El anteproyecto de norma para la farmacovigilancia en México existe desde noviembre de 2002, pero es hasta el 15 de noviembre de 2004 en que la Norma Oficial Mexicana para la farmacovigilancia (NOM 220-SSA1-2002) es aprobada por la Secretaria de Salud, entrando en vigor el 14 de enero de 2005. Además de estos retrasos gubernamentales para la farmacovigilancia, en México no existe aun una cultura por parte de los médicos para realizar farmacovigilancia, por lo que debemos impulsarla de diferentes maneras, una de ellas es realizando estudios como el presente.

2.6 LINFOMA NO HODGKIN

La descripción y clasificación de los linfomas han evolucionado incorporando nuevas entidades y conceptos. La primera descripción de los linfomas se atribuye a Thomas Hodgkin, que en 1832 describió seis

pacientes con «disorders of the absorbent glands». A partir de allí, se definieron entidades, como Virchow con el linfosarcoma en 1836 y posteriormente Kundrat en 1893 con el linfoma folicular, Brill en 1925 y Symmers en 1927 y el de Burkitt, por un cirujano en Uganda, el Dr. Burkitt en 1958 (Forteza, 2004).

2.6.1 Definición

Los linfomas no Hodgkin (LNHs) son cánceres del tejido linfoide, del sistema inmune que se originan de los linfocitos B o T y raramente de las células asesinas naturales (Natural Killer, NKs) (Cheson y Coiffier, 2008; Müller, y cols., 2005). Ellos abarcan un grupo sumamente heterogéneo de enfermedades basadas en los subtipos histológicos, rasgos genéticos, presentaciones clínicas (nodal y/o extranodal), en el comportamiento del tumor (localizado vs. diseminado) y en la respuesta al tratamiento. Esta heterogeneidad tiene importante pronóstico e implicaciones en el manejo dada la existencia de tantas variantes y sus múltiples manifestaciones posibles, que a menudo es difícil predecir el resultado en un paciente dado (Cheson y Coiffier, 2008).

2.6.2 Frecuencia

El linfoma representa uno de los problemas de salud principales en todo el mundo. Los linfomas no Hodgkin (LNHs) son ligeramente más comunes en los países desarrollados (50.5 % de casos en todo el mundo), con tasas más altas en Australia y Norteamérica, intermedias en Europa (excepto Europa del Este) y las islas del Pacífico y relativamente bajo en toda Asia y Europa Oriental. La incidencia de LNH se ha doblado durante las dos décadas pasadas en los Estados Unidos y la mayor parte de otros países occidentales. Este es uno de los cánceres más comunes en los EUA, que

representa el 4% de los cánceres (Müller, y cols., 2005; Naz y Mirza, 2011; Holly y Bracci, 2003). Actualmente, es el quinto cáncer más comúnmente diagnosticado en EUA, con 54,370 nuevos casos estimados y 19,410 muertes en 2004 y 93,420 casos y 38,000 muertes durante 2005 (Müller y cols., 2005; Morton y cols. 2006; Clarke y Glaser, 2002).

La incidencia para linfoma no Hodgking ha aumentado desde al menos los años 1930. Antes de 1950, una epidemia de LNH fue bien documentados en muchas poblaciones, con un aumento estimado del 50 % en los Estados Unidos, con incidencia ajustada por edad a partir de 1970 hasta 1990 (Holly y Bracci, 2003; Morton, y cols. 2006).

Datos del programa de vigilancia, epidemiología y los resultados finales (Surveillance, Epidemiology, and End Results, por sus siglas SEER) del Instituto Nacional del Cáncer Nacional (National Cancer Institute por sus siglas NCI) revelan que en los años 1970 y 1980 la tasa total de LNH ajustada a la edad había aumentado en el 3-4 % cada año y ahora casi se han doblado, aumentando 4 % por año para hombres y el 3 % por año para mujeres a partir de principios de los años 1970 y hasta 1990 para todos los grupos raciales (Holly y Bracci, 2003; Müller y cols., 2005). Las tasas de incidencia para LNH se estabilizó en los años 1990, sin embargo, todavía aumentan en aproximadamente el 1-2 % cada año. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (International Agency for Research on Cancer, por sus siglas IARC), la tasa de LNH es creciente mundialmente y es más alto en países desarrollados que en África y Asia. En países Occidentales, esta alza del LNH ha sido observada tanto en hombres como en mujeres, pacientes blancos y negros, en categorías de edad menor de 65 años y mayores de esta y es más marcada para LNHS agresivos entre paciente ancianos y en áreas rurales (Müller y cols., 2005).

En personas ancianas, el incremento pronunciado ocurre sobre todo entre cada categoría de edad sucesiva > 55 años, independientemente del género y la raza. Entre hombres blancos > 75 años, los aumentos impresionantes del 300-400 % se observaron en décadas pasadas (1950-1989). De los datos de SEER, la incidencia de LNH ha aumentado considerablemente en el 2-3 % por año en adolescentes blancos y adultos jóvenes (15-24 años). En adultos de 25 a 54 años, la tasa de LNH ha disminuido en hombres, pero ha aumentado en mujeres. En mujeres, entre 25 a 54 años, la tasas han aumentado uniformemente, con un intervalo anual entre 1.6 y el 2.4 % en blancas y entre 2.8 y el 6.1 % en mujeres negras (Müller y cols., 2005).

Los cambios en la práctica diagnóstica y la aparición del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pandémico a principios de los años 1980 contribuyeron al aumento de LNH, pero no son suficientes para explicar completamente estos informes de incrementos dramáticos. Reportes recientes sugieren que la subida escarpada de la incidencia pueda haber ido más despacio a finales de los años 1990 (Morton y cols. 2006). La incidencia de linfoma se ha incrementado, pero las causas son desconocidas. Una pequeña proporción son relacionadas a patógenos infecciosos y errores inmunes inducidos por el ambiente o la edad (Cheson y Coiffier, 2008).

Incrementos similares de LNH en la incidencia y tasas de mortalidad, ajustados a la edad, han ocurrido por todo el mundo y mientras algunos de estos incrementos han sido atribuidos a la infección por el VIH, la mayor parte de ellos permanecen inexplicados. Pocos factores de riesgo han sido identificados por el subtipo histológico y estos estudios por lo general, usaban clasificaciones de subtipos desarrolladas antes de la más reciente Revisión Americana-Europea de Linfoma (Revised European-American

Lymphoma, por sus siglas R.E.A.L.) y de las clasificaciones de subtipos de la Organización Mundial de la Salud. (Holly y Bracci, 2003).

2.6.2.1 Frecuencia en México

En México, el linfoma no Hodgkin constituye el tercer cáncer más común en el género masculino (7.1%) y el cuarto en el género femenino (2.6%) y al igual que en todo el mundo, hay pruebas de que ha ido aumentando su frecuencia. Si bien el linfoma no Hodgkin puede manifestarse en cualquier edad, su mayor incidencia es en la etapa productiva del individuo, presentándose el 90% de los casos entre los 40 y 60 años de edad (Comisión de Salud de la LXI Legislatura de la Cámara de Diputados del Honorable Congreso de la Unión, 2011). En la tabla 8 se presenta la distribución en México de casos según la entidad nosológica; como se puede ver el 81% de los casos nuevos correspondió a linfoma no Hodgkin (54%) y leucemias (27%) (Tirado-Gómez y Mohar, 2007).

Enfermedad	Casos Nuevos		Defunciones	
	No.	%	No.	%
Todas las causas	108,064		58,612	
Enfermedad de Hodgkin	1289	12.4	413	6.6
Linfoma no Hodgkin Folicular	205	3.6	11	0.6
Linfoma no Hodgkin Difuso	2427	42.7	192	10.9
Linfoma de células T, periférico y cutánea	104	1.8	25	1.4
Linfoma no Hodgkin de otro tipo y el no especificado	2945	51.8	1532	87.0
Subtotal	5681	54.6	1760	10.5
Mieloma Múltiple	593	5.7	659	45.6
Leucemia Linfocítica	1720	60.6	1564	32.9
Leucemia Mieloide	944	33.3	1129	0.9
Leucemia Monocítica	8	0.3	30	0.4
Otros Leucemias de tipo celular especificado	8	0.3	13	20.2
Leucemias de células de tipo no específico	157	5.5	692	
Subtotal	2837	27.3	3428	100
Suma	10400	100	6260	
%	9.6		10.7	

Tabla 8. Morbilidad y mortalidad por neoplasias hemato-oncológicas en México, 2002 (Tirado-Gómez y Mohar, 2007).

2.9.3 Etiología

Es posible que otros factores que alteran la inmunidad, incluyendo factores de la historia clínica, puedan desempeñar un papel en el riesgo LNH. El resultado de los análisis de todos los tipos de LNH y los subtipos, han mostrado asociaciones inconsistentes con la historia de alergias. Los riesgos elevados de linfoma de bajo grado han sido reportados para la hepatitis C, infecciones virales, la diabetes mellitus, el empleo de medicamentos para la diabetes y otros cánceres. El linfoma de alto grado ha sido asociado con el empleo de antihistamínicos y el eczema, los maltomas gástricos con la infección de *Helicobacter pylori* y úlceras pépticas, mientras que la leucemia/linfoma linfocítica crónica de células de B y linfoma extranodal de alto grado han sido asociadas con transfusiones de sangre, aunque no de sangre total (Holly y Bracci, 2003).

Por otra parte, hoy se reconocen otros tipos de linfoma no reconocidos anteriormente, como los linfomas de células del manto y varios linfomas de células T. Los refinamientos en el análisis histomorfológico de la enfermedad de Hodgkin han causado no menos del 10-15 % de casos de LNH, que ahora están siendo correctamente diagnosticados como tales, añadiendo al incremento total de LNH. La mejora en técnicas diagnósticas (incluyendo tomografía computarizada, resonancia magnética y endoscopia) y anestésicos más seguros para toma de biopsias que se hacen más frecuentes y ampliadas, también en pacientes ancianos y frágiles, ha permitido mejores diagnósticos. Los pacientes con inmunodeficiencias primarias (inmunodeficiencia congénita, 25% desarrollan tumores y de ellos el 50% son LNH) o secundarias por VIH que se ha extendido y el aumento de paciente transplantados inmunosuprimidos para evitar el rechazo del órgano, amplían el peligro para desarrollar LNH. Estos pacientes a menudo muestran morfologías difusas de LNH, enfermedad extranodal y la asociación con la infección por virus Epstein Barr (VEB) que es un virus de la familia de los

herpes virus con alta prevalencia. La enfermedad de células B monoclonales, implican células B en fase terminal de diferenciación y surgen debido al estímulo crónico inmune o al desequilibrio inmuno-regulatorio. Numerosos agentes infecciosos han sido identificados como factores causales para el desarrollo de LNH, más probablemente debido a su inducción de la proliferación de células, células inflamatorias y liberación de citocinas, activación del estroma y daño de ADN. Varios agentes ocupacionales, ambientales y químicos también han sido analizados como factores de riesgo para LNH. En la tabla 9 se muestran los posibles factores de riesgo para desarrollar LNH. (Müller y cols., 2005).

Tabla 9. Factores asociados a la incidencia de Linfoma no Hodgkin (Müller y cols., 2005; Holly y Bracci, 2003).

Factores de riesgo asociados a la incidencia de Linfoma no Hodgkin

- Factores del paciente:
 1. Edad avanzada > 75 años
 2. Sexo: ambos géneros con mayor frecuencia en hombres
 3. Raza: 17.1 y 11.5 % para hombres y mujeres blancos y 12.6 y 7.4 % entre hombres y mujeres negros, respectivamente
 4. Predisposición familiar
- Infecciones virales:
 1. Infección por VIH
 2. Virus Epstein-Barr (VEB) confluyendo con Plasmodium falciparum, se asocia en 100% a linfoma de Burkitt
 3. HTLV-Ivirus linfotrópico de célula de T humana en regiones donde estos virus son endémicos
 4. Hepatitis C
- Infecciones bacterianas:
 1. Helicobacter pylori (HP) LNH gástrico
 2. Campylobacter jejuni (CJ)
 3. Clámide psittaci (linfoma ocular)
- Enfermedades autoinmunes;
 1. Síndrome de Sjögren/síndrome de Sicca (40-44 veces el riesgo de LNH)
 2. Artritis reumatoide
 3. Enfermedad celiaca
 4. Síndromes genéticos raros
- Inmunodeficiencia:
 1. Inmunodeficiencia congénita (primaria): Wiskott-Aldrich, ataxia teleangiectasia y síndromes severos combinados, 25 % desarrollan tumores, el 50 % de ellos son LNH
 2. Síndrome de inmunodeficiencia adquirido(SIDA) 60-100% el doble de riesgo
 3. Autoantígenos
- Agentes ambientales/riesgo profesional
 1. Agrícolas: insecticidas, pesticidas, polvo, agroquímicos: solventes, combustibles, aceites, virus zoonóticos, bacterias, y hongos
- Diferencias urbanas/rurales: los LNH han sido 40 % más alto en las regiones urbanas que en las rurales
- Fármacos:
 1. Antidiabéticos pero no insulina (linfoma de bajo grado folicular)
 2. Antineoplásicos
 3. Antihistamínicos y esteroides (linfoma de alto grado)
 4. Cimetidina
 5. Sulfonamidas y otros antibacterianos
 6. Beta bloqueadores
 7. Bloqueadores de los canales de calcio
 8. Medicación inmunosupresiva para trasplante de órganos (aumenta 6 veces el doble de riesgo)
- Misceláneos
 1. Vacunas: BCG en la niñez
 2. Radiaciones ionizantes y UV (ultravioleta) raro para LNH
 3. Tinte de pelo en especial negro
 4. Mujeres obesas
 5. Alimentos y vitamínicos: carotenoides, vitamina A, C, E, folatos, una dieta alta en carne o en grasa animal

Nota: estos factores que se han asociado no son concluyentes.

Aunque para algunos autores las asociaciones parezcan existir, no se han hecho conclusiones definidas. Por lo tanto, el alza asombrosa de la incidencia LNH parece ser atribuible a cambios de la clasificación de LNH, instrumentos modernos de diagnóstico, factores de riesgo infecciosos, ambientales y ocupacionales. La esperanza de vida ha aumentado y las opciones de tratamiento han mejorado para varias enfermedades, conduciendo a la desaparición de algunos desórdenes y al predominio de otros, como LNH. Todos estos factores directamente o indirectamente están implicados en la presencia de LNH; sin embargo, los mecanismos exactos de la iniciación de enfermedad y la inducción de cambios moleculares y genéticos, aún deben ser determinados (Müller y cols., 2005).

2.9.4 Clasificación

Una de las primeras clasificaciones fue la del «American Registry of Pathology Classification of Lymphatic and Reticular Tumors» en 1934 y posteriormente, la clasificación de Jackson y Parker en 1947, que hace especial énfasis en el Hodgkin (Forteza, 2004).

La clasificación de Rappaport, 1956 y 1966, tuvo un gran impacto clínico y diversos grupos, sobre todo en Estados Unidos, adquirieron gran experiencia en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con linfoma (Forteza, 2004).

La clasificación de la enfermedad de Hodgkin por Lukes y Butler en 1966, dio personalidad a esta entidad y sirvió de base para la conferencia clínica sobre la enfermedad de Hodgkin en Rye, Nueva York y aportó criterios sobre diagnóstico del Hodgkin que son válidos actualmente (Forteza, 2004).

Las clasificaciones de Kiel, 1974 y 1988 y de Lukes y Collins, 1974, corrigieron los errores conceptuales de la clasificación de Rappaport, centraron la importancia de la célula linfoide y su modulación inmunológica y cimentaron datos morfológicos consistentes para el diagnóstico (Forteza, 2004).

Los criterios de Karl Lennert, expuestos en las distintas versiones de la clasificación de Kiel, reúnen hoy en día, las aportaciones básicas para el diagnóstico correcto de los linfomas (Forteza, 2004).

Hubo un intento de consenso sobre las clasificaciones, ya que en los años 70 y 80 coexistían distintas clasificaciones en Estados Unidos y Europa, este intento de consenso fue la «Working Formulation» en 1974. En esta clasificación, un grupo reducido de expertos y líderes de opinión revisó a la luz de las clasificaciones existentes, una serie de casos de pacientes cuya evolución y tratamiento era conocido y se llegó a una clasificación de compromiso (Forteza, 2004).

Otro intento de consenso, con participación de un grupo más numeroso de patólogos, también líderes de opinión fue promovido por el «International Lymphoma Study Group», llegando después de una reunión en Berlín en 1994 a la «Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms» (R.E.A.L., 1994) que ha servido de base para la clasificación de la OMS 2001 (Forteza, 2004).

La clasificación de la OMS puede ser criticada por ser un listado muy amplio de entidades, pero además del consenso de los líderes en Hematopatología, que no es poco, tiene importantes aportaciones conceptuales. En la clasificación de la OMS, cada entidad o la mayor parte de ellas tiene su contrapartida en células normales linfoides, se reconocen grados histológicos y grupos pronósticos, se recoge el concepto

linfoma/leucemia de forma integral cuando la entidad lo exige y quedan recogidos como entidades los linfomas extranodales (Forteza, 2004). En la tabla 10 se encuentra la clasificación de la OMS solo en relación a los linfomas de células B, aunque esta clasificación incluye además las neoplasias de las células T y de células asesinas naturales o NK (natural killer), la enfermedad de Hodgkin/linfoma (García y cols., 2004; Akpek y cols., 2000).

Tabla 10. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los linfomas de células B(García y cols., 2004).

Células precursoras: Linfoma/leucemia linfoblástica B

Células maduras:

Leucemia linfocítica crónica B / linfoma de linfocitos pequeños
Leucemia prolinfocítica B
Linfoma B esplénico de la zona marginal (+/- linfocitos vellosos)
Leucemia de células peludas
Linfoma linfoplasmacítico
Linfoma de células del manto
Linfoma folicular
Linfoma B de zona marginal, del tejido Linfoide asociado a Mucosas
Linfoma ganglionar de la zona marginal
Linfoma B difuso de células grandes:
 No especificado
 Linfoma B de células grandes mediastínico
 Linfoma B de células grandes intravascular
 Linfoma primario de efusiones
Linfoma de Burkitt
Granulomatosis linfomatoide
Neoplasias de células plasmáticas:
 Mieloma múltiple
 Plasmocitoma
 Gammapatía monoclonal de significado incierto
 Enfermedades por depósito de inmunoglobulina
 Amiloidosis y otras

2.6.5 Diagnóstico

El diagnóstico de linfoma requiere de una biopsia excisional para proveer suficiente tejido para la evaluación morfológica, inmunofenotípica y genotípica por un experto hematopatólogo debido a la dificultad del diagnóstico en al menos uno de cuatro casos. La clasificación de linfomas ha sido simplificada durante los últimos años y se basa en anomalías genotípicas con su correspondiente inmunofenotipo y morfología (Cheson y Coiffier, 2008).

Un hecho importante ha sido la aplicabilidad de la inmunohistoquímica y la biología molecular al conocimiento de los linfomas, como recoge la clasificación de la OMS. Los anticuerpos monoclonales, genial hallazgo de César Milstein y Georges Köhler, permite la definición inmunohistoquímica correcta de los diversos tipos de linfomas y por otra parte la citogenética y la biología molecular, ponen frecuentemente una etiqueta definitiva a los diversos tipos de linfomas. Un linfoma con positividad para ciclina D1 y translocación 11:14, solo puede ser un linfoma del manto y un linfoma de células grandes con inmunotinción citoplasmática y nuclear con el ALK (antígeno Ki-1), va a tener la translocación 2:5 y debe de ser diagnosticado como linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo y además se sabe también con seguridad que va a tener un buen pronóstico (Forteza, 2004; Newsome y Ernstoff, 2008).

El resultado es relacionado con el subtipo de linfoma, la extensión de la enfermedad, y las características del paciente. La decisión del tratamiento es un acto complejo que incluye al paciente (Cheson y Coiffier, 2008).

1.6.6 Tratamiento y pronóstico

En los 10 años pasados, los principales centros de tratamiento de linfoma han emprendido el análisis en colaboración que han ayudado a definir varias entidades de enfermedades, los parámetros pronósticos generalmente reconocidos y las opciones terapéuticas aprobadas. Por consiguiente, es a menudo posible seleccionar un tratamiento apropiado al perfil de riesgo de un paciente particular. El objetivo de todo el tratamiento del linfoma debe prolongar la supervivencia de alta calidad o alcanzar la cura (Cheson y Coiffier, 2008).

El tratamiento está basado en el subtipo de linfoma y en la presencia o ausencia de parámetros de pronóstico. En pocos casos, existen los tratamientos estándares, pero usualmente las buenas prácticas clínicas permiten incluir al paciente en estudios prospectivos diseñados para mejorar el conocimiento en esta enfermedad y mejorar el resultado del paciente (Cheson y Coiffier, 2008).

El tipo más frecuente de LNH, es el linfoma difuso células B grandes, que representa aproximadamente el 40 % de los nuevos casos. Más de la mitad de los pacientes con linfoma difuso de células B grandes tiene más de 60 años y el tratamiento de estos pacientes ancianos es un desafío difícil. El régimen de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) es el estándar de cuidado para pacientes más jóvenes y ancianos con linfoma difuso de células de B grandes, esto induce respuestas completas en sólo el 40 a 50 % de pacientes ancianos, con tres años libres de eventos y con las tasas de supervivencia y totales del 30 % y el 35 a 40 %, respectivamente (Coiffier y Lepage y cols., 2002).

El Rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico Anti-CD20, es eficaz cuando es dado como un agente solo en el tratamiento de la recaída de

linfomas indolente o refractario y tiene la actividad en la recaída y en los casos refractarios del linfoma difuso de células B grandes (Coiffier y cols., 2002).

Se han observado tasas de respuesta más altas y mejoría de la supervivencia libre de eventos (metástasis, anomalías de laboratorio etc.) en los pacientes tratados con la combinación de rituximab y CHOP. La supervivencia más larga en el grupo CHOP más Rituximab es debida a una tasa baja de progresión de la enfermedad durante la terapia y menos recaídas entre los pacientes con respuesta completa. El tratamiento con CHOP más rituximab es bien tolerado (Coiffier y cols., 2002).

2.7 ARTRITIS REUMATOIDE

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) ha tenido muchos cambios importantes en los últimos 100 años pasados. Históricamente, este padecimiento fue considerado esencialmente intratable y muchos pacientes como el pintor impresionista francés Renoir fueron víctimas de la artritis reumatoide, este artista realizó su obra con estragos de la enfermedad y solamente por su coraje y determinación pintó a pesar de su condición incapacitante. En 1948 se introdujo el uso de corticoesteroides y pareció ser el primer tratamiento efectivo, pero los efectos colaterales de la terapia a largo plazo, pronto limitaron su uso (Fan y Leong, 2007).

2.7.1 Definición y cuadro clínico

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune, crónica, progresiva, debilitante que se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial de múltiples articulaciones, que finalmente conduce a la pérdida de la función debido al dolor crónico y a la fatiga, con deterioro de la movilidad de las articulaciones afectadas y daño irreversible del cartílago y hueso, lo cual eventualmente conduce a la destrucción de la articulación y a la discapacidad permanente con decremento de la salud, calidad de vida, limitaciones funcionales y discapacidad para trabajar. A largo plazo el pronóstico de la artritis reumatoide es pobre, a los 10 años de padecer la enfermedad el 50% de los pacientes experimentan significativa incapacidad funcional y a los 20 años, el 80% de los pacientes están incapacitados y la expectativa de vida se reduce en promedio de 3 a 18 años. La AR es asociada con el incremento de la morbilidad y mortalidad con aumento de esta última, particularmente en mujeres ancianas (Keystone, 2005a; Edwards y cols., 2004; Singh y cols., 2009; Thurlings y cols., 2008; Rubbert-Roth y Finckh, 2009; Fan y Leong, 2007). Estudios recientes han demostrado que una proporción substancial de pacientes continúa mostrando progresión radiológica, aunque ellos se encuentren en un estado de baja actividad, sugiriendo que conseguir la remisión debe ser el objetivo principal (Rubbert-Roth y Finckh, 2009).

Los síntomas prominentes de AR son artritis de múltiples articulaciones simétricas, principalmente de las manos y los pies, típicamente acompañados por rigidez matutina. A largo plazo la AR conduce a la destrucción articular, incrementando la incapacidad. Debido a que los pacientes con AR tienen una enfermedad sistémica, crónica y progresiva, ellos requieren usualmente tratamiento inmunosupresor por largo tiempo (Teng y cols., 2007).

1.7.2 Frecuencia

La artritis reumatoide afecta aproximadamente al 1% de la población adulta. Aunque la enfermedad puede desarrollarse a cualquier edad, la AR ocurre más comúnmente en personas entre 40 a 70 años. Aproximadamente, las mujeres son afectadas 2.5 veces más que los hombres (Edwards y cols., 2004; Rubbert-Roth y Finckh, 2009). Los países del oeste tienen los más comunes tipos de artritis inflamatoria, afectando del 0.5% al 1.0% de adultos (Singh y Christensen, 2009).

1.7.3 Etiopatogenia

Aunque la precisa patogénesis de la AR permanece sin aclarar, se ha postulado que múltiples blancos exógenos o antigénicos endógenos se disparan o que actúan en la presencia de la predisposición genética para iniciar una serie de respuestas autoinmunes, perpetuadas por si mismas en el compartimiento sinovial. Muchas poblaciones de células, incluyendo los monocitos, los macrófagos, las células B, las células T, las células endoteliales y los fibroblastos participan en el curso del proceso inflamatorio. La precisa contribución de células B en la inmunopatogénesis de AR no está totalmente comprendida, aunque se han propuesto un número de mecanismos. Sin embargo, hay fuertes evidencias para el papel crítico de las células B, que vienen de pequeños estudios abiertos de rituximab en combinación con ciclofosfamida y corticoesteroides (Edwards y cols., 2004).

Las respuestas inmunes innatas son rápidos caminos en los cuales el organismo puede erradicar patógenos. Las células que participan incluyen neutrófilos, macrófagos y células asesinas naturales (natural killer NK). Es común para estas células la habilidad para secretar mediadores inflamatorios activados por estímulos inespecíficos de microbios y otros agentes. En

condiciones tales como la AR, la cual es caracterizada por inflamación crónica, estas células contribuyen substancialmente a la patología inmune (Malmström y cols., 2005).

Siguiendo a las reacciones rápidas inmunes por las células del sistema de respuesta inmune innata, las respuestas inmunes adaptativas son montadas como parte de la respuesta inmune normal a los patógenos. Estas respuestas son caracterizadas por la alta especificidad por el antígeno y bajo condiciones normales ellas son secuencialmente reguladas a la alta y a la baja. Las células características del sistema inmune adaptativo son las células B, T y las células profesionales presentadoras de antígeno (CPPA ejemplo: células dendríticas, macrófagos y células B) (Malmström y cols., 2005).

En años recientes, se ha incrementado dramáticamente el conocimiento del papel de los linfocitos B en la patogénesis de la AR. Los eventos iniciales y la fisiopatología subyacente resultante en la sinovitis en AR no está completamente comprendida, sin embargo, es claro que las células B contribuyen a la perpetuación de la enfermedad activa a través de mecanismos que incluyen producción de autoanticuerpos, factor reumatoide, presentación de antígeno, producción de citocinas proinflamatorias, interacción entre células T y B, mantenimiento de centros germinales ectópicos (sinovial) y función de las células efectoras. Tales desarrollos recientes impulsan el interés en el papel potencial de las células B como blancos terapéuticos en AR y específicamente, su depleción por el uso de la tecnología de anticuerpos monoclonales (Strand y Balbir-Guzmán, 2006; Keystone, 2005b).

2.7.4 Las células B

Desde el descubrimiento de los autoanticuerpos hace más de 50 años, estos autoanticuerpos circulantes son la clave que argumenta el papel que juegan las células B en la fisiopatología de muchas enfermedades reumáticas. Las células B orquestan la inflamación sinovial y pueden contribuir por varios caminos al desarrollo de enfermedades reumáticas (Teng y cols., 2007; Thurlings y Vos, 2008):

1. Las células B son precursoras de células plasmáticas de corta vida, secretoras de auto-anticuerpos tales como IgM-RF (RF: factor reumatoide) y anticuerpos anti-péptido citrulinado (ACPA).
2. Ellas funcionan como células presentadoras de autoantígenos y adicionalmente las células B activadas, también producen citocinas (TNF α , Il-6) que pueden influir en la función de las células dendríticas como presentadoras de antígeno.
3. Las células B activadas expresan moléculas coestimuladoras, que son señales para la expansión clonal de las células T CD4+ y que tiene funciones de efector. Las células B son esenciales en la interacción con células T efectoras de las cuales son activadoras.
4. Las células B pueden promover la inflamación sinovial por citocinas y quimiocinas. Así, la disminución de células B pueden interferir con diferentes mecanismos involucrados en la patogénesis.

Estos datos claramente identifican a las células B como contribuyentes clave en la inmunopatogénesis de la AR. Aunque su preciso papel no es claro, hay varios mecanismos que pueden influir profundamente en el proceso de la enfermedad. En suma se conoce que la membrana sinovial en

pacientes con AR contienen una abundancia de células del plasma (derivadas de las células B) que producen factor reumatoide asociado con la más agresiva enfermedad articular, una alta frecuencia de manifestaciones extraarticulares y un incremento de la mortalidad. Los complejos inmunes que contienen factor reumatoide se unen a receptores Fc en macrófagos en la membrana sinovial, induciendo la liberación de citocinas proinflamatorias, tales como TNF α (factor de necrosis tumoral α). El factor reumatoide puede también por si mismo ser un estímulo para perpetuar las células B que potencialmente conducen a la activación y a la presentación de antígeno a las células T helper, las cuales pueden ser responsables del mecanismo para la producción del factor reumatoide. Finalmente aunque la activación de las células T es considerado como un componente de la patogénesis de la AR, evidencias recientes indican que tal activación depende de la presencia de células B (Edwards y cols., 2004).

Las células B hiperactivas son consideradas el sello de las enfermedades autoinmunes como se muestra en el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögrens. Recientemente, un estudio observacional en sangre, médula ósea y de la sinovial de pacientes con AR muestran características similares de hiperactividad de células B. La infiltración de células B y células plasmáticas son comúnmente observadas en biopsias de la sinovial de pacientes con AR. Todavía no se conoce el papel exacto de los autoanticuerpo en la fisiopatología de AR (Teng y cols., 2007).

La relativa contribución de diferentes elementos del sistema inmune a la patogénesis de la AR permanece controversial. La genética relacionada con HLA-DR4 (Gen HLA-DR4) implica que la interacción de las células T y B es un complejo proceso de 2 vías, en el cual la función de cada tipo de células es dependiente una de la otra. Sin embargo, esta interacción puede en casos especiales ser atípica, como por ejemplo con células B factor

reumatoide, el cual potencialmente puede estar presente en cualquier célula T con su antígeno análogo y en retorno recibe una señal positiva de sobrevivencia (Cambridge y cols., 2003).

Se ha propuesto que un específico subconjunto de clones de linfocitos B autoreactivos, capaces por sí mismo de perpetuarse, están involucrados en la persistencia de la AR. Se ha sugerido un papel dual para linfocitos B y en particular, para aquellos destinados a producir FR. Primero ellos pueden diferenciarse dentro del plasma en las células que producen autoanticuerpos capaces de formar pequeños complejos inmunes. La interacción de tales pequeños complejos inmunes con el receptor inmunoglobulina Fcγ tipo IIIa (FcγRIIIa) en los macrófagos, en las articulaciones y en otros tejidos puede ser responsable de la producción de citocinas proinflamatorias. Segundo, las células hijas en el plasma pueden perpetuar la sobrevivencia de los linfocitos FR progenitores proveyendo una constante reserva de complejos IgG por sí mismos (Cambridge y cols., 2003).

2.7.5 Los autoanticuerpos

Importantemente, la detección del autoanticuerpo factor reumatoide y del autoanticuerpo proteína citrulinada anti-cíclica (ACPA) que son muy específicos en pacientes con AR. El factor reumatoide (ejemplo: anticuerpos anti-IgG Fc) son directos contra el receptor inmunoglobulina Fcγ y puede formar complejos inmunes. El factor reumatoide es usado como marcador pronóstico de desarrollo de una enfermedad de curso erosivo. Los autoanticuerpos proteína citrulinada anti-cíclica (ACPA) son directos contra péptidos citrulinados, los cuales se originan desde la conversión enzimática de residuos de arginina de proteínas y pueden aparecer antes del primer síntoma de la enfermedad, son muy específicos para AR y pueden ser usados como marcadores pronósticos del desarrollo de la enfermedad. Los

pacientes con AR con autoanticuerpos proteína citrulinada anti-cíclica (ACPA) desarrollan menos respuestas favorables a las terapias antirreumáticas (Teng y cols., 2007; Malmström y cols., 2005).

2.7.6 Terapéutica de AR

Los síntomas clínicos de AR, sinovitis y síntomas sistémicos incluyen fatiga y rigidez matutina, son acompañados por cambios radiográficos que se manifiestan como erosión y estrechamiento del espacio articular, conduciendo a pérdida progresiva de función física. Como la relación entre daño articular y discapacidad es bien establecida en AR, el foco del tratamiento no solamente es reducir los signos y síntomas de enfermedad activa e inhibición de la progresión radiológica, también es mantener y mejorar la función física del paciente (Strand y cols., 2006).

El concepto de que los fármacos deben ser usados para reducir el daño causado por la enfermedad más que el simple control de los síntomas, resultó en la introducción de varios agentes, los cuales esencialmente fueron llamados SAARDS o “fármacos antirreumáticos de efecto retardado” (SAARDS del inglés “slow acting antirheumatic drugs”). Estos incluyeron fármacos como sales de oro intramuscular u oral, D-penicilamina, agentes antimalaria, sulfasalazina y metrotexate. El término SAARD fue remplazado con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD del inglés “disease modifying anti-rheumatic drug”) y comúnmente el metrotexate es el más comúnmente usado de los DMARD en varias enfermedades reumáticas, particularmente en artritis reumatoide y posible artritis psoriásica. Otros comúnmente usados de los DMARD incluye sulfazalacina, hidrocloroquina y leflunomida (Fan y Leong, 2007).

El tratamiento temprano con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, llegaron a ser la piedra angular de la terapia (Thurlings y cols., 2008). Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad son el principal sostén del tratamiento para la AR. El metrotexate es el más comúnmente usado en esta clase y es efectivo en la enfermedad activa costo/efectividad y comparativamente bien tolerado. El desarrollo de los agentes biológicos representó el mayor avance en el tratamiento de la AR (Rubbert-Roth y Finckh, 2009).

El manejo de la AR se ha transformado con el advenimiento de la terapia de biológicos, incluyendo varias terapias anticitocina, terapias moduladoras de células T y el rituximab (Dass y cols., 2008; Thurlings y cols., 2008).

Nuevas terapias para la AR están emergiendo enfocándose en la respuesta adaptativa del sistema inmune, uno de ellos es el rituximab. Los blancos del rituximab son las moléculas CD20, las cuales se expresan selectivamente en las células B y las cuales disminuye. El acceso al tratamiento permitió buenas respuestas en la mayoría de los pacientes con AR, con factor reumatoide positivo tratados (Malmström y cols., 2005).

La disminución selectiva de linfocitos B ha sido posible por el anticuerpo monoclonal quimérico rituximab anti-CD20. El CD20 es un antígeno de superficie restringido al linfocito que es expresado en los linfocitos precursores y linfocitos B maduros. Este no está presente en las células madre y se pierde durante la diferenciación en el plasma. El rituximab ha probado ser muy eficaz en la disminución de linfocitos B normales y malignos *in vivo* (Edwards y cols., 2004; Cambrigde y cols., 2003). La figura 4 muestra varias células B con proteínas específicas y no específicas (marcadores), unidas a la membrana durante su desarrollo, cualquiera de

estos marcadores abarcan una gran parte de las células, pero no toda la población de células B.

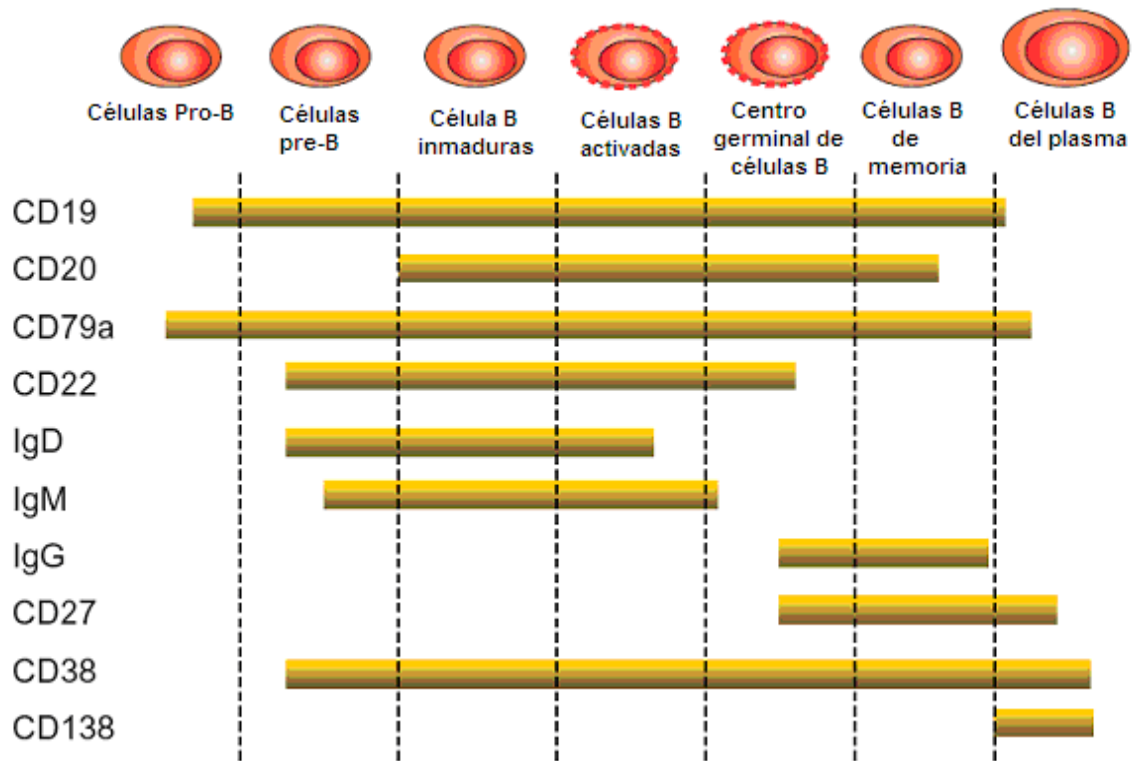


Figura 4. Expresión de marcadores específicos y no específicos de las células B durante su diferenciación temprana de las células progenitoras a células B maduras de memoria y/o células plasmáticas (Teng y cols., 2007).

En humanos, la disminución de células B periféricas, ocurre dentro de días y estudios en primates han mostrado que arriba del 70% de las células B en órganos linfoides son rápidamente depuradas. En enfermedades autoinmunes, el rituximab ha sido usado en muchos casos como monoterapia. Sin embargo, la disminución de las células B con rituximab solo, probablemente es incompleta y en pacientes con linfoma los beneficios a largo plazo con rituximab se incrementan por la combinación con otros fármacos. Por esta razón, en el tratamiento de AR inicialmente fue usado con una combinación con ciclofosfamida y corticoesteroides (Cambridge y cols., 2003).

Así se empezó a entender la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y la construcción de diferentes vías de activación de la inflamación y el daño tisular, pudiéndose identificar nuevos blancos terapéuticos. Muchos de estos nuevos medicamentos modificadores de la respuesta inmune lo hacen por bloqueo del efecto de las citocinas proinflamatorias o por la acción en varias células inmunes tales como los linfocitos B o por interacción entre las células T y las células presentadoras de antígeno. Con el advenimiento de fármacos más potentes, las estrategias de tratamiento de AR han cambiado. En el pasado, la tendencia era iniciar la terapia DMARD después de que se establecieran erosiones o deformidades. La práctica común hoy es iniciar el tratamiento temprano con DMARD en la enfermedad, para prevenir el daño articular (Fan y Leong, 2007).

Aunque ninguno de los nuevos agentes consiguen remisiones permanentes libre de fármaco, estos son mucho más efectivos que los viejos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en reducir los síntomas, en disminuir o detener el daño articular y en prevenir la incapacidad funcional. Estos han mostrado ser efectivos en pacientes que son refractarios a los convencionales fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Estos fármacos trabajan muy bien en pacientes con la enfermedad establecida por largo tiempo de 12 o más años, así como en aquellos con enfermedad temprana de menos de 3 años de duración. Los pacientes con enfermedad temprana responden mejor que aquellos de larga evolución (Fan y Leong, 2007).

En la década pasada, han sido aprobados varios biológicos y su uso ha revolucionado el tratamiento de la AR. Estos incluyen a los inhibidores del factor de necrosis tumoral (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab), terapia con anti-interleucina 1 (anakinra), la terapia anti-CD28 (abatacept) y terapia anti-células B (rituximab). Los biológicos son recomendados para su uso en paciente con AR, quienes tienen una

respuesta subóptima o intolerancia a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, tales como metrotexate. Por el alto costo de los biológicos, las diferentes rutas y los esquemas de posología y los diferentes perfiles de eventos adversos, los médicos generales y en especial, los reumatólogos necesitan conocer sus relativos beneficios y seguridad cuando deciden un tratamiento (Singh y cols., 2009).

A pesar de los importantes avances terapéuticos recientes en AR, el manejo de la enfermedad permanece desafiante para médicos y enfermos y se mantiene la necesidad de nuevas innovaciones terapéuticas (Strand y cols., 2006).

2.8 ANTICUERPOS MONOCLONALES

Las nuevas terapias del cáncer son más eficaces y menos tóxicas que las modalidades tradicionales de quimioterapia y radiación. El uso del sistema inmune para combatir el cáncer es una vieja idea, a menudo acreditada a Paul Ehrlich y William Coley hace ya más de 100 años, en un tiempo que precede a la comprensión de los componentes moleculares del sistema inmune. Posteriormente, el mecanismo de la inmunidad fue aclarado y la introducción de la teoría de la inmuno-vigilancia del cáncer por Lewis Thomas y MacFarlane Burnet en los años 1960, dio paso al moderno concepto del uso del sistema inmune adaptativo para reconocer y eliminar células tumorales de los tejidos normales (Lin y cols., 2005).

La idea de la inmunoterapia ha alcanzado una amplia aceptación, en gran parte por la introducción clínica exitosa en las últimas décadas de terapias contra el cáncer basadas en el uso de anticuerpos. Se han acumulado varios años de experiencia con anticuerpos antineoplásicos, por

lo que los investigadores están ahora en posición de evaluar estos primeros fármacos inmunoterapéuticos, mirando atrás para relacionar su estructura, mecanismos de acción y características de antígenos blancos para la eficacia clínica *in vivo* (Lin y cols., 2005).

En los años 1960, los investigadores se comprometieron activamente para la generación de respuestas humorales específicas a células tumorales, con objetivo de encontrar blancos tumorales terapéuticos y la identificación de marcadores tumorales comunes. Los resultados incluyeron la identificación del antígeno carcinoembrionario y α -fetoproteínas como marcadores séricos de cáncer. Sin embargo, los anticuerpos policlonales mostraron sólo efectos transitorios contra tumores en casos reportados con eficacia limitada por bajos títulos específicos y la naturaleza xenogénica del antisuero policlonal (Lin y cols., 2005).

La invención de los anticuerpos monoclonales (mAbs del inglés monoclonal antibodies), por Köhler y Milstein en 1975 hicieron posible los anticuerpos antitumorales. La tecnología también permitió la generación de paneles de mAbs antitumor y la identificación de antígenos blanco. Consecuentemente, en los años 1980 se vio una explosión por el interés en la inmunoterapia por anticuerpos monoclonales, con énfasis en la identificación de nuevos antígenos tumor específicos y anticuerpos monoclonales efectivos en provocar citotoxicidad en células tumorales mediada por inmunidad. Varios mAbs se desarrollaron rápidamente para ensayos clínicos en etapas tempranas; entre los primeros está el anticuerpo monoclonal (mAb) anti-Ep-CAM edrecolomab para el cáncer de colon, los anticuerpos monoclonales aumentaron contra idiotipos de inmunoglobulinas paciente específico en linfomas de células B, anti CD5/Leu-1 en desórdenes de células T y anticuerpos monoclonales contra antígenos de melanoma. Los resultados iniciales fueron alentadores y sirvieron para validar algunos antígenos como blancos apropiados para la inmunoterapia (regresiones de

tumor observadas en 3 de 9 pacientes recibiendo edrecolomab para cáncer metastásico de colon, en 6 de 11 pacientes recibiendo anticuerpos monoclonales anti-idiotipo para linfomas de células B y 5 de 7 pacientes recibiendo anti CD5 para linfomas de células T). Hubo resultados decepcionantes con otros anticuerpos monoclonales, lo que sirvió para identificar características de antígenos no deseados tales como la presencia de antígenos circulantes o más comúnmente de modulación antigénica de la respuesta al tratamiento con mAbs debido a la internalización de los complejos antígeno anticuerpo monoclonal (Lin y cols., 2005).

2.8.1 Estructura y función de los anticuerpos

Los anticuerpos monoclonales se obtienen mediante la tecnología del hibridoma desarrollada por Köhler y Milstein en 1975. El hibridoma es el resultado de la fusión de células de mieloma de ratón y células de bazo de ratón donante inmunizado con lo que se puede lograr la fabricación de anticuerpos predefinidos específicos, mediante líneas de cultivos de células permanentes (figura 5) (Köhler y Milstein, 1975; Newsome y Ernstoff, 2008).

Producción de anticuerpos monoclonales

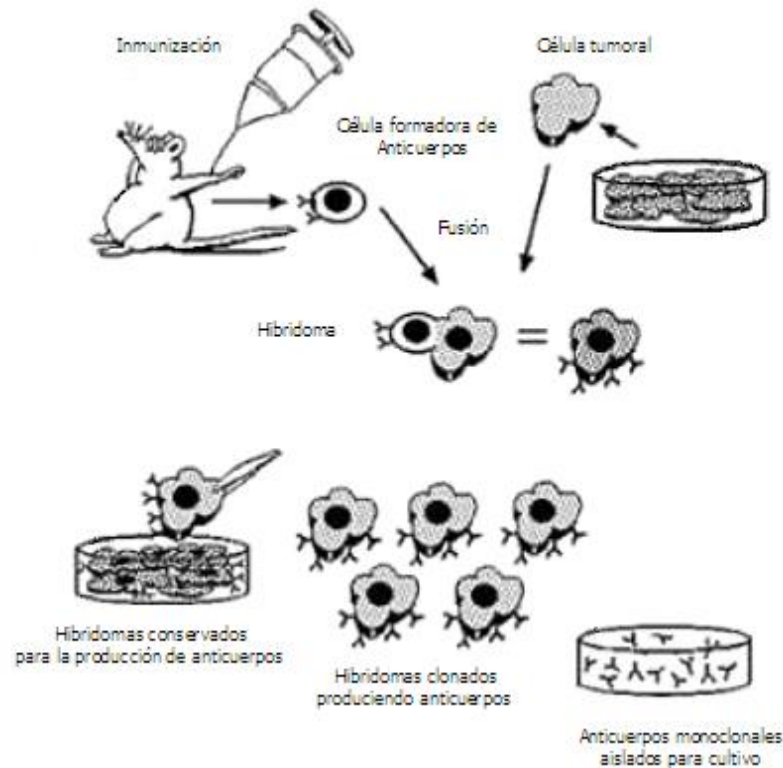


Figura 5. Se muestra la tecnología mediante la cual se crea un hibridoma para la producción de anticuerpos monoclonales (Köhler y Milstein, 1975).

Los anticuerpos endógenos son inmunoglobulina (Ig) sintetizados por los linfocitos B. Cada clon de linfocito B produce una única y específica inmunoglobulina. Se han separado dos funciones de los anticuerpos: a) unión antígeno-específica y b) reclutar mediadores de las células madre inmune, incluyendo complemento y células efectoras (Newsome y Ernstoff, 2008).

Los anticuerpos son proteínas que se componen de cuatro polipéptidos con pesos moleculares entre 150-900 kDa. Las cadenas de polipéptidos contienen dos cadenas pesadas idénticas (α , δ , ϵ , γ , μ) y dos cadenas idénticas ligeras (λ , κ) que se unen para formar heterodímeros unidos por enlaces disulfuro para formar una proteína tridimensional en forma de “Y”. Los dos brazos extendidos de la “Y” conocidos como el “fragmento

unido al antígeno” o porción Fab, son responsables para reconocer y unirse específicamente al antígeno. La porción Fab está compuesta de una región constante, una variable y una región hipervariable que permiten al anticuerpo unirse específicamente a un epítipo antigénico. La base de la “Y” es conocida como la porción Fc, la cual media las funciones fisiológicas del anticuerpo tales como disparar la citotoxicidad celular anticuerpo dependiente (CCAD) a través del receptor Fc en las células efectoras, así como también proveer el sitio para la unión al complemento y la muerte medida por el complemento. Hay 5 clases de anticuerpos: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. La IgG (peso molecular de 150 kDa) es aproximadamente el 70% del total de anticuerpos y sirve como el anticuerpo prototipo. Los anticuerpos monoclonales terapéuticos son típicamente de los tipos IgG. Los anticuerpos IgG pueden entonces ser divididos dentro de cuatro subclases IgG1-IgG4. Los IgG1-IgG3 son los más activos en la toxicidad celular anticuerpo dependiente (Newsome y Ernstoff, 2008).

Los primeros mAbs, derivados de ratón, tienen varios defectos cuando se usan *in vivo* en humanos para la terapéutica o propósitos de diagnóstico (Newsome y Ernstoff, 2008):

1. El organismo de los pacientes tratados con mAbs murinos los reconocen como una proteína extraña y desarrollan una respuesta brusca con anticuerpo humano antiratón (HAMA).
2. La respuesta brusca con anticuerpo humano antiratón (HAMA) causa una rápida depuración del mAb, pobre penetración al tumor así como reacciones de hipersensibilidad.
3. Los mAbs con una porción Fc murina tienen limitada actividad para iniciar la citotoxicidad celular anticuerpo dependiente en humanos.

Integrando el componente de la inmunoglobulina humana dentro del anticuerpo murino, se han desarrollado unas moléculas nuevas con mejor habilidad para disparar *in vivo* las vías inmunes en humanos y para ser administradas en un esquema repetido. Para denotar la diferente construcción de los mAbs, se usan los sufijos umab (ejemplo panitumumab), momab (ejemplo tositumomab), ximab (ejemplo cetuximab) y zumab (ejemplo trastuzumab) (figura 6) (Newsome y Ernstoff, 2008).

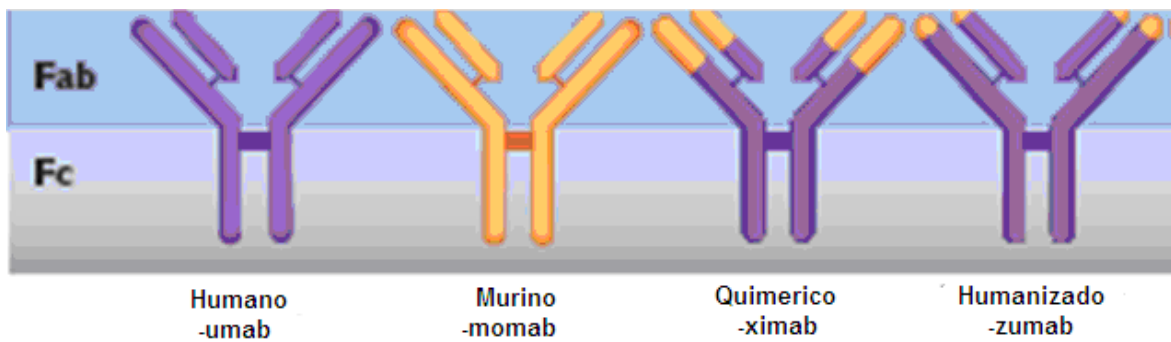


Figura 6. Composición de varios tipos de anticuerpos monoclonales y el sufijo asociado. El color púrpura denota el componente humano, el naranja el componente murino (Newsome y Ernstoff, 2008).

Estas construcciones recientes de mAbs humanizados tienen diferentes propiedades farmacocinéticas, comparados con los mAbs murinos en humanos (Newsome y Ernstoff, 2008):

1. mAbs quiméricos. Son 65-90% proteínas humanas, se fusionan al anticuerpo murino en la región variable con una IgG1 humana en la región constante, lo cual permite su activación funcional del complemento y la citotoxicidad celular anticuerpo dependiente (CCAD) en humanos. Los mAbs quiméricos todavía inducen respuestas de los HAMA (anticuerpo humano antiratón).

2. Humanizado. Son proteínas humanas en el 95% y están compuestos por unos cuantos residuos críticos involucrados en la unión al sitio del antígeno del anticuerpo murino o murino modificado con dominios variables conteniendo secuencias de aminoácidos no inmunogénicas, respectivamente.
3. Totalmente humanizados. Contiene sólo secuencias de proteínas humanas, se han desarrollado del ratón que tiene genes de inmunoglobulinas humanas localizadas en su genoma. Previene cualquier respuesta HAMA (anticuerpo humano antiratón).

2.8.2 Mecanismo de acción

Los anticuerpos monoclonales terapéuticos pueden ser divididos en tres clases principales basadas sobre su mecanismo de acción (Newsome y Ernstoff, 2008):

1. Los mAbs como terapia blanco dirigida: estos mAbs bloquean o estimulan una particular molécula de membrana celular (por ejemplo el receptor señalizador del factor de crecimiento) o el ligando [el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE)] y así inhibe el crecimiento de tumor o activa células efectoras.
2. Citotoxicidad por moléculas citotóxicas acompañantes (inmunoconjugadas): estos mAbs son conjugados con varias moléculas citotóxicas/átomos incluyendo la quimioterapia o radioisótopos tales como Itrium₉₀, el cual se usa en la clínica, toxinas celulares como la toxina diftérica o agentes biológicos como el interferón (IFN).

3. La modulación un mecanismo inmunológico: en este caso los mAbs ejercen sus efectos citotóxicos por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA) o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Estos mAbs también pueden tener algunos mecanismos de acción no inmunológicos, incluyendo la inducción de la célula blanco a la apoptosis.

2.8.3 Farmacocinética

2.8.3.1 Absorción

Los anticuerpos terapéuticos pueden ser administrados por varias rutas diferentes: subcutánea, intramuscular e intravenosa. Los anticuerpos dados por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC), drenan pasivamente a la linfa en forma lenta. El tiempo para la máxima concentración plasmática tiene un intervalo de 1-8 días y difiere de anticuerpo a anticuerpo. Debido a la degradación tisular de los anticuerpos entre el 50 y 100% de la dosis del mAb esta disponible para absorción vía estas rutas. La vía intravenosa (IV), en general es preferida debido a la biodisponibilidad del 100% (Newsome y Ernstoff, 2008; Trenant y Paintaud, 2005).

2.8.3.2 Distribución

Siendo moléculas hidrofílicas de alto peso molecular, los anticuerpo se cree frecuentemente exhiben baja penetración tisular, se confinan a la sangre y el espacio extracelular y por lo tanto tienen pequeños volúmenes de distribución (Trenant y Paintaud, 2005).

Una vez en la circulación sistémica, los mAbs entran en el compartimiento extravascular (líquido intersticial) pasivamente,

primariamente a través de la convección mediada por receptores. La convección es dirigida por la presión hidrostática, la presión osmótica, el tamaño de los poros endoteliales y por la tortuosidad de los vasos. Así, la presión intersticial puede afectar la incorporación del anticuerpo. La presión intersticial es típicamente elevada en el epitelio de los cánceres y menor en malignidades como las hematológicas (Newsome y Ernstoff, 2008). Se piensa que por su tamaño los anticuerpos parecen no difundir a través de las membranas celulares pero pueden penetrar dentro de la célula vía “endocitosis de fase fluida” en las células endoteliales o vía “endocitosis mediada por receptor”, usando los receptores Fcγ presentes en la superficie de las células inmunológicas (células B, dendríticas, asesinas naturales ó NK, polimorfonucleares, monocitos, macrófagos) y plaquetas (Trenant y Paintaud, 2005).

Los mAbs son diseñados para exhibir una alta especificidad para su blanco celular, molécula o antígenos tisulares y pueden además desplegar rasgos de dosis-concentraciones diferentes de aquellas proteínas endógenas. Hay pocos datos disponibles en el pasaje de los mAbs a través de la barrera hematoencefálica. Un estudio en monos mostró que la administración IV de rituximab es detectada en el fluido cerebroespinal en concentraciones máximas de 0.1% comparadas con las de suero (Trenant y Paintaud, 2005).

2.8.3.4 Eliminación

Los mecanismos de eliminación por los cuales los anticuerpos son depurados de la circulación son pobremente conocidos, pero se conoce que las inmunoglobulinas (Igs) son principalmente depuradas por catabolismo. Para ciertos mAbs, se mostró que ellos se unen a un antígeno de la superficie celular, seguidos de endocitosis. Se ha reportado que para el efalizumab *in vitro*, un anti-CD11 que después de su unión a su blanco, el

CD11, el inmunocomplejo es internalizado y dirigido a los lisosomas. Esta internalización seguida por la degradación lisosomal, podría ser un camino por el cual el efalizumab es depurado de la sangre *in vivo* (Trenant y Paintaud, 2005).

Considerando que los mAbs son inmunoglobulinas G (IgGs), es importante revisar la vida media ($t_{1/2}$) de las IgGs. El $t_{1/2}$ de la IgG en el hombre es de 21 días, aunque la IgG3 tiene una $t_{1/2}$ de 7 días. Estos valores son más grandes que aquellos de otras Igs, el intervalo es de 2.5 a 6 días. El metabolismo de la IgG es dependiente de la dosis: mientras más alta es la concentración de IgG, más corta es su $t_{1/2}$. El receptor FcRn es un receptor específico y saturable para las IgGs que las protege de la degradación. Los FcRns son localizados en las células endoteliales, así como también en las células epitilales glomerulares renales y en las células intestinales. La porción Fc de las IgGs, está implicada en su larga persistencia y prolongado $t_{1/2}$ (Trenant y Paintaud, 2005).

El $t_{1/2}$ de los mAbs parece incrementarse con su nivel de humanización: murino (1.5 días) < quimérico (10 días) < humanizado (12 – 20 días) \approx totalmente humanizado (15 – 20 días). La aparente brevedad del $t_{1/2}$ de los mAbs no es totalmente explicada (Trenant y Paintaud, 2005).

Los modelos de dosis-concentración usados para cuantificar el destino del fármaco en el cuerpo después de su administración, no son adecuados para los mAbs, la distribución y eliminación pueden tener un componente no lineal y saturable y la depuración no negligible puede ocurrir en los compartimentos periféricos (Trenant y Paintaud, 2005).

Los marcadores biológicos proveen una evaluación objetiva de la farmacodinamia del mAb durante todas sus fases de desarrollo y están basados en sus mecanismos de acción. Los biomarcadores son los blancos

celulares y/o blancos receptores de la superficie celular. Aunque ellos son marcadores indirectos del efecto de los fármacos, los biomarcadores son útiles para los estudios complejos de relaciones de concentración-efecto y para el diseño de los regímenes óptimos de dosificación (Trenant y Paintaud, 2005).

El uso de modelos inapropiados conduce a una estimación errónea de los parámetros de dosis-concentración. Para los mAbs, estos procesos pueden ser explorados y cuantificados por modelos matemáticos, los cuales son usualmente más complejos que aquellos usados por fármacos convencionales (Trenant y Paintaud, 2005).

2.9 RITUXIMAB

El rituximab es un anticuerpo monoclonal (mAb) quimérico producido por la tecnología recombinante. Este se une específicamente al CD20, un antígeno expresado por la mayoría de los linfocitos humanos. El rituximab fue creado por la fusión de cadenas ligeras y pesadas de dominios variables de 2B8, a un anticuerpo monoclonal murino anti CD20 y a una cadena κ ligera y $\gamma 1$ pesada de las regiones constantes. El rituximab tiene actividad en algunas enfermedades autoinmunes basadas en anticuerpos y sus indicaciones parece que se extenderán en los siguientes años. El rituximab es el sello distintivo de los anticuerpos monoclonales anticáncer, los cuales ofrecen una nueva opción al tratamiento de los desórdenes linfoproliferativos de células B (Cartron y cols., 2004). En la figura 7 se observa una representación esquemática del rituximab (Plosker y Figgitt, 2003).

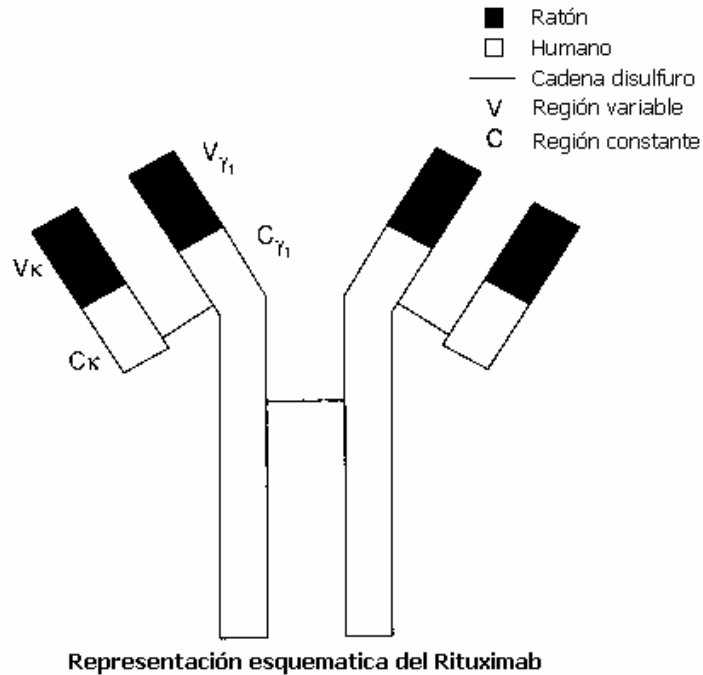


Fig. 7. Representación esquemática del rituximab, observándose que las porciones variables son murinas (Plosker y Figgitt, 2003).

El rituximab está actualmente indicado para los linfomas de células B foliculares y agresivos. Es el primer tratamiento con un blanco específico aprobado en el campo de la oncología y su impacto en el tratamiento del LNH es evidenciado por el corto intervalo entre su descripción inicial y su aprobación por las autoridades Americanas y Europeas (1997 y 1998 respectivamente) (Cartron y cols., 2004).

2.9.1 El antígeno CD20

El antígeno CD20 es una proteína no glicosilada de 33 a 35 kDa expresado en la superficie de los linfocitos B humanos y también expresado levemente en un pequeño grupo de células T. En el gen *MS4A1* localizado en el cromosoma 11q12-13, este antígeno es activado en los estadios de células B en desarrollo y expresado completamente en las células B maduras

y se pierde durante el final de la maduración de las células del plasma. Debido a que el antígeno CD20 no es expresado en cada célula del plasma o en las células B linfoides progenitoras, el rituximab no afecta significativamente las concentraciones de inmunoglobulinas del plasma y después de 4 cursos de dosis convencionales de la terapia de rituximab la cuenta de linfocitos B se recupera en 9 a 12 meses (Cartron y cols., 2004).

Algunas evidencias indican que varias citocinas incluyendo el interferón α (IFN- α), el factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), la interleucina 4 (IL-4) y el factor de necrosis tumoral (TNF α) regulan a la alta la expresión de CD20 en células de linfoma *in vitro* y quizás *in vivo*. No obstante, el mecanismo de esta regulación a la alta no es conocido. Aunque algunas de estas citocinas pueden incrementar la actividad terapéutica del rituximab, no hay evidencias directas de que esté relacionado con el incremento de la expresión del CD20 (Cartron y cols., 2004).

La proteína CD20 tiene 4 dominios que atraviesan la membrana con el amino y el carboxilo terminal de la proteína localizado dentro del citoplasma (figura 8) y solamente un corto segmento extracelular de cerca de 43 residuos entre la tercera y cuarta regiones transmembrana. Esta configuración anclada profundamente en la membrana, la protege del desprendimiento del antígeno. Las formas solubles circulantes de CD20 han sido detectadas en el suero de pacientes con leucemia linfocítica crónica así como una alta cuenta de células leucémicas. Esto puede provenir de las micro partículas que comprenden el CD20 insertado en la bicapa de sus membranas. El CD20 humano es 73% idéntico al CD20 murino con las regiones transmembrana mostrando similitud de la secuencia de aminoácidos. El dominio extracelular difiere en 16 de los aproximadamente 43 aminoácidos, lo cual puede explicar parcialmente porque el rituximab no se une al CD20 murino (Cartron y cols., 2004).

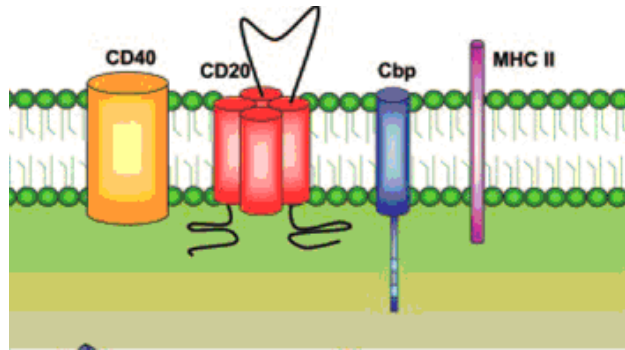


Figura 8. La estructura y organización del antígeno CD20 dentro de la bicapa de la membrana celular. La proteína CD20 tiene 4 dominios a través de membrana celular con el amino y el carboxilo terminal de la proteína localizados dentro del citoplasma. Se encuentra estrechamente asociado a otras proteínas como el antígeno CD40, la Cbp y el MHC II (modificado de Cartron y cols., 2004).

Se ha reportado que el CD20 está estrechamente asociado con otras proteínas, en particular las proteínas transmembrana adaptadoras p75/80, también llamada C-terminal src cinasa unida a proteína (Cbp = C-terminal src kinase-binding protein), CD40 y el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II). Atacar al CD20 con anticuerpos monoclonales, puede por lo tanto, interferir con las funciones asociadas con antígenos similares al CD20 como el CD40. Recientemente, se asumió que los lazos extracelulares llevan dos grupos de epítopes, uno reconocido por la mayoría de los anticuerpos monoclonales CD20 (tales como B1, 2H7, rituximab) los cuales inducen efectos inhibitorios en la proliferación de las células B y otro reconocido solamente por el anticuerpo monoclonal 1F5 con inusuales propiedades de activación (Cartron y cols. 2004).

2.9.2 Mecanismo de acción

Aunque la efectividad clínica del rituximab ya no está en duda, su mecanismo de acción *in vivo* no se ha aclarado y puede diferir por subtipos de linfoma. Datos *invitro* sugieren que este induce apoptosis, lisis mediada por el complemento (toxicidad dependiente del complemento) y

citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y algunos estudios parecen confirmar el involucramiento de este mecanismo *in vivo*. Otros estudios han sugerido que el rituximab puede tener un efecto de vacuna (Cartron y cols., 2004; Maloney y cols., 2002). Los mecanismos efectores del rituximab (tabla 11), pueden ser agrupados en cuatro mecanismos (Maloney y cols., 2002):

1. Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo, donde las células tumorales cubiertas por el anticuerpo mueren a través de una batalla por las células efectoras con el receptor activo Fc.
2. Citotoxicidad mediada por el complemento, donde la activación de la cascada del complemento por la porción Fc del rituximab, se une a la célula tumoral, resultando en el ensamblaje del ataque al complejo de la membrana en la superficie celular. Este efecto puede resultar en lisis de las células tumorales aumentando la fagocitosis o en la desaparición de células por el depósito del anticuerpo y/o depósito del complemento.
3. Efectos directos inducidos por la unión del anticuerpo a la molécula CD20 de la superficie celular. Estos eventos no son completamente comprendidos pero pueden causar directamente inhibición del crecimiento, alteración del ciclo celular, exposición a residuos de fosfatidilserina en el exterior de la membrana y apoptosis.

Sensibilización a los efectos convencionales de agentes citotóxicos. Se han observado evidencias de efectos aditivos y sinérgicos en varios sistemas *in vitro*. No se han reportado experiencias de estudios clínicos proveyendo sinergia, pero estudios en curso sugieren aumento de la actividad clínica de la administración simultánea de rituximab con algunos agentes quimioterapéuticos o combinaciones (CHOP: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) (Coiffier y cols., 2002).

Tabla 11. Mecanismos de acción propuestos para el Rituximab
(Maloney y cols., 2002).

Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo
Citotoxicidad dependiente del complemento
Fagocitosis dependiente de anticuerpo
Mediada por receptor Fc
Mediada por receptor complemento
Mediada por receptor fosfatidilserina
Efectos directos de la unión del anticuerpo al CD20
Inhibición de la proliferación
Inducción de la apoptosis
Sensibilización a la quimioterapia
Otros
Inducción de la inmunidad activa

2.9.3 Otros mecanismos de acción, efecto de vacuna del Rituximab

Es difícil demostrar una reacción en humanos, pero experimentos en murinos, claramente indican que con inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales se puede inducir una inmunidad antitumor específica (no directa contra el antígeno pero contra varios antígenos no conocidos derivados de tumor). Estudios clínicos han mostrado que el retratamiento con rituximab en pacientes que han recaído después de una respuesta inicial al rituximab, incrementan el tiempo de la progresión y que la terapia de mantenimiento da a pacientes en respuesta al rituximab un incremento de la tasa de respuesta. Juntos a estos resultados se sugiere fuertemente que el rituximab puede tener un efecto de vacuna y puede por lo tanto, ser útil como terapia de mantenimiento (Cartron y cols., 2004).

2.9.4 Farmacocinética

2.9.4.1 Absorción y distribución

Las concentraciones del rituximab cuando se administra a la dosis de 375 mg/m² por semana, por 4 semanas en pacientes con recaída de LNH o refractario de bajo grado o LNH folicular de células B, los valores medios para el pico de concentraciones séricas (C_{max}), esencialmente se doblan de la primera (239.1 mg/L) a la cuarta (460.7 mg/L) infusión. Hubo también un alto grado de variabilidad interindividual (5 a 50 veces) en la C_{max} del rituximab después de cada una de las cuatro dosis. El rituximab fue detectado en el suero de pacientes 3 meses después del tratamiento (concentración media sérica 20.2 mg/L; n = 104) y seis meses después de completada la terapia (1.3 mg/L; n = 13) (Plosker y Figgitt, 2003).

Las propiedades farmacocinéticas del rituximab no han sido ampliamente evaluadas en pacientes con LNH agresivo de células B. En general las concentraciones séricas son similares a aquellas reportadas en pacientes con LNH indolente de células B tratados con regimenes similares de rituximab, aunque un grupo de investigadores ha indicado que la C_{max} (292 vs. 194 mg/L, $p < 0.05$) y las concentraciones séricas de rituximab (53 vs. 20 mg/L, $p < 0.05$) fueron altamente más significativas en pacientes con LNH agresivo que en aquellos con LNH indolente de células B después del tratamiento con rituximab 375 mg/m² semanalmente por 4 semanas (Plosker y Figgitt, 2003). Esto concuerda con estudios en ratones en los que se demuestra que la carga tumoral influye tanto en exposición al rituximab como en su eficacia (Dayde y Trenant, 2009). Por estos datos se deduce que la carga tumoral podría ser mayor en los casos de LNH agresivo de células B que en el LNH indolente de células B y por esto mayores concentraciones en el Linfoma agresivo. Por lo anterior la dosis de rituximab debiera ajustarse en forma individual a la carga tumoral (Dayde y Trenant, 2009).

La farmacocinética del rituximab se ha reportado que es similar administrado sólo, que en combinación con quimioterapia CHOP (Plosker y Figgitt, 2003).

2.9.4.2 Metabolismo y eliminación

Aunque el destino metabólico del rituximab no está entendido claramente, el incremento de sus concentraciones séricas y de su vida media ($t_{1/2}$) con cada infusión sucesiva, se piensa que se relaciona a la eliminación de la circulación de las células B, CD20 positivas (lo cual aclara el suero del anticuerpo) y a la reducción o saturación de los sitios de unión al CD20 (ejemplo, ganglios linfáticos involucrados) después de las infusiones iniciales de rituximab (Plosker y Figgitt, 2003).

Varios estudios han demostrado una correlación positiva entre las concentraciones de rituximab y la respuesta clínica. Las concentraciones medias séricas de rituximab fueron altas en los pacientes que responden a la terapia en relación a los que no responden (Plosker y Figgitt, 2003).

2.9.5 Usos terapéuticos

El rituximab se usa en pacientes con LNH de células B en sus formas indolentes (ejemplo linfoma folicular) y agresivas (linfoma difuso de células B grandes) y en la leucemia linfocítica crónica de células B (Plosker y Figgitt, 2003). Desde 2006 el rituximab ha sido aprobado para el tratamiento de AR (Teng y cols., 2007). Resultados de estudios de la fase clínica temprana, indican que el rituximab puede proveer beneficios clínicos en el lupus eritematoso, el síndrome de Sjögren, la vasculitis y la púrpura trombocitopénica (Arkfeld, 2008).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios de farmacovigilancia se requieren para cualquier tipo de fármaco y la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 previene que la detección de reacciones adversas se lleva de manera inicial en los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, por lo que se hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización para así detectar reacciones adversas poco frecuentes (incidencia $<1/1000$) y de inicio tardío puesto que en este momento ya se incluyen a todo tipo de sujetos que deben reportarse al Centro Nacional de Farmacovigilancia, que a su vez participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

Por otra parte, los medicamentos biotecnológicos contemplados en la Ley General de Salud en su artículo 222 Bis como toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga 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, representa un nuevo reto para la farmacovigilancia ya que con ellos ha surgido una nueva clasificación de reacciones adversas y problemas que hacen más complicada su aprobación que la de los genéricos equivalentes de fármacos convencionales (Ley General de Salud, artículo 222 bis; Pichler, 2006; Shellekens, 2005a).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal por lo tanto un biofármaco del cual no existen reportes de farmacovigilancia en México, en donde además existe un amplio polimorfismo genético que puede contribuir a la mayor o menor frecuencia de reacciones adversas.

IV. JUSTIFICACIÓN

La eficacia del Rituximab en el tratamiento del linfoma no Hodking y artritis reumatoide es bien conocida así como sus reacciones adversas. Sin embargo, las reacciones adversas en la población mexicana pueden ser diferentes a otras poblaciones en las que el Rituximab ha sido estudiado. Si consideramos las diferencias étnicas de nuestra población y que muchas de las reacciones adversas están mediadas por el polimorfismo genético, es posible que encontremos diferencias en las reacciones adversas, de aquí la necesidad de realizar este estudio en la población mexicana.

La falta de reportes de farmacovigilancia en México del anticuerpo monoclonal rituximab, requiere de un estudio de farmacovigilancia intensiva para conocer la incidencia y severidad de las reacciones adversas.

V. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar las reacciones adversas que se presentan durante las infusiones de Rituximab en pacientes mexicanos con linfoma no Hodgkin y/o artritis reumatoide.

5.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- a. Evaluar la frecuencia y gravedad de los eventos adversos en la población bajo tratamiento.
- b. Conocer las variables epidemiológicas de la población estudiada y compararlas con las variables epidemiológicas que se presentan a nivel mundial, en poblaciones de pacientes tratados con Rituximab.

VI. HIPOTESIS

Los eventos adversos que se presentan tras la infusión de Rituximab en pacientes mexicanos, presenta diferencias significativas con respecto a otras poblaciones.

VII. MATERIAL Y METODO

7.1 POBLACIÓN PARTICIPANTE

Pacientes de ambos sexos de 18 años en adelante con linfoma no Hodgkin y/o artritis reumatoide en tratamiento con rituximab.

7.1.1 Personal y Hospitales participantes

1. Médicos (Hematólogos, Oncólogos y Reumatólogos) que en su práctica clínica usan rituximab para el tratamiento de linfoma no Hodgkin y/o artritis reumatoide.
2. Enfermeras encargadas de vigilar el curso de la infusión de rituximab.
3. Hospitales del sector Salud o privados en diferentes partes del país (tabla 12).

Tabla 12. Hospitales participantes.

No.	Hospital	Localidad	No.	Hospital	Localidad
1	CMN La Raza IMSS	México D.F.	10	CMN 20 de Nov	México D.F.
2	MacGregor IMSS	México D.F.	11	ISSSTE Zaragoza	México D.F.
3	CM de Occidente	Guadalajara Jal.	12	Adolfo López Mateos ISSSTE	México, D.F.
4	Clínica 110 IMSS	Guadalajara Jal.	13	Dr. Darío Fernández ISSSTE	México D. F.
5	UMAE No. 14 IMSS	Veracruz Ver.	14	ISSSTE Veracruz	Veracruz Ver.
6	Centro Oncológico Estatad ISSEMYM	Toluca Edo. Méx.	15	ISSSTE Querétaro	Querétaro Qro.
7	Medica Sur	México D.F.	16	Hospital Regional Mérida ISSSTE	Mérida Yuc.
8	HGR No.1 IMSS	Morelia, Mich.	17	CM Naval	Veracruz Ver.
9	IMSS Cuernavaca	Cuernavaca Mor.	18	HGZ 36 IMSS Coatzacoalcos	Coatzacoalcos Ver.

7.2 MATERIAL

1. Cuestionario para captura de reacciones adversas durante las infusiones con rituximab.
2. Computadora para captura de datos.
3. Hojas de reporte de reacciones adversas de la Secretaría de Salud (SSA) para reportar a la COFEPRIS (figura 9).



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

LLENESE EN LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

No DE NOTIFICACION (de acuerdo a origen)	No DE NOTIFICACION (general)	No DE NOTIFICACION (laboratorio)	FECHA:
--	------------------------------	----------------------------------	--------

1.- DATOS DEL PACIENTE

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento			Edad		Sexo		Estatura (cm)			Peso (kg)	
	Año	Mes	Día	Años	Meses	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> M					

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la reacción			Descripción del(os) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)					Consecuencia del Evento	
Día	Mes	Año						<input type="checkbox"/> Recuperado sin secuela <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Muerte - debido a la reacción adversa <input type="checkbox"/> Muerte - el fármaco pudo haber contribuido <input type="checkbox"/> Muerte - no relacionada al medicamento. <input type="checkbox"/> No se sabe	

3.- INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor	
Número de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis	
Vía de Administración	Fechas de la Administración		Motivo de Prescripción
	Inicio	Termino	
	DIA MES AÑO	DIA MES AÑO	
¿Se retiró el medicamento sospechoso?		¿Se cambió la Farmacoterapia?	
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desapareció la reacción al suspender el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> ¿Se disminuyó la dosis? <input type="checkbox"/> Sí ¿A Cuánto? <input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> Sí ¿A cuál? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe Si no se retiró el medicamento. ¿Persistió la reacción? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe	

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCION
			INICIO			TERMINO			
			DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO	

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS: 5-480-2000 EN EL D.F., Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-8800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-594-3372. O AL TELEFONO 5-553-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.



EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERÁ ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE

Figura 9. Hoja de reporte de reacciones adversas de la SSA.

7.3 METODO

Fueron elegibles todos los pacientes de 18 años en adelante de ambos sexos que recibieron una o más infusiones de Rituximab de acuerdo a la dosis y esquema terapéutico establecido para cada uno de ellos de acuerdo a su padecimiento linfoma no Hodking y/o artritis reumatoide.

7.3.1 Aspectos éticos

No se solicitó el consentimiento informado a los pacientes ya que este estudio sólo fue observacional y en ningún momento se intervino en los criterios de los médicos tratantes para decidir dosificación o número de infusiones, ni en la suspensión, reducción de velocidad de las infusiones ante algún tipo de reacción adversa ya que esto solo concernía a los médicos encargados del tratamiento de los pacientes.

7.3.2 Criterios de inclusión

1. Pacientes que recibieron infusiones de Rituximab para el tratamiento de linfoma no Hodgkin y/o Artritis Reumatoide.
2. Hombres o mujeres de 18 años de edad en adelante
3. Pacientes tratados únicamente con Rituximab
4. Pacientes tratados con Rituximab y con otros fármacos para el tratamiento de linfoma no Hodgking y/o artritis reumatoide.

7.3.3 Criterios de exclusión

1. Al ser un estudio de farmacovigilancia intensiva, no se excluyeron de la cohorte ningún paciente, sin embargo en caso necesario, se documentarían detalladamente las siguientes condiciones:
 - a. Embarazo
 - b. Resultados anormales en las siguientes pruebas de laboratorio:
 - Biometría hemática
 - Química sanguínea
 - Electrolitos séricos
 - Pruebas de funcionamiento hepático
 - c. Alguna otra comorbilidad importante
2. Pacientes que no cumplieron los requisitos antes mencionados, en criterios de inclusión

7.3.4 Criterios de eliminación

Se eliminaron pacientes con:

- Con llenado incompleto del cuestionario
- Envío de cuestionarios fuera del tiempo marcado para el cierre del estudio

7.3.5 Evaluación, registro y autorización del protocolo

Antes de iniciar el estudio, se solicitó la evaluación del protocolo a un comité de bioética independiente (figura 10), así como el registro y autorización a la COFEPRIS para realizar este estudio (figura 11).



COMITÉ MIXTO DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA

México, D. F. a 30 de Noviembre de 2007

Dra. María Teresa de Jesús Arredondo Garza
Investigadora Principal
CINVESTAV-IPN
Presente

Re: "FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA POST-INFUSIÓN DE RITUXIMAB, UTILIZADO EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN Y ARTRITIS REUMATOIDE", EN SU VERSIÓN 2 DE FECHA JUNIO 2007, SIN CÓDIGO.

Estimada Dra. Arredondo,

Por éste conducto, me permito informar a usted que en la reunión con fecha 30 de Noviembre del 2007, este Comité revisó y aprobó el protocolo titulado: "Farmacovigilancia intensiva post-infusión de rituximab, utilizado en pacientes con linfoma no hodgkin y artritis reumatoide", Fechado Junio/2007, sin código, en idioma español.

Por lo anterior, queda usted autorizada a realizar dicho estudio en los centros hospitalarios de la República Mexicana referidos en el protocolo en comento como Investigadora responsable.

Sin más por el momento, quedo de Usted.

Atentamente,

Dr. Gilberto Castañeda Hernández
Presidente

Figura 10. Carta del comité de bioética independiente.

Dr. Gilberto Castañeda,
Investigador Principal, CINVESTAV,
Presente.

Dra. Ma. Teresa de Jesús Arredondo Garza,
Investigadora Principal, CINVESTAV,
Presente.



OFICIO NO. CEMAR/CNF/2007198/2008.

México D. F. a 14 de abril de 2008.

Por este conducto comunico a ustedes que el estudio de Farmacovigilancia Intensiva titulado: "Farmacovigilancia Intensiva post-infusión de Rituximab, utilizado en pacientes con linfoma No Hodgkin y Artritis Reumatoide", que se realizará del 1 de marzo del año en curso hasta el 28 de febrero del 2009, ha sido autorizado y registrado en el Centro Nacional de Farmacovigilancia con fecha de 14 de abril del presente y con el siguiente número CNFV-FI-006-08.

La forma de identificación de las notificaciones resultantes de dicho estudio deberán estar codificadas de la siguiente manera: CNFV/FI/006/05/0.

Donde:

#. Se refiere al número consecutivo de notificación.

En caso de enviar algún seguimiento codificar de la siguiente forma:

CNFV/FI/006/08/S1.....S2,S3,S4, según sea el número de seguimiento.

Por otro lado, exhorto a que los resultados de dicho estudio sean notificados a este Centro conforme a lo establecido en la NOM- 220-SSA1-2002 ó a los acuerdos establecidos en el protocolo.

Sin más por el momento le envío un cordial saludo.

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN.
LA DIRECTORA EJECUTIVA DE FARMACOEPIA Y FARMACOVIGILANCIA

Q. MA DEL CARMEN BECERRA MARTINEZ

MEMORANDO

C.c.p. M en C. Rodolfo Alarón Edén-Wyner, Comisionado de Emergencia y Manejo de Riesgos. Para su conocimiento.

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS

Comisión de Emergencia y Manejo de Riesgos
Monterrey No.3333x PISO 9, Cal. Rosa Del Cuastémoc, México, D.F. C.P. 06700
Tel: 01 (55) 58-00-52-00 Ext. 1451 www.cofepris.gob.mx

Figura 11. Registro y autorización de COFEPRIS para realizar el estudio.

7.3.6 Diseño del estudio

El estudio se realizó como un estudio prospectivo, observacional, abierto, multicéntrico, de cohorte, de farmacovigilancia intensiva. Se invitó a participar a médicos (Hematólogos, Oncólogos y Reumatólogos) que laboraran dentro del sector salud o privado, que dentro de su práctica clínica administran tratamientos con infusiones de Rituximab a pacientes con linfoma no Hodgkin y/o artritis reumatoide, en las dosis, tiempo y dilución indicada en la información para prescribir aprobada para el tratamiento de estos padecimientos, durante 17 meses de septiembre de 2007 a febrero de 2009. Verbalmente, la COFEPRIS autorizó el inicio del protocolo antes de salir el oficio de aprobación y el registro del estudio.

A los médicos involucrados en el protocolo se les solicitó su firma expresando su consentimiento para permitir el registro de las reacciones adversas que sus pacientes pudieron presentar durante las infusiones de Rituximab, por el periodo que durara el estudio.

El rituximab se administro por infusión intravenosa a las dosis recomendadas de 375 mg/m² de superficie corporal para linfoma no Hodgkin y para artritis reumatoide 1000 mg el día 1 y el día 15, en dosis y esquema de infusiones apegados a la información para prescribir (MabThera® product data sheet 2010 MabThera® product.), pero tanto el número de infusiones como las dosis fueron establecidas por los médicos tratantes.


Los médicos que decidieron participar llenaron o solicitaron a la enfermera o asistente que rutinariamente aplicó y vigiló las infusiones de Rituximab que registrara, de acuerdo con el cuestionario, los datos del

paciente así como las reacciones adversas, si se presentaron durante la infusión y seis horas posteriores a la misma.

Los datos del paciente se identificarán sólo por las iniciales de su nombre y por el número progresivo de registro, así como el nombre del Centro donde se captó.

El cuestionario (CRF) (figura 12) constó de pocos campos y tuvo como finalidad registrar reacciones adversas y su severidad, guiándose en los criterios del Instituto Nacional de Cáncer (NIC, U.S.) en su última versión, que finalmente se ajustó a la versión 4.02. del 28 de mayo 2009 (U.S. NIH v4. 02. 2009).

Figura 12. Formato del cuestionario que llenaron los médicos y/o enfermeras para registro de RAM con rituximab.



Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN-Sección Externa de Farmacología
Formato de captura – Registro de eventos adversos con la infusión de MabThera®

Folio: Nº 1602 Iniciales: _____ Sexo: [F] [M] Edad [_____] Años Institución: _____

Nombre: _____

Especialidad que prescribe : Hematología [] Oncología [] Reumatología [] Transplantes [] **Indicación:** Linfoma u otros padecimientos hematológicos [] AR u otros padecimientos inmunológicos []
 Corticoides siglas : MPD (Metilprednisolona), HCS (Hidrocortisona), PDN (Prednisona), Antihistamínico: DFH (Difenhidramina)

Infusión (FECHA)	Dosis (mg totales)	Hora de inicio	Hora de término	Corticoides		Premedicación Antihistamínico		Paracetamol		Evento adverso durante infusión de Rituximab	Evento / Descripción (En caso necesario amplíe abajo)	Grado (Marque X)				Se suspendió la infusión?	Enfermera	Médico
				Dosis	Vía	Dosis	Vía	Dosis	Vía			1	2	3	4			
1. Día/ Mes/ Año		__:	__:							SI [] NO []		1	2	3	4	NO [] SI [] DEFINITIVA []		
2. Día/ Mes/ Año		__:	__:							SI [] NO []		1	2	3	4	NO [] SI [] DEFINITIVA []		
3. Día/ Mes/ Año		__:	__:							SI [] NO []		1	2	3	4	NO [] SI [] DEFINITIVA []		
4. Día/ Mes/ Año		__:	__:							SI [] NO []		1	2	3	4	NO [] SI [] DEFINITIVA []		
5. Día/ Mes/ Año		__:	__:							SI [] NO []		1	2	3	4	NO [] SI [] DEFINITIVA []		
6. Día/ Mes/ Año		__:	__:							SI [] NO []		1	2	3	4	NO [] SI [] DEFINITIVA []		
7. Día/ Mes/ Año		__:	__:							SI [] NO []		1	2	3	4	NO [] SI [] DEFINITIVA []		
8. Día/ Mes/ Año		__:	__:							SI [] NO []		1	2	3	4	NO [] SI [] DEFINITIVA []		
9. Día/ Mes/ Año		__:	__:							SI [] NO []		1	2	3	4	NO [] SI [] DEFINITIVA []		
10. Día/ Mes/ Año		__:	__:							SI [] NO []		1	2	3	4	NO [] SI [] DEFINITIVA []		

MEDICACION CONCOMITANTE / OBSERVACIONES

Serie A Original para el CINVESTAV

En algunos casos especiales, (como la reacción adversa inesperada) y como consecuencia de la aparición de una reacción adversa no descrita, de aumento de su severidad o de su frecuencia se pidió al médico que completara un cuestionario adicional. Este cuestionario sólo se envió si existieron las condiciones mencionadas anteriormente. Estos cuestionarios formaron parte del expediente del paciente. Se envió una copia mensualmente al CINVESTAV en donde se capturaron y se analizaron las RAMs.

En caso de presentarse una RAM grave, se debió enviar dicho formulario en un plazo máximo de 24 horas al CINVESTAV, en donde se

procedería a dar aviso a la autoridad sanitaria correspondiente, de acuerdo con el algoritmo descrito al final del protocolo.

La notificación de eventos adversos al Centro Nacional de Farmacovigilancia se realizó en el formato de reporte SSA 021 (“informe de sospecha de reacciones adversas de los medicamentos) en los tiempos ya establecidos (24 horas para eventos adversos graves, 2 meses para leves o moderadas).

Mensualmente, se realizó un análisis de las reacciones adversas reportadas y se envió un informe al Centro Nacional de Farmacovigilancia, cada 6 meses en un reporte de seguimiento.

El análisis de causalidad y riesgo se efectuó de manera conjunta entre el CINVESTAV y la COFEPRIS, para lo cual se utilizó el algoritmo Naranjo (ver apéndice 1) (Naranjo y cols., 1981). Al término del estudio, se entregó un reporte final a la COFEPRIS.

En el esquema de abajo (figura 13) se muestra la metodología seguida, resumida para el manejo de datos de este estudio.

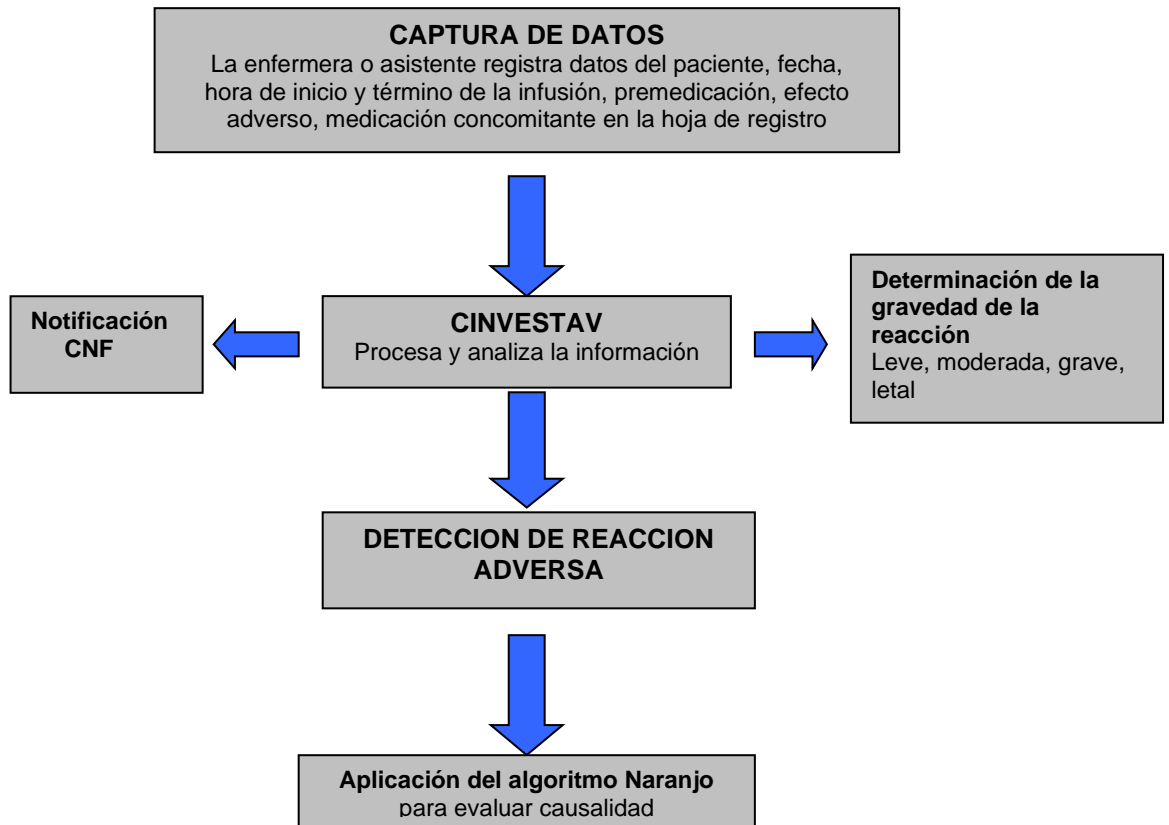


Figura 13. Esquema que muestra la metodología seguida para el manejo de datos del estudio.

Se elaboró una base de datos en la que se capturaron los siguientes datos:

1. fecha
2. hospital
3. iniciales del paciente
4. sexo
5. edad
6. padecimiento
7. dosis Rituximab

8. hora de inicio de la infusión
9. hora de término de la infusión
10. tiempo de duración de la infusión
11. número de infusión
12. rituximab sólo o con el régimen quimioterapéutico indicado
13. medicación concomitante
14. reacción adversa
15. suspensión temporal de la infusión
16. suspensión definitiva de la infusión
17. Médico tratante
18. Enfermera que aplicó y vigiló el curso de la infusión

Las reacciones adversas fueron graduadas de acuerdo a la escala del Instituto Nacional del Cáncer en cinco grados (NCI, v4.0 2009). La causalidad se estableció en base al algoritmo Naranjo (Naranjo y cols. 1981).

Se obtuvo el tiempo de infusión y se dividió en dos tiempos, de infusión rápida aquella que se presentó entre 0 a 2.59 horas y lenta de 3.00 horas en adelante.

7.3.7 Análisis estadístico

Las reacciones adversas y su severidad fueron evaluadas con estadística descriptiva y mediante el algoritmo de Naranjo (Naranjo y cols., 1981).

Para la descripción de los datos generados, tanto para los pacientes con LNH y/o AR se aplicó primeramente una estadística descriptiva y se evaluó la significancia entre ellos, dependiendo el caso.

Para determinar si existía una relación de dependencia entre las variables categóricas se observó la:

- i. aparición de reacciones adversas – género del paciente
- ii. aparición de reacciones adversas – velocidad de administración del fármaco y
- iii. aparición de las reacciones adversas- frecuencia de administración del medicamento en los pacientes

Se aplicó una prueba de independencia Chi-Cuadrada al 5 % de significación, cuando aplicaba el caso, una vez que se estableció la tabla de contingencia respectiva (Wackerly y cols., 2002; Canavos, 1989).

VIII. RESULTADOS

8.1 PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN Y RITUXIMAB

Para linfoma no Hodgkin se recabó la información de 793, pacientes 441 del sexo femenino y 352 del masculino que recibieron 2496 infusiones de rituximab. Se eliminaron 243 pacientes (se eliminan 747 infusiones) por datos incompletos en el formato del cuestionario, quedando 550, de los cuales 249 fueron del sexo masculino y 301 del sexo femenino (tabla 13) con una media de edad de 56 años (intervalo = 18 a 95) y 1749 infusiones.

Tabla 13. Intervalo y frecuencia de edades de pacientes con LNH que recibieron rituximab.

Intervalo de edad	Frecuencia de edad
18-19	2
20-29	29
30-39	54
40-49	107
50-59	114
60-69	129
70-79	89
80-89	23
90-99	3
Total	550

El rituximab como único medicamento se usó en 11 pacientes (2.0%), en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP), en 492 pacientes (89.4%) combinado con mesna, ifofosfamida, mitoxantrona y etopóxido (MINE), en 30 casos (5.45%) y asociado a otros regimenes de quimioterapia en 17 pacientes (3.09%). En total estos pacientes recibieron 1749 infusiones de rituximab y 22 pacientes (4%) presentaron 31 reacciones adversas (2.97%) grado 1 a 2, de acuerdo a la escala del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos. La edad promedio para el grupo con reacciones adversas fue de 54 años (intervalo = 32 a 80). De los 22 pacientes con RAMs, 9 fueron del sexo femenino (edad media =49.2; intervalo 33 a 77años) y 13 masculinos (edad media =57.4;

intervalo = 32 a 80 años). No se encontró evidencia (por prueba de dependencia) para concluir que la aparición de las reacciones adversas al administrar rituximab dependía del género de paciente (gráfico 1, tabla 14).

Gráfico 1. Relación de reacciones adversas por género.

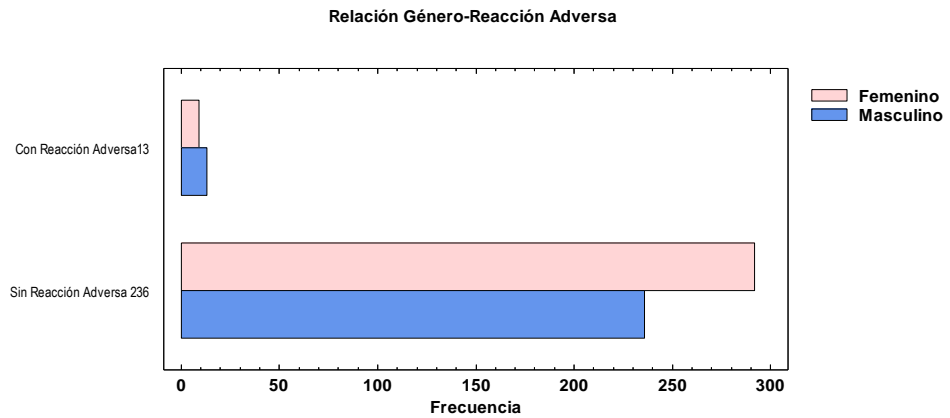


Tabla 14. Frecuencia de reacciones adversas por género

Aparición de RAMs	Género		Total (Filas)
	Femenino	Masculino	
Si	9	13	22
	1.64%	2.36%	4.00%
No	292	236	528
	53.09%	42.91%	96.00%
Total (Columna)	301	249	550
	54.73%	45.27%	100.00%

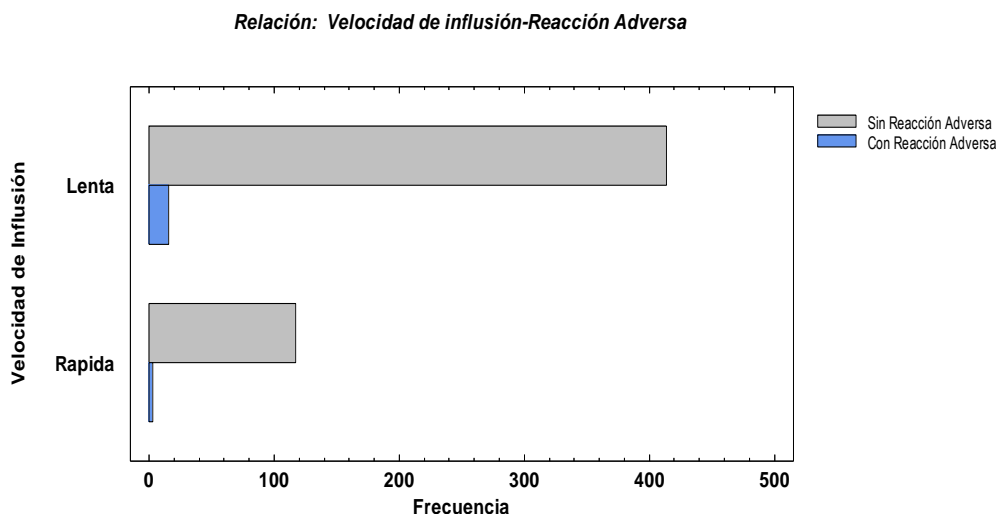
Prueba de Independencia

Prueba	Valor estadístico	gl	Valor-P
χ^2 con corrección de Yates	1.233	1	0.2668

El total de infusiones documentadas fue de 1749 y el porcentaje de reacciones adversas en relación a infusiones fue de 1.77% (31 reacciones adversas). La causalidad se estableció de acuerdo al algoritmo Naranjo, evaluándose las reacciones como posibles o probables.

Sólo se analizó la primera infusión, que es en la que se sabe se presentan con más frecuencia las reacciones adversas; estas fueron 550 infusiones de 1749 documentadas, de las cuales 120 fueron rápidas con sólo 3 reacciones adversas (2.5%) y 430 lentas con 16 reacciones adversas (3.7%), con una media de tiempo para la infusión lenta de 273.79 minutos (intervalo = 180 a 738 minutos) ($p < 0.05$) y para la rápida 130.66 minutos (intervalo = 63 a 155 minutos) ($p > 0.05$), (gráfico 2). La media de velocidad de infusión para la infusión lenta fue de 2.31 mg/min^{-1} (intervalo 1.35 a 3.22 mg/min^{-1}) ($p < 0.001$) y para la rápida de 4.63 mg/min^{-1} (intervalo 4.09 a 7.34 mg/min^{-1}) ($p < 0.001$).

Gráfico 2. Relación: velocidad de infusión-reacción adversa



Para determinar si existía evidencia para concluir que la aparición de la reacción adversa al administrar el rituximab dependía de la velocidad con que fue administrado el fármaco al paciente, se estableció la siguiente tabla de contingencia (tabla 15) y se demostró que no existía una dependencia entre la aparición de la reacción adversa y la velocidad a la cual fue administrado el medicamento.

Tabla 15. Frecuencia de reacciones adversas en relación a la velocidad de infusión.

Tipo de Infusión	Aparición de Reacción Adversas		Total (Filas)
	No	Si	
Lenta	414	16	430
	75.27%	2.91%	78.18%
Rápida	117	3	120
	21.27%	0.55%	21.82%
Total de Columna	531	19	550
	96.55%	3.45%	100.00%

Prueba de Independencia

Prueba	Valor estadístico	gl	Valor-P
χ^2 con corrección de Yates	0.133	1	0.7152

Catorce pacientes presentaron una única reacción adversa en la primera infusión (2.36%), sólo dos en la segunda (0.36%), uno solamente en la cuarta (0.18%) y seis tuvieron más de una reacción adversa (1.09 %), tres de estos en la primera y segunda infusión, uno en la primera y tercera, otro en la primera, segunda y tercera y uno en la primera, segunda, cuarta y octava infusión, pero ninguna fue severa. La reacción adversa que más se presentó fue el rash (8 pacientes, 1.45 %), en segundo lugar calor (9

pacientes, 1.63 %) y en tercer lugar disnea y prurito (6 pacientes, 1.09 %) (tabla 16 y 17).

La mayoría de los pacientes (550 pacientes) en este estudio recibieron premedicación antes de las infusiones (1749 infusiones) con corticoides, antihistamínicos y paracetamol. Pero en la primera infusión (550 infusiones) 40 (7.2 %) pacientes no recibieron corticoides, 8 (1.45 %) estuvieron sin antihistamínicos y 44 (8 %) sin paracetamol; en estas primeras infusiones 19 pacientes presentaron reacciones adversas y de estos 18 recibieron corticoides y a los 19 se les administraron antihistamínicos y paracetamol.

Tabla 16. Causalidad de las reacciones adversas por rituximab en pacientes mexicanos con linfoma no Hodgkin.

Paciente Con RAM	Dosis	No. de infusión	Tiempo Infusión	Reacción Adversa	Severidad	Puntaje	Conclusión
1.	700mg	1 ^a	5.30hrs	Rash	Leve	+4	Posible
				Prurito	Leve	+4	Posible
2.	700mg	4 ^a	1.10hrs	Cólico Renoureterai	Leve	+4	Posible
3.	600mg	1 ^a	9.40hrs	Escalofrío	Leve	+4	Posible
				Disnea	Leve	+4	Posible
				Rash	Leve	+4	Posible
4.	700mg	1 ^a	9.20hrs	Prurito	Leve	+5	Probable
				Rash	Leve	+5	Probable
				Prurito	Leve	+6	Probable
	700mg	2da.	9.20hrs	Rash	Leve	+6	Probable
5.	700mg	1 ^a	4.25hrs	Hipotensión moderada	Leve	+4	Posible
6.	600mg	1 ^a	7.25hrs	Rash leve	Leve	+5	Probable
	600mg	2 ^a	4.20hrs	Cefalea	Leve	+5	Probable
				Escalofríos	Leve	+6	Probable
7.	700mg	1 ^a	4.00hrs	Calor	Leve	+4	Posible
8.	652mg	1 ^a	3.20hrs	Prurito	Leve	+6	Probable
	667mg	2 ^a	3.45hrs	Tos seca	Leve	+6	Probable
				Opresión en pecho	Leve	+5	Probable
	663mg	4 ^a	4.15hrs	Disnea	Leve	+6	Probable
				Escalofríos	Leve	+5	Probable
				Prurito	Leve	+7	Probable
	664mg	8 ^a	3.00hrs	Disnea	Leve	+7	Probable
				Pirosis	Leve	+5	Probable
9.	600mg	1 ^a	3.40hrs	Rash	Leve	+4	Posible
				Broncoespasmo	Leve	+4	Posible
10.	600mg	1 ^a	3.50hrs	Rinitis	Leve	+4	Posible
11.	800mg	1 ^a	4.07hrs	Rubor facial	Leve	+2	Posible
				Disnea	Leve	+4	Posible
12.	700mg	1 ^a	3.46hrs	Disnea	Leve	+6	Probable
	700mg	2 ^a	3.35hrs	Calor	Leve	+4	Probable
	700mg	3 ^a	2.47hrs	Disnea	Leve	+7	Probable
				Calor	Leve	+5	Probable
13.	600mg	1 ^a	3.50hrs	Broncoespasmo leve	Leve	+6	Probable
				Rash	Leve	+6	Probable
				Rinitis	Leve	+6	Probable
14.	600mg	1 ^a	2.22hrs	Prurito	Leve	+6	Probable
				Rash	Leve	+6	Probable
				Cefalea	Leve	+5	Probable
15.	600mg	1 ^a	5.00hrs	Diaforesis	Leve	+3	Posible
				Calor	Leve	+2	Posible
	600mg	2 ^a	1.35hrs	Rubor facial	Leve	+3	Posible
				Calor	Leve	+3	Posible

Tabla 17. Causalidad de las reacciones adversas por rituximab en pacientes mexicanos con linfoma no Hodgkin.

Paciente Con RAM	Dosis	No. de infusión	Tiempo de Infusión	Reacción Adversa	Severidad	Puntaje	Conclusión
16.	600mg	2 ^a	3.00hrs	Hormigueo facial	Leve	+5	Probable
17.	600mg	1 ^a	2.45hrs	Calor	Leve	+2	Posible
18.	500mg	1 ^a	3.40hrs	Calor	Leve	+4	Posible
19.	600mg	1 ^a	4.00hrs	Calor	Leve	+2	Posible
	600mg	3 ^a	2.00hrs	Calor	Leve	+5	Probable
20.	600mg	2 ^a	0.50mins	Dolor de cadera Escalofríos Hipertermia	Leve Leve Leve	+5 +5 +6	Probable Probable Probable
21.	600mg	1 ^a	3.40hrs	Calor	Leve	+4	Posible
22.	640mg	1 ^a	1.10hrs	Calor	Leve	+2	Posible

8.2 PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y RITUXIMAB

Para la artritis reumatoide se obtuvo la información de 383, pacientes 350 del sexo femenino y 33 del masculino que recibieron 740 infusiones de rituximab. Se eliminaron 48 pacientes por datos incompletos en el formato del cuestionario, quedando 335, de los cuales 309 fueron del sexo femenino y 26 del sexo masculino (tabla 18) con una media de edad de 42 años (intervalo = 18 a 81) y 638 infusiones.

Tabla 18. Intervalo y frecuencia de edades de pacientes con AR que recibieron rituximab.

Intervalo de edad	Frecuencia
18-19	1
20-29	32
30-39	65
40-49	118
50-59	91
60-69	20
70-79	7
80-89	1
TOTAL	335

A todos los pacientes que recibieron rituximab, también se les administró metrotexate. Del total de 335 pacientes que recibieron 638 infusiones, 25 pacientes presentaron 28 reacciones adversas (7.4% por pacientes) grado 1 a 2 de acuerdo a la escala del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos. La edad promedio para el grupo con reacciones adversas fue de 49 años (intervalo = 20 a 75) y todos los pacientes fueron del sexo femenino.

El total de infusiones documentadas fue de 638 y el porcentaje de reacciones adversas en relación a las infusiones fue de 4.38 % (28 reacciones adversas). La causalidad se estableció de acuerdo al algoritmo Naranjo, evaluándose las reacciones como posibles o probables.

Sólo se tuvieron 18 infusiones rápidas (dos RAM en las 18 infusiones rápidas) de las 638 infusiones, por lo que la velocidad de infusión no pareció influir en las reacciones adversas ya que la mayoría fueron infusiones lentas (620 infusiones lentas). Por lo anterior, se decidió comparar la primera con la segunda infusión, considerando que es en la primera infusión en la que se tiene mayor frecuencia de reacciones adversas, encontrando que la mayor incidencia de RAMs se presentó en la primera infusión, 20 de 28 RAMs (3.13 %), en la segunda 6 (0.94 %) y una sola RAM en la tercera (0.15 %). La media de tiempo para la infusión lenta fue de 4.34 horas y para la rápida de 2.21 horas. La media de velocidad de infusión para la infusión lenta fue de 3.83 mg/min⁻¹ y para la rápida de 7.53 mg/min⁻¹.

De veinticinco pacientes que tuvieron RAMs, 18 presentaron una única reacción adversa en la primera infusión (5.3 %), cuatro sólo en la segunda (1.19 %), dos en la primera y segunda y uno únicamente en la tercera (0.6 %), pero ninguna fue severa. La reacción adversa que más se presentó fue el rash (8 pacientes 2.4 %), en segundo lugar disnea (5 pacientes 1.5 %) y en tercer lugar cefalea (4 pacientes 1.2 %) (tabla 19).

Todos los pacientes (335 pacientes) recibieron premedicación antes de las infusiones (638 infusiones) con corticoides, antihistamínicos y paracetamol en todas las infusiones, sólo 10 pacientes (con 26 infusiones) no recibieron antihistamínicos en ninguna de sus infusiones y uno solamente presentó una RAM manifestada por disnea.

Tabla 17. Causalidad de las reacciones adversas por rituximab en pacientes mexicanos con AR

No.	Paciente	No. de infusión	Tiempo Infusión	Reacción Adversa	Severidad	Puntaje	Conclusión
1.	MAA	3 ^a .	3.00hr	Taquicardia	Leve	+4	Posible
				Cefalea	Leve	+4	Posible
				Inflamación de faríngea	Leve	+4	Posible
2.	RCR	1 ^a .	4.30hrs	Prurito faríngeo	Leve	+3	Posible
3.	GRR	1 ^a .	6.45hrs	Edema de glotis moderado	Moderado	+6	Posible
4.	LGCH	1 ^a .	6.00hrs	Urticaria moderada	Moderada	+4	Posible
5.	TPD	1 ^a .	6.00hrs	Edema de glotis	Moderada	+4	Posible
				Urticaria leve	Leve	+3	Posible
6.	GBL	1 ^a .	5.20hrs	Depresión	Moderada	+3	Posible
				Labilidad emocional	Moderada	+3	Posible
7.	LRH	1 ^a .	3.30hrs	Prurito faríngeo	Leve	+3	Posible
8.	LVF	1 ^a .	5.00hrs	Urticaria	Leve	+4	Posible
9.	RFML	1 ^a .	2.55hrs	Irritación faríngea	Leve	+4	Posible
10.	MLME	1 ^a .	3.20hrs	Irritación faríngea	Leve	+4	Posible
11.	YAT	2 ^a .	3.57hrs	Calor en cara y cuerpo	Leve	+4	Posible
				Disnea	Leve	+4	Posible
12.	BTM	1 ^a .	4.55hrs	Prurito faríngeo	Leve	+3	Posible
13.	GRL	1 ^a .	4.40hrs	Rash	Leve	+3	Posible
14.	TFS	1 ^a .	5.55hrs	Rash	Leve	+5	Probable
				Disnea leve	Leve	+6	Probable
15.	SMML	2 ^a .	3.23hrs	Rash leve	Leve	+4	Probable
				4.00hrs	Rash	Leve	+4
16.	RGFF	1 ^a .	5.04hrs	Nausea	Leve	+4	Posible
				2 ^a .	4.20hrs	Nausea Cefalea	Leve Leve
17.	WLG	1 ^a .	3.21hrs	Rash	Leve	+4	Posible
				Prurito	Leve	+4	Posible
18.	SRF	1 ^a .	3.45hrs	Disnea leve	Leve	+4	Posible
19.	LAI	1 ^a .	4.00hrs	Rubor facial	Leve	+3	Posible
20.	PME	1 ^a .	4.18hrs	Rash facial	Leve	+4	Posible
21.	MCS	2 ^a .	6.00hrs	Nausea	Leve	+3	Posible
				Cefalea	Leve	+3	Posible
				Parestesia en brazos, piernas	Leve	+4	Posible
				Disnea	Leve	+4	Posible
				Rash facial	Leve	+4	Posible
22.	MGA	1 ^a .	2.55hrs	Prurito en manos	Leve	+4	Posible
23.	BFMA	2 ^a .	3.55hrs	Cefalea	Leve	+3	Posible
24.	HME	1 ^a .	4.00hrs	Rash facial	Leve	+4	Posible
25.	TPG	1 ^a .	4.00hrs	Disnea	Leve	+3	Posible

IX. DISCUSION

Los programas de Farmacovigilancia no son frecuentemente realizados en América Latina. Hasta este momento, no hay ningún estudio de farmacovigilancia formal en México. Esta clase de estudios es sumamente deseable porque ellos ofrecen información importante sobre las reacciones adversas de los fármacos usados en una población específica. Por lo tanto, es crucial que este tipo de investigaciones se realicen para todos los medicamentos usados en cada sistema de salud en todo el mundo, incluyendo México. Desde luego, este concepto es más importante para las terapias biológicas como rituximab ya que las reacciones adversas de estos fármacos, aunque se conocen, no han sido estudiadas en poblaciones específicas como la nuestra. Por otra parte, el rituximab es un biofármaco que día a día se usa con más frecuencia, sobre todo para el tratamiento de linfoma no Hodgkin de células B y artritis reumatoide.

El mecanismo exacto responsable de las reacciones adversas secundarias al empleo de anticuerpos monoclonales no está bien esclarecido y aunque estas pueden ser indistinguibles de una reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE, su mecanismo es diferente y parece ser debido a la liberación de citocinas. De acuerdo a la nueva clasificación de reacciones adversas para los agentes biológicos estas son de tipo α (Lenz, 2007; Pichler, 2006). Es importante para las infusiones de rituximab conocer la cuenta de células malignas circulantes ya que si ésta es elevada, los pacientes tienen riesgo de reacciones adversas severas durante la infusión (Chung, 2008). Otros investigadores han asociado el antecedente de atopia en relación a reacciones adversas con otros anticuerpos, esto habla de que debe conocerse el historial de alergia medicamentosa, así como la administración de una adecuada premedicación, monitoreo cuidadoso de los pacientes y pronta intervención ante la presencia de signos de reacción, para reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad durante la infusión

(O'Neil y cols., 2007; Lenz, 2007). Efectuar estas acciones antes de iniciar la terapia con cualquier anticuerpo sería lo adecuado. El uso de estas medidas en todos los pacientes debería ser obligatorio cuando es indicada la terapia biológica.

El porcentaje de reacciones adversas reportadas en este estudio, fue menor que el de otros autores. De 550 pacientes con linfoma no Hodgkin que en total recibieron 1749 infusiones, sólo 22 de ellos (4%) presentaron reacciones adversas leves a moderadas, en tanto Plosker y Figgitt (2003) reportaron el 77% durante la primera infusión, el 30% en la cuarta y 14% en la octava en 356 pacientes, mientras que en este estudio se encontró el 2.36% en la primera infusión, el 0.36% en la segunda y el 0.18% en la cuarta en 550 pacientes.

En el caso de los pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab también hubo diferencias importantes en relación a otros autores. De los 335 pacientes con artritis reumatoide que recibieron 638 infusiones, sólo 25 de ellos (7.4%) presentaron reacciones adversas leves a moderadas; Emery y colaboradores (2006) reportaron RAMs moderadas a severas, principalmente en la primera infusión en un estudio de fase IIb (n= 465) en el cual un grupo de pacientes (n= 124) que recibieron dos infusiones de rituximab de 500 mg tuvieron una incidencia de RAMs del 81% y en un segundo grupo que recibieron dos infusiones de 1000 mg (n= 192) del 85%. Otros autores (Hainsworth, 2003) reportaron el 36% (n= 121) de RAMs leves a moderadas durante la primera infusión, pero aunque la incidencia de RAMs es menor que la de los primeros autores, la incidencia de nuestro estudio fue mucho menor.

Se considera que la incidencia de RAMs en AR es más baja en frecuencia y severidad, debido al hecho de que estos pacientes no experimentan síndrome de liberación de citocinas causado por la lisis de células tumorales que ocurre en pacientes con malignidades de células B

(Hainsworth, 2003). En este estudio la incidencia de RAMs fue mayor en AR que en LNH (LNH 4% y AR 7.4%), pero también debe considerarse que el número de pacientes e infusiones fue menor para AR (infusiones LNH 1749, AR 638) y la dosis estándar fue mayor (1000mg por dosis) en AR que en los pacientes con LNH. Considerando los dos grupos, los de LNH y AR la frecuencia de RAMs es mucho menor que lo reportado en la literatura.

Esta menor frecuencia de reacciones adversas en la población estudiada, podría estar en relación a que la mayoría de los pacientes recibieron premedicación de base con corticoides, antihistamínicos y paracetamol durante la primera infusión y en las subsecuentes. Aunque también es posible la influencia del polimorfismo genético de la población, el cual no se estudio en esta cohorte.

Se han postulado varios mecanismos patógenos que describen el síndrome relacionado a la infusión, incluyendo la producción de citocinas (factor de necrosis tumoral α , interleucina-6, interleucina-8, y el interferón γ), activación del complemento, coagulación intravascular y síndrome de lisis tumoral (Pichler, 2006; Zemkova y cols., 2007; Chung, 2008). La genética de la población puede influir en la inmunogenicidad de los biofármacos en forma importante. Por ejemplo, se ha demostrado que algunos polimorfismos específicos pueden cambiar el metabolismo de los fármacos o las respuestas inmunes específicas lo que pueden aumentar la sensibilidad individual a fármacos específicos, como se ha mostrado para algunos casos de reacciones severas de la piel (Schellekens, 2005b; Martin y Hui, 2008). Ninguna de estas hipótesis puede ser probada con los datos obtenidos en este estudio.

En la aparición de efectos adversos hay muchos factores que influyen en la inmunogenicidad de los biofármacos como son: 1) características de la estructura (variación en la secuencia, glicosilación), 2) condiciones de almacenamiento (desnaturalización, agregación causada por oxidación), 3)

contaminación o impurezas en la preparación, 4) dosis y duración del tratamiento, 5) vía de administración, 6) formulación adecuada 7) características genéticas del paciente, (Schellekens, 2005b; Kessler y cols., 2006).

La causalidad obtenida con el algoritmo Naranjo durante la peri-infusión de rituximab osciló entre posible y probable, por lo tanto, no se puede afirmar en forma absoluta que las reacciones adversas reportadas en este estudio puedan atribuirse al rituximab, ya que pudieran existir otros factores de riesgo que desencadenen las reacciones adversas. En este estudio, la infusión lenta se asoció a la aparición de reacciones adversas en el caso de LNH, pero también debe considerarse que la cantidad de infusiones rápidas fue mucho menor que las lentas, lo que puede influir en este resultado.

X. CONCLUSIONES

En este estudio, el factor de riesgo asociado a la aparición de reacciones adversas fue la infusión lenta de rituximab en pacientes de la población mexicana con linfoma no Hodgkin y/o con artritis reumatoide. El Rituximab tiene un perfil de seguridad adecuado. Comparando nuestros resultados con los de otros autores antes mencionados, las reacciones adversas fueron similares, pero, la tasa de incidencia de RAMs se presentaron con menor frecuencia.

Es muy favorable que las RAMs no se asocien a la infusión rápida en nuestra población, ya que esto da la oportunidad de que más pacientes sean tratados en las Unidades de Infusiones de los hospitales, permitiendo un desalojo más rápido de las unidades, sin aumento de las reacciones adversas.

XI. PERSPECTIVAS

En virtud de que corresponde a todas las profesiones de salud participar activamente en proyectos que puedan beneficiar la salud y el bienestar de las personas en situaciones de salud y enfermedad, es importante incrementar la farmacovigilancia en el sector salud en México, que aunque esta normada y a nivel de hospitales existen comités de Farmacovigilancia, estos no funcionan aun a niveles óptimos.

Estudios como el presente deben incrementarse, principalmente con los nuevos biofármacos, para conocer los riesgos que enfrentan nuestras poblaciones y así tener una mayor seguridad con el uso de estos medicamentos en condiciones reales de uso, como parte integrante de la práctica clínica y el uso racional de medicamentos.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Rajmur SV. Thalidomide: Tragic Past and Promising Future. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79(7): 899-903.
- WHO, the UMC. A short history of involvement in drug safety monitoring by Who. En: WHO eds. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. United Kindom. World Health Organization, 2002; (2): 5-8.
- NOM 220-SSA1-2202, instalación y operación de farmacovigilancia [Diario Oficial] México: Norma Oficial Mexicana. 15 noviembre2004; 49-57.
- Shellekens H. Follow-on biologics: challenges of the 'next generation'. *Nephrol Dial Transplant.* 2005a; 20 (Suppl 4): 32-36.
- Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006; 61: 912-920.
- Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood.* 2004;103 (9): 2635- 42.
- Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab. A review of its use in Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Ltmphocytic Leukaemia. *Drugs.* 2003;63 (8): 803-43.
- Müller AMS, Ihorst G, Mertelsmann R, EngelhardtM. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* (2005); 84: 1–12.
- Naz E, Mirza T, Aziz S, Danish F, Siddiqui ST, Ali A. Frequency and clinicopathologic correlation of different types of Non Hodgkin's lymphoma according to WHO classification. *J Pak Med Assoc.* 2011. 61: 260-263.
- Holly EA, Bracci PM. Population-based Study of Non-Hodgkin Lymphoma, Histology, and Medical History among Human Immunodeficiency Virus-negative participants in San Francisco. *Am J Epidemiol* 2003;158 (4):316–327.
- Comisión de Salud de la LXI Legislatura de la Cámara de Diputados del Honorable Congreso de la Unión. México. De la Comisión de Salud, con punto de acuerdo por el que se exhorta a la Comisión

Nacional de Protección Social en Salud a incorporar en el catálogo universal de servicios de salud del cáncer linfático o cáncer no Hodgkin. DF, a 16 de marzo de 2011.

- Laredo LM. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario. [Tesis doctoral]: Madrid: Depto. de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense;1994.
- Young LR, Wurtzbacher D, Blankenship CS. Adverse drug reactions: A review for healthcare practitioners. *The American Journal of Managed Care*. 1997; 3 (12): 1884-1906.
- Montoya MA. Introducción. En: Francisco Méndez Cervantes Eds. *Toxicología Clínica*. 3ª. Ed. México: Méndez editores, 2002:1-5.
- Litter M. La Farmacología. En: "El Ateneo" Pedro García S. A. Eds. *Farmacología General*. Argentina. Librería el Ateneo; 1974: pp.1-15.
- Moe GK, Farah AE. Digital y glúcidos afines cardiacos. En: Goodman LS, Gilman A, Gilman AG, Koelle GB. eds. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 5ta. ed. México: Nueva Editorial Interamericana, S. A. de C. V.: 1978: pp. 551-575.
- Lara Fernández H, Miranda Gómez O, Casamayor Laime Z, Nápoles Pérez M, Calzadilla Moreira V, Sotolongo Hernández T. Sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Servicios de Terapia. *Rev. Cub. Méd. Mil*. 2008; 37(4): 1-11.
- Times of India Press. Report of the Hyderabad Chloroform Commission. Bombay, India. 1891.
- Vasen W, Florentino RML. Farmacovigilancia: una herramienta poco utilizada. *Medicina* 2006; 66 (3): 257-262.
- Rice LE. Dr. Frances Kelsey: Turning the Thalidomide Tragedy into Food and Drug Administration Reform. Rice LE. USA. 2007.
- *British Medical Journal*. Distaval thalidomide advertisement. *BMJ*. 1961; 1 (5242): 12.
- Smithells RW, Newman CGH. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet*. 1992; 29: 716-723.
- Warren R. The many faces of thalidomide (from 1957 to 1966). *Thalidomide Victims Association of Canada*. 1999.

- LIFE magazine. The full story of the drug thalidomide. Warning: don't take these. Thalidomide. USA. 1962; 53 (6): 29.
- Miller MT, Strömland K. Teratogen Update: Thalidomide: A Review, With a Focus on Ocular Findings and New Potential Uses. *Teratology*. 1999; 60:306–321.
- Webb JF. Canadian Thalidomide Experience. *Canad. Med. Ass. J.* 1963; (89): 987-992.
- von Moosm R, Stolz R, Stolz R, Cerny T, Gillessen S. Thalidomide: from tragedy to promise. *Swiss Med Wkly*. 2003; 133:77–87.
- Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth defects and the effective. *Toxicological Sciences*. 2011; 122(1): 1–6.
- Laporte JR, Carné X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G. eds. *Salud Pública. Principios de epidemiología del medicamento*. 2a. ed. Masson-Salvat Medicina. Barcelona: 1993; 6: pp. 111-130.
- OMS. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2004; 9:1-6.
- Berdasquera Corcho D, Cruz Martínez G, Suárez Larreinaga CL. La vacunación. Antecedentes históricos en el mundo. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2000;16(4):375-8.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PB. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279 (5):1200-05.
- Strom BL. What is Pharmacoepidemiology?. En: Strom BL. eds. *Pharmacoepidemiology*. 4th ed. England: John Wiley & Sons; 2005: 3-15.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 2004; (329) 3:15-19.
- Trujillo L, Becerril C. Farmacovigilancia en México. *Boletín de Farmacovigilancia*. 2006; 14:6.

- COFEPRIS. Informe 2006-2007 de las reacciones adversas reportadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Farmacovigilancia, 4to. Boletín Informativo. 2011:12-22.
- Becerril MC. Mesa redonda Latinoamericana: Programa de Farmacovigilancia en México. Boletín de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. 2010: 13-14.
- INEGI. Censo de población y vivienda. Comunicado Núm. 389/10. Aguascalientes, Ags. 2010:1/2.
- Forteza J. Actualizaciones en hematopatología. Introducción. Rev Esp Patol. 2004; 37(2): 126-128.
- Cheson BD, Coiffier B. Non-Hodgkin lymphoma. En: James O. Armitage editor. Atlas of Clinical Hematology. 2da. Ed. EU. Springer. 2008; pp. 1-52.
- Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Line MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006; 107: 265-276.
- Clarke CA, Glaser SL. Changing Incidence of Non-Hodgkin Lymphomas in the United States. CANCER, 2002; 94 (7): 2015- 2023.
- Comisión de Salud de la LXI Legislatura de la Cámara de Diputados del Honorable Congreso de la Unión. México. De la Comisión de Salud, con punto de acuerdo por el que se exhorta a la Comisión Nacional de Protección Social en Salud a incorporar en el catálogo universal de servicios de salud del cáncer linfático o cáncer no Hodgkin. DF, a 16 de marzo de 2011.
- Tirado-Gómez LL, Mohar A. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. Cancerología. 2007 (2): 109-120.
- García JF, Piris MA, Morente MM. Procesos linfoproliferativos no Hodgkin de células B. Ver Esp Patol. 2004; 37(2): 139-158.
- Akpek G, Seiffter EJ, Borowitz MJ. A clinician's guide to the updated REAL/WHO classification of non-Hodgkin's lymphoma: part I (indolent lymphomas). Turk J Cancer. 2000; 30(1): 5-14.
- Newsome BW, Ernstoff MS. The clinical Pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies in the treatment of malignancy; have the magic bullets arrived?. Br J Clin Pharmacol. 2008; 66 (1):6-19.

- Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, H Tilly, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346 (4): 235-42.
- Fan PT, Leong KH. The use of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med.* 2007; 36:128-34.
- Keystone EC. B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatology.* 2005a; 44(Suppl. 2): ii8-ii12.
- Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl Med.* 2004; 350:2572-81.
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Chogomu ET, Tugwell P. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ.* 2009;181(11): 787-796.
- Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarker of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:917-925.
- Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: A critical review. *Arthritis Research & Therapy [en línea].* 2009. [fecha de acceso 3 de agosto 2011];11 (Suppl 1): S1 disponible en: <http://arthritis-research.com/supplements/11/S1>
- Teng Y, Huizinga TWJ, van Laar. Targeted therapies in rheumatoid arthritis: focus on rituximab. *Biologics: Targets & Therapy.* 2007;(4) 325-333.
- Malmström V, Trollmo C, Klareskog L. Modulating co-stimulation: a rational strategy in the treatment of rheumatoid arthritis?. *Arthritis Res Ther.* 2005;7 (Suppl): S15-S20.
- Strand V, Balbir-Guzman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, Lehane PB, Agarwal S. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 year. *Rheumatology.* 2006;45:1505-1513.

- Keystone E. B cell targeted therapies. *Arthritis Research & Therapy* 2005b, 7(Suppl 3):S13-S18.
- Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, Webster ADB. Serologic change following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003; 48 (8): 2146-2154.
- Dass S, Rawstron AC, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58 (10): 2993-2999.
- Lin MZ, Teitell MA, Schiller GJ. The evolution of antibodies into versatile tumor-targeting agents. 2005; 11:129-138.
- Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495–7.
- Trenant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2005; 5(Suppl.1):S37-S47.
- Maloney DG, Smith B, Rose A . Rituximab: Mechanism of Action and resistance. *Semin Oncol*. 2002 ; (1 Suppl. 2): 2-9.
- Daydé D, David Ternant D, Ohresser M, Lerondel S, Pesnel A, Watier H, Le Pape A, Bardos P, Paintaud G, Cartron G. Tumor burden influences exposure and response to rituximab: pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling using a syngeneic bioluminescent murine model expressing human CD20. *Blood*. 2009; 113:3765-3.
- Arkfeld DG. The potential utility of B cell-directed biologic therapy in autoimmune diseases. *Rheumatol Int*. 2008; 28:205–215.
- Ley General de Salud. Se adiciona un artículo 222 Bis. [Diario Oficial (Primera Sección)]. México: Ley General de Salud. 11 de junio 2009:35-36.
- MabThera® product. Core data sheet version 4.0
- U.S. Department of Health and Human Service. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). v4.02. Publish: May 28, 2009. Available at <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/>

- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-245.
- Wackerly DD, Mendelhall W, Scheaffer RL. *Estadística matemática con aplicaciones*. 6ta. ed. México. Thomson editores S.A. de C.V. 2002.
- Canavos GC. *Probabilidad y estadística, aplicaciones y métodos*. Mc Graw-Hill. 1989.
- Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *The Oncologist*. 2007;12: 601-9.
- Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *The Oncologist*. 2008;13: 725-32.
- O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, Stinchcombe TE, Moore DT, Berlin JD, Goldberg RM. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol*. 2007 20;25 (24): 3644-8.
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2006: 54 (5): 1390-1400.
- Hainsworth JD. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003; 5(Suppl 4):S12-S16.
- Zemkova M, Jebavy L, Kotlarova J, Vlcek J, Meyboom RHB. The Spectrum and Types of Adverse Side Effects to Biological Immune Modulators: A Proposal for New Classification. *Folia Biol. (Praha)*. 2007;53(6):146-155.
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005b; 20 [Suppl 6]: vi3–vi9.
- Martin T, Hui LI. Severe cutaneous adverse drug reactions: A review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. *Chin Med J*. 2008;121(8):756-761.

- Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21 (Suppl 5): v9-v12.
- Benet LZ. Principios generales. Introducción. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, eds. *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica*. 9ª. ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. 1996: 1-2.
- Reglamento de insumos para la salud. Decreto por el que se reforma y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. [Diario Oficial]. México: Reglamento de Insumos para la salud. 19 de Octubre 2011:45-50.

APENDICES

APENDICE 1

GLOSARIO

Definiciones usadas en Farmacovigilancia y clasificaciones de las reacciones adversas

Farmacología: es la ciencia que estudia los fármacos (Litter N, 1974). En su sentido más amplio es la ciencia que estudia la historia, el origen, las propiedades físicas y químicas, la presentación, los efectos bioquímicos y fisiológicos, los mecanismos de acción, la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción (eliminación), así como el uso terapéutico y de otra índole de los fármacos (Benet, 1996).

Fármaco o principio activo: toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleado como medicamento o ingrediente de un medicamento (NOM 220-SSA1-2002).

Medicamento: toda sustancia de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo, rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre y cuando se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios (NOM 220-SSA1-2002).

Farmacología Clínica: es el estudio de las acciones de los fármacos en el hombre sano y enfermo. Para su estudio se divide en cuatro fases (figura 14) (Litter, 1974; OMS Oct 2004):

- **Fase I. Farmacología humana aguda.** Se realiza en un reducido número de individuos voluntarios sanos o enfermos y consiste en determinar las dosis, su acción sobre los diversos sistemas orgánicos, las reacciones adversas que pueden producirse y finalmente su farmacocinética.
- **Fase II. Uso terapéutico.** Se trata de un ensayo clínico exploratorio en número limitado de pacientes estrictamente vigilados y afectados de diversas enfermedades o síndromes en que el fármaco puede ser útil, con el fin de establecer dicha utilidad, determinar la escala de dosis (cantidades útiles) y las que son capaces de producir fenómenos indeseables, observando siempre con todo cuidado dichas reacciones adversas cuando se producen.
- **Fase III. Ensayo terapéutico metódico.** Si el estudio efectuado en la fase anterior determina la posible utilidad e inocuidad del fármaco a tal punto que justifique un ensayo metódico en gran escala, se entra en la fase III. En ésta se evalúa el fármaco en gran número de pacientes, en diversos centros médicos y en las enfermedades en que se ha revelado eficaz, lo que permite determinar fehacientemente la utilidad del producto.
- **Fase IV. Estudio del fármaco en el mercado.** Generalmente, un fármaco nuevo se libra al comercio después de la investigación farmacológica clínica correspondiente a las tres fases descritas. Pero su estudio no termina allí, sino que debe continuar luego en diversos centros médicos y también mediante informes recogidos de los

médicos que utilizan dicho producto. Es así que pueden descubrirse nuevas utilidades del fármaco y también reacciones adversas del mismo que pueden presentarse durante el uso amplio del medicamento, en casos no observados en las investigaciones anteriores.

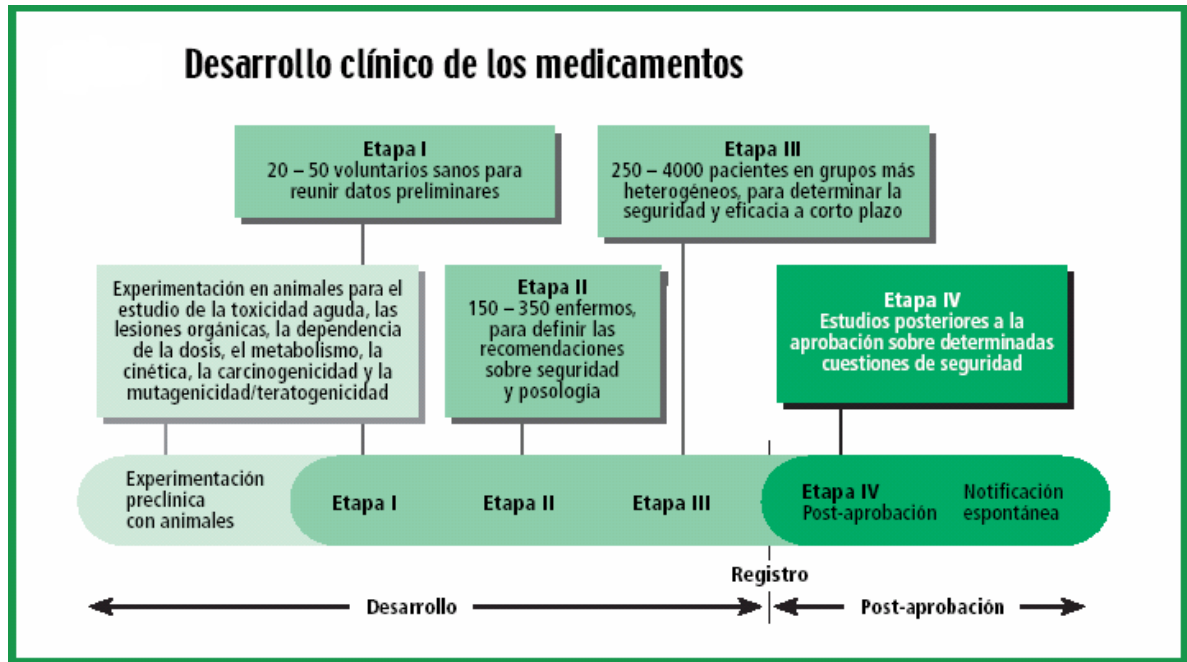


Figura 14. Fases de la Farmacología Clínica (OMS Oct 2004).

Epidemiología: es el estudio de la distribución y determinación de las enfermedades en la población. Se subdivide tradicionalmente en dos áreas: 1. el campo de las enfermedades infecciosas en grandes poblaciones, ejemplo epidemias. 2. recientemente también el estudio de las enfermedades crónicas. (Strom, 2005).

Farmacoepidemiología: es el estudio del uso y los efectos de los fármacos en poblaciones. La farmacoepidemiología puede considerarse dentro de la farmacología clínica. Para optimizar el uso de fármacos, un principio central de la farmacología clínica debe ser la individualización y la necesidad específica del paciente. Es un campo relativamente nuevo entre la

farmacología clínica y la epidemiología. El campo específico de la farmacoepidemiología concierne al estudio de los efectos adversos de los fármacos. Generalmente, las técnicas de farmacoepidemiología se aplican en el medicamento que ya está en el mercado es decir, en el “postmarketin” (Strom, 2005).

Farmacovigilancia intensiva: se denomina a la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción que incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevista y protocolos estructurados (NOM-220-SSA1-2002).

Reacción Adversa: a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica (NOM-220-SSA1-2002).

Reacción adversa posible: es una reacción adversa que sigue una secuencia razonable temporal y para la cual la RAM es una respuesta conocida al fármaco, aunque la respuesta también pueda ser explicada por el estado clínico del paciente (Lazarou y cols., 1998).

Reacción adversa seria: requiere hospitalización prolongada, causa incapacidad permanente o resulta en la muerte (Lazarou y cols., 1998).

Aunque las definiciones de la NOM-220-SSA1-2002 son similares en algunos casos o parcialmente a las de la OMS, es conveniente plasmar aquí algunas de las definiciones de la Norma Oficial Mexicana con las que alguien que haga farmacovigilancia en México, tendrá que trabajar:

Reacción Adversa Inesperada: a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir ni en la documentación presentada para su registro, además que no es posible inferirla de su actividad farmacológica (NOM-220-SSA1-2002).

Sospecha de Reacción Adversa: cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos; estas se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y valoración de causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes (NOM-220-SSA1-2002):

- **Cierta.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
- **Probable.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.
- **Posible.** Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de

tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.

- **Dudosa.** Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
- **Condiciona/Inclasificable.** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
- **No evaluable/Inclasificable.** Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

Evento adverso a los fármacos: lesiones resultantes de la administración de los fármacos, incluyendo errores en la administración (Lazarou y cols., 1998). Hay una variante con la definición de la NOM-220-SSA1-2002 en que incluye errores de administración.

Eventos adversos/experiencia adversa: a cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede tener o no una relación causal con este tratamiento (NOM-220-SSA1-2002).

Eventos adversos temporalmente asociados a vacunación (ETAV): a las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días posteriores a la administración de una o más vacunas y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica (NOM-220-SSA1-2002).

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en (NOM-220-SSA1-2002):

- **Leves.** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- **Moderados.** Interfiere con las actividades habituales (pudiendo 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 de la reacción adversa.
- **Graves (serio).** Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que:
 1. Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
 2. Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.

3. Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
4. Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
5. Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Los datos contenidos en la notificación de sospecha de RAMs se evalúan de acuerdo a cuatro categorías (NOM-220-SSA1-2002):

- **Grado 0**, cuando se desconoce la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas del tratamiento.
- **Grado 1**, cuando se especifican las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y del tratamiento.
- **Grado 2**, cuando además de los datos del Grado 1, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y el desenlace.
- **Grado 3**, cuando además de los datos anteriores contiene aquéllos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuente con la readministración del medicamento (readministración positiva)

La NOM-220-SSA1-2002 es parcialmente y equivalente a los estándares internacionales:

- ICH-E2E. Pharmacovigilance Planning. International Conference on Harmonisation (ICH) of technical requirements of pharmaceuticals for human use, 2003.

- ICH-E2A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. International Conference on Harmonisation (ICH) of technical requirements of pharmaceuticals for human use, 1994.
- ICH-E6. Good Clinical Practice. Consolidated Guidance. International Conference on Harmonisation (ICH) of technical requirements of pharmaceuticals for human use, 1996.

A la Ley General de Salud en el 2009 (Diario Oficial 11 junio 2009) se le adicionó el artículo 222 bis que define a los biotecnológicos como sigue:

Biotecnológico: se considera medicamento biotecnológico toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga 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. Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables (Ley General de Salud, artículo 222 bis).

El 18 de octubre de 2011 el Presidente de los Estados Unidos Mexicanos, Felipe Calderón Hinojosa firmó el decreto que reforma y adiciona diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, sobre medicamentos biotecnológicos, publicado en el Diario Oficial del 19 de octubre de 2011, quedando como sigue:

Biofármaco: Se considera biofármaco 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 (Reforma y adición al Reglamento de Insumos para la Salud 2011).

Medicamento biotecnológico: se entiende por medicamento biotecnológico a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga 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 (Reforma y adición al Reglamento de Insumos para la Salud 2011).

Los biofármacos y los medicamentos biotecnológicos podrán ser (Reforma y adición al Reglamento de Insumos para la Salud 2011):

- **Proteínas recombinantes:** Las proteínas producidas por cualquier ente biológico procarionte o eucariote al que se le introduce, por técnica de ingeniería genética, una secuencia de ácido desoxirribonucleico que las codifica.
- **Anticuerpos monoclonales:** Las inmunoglobulinas intactas producidas por hibridomas, inmunoconjugados, fragmentos de inmunoglobulinas y proteínas recombinantes derivadas de inmunoglobulinas.
- **Péptidos sintéticos:** Los péptidos constituidos por menos de cuarenta aminoácidos producidos por técnicas de biotecnología molecular.
- **Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos:** Los ácidos nucleicos obtenidos de plásmidos naturales o modificados por técnicas de ingeniería genética, y

- Los demás que, en su caso, determine mediante acuerdo la Secretaría, conforme a los avances técnicos y científicos.

Medicamento biotecnológico biocomparable, al medicamento biotecnológico no innovador que demuestre ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley, este Reglamento y demás disposiciones aplicables (Reforma y adición al Reglamento de Insumos para la Salud 2011).

Medicamento biotecnológico innovador, al medicamento biotecnológico que obtenga el registro sanitario en México, así reconocido por la Secretaría (Reforma y adición al Reglamento de Insumos para la Salud 2011).

Medicamento biotecnológico de referencia, al medicamento biotecnológico innovador que se utilice de referencia para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables y que sea reconocido como tal por la Secretaría, cuando el medicamento biotecnológico innovador no se encuentre registrado en México, se podrá reconocer como tal a un medicamento biotecnológico biocomparable previamente registrado ante la Secretaría (Reforma y adición al Reglamento de Insumos para la Salud 2011).

Estudios de biocomparabilidad, a las pruebas, ensayos y análisis que sean indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico biocomparable tiene las mismas características de calidad, seguridad y eficacia de un medicamento biotecnológico de referencia (Reforma y adición al Reglamento de Insumos para la Salud 2011).

APENDICE 2

Algoritmo Naranja

INICIALES PACIENTE: _____ MEDICAMENTO: _____
 FECHA: _____ HOSPITAL: _____
 No. DE REACCIONES ADVERSAS: _____

ALGORITMO NARANJO

Probabilidad	Si	No	No se sabe/no disponible	Puntaje
1) ¿Hay informes previos concluyentes sobre la reacción?	+1	0	0	
2) ¿Apareció la reacción adversa después de que se administro el medicamento implicado?	+2	-1	0	
3) ¿Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió o se administro un antagonista específico?	+1	0	0	
4) ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministro el medicamento?	+2	-1	0	
5) ¿Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	+2	0	
6) ¿Ocurrió la reacción después de la administración de placebo?	-1	+1	0	
7) ¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0	
8) ¿Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se modifico la dosis del medicamento?	+1	0	0	
9) ¿Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o a medicamentos similares?	+1	0	0	
10) ¿Se ha confirmado la reacción adversa mediante algunas evidencias objetivas?	+1	0	0	

Puntaje	Evaluación
9	RAM Probada
5-8	RAM Probable
1-4	RAM Posible
0	RAM Dudosa

ANEXOS

ORIGINAL ARTICLE

Peri-Infusional Adverse Reactions to Rituximab in Patients
with Non-Hodgkin's Lymphoma

Teresa Arredondo-Garza,^a Abraham Majluf-Cruz,^b Jorge Vela-Ojeda,^c Ignacio Mariscal-Ramírez,^d
Luis Solís-Anaya,^e José Refugio Lopez-Gutiérrez,^f César Hernández Guadarrama,^g
Enrique Rico-Curiel,^g Jorge Antonio Armenta-San Sebastián,^h and Gilberto Castañeda-Hernández^a

^aDepartamento de Farmacología, CINVESTAV, IPN, Mexico City, Mexico

^bUnidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS, México, D.F., Mexico

^cDepartamento de Hematología, CMN "La Raza", IMSS, Mexico City, Mexico

^dCentro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, Mexico

^eDepartamento de Hematología, HGR Carlos MacGregor, IMSS, Mexico City, Mexico

^fHospital Naval de Veracruz, Veracruz, Mexico

^gHospital General de Zona 110, IMSS, Jalisco, Mexico

^hCentro Oncológico ISSEMYN, Estado de México, Mexico

Received for publication February 15, 2013; accepted September 20, 2013 (ARCMED-D-13-00099).

Background and Aims. Rituximab is effective in the treatment of B-cell lymphoid malignancies and some autoimmune diseases. Most patients receiving the first infusion of rituximab experience symptoms that decrease with subsequent infusions. It is assumed that the first dose of rituximab should be infused slowly during a 6-h period and during 4-h periods subsequently. The aim of the study was to evaluate the frequency and severity of adverse reactions to rituximab in patients with non-Hodgkin's lymphoma.

Methods. This was an intensive pharmacovigilance prospective, observational, open labeled, multicenter cohort study conducted in 12 hospitals. Adults requiring treatment with rituximab (375 mg/m² body surface area) alone or with chemotherapy were included. Adverse reactions were graded according to the National Cancer Institute scale, whereas causality was established using the Naranjo algorithm. Infusions were classified as fast (0–90 min) and slow (>91 min). Fast infusions were used to analyze the associated adverse reactions.

Results. We included 550 adult patients. Total infusion episodes were 1,749 and 52 adverse reactions were reported in 22 patients (4%). Thirty-one of 52 adverse reactions occurred during the first infusion. The risk of adverse reactions was lower with the fast infusions (10/52 adverse reactions [19.23%]). All adverse effects were mild. Twenty-three adverse effects were possibly related to rituximab.

Conclusions. Rituximab can be infused at a fast rate without an increase in adverse reactions. Peri-infusional adverse reactions are similar to those described for other populations but the incidence rate is lower. Rituximab has a favorable safety profile in patients with non-Hodgkin's lymphoma. © 2013 IMSS. Published by Elsevier Inc.

Key Words: Rituximab, Adverse reaction, Pharmacovigilance, Non-Hodgkin's lymphoma.

Introduction

Rituximab is an anti-CD20 murine/human chimeric IgG1 monoclonal antibody effective in the treatment of B-cell

Address reprint requests to: Abraham Majluf-Cruz, MD, PhD, Apartado Postal 12-1100, México 12, D.F., Mexico; Phone: 52(55) 5639-5822; FAX: (+52) (55) 5574-5626; E-mail: amajlufc@gmail.com

lymphoid malignancies including indolent and aggressive forms of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL), and some autoimmune diseases (1,2). Rituximab target, the CD20 antigen, is expressed on the surface of mature B and pre-B lymphocytes but not in stem cells (3). Rituximab kills CD20-positive cells by multiple mechanisms including antibody-dependent

cell-mediated cytotoxicity, complement-dependent cytotoxicity, and direct effects induced by the binding of the antibody to the CD20 antigen, namely, growth inhibition, cell cycle alteration, exposure of phosphatidylserine residues on the outer cell membrane, and induction of apoptosis, and sensitization of the tumor cells to chemotherapy (4,5).

Rituximab is combined with multiple chemotherapeutic agents inducing a synergistic activity with minimal overlapping toxicities. The cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen is the gold standard therapy for B-cell NHL (6,7). Addition of rituximab to CHOP does not significantly affect the safety profile of this regimen (8). Indeed, rituximab is generally well tolerated in terms of adverse hematological effects and severe chemotherapy-related opportunistic infections (9). Most patients receiving the first infusion of rituximab experience flu-like symptoms that decrease in frequency with subsequent infusions. However, almost 10% develop severe symptoms (grade 3–4), namely, bronchospasm, hypotension, angioedema, and/or hypoxia (10). Fatal reactions occur in 0.04–0.07% of the patients (11). Serious reactions have been reported in patients with large tumor mass or high levels of circulating tumor cells (12,13). In order to reduce both the frequency and the severity of adverse reactions, a premedication should be indicated. Moreover, it has been assumed that the first dose of rituximab should be infused slowly during a 6-h period and during 4-h periods subsequently to reduce adverse reactions (11). Notwithstanding, it is reported that rituximab can be infused at a faster rate, during a 60- to 90-min period without inducing significant adverse reactions (13–15).

In Mexico, pharmacovigilance is an obligatory practice, particularly for biotechnological medicines (16,17). Moreover, recent World Health Organization guidelines on the evaluation of biotherapeutic products point out the necessity of performing intensive pharmacovigilance studies in different patient populations due to the particular properties of such agents, either innovator or biosimilar (18). Our aim was to evaluate the frequency and characteristics of adverse reactions to rituximab in patients with NHL.

Materials and Methods

Study Design

A prospective, observational, open labeled, multicenter cohort study of intensive pharmacovigilance was performed between September 2010 and February 2012 in 12 hospitals throughout Mexico. The study was approved by the Centro Nacional de Farmacovigilancia and was evaluated and approved by an independent committee of bioethics.

Patients and Treatments

We included male and female adult patients with B-cell NHL treated with rituximab (MabThera®, F. Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland) alone or in combination with

chemotherapy. Rituximab was indicated as an intravenous infusion at doses of 375 mg/m² body surface area (19). Premedication was always planned as worldwide suggested using an intravenous corticoid (hydrocortisone 100 mg IV), antihistamine drugs (chlorpheniramine 100 mg PO was used most of the time), and paracetamol 500–1,000 mg PO. In case of an adverse reaction, a nurse-directed algorithm was used including immediate stopping of rituximab infusion and a single dose of hydrocortisone 100 mg IV was indicated. In case of no response with this initial strategy, further actions must be taken according to physician's indication. All chemotherapy regimens used during the study were indicated at the worldwide accepted doses.

Recording of Clinical Data

A detailed checklist including all described side effects of rituximab was used for each patient in order to standardize the collection of adverse events. These data were always collected by the nurse responsible for the patients and the physician responsible for the study protocol at each center was responsible for immediately grading the adverse reaction according to the NIH and Naranjo Scales. Moreover, in those cases suffering an adverse event, from the clinical chart we gathered data including age, sex, histopathological diagnosis, premedication used, dosage of rituximab, length of infusion, use of simultaneous drugs, and, if required, causes of withdrawal of the rituximab infusion. Pregnant women were excluded. All records with incomplete information were excluded from the analysis.

Recording of Adverse Reactions

Adverse reactions were graded according to the National Cancer Institute Scale in five grades (20). Causality was established using The Naranjo algorithm and considered as possible or probable (21). Infusions were considered as fast (0–90 min) or slow (>91 min). The infusion rate was calculated as follows: mean infusion dose/mean infusion time (mg/min⁻¹). Only the first slow or fast infusion was considered to estimate the relative risk of rituximab-induced adverse reactions.

Statistical Analysis

We described the data as mean and ranges. Differences between groups were established using Student t test. Significant differences were considered if $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using a Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software (v.16; SPSS Inc., Chicago, IL).

Ethics

This work complies with the principles of the 2008 version of the Declaration of Helsinki. The study design was approved by a local ethics committee and informed consent

was obtained from all subjects before collecting their data. No conflicts of interest are declared.

Results

General Characteristics of the Study

We collected the information from 793 patients (441 females) with B-cell NHL who received 2,495 infusions of rituximab. After excluding all incomplete check-in lists or clinical charts without complete data, we included 550 patients (301 female) with a mean age of 56 years (range: 18–95). Staging of patients shows that 31 (5.6%) were Stage I, 66 (12.0%) corresponded to Stage II, 159 (28.9%) were Stage III, and 294 (53.4%) were at Stage IV. Moreover, International Prognostic Index for patients was distributed as follows: low IPI, 12 (2.2%); low-intermediate, 26 (4.7%); high-intermediate, 147 (26.7%); and high, 365 (66.4%). Bone marrow biopsies were performed in only 493 patients and infiltration was present in 117 of the samples (23.7%). Only 29 patients (5.3%) fulfilled the criteria to be considered as having the leukemic phase of the disease. Rituximab was used alone in 11 patients (2.0%), in combination with CHOP in 492 patients (89.4%), combined with MINE in 30 cases (5.45%), and associated with other chemotherapy regimens in 17 patients (3.09%).

Adverse Reactions

Of a total of 1,749 infusions of rituximab, 52 adverse reactions (2.97%) were reported in 22 patients (4%). Adverse reactions were recorded in all participant centers and no significant difference was found associated with a particular hospital. Mean age for the group with adverse reactions was 54 years (range: 32–80) ($p = \text{NS}$ as compared with the whole group of patients receiving rituximab). Of the 22 patients presenting an adverse reaction, nine were female (mean age: 49.2; range: 33–77) and 13 were male (mean age: 57.4; range: 32–80) ($p = \text{NS}$).

For the whole group of patients studied, the mean dose of rituximab was 628 mg/infusion (range: 300–1,000 mg), whereas the mean dose of rituximab in the group of patients suffering an adverse reaction was 640 mg/infusion (range: 650–700) ($p = \text{NS}$). Fourteen patients suffered an adverse reaction during the first infusion, two in the second, and one in the fourth (Table 1). Also, six patients had more than one adverse reaction, three during the first and second infusion, one in the first and third, and one in the first, second, fourth and eighth infusions. Therefore, 31/52 adverse reactions (59.6%) occurred during the first infusion (Tables 1 and 2). Mean length of infusion for the whole group was 226 min (range: 30–738), whereas it was 275 min (range: 30–564) for the group with adverse reactions ($p = \text{NS}$). Only 10/52 adverse reactions (19.23%) were associated with a fast infusion (Table 2). The most frequent

adverse reactions were rash ($n = 8$), hot flushes ($n = 9$), dyspnea ($n = 6$), and pruritus ($n = 6$). All adverse reactions were considered as mild according to the NIH Scale. Twenty-three adverse reactions were considered as possible (44.23%).

As in previous studies, it was found that most of the adverse reactions were associated with the first infusion. Therefore, we analyzed the characteristics of the 550 first infusions. Unexpectedly, only five adverse reactions were observed in 120 fast infusions (4.16%), whereas in 430 slow infusions there were 26 adverse reactions (6.04%) ($p = 0.05$) (Table 2). Mean infusion time for the first infusion was 172 min (range: 63–738). Mean times for slow and fast first infusions were 273.8 min (range: 180–738) and 70.7 min (range: 63–90), respectively ($p = 0.05$). Mean rate of infusion for the first infusion was 5.9 mg/min⁻¹ (range: 1.3–7.3), whereas for slow and fast infusions it was 2.5 mg/min⁻¹ (range: 1.3–3.2), and 4.7 mg/min⁻¹ (range: 4.1–7.3), respectively ($p = 0.001$).

All patients received the premedication scheme with intravenous corticoids, antihistamine drugs, or oral paracetamol. However, due to physician's choice, in the first infusion 40 patients did not receive corticoids, eight did not receive antihistamine medication, and 44 did not receive paracetamol. All 22 patients exhibiting adverse reactions during the first infusion received antihistamine drugs and paracetamol but only 18 received corticosteroids. It should be mentioned that in case of an adverse reaction, the dosage or schedule of the planned infusion were never modified. Most of the time only a higher dose of the premedication drugs was attempted during subsequent infusions of rituximab in order to avoid the occurrence of a new adverse episode.

The relative risk for suffering an adverse reaction when a fast infusion was indicated was 32% and 48% for slow infusions. The number of patients needed to treat to observe an adverse reaction was 83.

Discussion

Pharmacovigilance programs are highly desirable because they offer important information about the adverse reaction profile in a specific population. There is evidence that the incidence and severity of adverse reactions can vary in different populations and ethnic groups. It should be pointed that population-specific pharmacovigilance studies are even more relevant for biotherapeutic products such as rituximab as a means of evaluating the innovator product with a biosimilar product (17,18).

The exact mechanism responsible for the adverse reactions secondary to the use of monoclonal antibodies is not well known and, although they may be not distinguishable from an IgE-mediated type 1 hypersensitivity reaction, it seems that cytokine release may be a suitable mechanism.

Table 1. Adverse reactions secondary to rituximab in patients with NHL

<i>n</i>	Dose (mg)	Infusion number	Type of infusion (fast/slow)	Adverse events	Severity ^a	Score ^b
1	700	1	Slow	Rash	Mild	+4/Possible
				Pruritus	Mild	+4/Possible
2	700	4	Fast	RUC	Mild	+4/Possible
3	600	1	Slow	Chills	Mild	+4/Possible
				Dyspnea	Mild	+4/Possible
				Rash	Mild	+4/Possible
4	700	1	Slow	Pruritus	Mild	+5/Probable
				Rash	Mild	+5/Probable
				Chills	Mild	+6/Probable
	700	2	Slow	Rash	Mild	+6/Probable
5	700	1	Slow	Hypotension ^c	Mild	+4/Possible
6	600	1	Slow	Rash	Mild	+5/Probable
	600	2	Slow	Headache	Mild	+5/Probable
				Chills	Mild	+6/Probable
7	700	1	Slow	Hot flush	Mild	+4/Possible
8	650	1	Slow	Pruritus	Mild	+6/Probable
	650	2	Slow	Dry cough	Mild	+6/Probable
				Chest pain	Mild	+5/Probable
	650	4	Slow	Dyspnea	Mild	+6/Probable
				Chills	Mild	+5/Probable
				Pruritus	Mild	+7/Probable
	650	8	Fast	Dyspnea	Mild	+7/Probable
				Pyrosis	Mild	+5/Probable
9	600	1	Slow	Rash	Mild	+4/Possible
				Bronchospasm	Mild	+4/Possible
10	600	1	Slow	Rhinitis	Mild	+4/Possible
11	800	1	Slow	Flush	Mild	+2/Possible
				Dyspnea	Mild	+4/Possible
12	700	1	Slow	Dyspnea	Mild	+6/Probable
	700	2	Slow	Hot flush	Mild	+4/Possible
	700	3	Fast	Dyspnea	Mild	+7/Probable
				Hot flush	Mild	+5/Probable
13	600	1	Slow	Bronchospasm	Mild	+6/Probable
				Rash	Mild	+6/Probable
				Rhinitis	Mild	+6/Probable
14	600	1	Fast	Pruritus	Mild	+6/Probable
				Rash	Mild	+6/Probable
				Headache	Mild	+5/Probable
15	600	1	Slow	Diaphoresis	Mild	+3/Possible
				Hot flush	Mild	+2/Possible
	600	2	Fast	Flush	Mild	+3/Possible
				Hot flush	Mild	+3/Possible
16	600	2	Fast	FP	Mild	+5/Probable
17	600	1	Fast	Hot flush	Mild	+2/Possible
18	500	1	Slow	Hot flush	Mild	+4/Possible
19	600	1	Slow	Hot flush	Mild	+2/Possible
	600	3	Fast	Hot flush	Mild	+5/Probable
20	600	2	Fast	Hip pain	Mild	+5/Probable
				Chills	Mild	+5/Probable
				Fever	Mild	+6/Probable
21	600	1	Slow	Hot flush	Mild	+4/Possible
22	640	1	Fast	Hot flush	Mild	+2/Possible

NHL, non-Hodgkin's lymphoma; RUC, reno-urethral colic; FP, facial paresthesias.

^aAccording to the NIH Scale.

^bAccording to the Naranjo Algorithm.

^cModerate.

According to the new adverse reaction classification, those reactions secondary to biological agents must be classified as type α (22,23). Concerning rituximab associated adverse reactions, it seems very important to know the number of

circulating malignant cells because when this is high, patients may be exposed to a high risk of non-desirable effects during the infusion (24). Other authors have associated a history of atopy with adverse reactions when other

Table 2. Adverse reactions according to the type of infusion in patients with NHL treated with rituximab

	Adverse reactions <i>n</i> (%)	Adverse reactions related to fast infusions <i>n</i> (%)	Adverse reactions related to slow infusions <i>n</i> (%)
All infusions (<i>n</i> = 1,749)	52 (100)	10 (19.2)	42 (80.8)
First infusions (<i>n</i> = 550)	31 (59.6)	5 (16.1)	26 (83.9)
Subsequent infusions (<i>n</i> = 1,199)	21 (40.4)	5 (23.8)	16 (76.2)

NHL, non-Hodgkin's lymphoma.

monoclonal antibodies are used (25). In order to reduce the risk of adverse reactions secondary to rituximab, it is necessary to establish the history of drug allergies and appropriate premedication and careful monitoring of the patient are mandatory (22).

The incidence of adverse reactions in the study patients was lower than that reported for other populations. From 1,749 infusions administered to 550 patients, only 22 (4%) had mild and moderate adverse reactions. On the contrary, for other ethnic groups it has been reported that 77% of 356 patients exhibited adverse reactions during the first infusion of rituximab, 30% in the fourth infusion, and 14% in the eighth infusion (10). There are several factors that have been associated with adverse reactions when biopharmaceutical drugs are used, namely, structural features (sequence variation and glycosylation of the drug), storage conditions (denaturation or aggregation caused by oxidation), contaminants or impurities in the preparation, dose and length of treatment, route of administration, and appropriateness of the formulation. However, the most important factor is perhaps the genetic background of the patients (26,27). Although it cannot be ruled out that the low incidence of adverse reaction in our study was due to the premedication regimen, it is likely that the specific genetic background of this population played a most relevant role. Various pathogenic mechanisms describing the infusion-related syndrome have been postulated including cytokine production (tumor necrosis factor- α , interleukin-6, interleukin-8, and interferon- γ), complement activation, intravascular coagulation, and tumor lysis syndrome (28–30). As a consequence, population genetics may deeply influence or characterize the immunogenicity of biopharmaceutical drugs. For example, it has been demonstrated that some specific polymorphisms may alter either the drug metabolism or specific immune responses, which may increase the individual susceptibility to specific drugs as has been shown for some cases with severe skin reactions (26,31). Of course, none of these hypotheses can be proven with the data obtained in our study.

The causality derived from the Naranjo algorithm during the rituximab peri-infusional period was always possible or probable. Therefore, we cannot state that all adverse reactions during this study may be imputable to rituximab. Instead, other masked pathophysiological factors could be responsible for at least some of the adverse reactions. Notwithstanding, it is clear that the incidence of peri-

infusional rituximab adverse reactions was lower than in other studies. Other important data derived from this research, despite its limitations, is that evidence is provided to confirm that fast rituximab infusion is not associated with an increase of adverse reactions. This finding is relevant because if fast infusions are used, hospital facilities are optimized and a higher number of patients can be treated without compromising their safety.

In conclusion, according to this pharmacovigilance study, rituximab has a favorable safety profile. Contrasting with other studies, the risk of adverse reactions was higher for slow infusions. When comparing our results with those from previous studies, we found that the types of adverse reactions were similar, whereas the incidence rate of adverse reactions was lower.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

This work was supported by a grant from Fundación IMSS, Mexico (A M-C) and a grant from Instituto Mexicano del Seguro Social (MT A-G).

References

1. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;84:435–445.
2. Hammadi M, Pers JO, Berthou C, et al. A new approach to comparing anti-CD20 antibodies: importance of the lipid rafts in their lytic efficiency. *Onco Targets Ther* 2010;3:99–109.
3. Voso MT, Pantel G, Rutella S, et al. Rituximab reduces the number of peripheral blood B-cells *in vitro* mainly by effector cell-mediated mechanisms. *Haematologica* 2002;87:918–925.
4. Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: mechanism of action and resistance. *Semin Oncol* 2002;29(suppl 2):2–9.
5. Cartron G, Watier H, Golay J, et al. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004;103:2635–2642.
6. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–242.
7. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3121–3127.

8. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera®). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456–473.
9. Pettengell R, Linch D. Position paper on the therapeutic use of rituximab in CD20-positive diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003;v121:44–48.
10. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab. A review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003;63:803–843.
11. Tuhill M, Crook T, Corbet T, et al. Rapid infusion of rituximab over 60 min. *Eur J Haematol* 2009;82:322–325.
12. Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, et al. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol* 1999;17:791–795.
13. Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999;94:2217–2224.
14. Sehn LH, Donaldson J, Filewich A, et al. Rapid infusion rituximab in combination with corticosteroid-containing chemotherapy or as maintenance therapy is well tolerated and can safely be delivered in the community setting. *Blood* 2007;109:4171–4173.
15. Atmar J. Review of the safety and feasibility of rapid infusion of rituximab. *J Oncol Pract* 2010;6:91–93.
16. Norma Oficial Mexicana NOM 220-SSA1-2002, instalación y operación de farmacovigilancia. *Diario Oficial* November 15, 2004.
17. Decreto por el que se adiciona un artículo 222 Bis a la Ley General de Salud. *Diario Oficial de la Federación*. June 11, 2009. <http://www.concamin.org.mx/salud/DECRETO%20ART.%20222%20BIS%20LGS.pdf> (accessed November 2, 2012).
18. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva: October 19-23, 2009. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf (accessed July 2, 2012).
19. MabThera® product. Core data sheet version 4.0.
20. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). v4.02. Published: May 28, 2009. Available at <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/> (accessed November 2, 2012).
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–245.
22. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *The Oncologist* 2007;12:601–609.
23. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61:912–920.
24. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *The Oncologist* 2008;13:725–732.
25. O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007;25:3644–3648.
26. Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(suppl 6):vi3–vi9.
27. Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(suppl 5):v9–v12.
28. Bienvenu J, Chvetzoff R, Salles G, et al. Tumor necrosis factor α release is a major biological event associated with rituximab treatment. *Hematol J* 2001;2:378–384.
29. Siano M, Lerch E, Negretti L, et al. A phase I-II study to determine the maximum tolerated infusion rate of rituximab with special emphasis on monitoring the effect of rituximab on cardiac function. *Clin Cancer Res* 2008;14:7935–7939.
30. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:1326–1331.
31. Martin T, Hui L. Severe cutaneous adverse drug reactions a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. *Chin Med J* 2008;21:756–761.