



**EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON IMATINIB
REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. 2013 - 2017**

**Presentado por:
JULIO CESAR SERNA SIATOVA
LUZ ÁNGELA CÁRDENAS LOSADA**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (UDCA)
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
QUIMICA FARMACEUTICA
BOGOTA
2018**



**EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON IMATINIB
REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. 2013 - 2017**

Trabajo de grado para optar por el título de Químico Farmacéutico

**Director:
JUAN SEBASTIAN SABOGAL CARMONA
Químico Farmacéutico
Ms. Toxicología**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (UDCA)
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
QUIMICA FARMACEUTICA
BOGOTA
2018**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por habernos permitido recorrer este camino, y quien ha sido nuestra fortaleza para llegar a cumplir esta meta de ser profesionales íntegros en química farmacéutica.

A nuestras familias por haber creído en nuestros sueños y haber aportado tanto para que estos se hicieran realidad, por ser el pilar de inspiración y educación que hoy en día se mantiene firme, los mismos que ayudaron a seguir adelante durante la realización de este proyecto de grado.

Al profesor Juan Sebastián Sabogal Carmona, por la dedicación, el aporte de sus conocimientos y por haber depositado su confianza en nosotros en desarrollar este trabajo de grado.

ABREVIATURAS

ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATP	Adenosín trifosfato
Bcl-2	Linfoma de células B 2
BCL-XL	Linfoma de células B extra grande
BCR	Región de clúster de punto de interrupción
Cmax	Concentración plasmática máxima
c-kit	Tirosina-Kinasa transmembranosa
DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
EAM	Evento Adverso al Medicamento
EM	Error de Medicación
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)
GIST	Tumor del estroma gastrointestinal
HES	Síndrome hipereosinofílico
IM	Imatinib
INC	Instituto Nacional de Cancerología
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
KIT	Receptor celular KIT
LCM	Leucemia Mieloide Crónica
LLA	leucemia linfoblástica aguda
NF-Kb	Nuclear Factor Kappa B
N/C	No clasificable
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
Ph	Cromosoma Filadelfia
PRM	Problemas Relacionados con el Medicamento
RAM	Reacciones Adversas al Medicamento
RNM	Resultados Negativos Asociados a la Medicación
SHE/LEC	Leucemia eosinofílica crónica
SMD/SMP	Síndromes mielodisplásicos/ neoplasias mieloproliferativas
TGIS	Tumores del Estroma Gastrointestinal
TKI	Inhibidor de tirosina quinasa
Tmax	Tiempo Máximo
TNFR	Receptor del factor de necrosis tumoral

TABLA DE CONTENIDO

Tabla de contenido.....	5
1. Introducción	10
2. Objetivos.....	12
2.1 Objetivo general	12
2.2 Objetivos específicos	12
3. Marco teórico	13
3.1 Leucemia.....	13
3.1.1 Leucemia mieloide crónica (Imc)	14
3.2 imatinib	15
3.2.1 Propiedades fisicoquímicas	16
3.2.1.1 Características fisicoquímicas	16
3.2.1.2 Farmacocinética	16
3.2.2 cinética del imatinib.....	16
3.2.2.1 absorción	16
3.2.2.2 distribución	17
3.2.2.3 biotransformación	17
3.2.2.4 eliminación.....	17
3.2.3 Dinámica del imatinib	17
3.2.3.1 Mecanismo de acción	17
3.2.3.2 Presentación.....	19
3.2.3.3 Indicaciones.....	19
3.2.3.4 Efectos secundarios ^[15]	20
3.2.3.5 Dosis.....	22
3.2.3.6 Interacciones farmacológicas	25
3.2.3.7 Precauciones.....	25
4. Normatividad del programa nacional de farmacovigilancia.....	30
5. Definiciones de farmacovigilancia.....	31
5.1 Farmacovigilancia	31
5.2 Buenas prácticas de farmacovigilancia	31
5.3 Causalidad (imputabilidad).....	31

5.4	Efectividad.....	31
5.5	Efecto secundario	32
5.5	Eficacia.....	32
5.6	Error de medicación (em).....	32
5.7	Evento adverso a medicamento (EAM).....	32
5.8	Evento adverso	32
5.9	Evento adverso grave	32
5.10	incidente.....	33
5.11	problemas relacionados con medicamentos (prm).....	33
5.12	Reacción adversa a los medicamentos (RAM)	33
5.13	Resultados negativos asociados a la medicación (RNM).....	33
5.14	RNM (clasificación según el Tercer Consenso de Granada) ^[20]	33
5.15	Señal.....	34
6.	FARMACOVIGILANCIA EN COLOMBIA	35
6.1	CLASIFICACION DE EVENTOS ADVEROS (EA)	35
6.1.1	EVENTO ADVERSO PREVENIBLE	35
6.1.2	EVENTO ADVERSO NO PREVENIBLE.....	35
6.2	CLASIFICACION DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACION (RNM).....	35
6.3	CLASIFICACION DE LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM)	36
6.4	CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM).....	37
6.4.1	CLASIFICACION ALFABETICA DE LAS RAM.....	37
6.4.2	CLASIFICACION SEGÚN LA SERIEDAD DE LOS RAM	38
6.4.3	CLASIFICACION SEGÚN LA CAUSALIDAD DE LAS RAM	40
7.	Metodología	45
7.1	Tipo de estudio.....	45
7.2	Selección de variables	45
7.3	Criterios de inclusión	45
7.4	Criterios de exclusión	45
7.5	Control del sesgo	46

8. Resultados y discusión	47
8.1 Incidente- evento.....	47
8.2 Tipo de reportes	48
8.3 Clasificación alfabética de IAS RAM	50
8.4 Seriedad de los reportes	51
8.5 Causalidad de IAS RAM.....	52
8.6 Clasificación whoart	54
8.7 Sexo	56
8.8 Numero de reportes por edad	57
8.9 Numero de reportes anuales.....	58
9. Conclusiones	61
10. Recomendaciones.....	62
11. Glosario	63
12. Bibliografía.....	68
13. Anexos	72

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del hueso y la producción de las células de la sangre	13
Figura 2. Formación del gen BCR-ABL, por translocación.....	14
Figura 3. Estructura química del IMATINIB realizada en ChemSketch	16
Figura 4. Inhibición de la acción quinasa con un inhibidor como el imatinib	18
Figura 5. Algoritmo de Causalidad de la FDA[27]	42

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de RNM	35
Tabla 2. Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).....	36
Tabla 3. Algoritmo para la evaluación de fallo terapéutico	39
Tabla 4. Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM	40
Tabla 5. Clase de sistema órgano Whoart, reportados en el programa distrital de farmacovigilancia por imatinib durante el periodo 2013- 2017	54
Tabla 6. Clasificación SUB-WHOART reportados en el programa distrital de farmacovigilancia por imatinib durante el periodo 2013- 2017.....	55

LISTA DE GRAFICAS

Gráfica 1. Distribución por Tipo de Caso en los reportes eventos adversos y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 – 2017.....	47
Gráfica 2. Distribución por Tipo de reportes de sospechas de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 – 2017	49
Gráfica 3. Distribución por clasificación alfabética de los reportes eventos adversos y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 – 2017	50



Gráfica 4. Distribución por clasificación seriedad de los reportes de casos de eventos adversos y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 - 201752

Gráfica 5. Distribución por causalidad de los casos de reacciones adversas de imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 - 201753

Gráfica 6. Distribución por clasificación de genero de los reportes eventos adversos y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 - 201757

Gráfica 7. Distribución por edad de los casos de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 – 201758

Gráfica 8. Distribución por reportes anuales de los casos de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 – 201759

Gráfica 9. Distribución por reportes anuales de los casos de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 – 201760

1. INTRODUCCIÓN

El imatinib al igual que la mayoría de medicamentos modernos, ha cambiado la forma de tratar las enfermedades o diferentes estados de salud alterados. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las RAM son una causa frecuente, pero prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte. Además, en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos como consecuencia de la relación beneficio/riesgo que no ha sido detectada al momento de la autorización de la comercialización. Se estima que las reacciones adversas figuran entre las diez principales causas de mortalidad^[1]. Aunque el imatinib es generalmente bien tolerado, se estima que aproximadamente un 5,4% de los pacientes tiene que suspenderlo por sus efectos adversos, los cuales pueden clasificarse mediante la escala del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, que clasifica la severidad en 4 grados. La mayoría de los efectos adversos observados tras la administración de imatinib son leves o moderados en gravedad (grado 1 o 2)^[2].

En Colombia según El programa de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), tiene como objetivo principal realizar vigilancia a los medicamentos durante su comercialización para determinar la seguridad de los mismos. Además se encarga de los procesos de detección, valoración, entendimiento y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema asociado al uso de medicamentos, incluyendo las intoxicaciones por los mismos, de tal forma que los factores moderados o críticos sean identificados a tiempo y las intervenciones que se lleven a cabo por parte de la agencia reguladora conduzcan al conocimiento real del perfil de seguridad de los medicamentos comercializados en el país, fomentando el uso racional de los mismos^[3].

Cabe aclarar que en la actualidad la LMC, no es la única indicación para el tratamiento con imatinib, según la revisión de literatura sobre los usos del imatinib frente a otras alternativas terapéuticas en términos de valor terapéutico y costo-efectividad de la

dirección de medicamentos y tecnologías en salud realizado en octubre de 2015 se identificaron las siguientes indicaciones principales para el imatinib^[4]:

- 1) Leucemia Mieloide Crónica (LMC)
- 2) Pacientes con sarcoma gástrico intestinal (TGIS), en tumores o metástasis con Kit (CD 117), o con alto riesgo de recaída luego de resección.

Según información suministrada por el Instituto Nacional de Cancerología (INC), en Colombia se observa una cifra promedio de 252 nuevos casos anuales, reportados entre el año 2006 al 2011, las edades dominantes en la enfermedad se presenta entre 45 y 74 años, siendo más frecuente de los 50 a los 55 años de edad. El género en el que predomina la enfermedad es el masculino con un porcentaje del 53% y en el género femenino del 47% respectivamente. Finalmente entre los años 2001 al 2011 hubo una tasa de mortalidad de 759 muertes promedio, siendo predominante en hombres que en mujeres con un promedio de 820 y 699 muertes respectivamente, las regiones con más reportes de LMC son Bogotá, Antioquia, Valle del Cauca, Santander, Atlántico, Cundinamarca, Bolívar y Boyacá^[5].

Sin embargo frente al planteamiento anterior, se pretenden analizar los casos reportados para RAM y PRM con imatinib en Bogotá para el periodo 2013 – 2017.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar los casos de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib reportados al Programa Distrital de Farmacovigilancia en la ciudad de Bogotá D.C entre el 01 de enero de 2013 al 20 Septiembre de 2017.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar la seriedad-gravedad y la causalidad de los eventos adversos y problemas relacionados con imatinib reportados al Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá Distrito Capital, el 01 de enero de 2013 al 20 Septiembre de 2017.

Describir las variables de tipo de reporte, seriedad, causalidad, clasificación woarth, sexo y edad de los casos reportados.

Desarrollar una pieza comunicativa para la identificación y prevención temprana de las reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib dirigida a pacientes y a personal de salud.

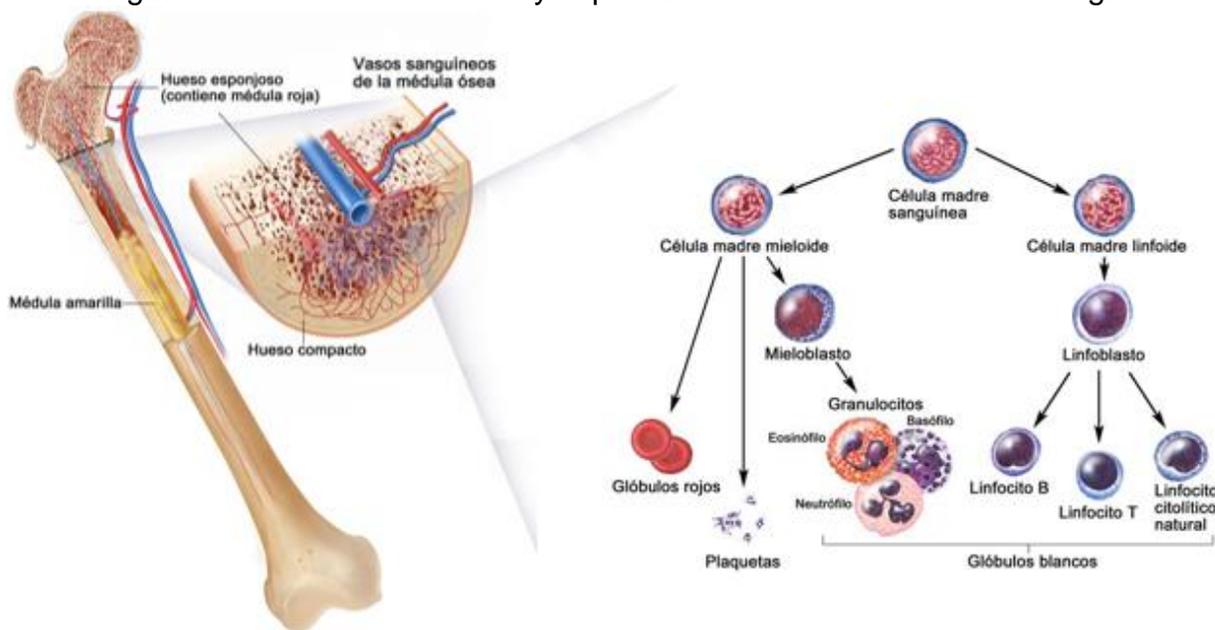
Proponer un artículo con los resultados de la investigación para ser sometido a publicación.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 LEUCEMIA

La leucemia o cáncer de sangre, es una patología que se produce en las células productoras de sangre de la médula ósea, como se muestra en la figura No.1. En cierto período, las células de leucemia surgen de la médula ósea e ingresan al torrente sanguíneo, originando frecuentemente un aumento en el número de glóbulos blancos en la sangre. Cuando estas células están en la sangre pueden propagarse a otros órganos, en donde impiden la actividad normal de otras células corporales^[6].

Figura 1. Anatomía del hueso y la producción de las células de la sangre



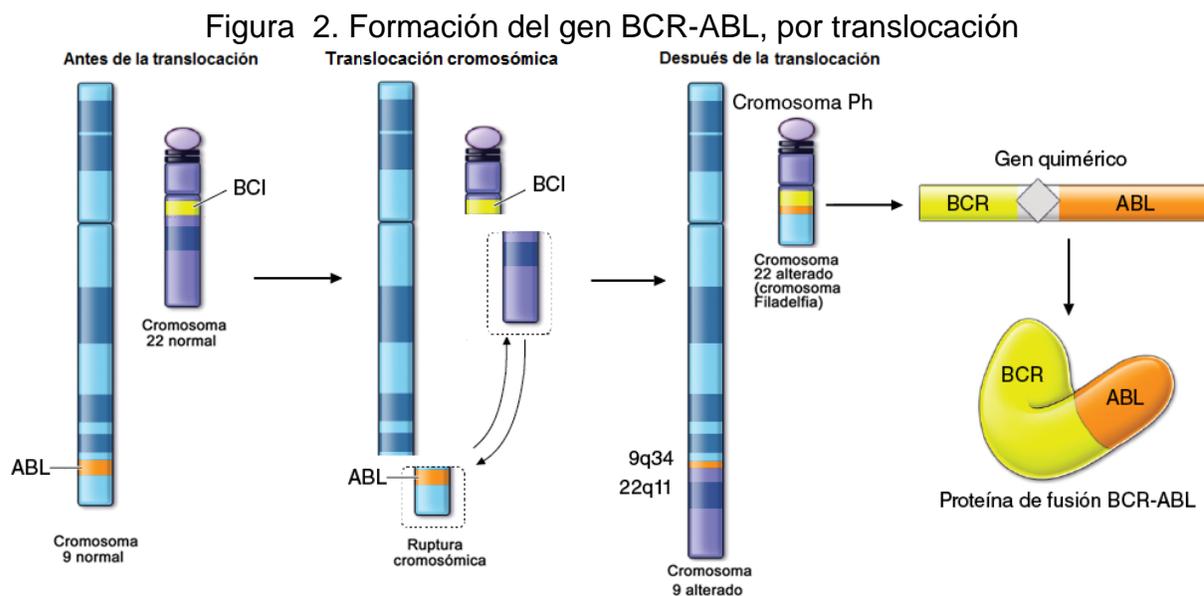
Tomado y modificado de Winslow 2007^[7, 8].

Cuando ocurren cambios en las células y se convierte en una célula de leucemia, ya no hay una maduración normal. Frecuentemente, se divide para crear nuevas células más rápido de lo normal. Asimismo, las células leucémicas no mueren cuando convendrían hacerlo, de lo contrario se acumulan en la médula ósea y desalojan a las células normales.

3.1.1 LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

La LMC, corresponde al 10 % aproximadamente de todos los casos reportados de leucemia, cuyo diagnóstico para el año 2016 se estimaba para 8,220 personas (4,610 hombres y 3,610 mujeres) en los Estados Unidos. La mayoría de estos serían adultos, con una edad promedio de 64 años. La tasa de supervivencia a 5 años indica el porcentaje de personas que sobrevive al menos 5 años una vez detectado el cáncer^[9].

Cada célula del organismo contiene material genético, ADN, el cual determina la actividad celular. El ADN se encuentra en el interior de los cromosomas. En la LMC, parte del ADN de un cromosoma se desplaza a otro cromosoma, como se expresa en la figura 1, este cambio se conoce como "cromosoma Filadelfia" y hace que la médula ósea produzca una enzima, la tirosina cinasa, que hace que demasiadas células madre se vuelvan glóbulos blancos (granulocitos o blastocitos). Cabe destacar que el cromosoma Filadelfia no se transmite de padres a hijos^[10].



Tomado y modificado de Winslow 2007^[7, 8].

Esta enfermedad se da por una anomalía estructural cromosómica, que en este caso afecta a los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 (q34;q11), tras un fenómeno conocido como translocación, que sucede tras un intercambio de material cromosómico cuando una porción del cromosoma 9 y el cromosoma 22, parte del gen de la región BCR (Breakpoint Cluster Region) del cromosoma 22 se fusiona con parte del gen ABL del cromosoma 9, con lo que se produce la formación de un nuevo oncogén que da origen a la proteína BCR-ABL (que se encuentra en el grupo del tipo de proteínas como tirosina quinasa), formando el cromosoma Filadelfia. Este cromosoma Filadelfia está presente en las células leucémicas de la mayoría de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica; la proteína BCR-ABL causa que las células crezcan y se reproduzcan anormalmente^[6].

Las dos proteínas que se detectan con mayor frecuencia son p210 y p185. La proteína p210 se detecta en el 95 % de las LMC, mientras que la p185 se observa en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Filadelfia-positiva. Ambas proteínas se caracterizan por tener una hiperactividad tirosincinasa responsable de la activación de numerosas rutas de transducción de señal, esencial para la capacidad de transformación maligna^[11].

3.2 IMATINIB

El Imatinib es el medicamento empleado en el tratamiento de la LMC, una enfermedad que hace aproximadamente 10 años tenía pocas opciones terapéuticas, entre las que se incluía el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y el interferón-alfa. El éxito clínico del imatinib en la LMC y TGIS ha traído un nuevo paradigma en la terapia del cáncer que tiene potenciales muy amplios^[12].

El imatinib es un inhibidor específico de la proteína tirosina-quinasa, inhibiendo de forma potente la BCR-ABL tirosina-quinasa, llegando a controlar selectivamente la proliferación e induciendo la apoptosis en las líneas celulares y se emplea en el tratamiento de la LMC, cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (BCR-ABL)^[13]. El imatinib

también es activo contra un número de tirosina quinasas relacionadas, como lo son: ABL, KIT, PFGFR y TEL^[12].

3.2.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

3.2.1.1 CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS

Nombre IUPAC: 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl) amino] phenyl] benzamide).

Formula: $C_{29}H_{31}N_7O$

Peso mol: 493.603g/mol

3.2.1.2 FARMACOCINÉTICA

Los estudios farmacocinéticos de imatinib en voluntarios sanos y pacientes con LMC, TGIS y otros cánceres muestran que el imatinib administrado por vía oral se absorbe satisfactoriamente con una biodisponibilidad del 98% independientemente de la forma de dosificación oral (solución, cápsula, tableta) o la concentración (100 mg, 400 mg).

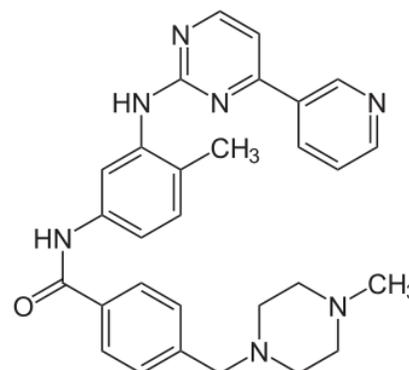
La vida media de eliminación es de aproximadamente 18 horas. Las concentraciones plasmáticas de Imatinib aumentan previsiblemente de 2 a 3 veces al alcanzar el estado estacionario con administración de 400 mg una vez al día, en concentraciones necesarias para la inhibición de tirosina quinasa *in vitro* y que conduce a la normalización de los parámetros hematológicos en la gran mayoría de los pacientes con LMC independientemente del recuento basal de glóbulos blancos ^[14].

3.2.2 CINÉTICA DEL IMATINIB

3.2.2.1 ABSORCIÓN

Después de la administración oral es rápidamente absorbido del intestino por su rápida disolución en pH ácido > 97%. La biodisponibilidad absoluta es del 98%. Cuando se administra junto con una comida rica en grasas, la absorción de imatinib se reduce

Figura 3. Estructura química del IMATINIB realizada en ChemSketch



mínimamente (11% de reducción en C_{\max} y prolongación de t_{\max} de 1,5 h), sin embargo se aconseja su ingesta con leche o agua para reducir efectos gastrointestinales^[15].

3.2.2.2 DISTRIBUCIÓN

El imatinib se une a proteínas plasmáticas en un 95%, principalmente a albúmina y a alfa-ácido-glicoproteína, con baja unión a lipoproteínas^[15].

3.2.2.3 BIOTRANSFORMACIÓN

El imatinib se metaboliza principalmente en el hígado por el sistema enzimático microsomal del citocromo P-450 (P450), en especial el CYP3A4 y el CYP3A5, su principal metabolito es el CGP74588, Otras isoformas del P450 que participan en su biotransformación son: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. Todas tienen un rol menor^[15].

3.2.2.4 ELIMINACIÓN

El fármaco se elimina predominantemente a través de la bilis en forma de metabolitos, uno de los cuales (CGP 74588) muestra actividad farmacológica comparable al fármaco original^[14]. La proporción de excreción fecal a urinaria es de aproximadamente 5: 1, un 68% por heces y en orina un 13%, respectivamente. Por otro lado el Imatinib alcanza (5% orina, 20% heces), en metabolitos ^[15].

3.2.3 DINÁMICA DEL IMATINIB

3.2.3.1 MECANISMO DE ACCIÓN

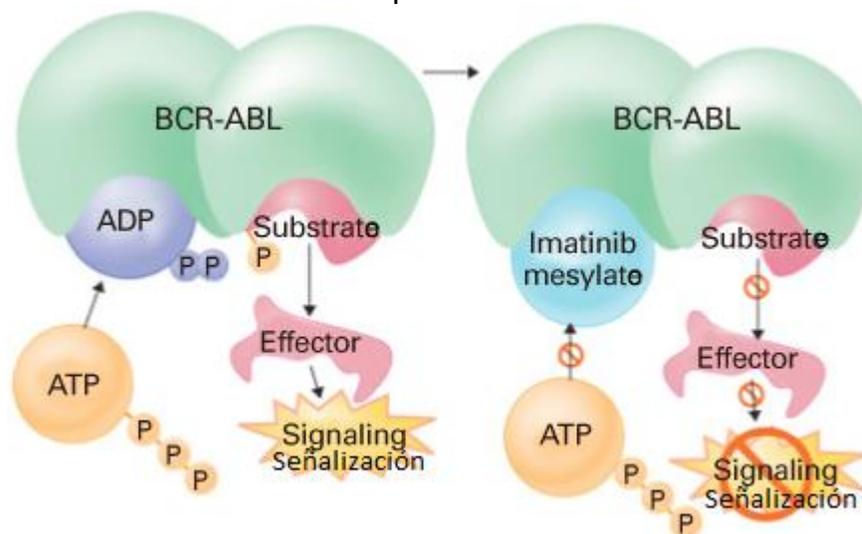
El mecanismo de acción de imatinib, consiste en un re arreglo cromosómico que puede llevarse a cabo mediante tres mecanismos donde ejerce su efecto:

1. Inhibición de la tirosina quinasa producida por la translocación recíproca entre los cromosomas 22 y 9 dan origen al cromosoma filadelfia originando un oncogen BCL-ABL, el cual el imatinib inhibe la auto fosforilación de BCR-ABL y la de sus sustratos moleculares; inactivación enzimática se consigue uniéndose a la zona de

la tirosina quinasa que liga adenosina trifosfato (ATP). A nivel molecular el Imatinib es capaz de inhibir la actividad quinasa del oncogén BCR-ABL. La inhibición se correlaciona con la actividad antiproliferativa y muerte celular como se muestra en la figura N° 3^[16].

2. La inhibición de proliferación celular; inhibe los receptores tirosina del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el c-kit, ocupa los sitios de unión del ATP de varias moléculas de tirosina quinasa y previene la fosforilación de estas proteínas la cuales llevan a la activación de señales de transducción que juegan un papel importante en la proliferación celular^[15].
3. Inducción de la apoptosis y parada de ciclo de las células de BCR-ABL positivas través de las proteínas stat5. En estas células tumorales, el Imatinib inhibe la capacidad de stat5 de transactivas genes relacionados con la apoptosis como Bcl-xl, e impide la pérdida de adhesión que sufren las células BCR-ABL positivas^[15].

Figura 4. Inhibición de la acción quinasa con un inhibidor como el imatinib



Tomado y modificado de Heaney, 2014^[17].

3.2.3.2 PRESENTACION

De acuerdo a la consulta de datos disponible en la página del INVIMA, se enlistaron 28 registros para el grupo medicamentos Imatinib, todos con registro vigente durante los años de estudio, y los cuales se registran bajo las siguientes presentaciones:

Tabletas, tabletas cubiertas, tabletas recubiertas, comprimidos con cubierta películas y capsulas, en dosificaciones de 100 mg y 400 mg, con formas redonda, ovaloide o biconvexo de bordes^[15].

Sin embargo cabe aclarar que a la fecha se encuentran 10 registros sanitarios vencidos, 5 en proceso de renovación, 2 con perdida fuerza ejec y 11 vigentes^[18].

3.2.3.3 INDICACIONES

El Imatinib está indicado en el tratamiento de pacientes con LMC, de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea. El Imatinib está indicado en el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica con cromosoma filadelfia positivo en fase crónica tras el fallo con otro tratamiento. Así mismo indicado en el tratamiento de pacientes adultos con TGIS malignos no resecables y/o metastásicos^[19].

Otras indicaciones del imatinib son:

- Leucemia Linfoide Aguda (ALL) Ph+
- Pacientes con enfermedad mielodisplásica o mieloproliferativa con receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas positivo (PDGFR)
- Pacientes con síndrome hipereosinofílico avanzado (HES) o leucemia eosinofílica crónica (CEL), con FIP1L1 o PDGFR α .
- Pacientes dermatofibrosarcoma protuberante (DFSP), en tumores irresecables, metástasis o recaídas no elegibles para cirugía.

3.2.3.4 EFECTOS SECUNDARIOS ^[15]

Los pacientes que son tratados con imatinib pueden presentar efectos secundarios, el cual se debe por diferentes circunstancias las cuales se asocian por la interrupción del tratamiento, combinación con quimioterapia o fallo terapéutico^[15].

Infecciones e infestaciones

Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía, sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis Reactivación del virus de la hepatitis B^[15].

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Síndrome de lisis tumoral, Hemorragia tumoral/necrosis tumoral^[15].

Trastornos del sistema inmunológico

Shock anafiláctico^[15].

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Neutropenia, trombocitopenia, anemia, Pancitopenia, neutropenia febril^[15].

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Anorexia, Hipocalcemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia, Hipercalcemia, hipomagnesemia^[15].

Trastornos psiquiátricos

Insomnio, depresión, disminución de la libido, ansiedad^[15].

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea, Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia, Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral^[15].

Trastornos oculares

Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa, Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular, catarata, glaucoma, papiloedema^[15].

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo, tinnitus, pérdida de audición^[15].

Trastornos cardiacos

Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar, arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico, pericarditis, tamponamiento cardíaco^[15].

Trastornos vasculares

Sofocos, hemorragia, hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud, trombosis/embolismo^[15].

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea, epistaxis, tos, derrame pleural, dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, dolor faringolaríngeo, faringitis, insuficiencia respiratoria aguda, enfermedad pulmonar intersticial^[15].

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis, estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal, eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis, colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción ilíaca/intestinal, perforación gastrointestinal, diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)^[15].

Trastornos hepatobiliares

Aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática, necrosis hepática^[15].

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción, prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad, erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moratones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas, dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP), Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, queratosis liquenoide*, liquen plano, necrolisis epidérmica tóxica, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)^[15].

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Retención de líquidos y edema, fatiga, debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez^[15].

3.2.3.5 DOSIS

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de 400 mg ó 600 mg deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche^[15].

Posología para LMC en pacientes adultos

La dosis recomendada de imatib para pacientes adultos con LMC en fase crónica es de 400 mg/día. La fase crónica de la LMC está definida por los siguientes criterios: blastos

< 15% en sangre y en médula ósea, basófilos en sangre periférica < 20%, plaquetas > 100 x 10⁹/l^[15].

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en fase acelerada es de 600 mg/día. La fase acelerada está definida por la presencia de cualquiera de los siguientes parámetros: blastos 15% pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos 30% en sangre o en médula ósea (siempre que blastos < 30%), basófilos en sangre periférica 20%, plaquetas < 100 x 10⁹/l no relacionados con el tratamiento.

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica está definida como blastos 30% en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente a la hepatosplenomegalia^[15].

Posología para LMC en niños

La dosificación en niños deberá basarse en la superficie corporal (mg/m²). Se recomienda una dosis de 340 mg/m² al día en niños con LMC en fase crónica y LMC en fases avanzadas (sin superar la dosis total de 800 mg). El tratamiento puede administrarse una vez al día o, alternativamente, puede dividirse la dosis en dos administraciones – una por la mañana y otra por la noche.

Se pueden considerar aumentos de dosis de 340 mg/m² diarios a 570 mg/m² diarios (sin superar la dosis total de 800 mg) en niños^[15].

Posología para LLA Ph+ en pacientes adultos

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con LLA Ph+ es de 600 mg/día.

Pauta de tratamiento: En base a los datos existentes, imatinib ha demostrado ser eficaz y seguro cuando se administró a dosis de 600 mg/día combinado con quimioterapia en la fase de inducción, las fases de consolidación y mantenimiento de la quimioterapia.

Para pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, la monoterapia con imatinib a 600 mg/día es segura, eficaz y puede administrarse hasta la progresión de la enfermedad^[15].

Posología para LLA Ph+ en niños

La dosis para niños se debe basar en el área de superficie corporal (mg/m²). Se recomienda la dosis de 340 mg/m² diaria para niños con LLA Ph+ (sin superar la dosis total de 600 mg) ^[15].

Posología para SMD/SMP

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con SMD/SMP es de 400 mg/día.

Duración del tratamiento: En el único ensayo clínico realizado hasta ahora, el tratamiento con Glivec continuó hasta la progresión de la enfermedad^[15].

Posología para SHE/LEC

La dosis recomendada de imatinib es de 100 mg/día para pacientes adultos con SHE/LEC. Se puede considerar un aumento de dosis de 100 mg a 400 mg^[15].

Posología para TGIS

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con GIST maligno no resecable y/o metastásico es de 400 mg/día^[15].

Posología para DFSP

La dosis recomendada de imatinib para pacientes adultos con DFSP es de 800 mg/día^[15].

3.2.3.6 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Pueden ocurrir interacciones entre el imatinib y los inhibidores o inductores de las enzimas que se mencionan a continuación, lo que lleva a cambios en la concentración plasmática de imatinib así como de fármacos coadministrados^[14]:

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Los medicamentos que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej. inhibidores de la proteasa como indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifúngicos azólicos incluyendo ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; algunos macrólidos como eritromicina, claritromicina y telitromicina) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib^[15].

Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de imatinib:

Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a Imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico^[15].

3.2.3.7 PRECAUCIONES

Cuando se administra imatinib con otros medicamentos existe un potencial de interacciones entre fármacos. Se debe tener precaución al tomar imatinib con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, algunos macrólidos, sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p.ej. ciclosporina, pimocida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina) o warfarina y otros derivados cumarínicos^[15].

El uso concomitante de imatinib y medicamentos que inducen el CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 e imatinib^[15].

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con imatinib se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados y que reciben tratamiento de sustitución con levotiroxina. En estos pacientes deberán controlarse estrechamente los niveles de hormona estimulante del tiroides (niveles de TSH)^[15].

Hepatotoxicidad

El metabolismo de imatinib es principalmente hepático, y sólo un 13% de la excreción es a través de los riñones. En pacientes con alteración hepática (leve, moderada o grave) deben monitorizarse cuidadosamente los recuentos en sangre periférica y los enzimas hepáticos. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con TGIS pueden presentar metástasis hepáticas que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática.

Se han observado casos de daño hepático, incluyendo fallo hepático y necrosis hepática con imatinib. Cuando se combina imatinib con regímenes de quimioterapia a dosis altas, se ha detectado un aumento de las reacciones hepáticas graves. Deberá monitorizarse estrechamente la función hepática cuando imatinib se combine con regímenes de quimioterapia que se sabe que también están asociados a alteraciones hepáticas^[15].

Retención de líquidos

Se han notificado casos de retención severa de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente 2,5% de los pacientes de LMC de diagnóstico reciente tratados con imatinib, por lo que es altamente

recomendable pesar a los pacientes de forma regular. Deberá estudiarse cuidadosamente un aumento rápido e inesperado de peso, y si se considera necesario, deberán llevarse a cabo medidas terapéuticas y de soporte^[15].

Pacientes con enfermedad cardíaca

Los pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo para insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente y cualquier paciente con signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca o renal deberá ser evaluado y tratado.

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (HES) con infiltración oculta de células HES dentro del miocardio, se han asociado casos aislados de shock cardiogénico /disfunción ventricular izquierda con degranulación de las células HES tras el inicio del tratamiento con imatinib. Se notificó que la situación era reversible tras la administración de corticosteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y la retirada temporal de imatinib. Puesto que se han notificado reacciones adversas cardíacas de forma poco frecuente con imatinib, se deberá evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con imatinib en los pacientes con SHE/LEC antes de iniciar el tratamiento^[15].

Los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos con reordenamiento del gen PDGFR podrían estar asociados con eosinofilia. Se deberá considerar por lo tanto, la evaluación por parte de un cardiólogo, la realización de un ecocardiograma y la determinación de troponina sérica en pacientes con SHE/LEC, y en pacientes con SMD/SMP asociados con eosinofilia, antes de administrar imatinib. Si alguno no es normal, al inicio del tratamiento deberá considerarse el seguimiento por parte de un cardiólogo y el uso profiláctico de corticosteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una a dos semanas de forma concomitante con imatinib^[15].

Hemorragia gastrointestinal

En el estudio en pacientes con GIST no resecable y/o metastásico, se notificaron tanto hemorragias gastrointestinales como intra-tumorales.

Además, se han notificado casos de ectasia vascular antral gástrica (EVAG), una causa rara de hemorragia gastrointestinal, en la experiencia postcomercialización en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. En caso necesario, se puede considerar la interrupción del tratamiento con imatinib^[15].

Síndrome de lisis tumoral

Antes de iniciar el tratamiento con imatinib, se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico, debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT)^[15].

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal^[15].

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con imatinib deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con imatinib de pacientes con LMC se ha asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la presencia de estas citopenias está probablemente relacionada con la fase de la enfermedad que se esté tratando, siendo más frecuentes en pacientes en fase acelerada de LMC o crisis blástica, en comparación con pacientes en fase crónica de LMC. El tratamiento con imatinib puede ser interrumpido o la dosis reducida^[15].

La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser controlada regularmente en pacientes que estén recibiendo imatinib.

En pacientes con alteración de la función renal, la exposición plasmática a imatinib parece ser superior que en pacientes con función renal normal, probablemente debido

a un elevado nivel plasmático de glicoproteína alfa-ácida (GAA), una proteína de unión a imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con alteración renal deberán recibir la dosis inicial mínima. Los pacientes con alteración renal grave deberán tratarse con precaución. La dosis puede reducirse si no es bien tolerada^[15].

El tratamiento a largo plazo con imatinib puede estar asociado con una disminución clínicamente significativa de la función renal. Por consiguiente, la función renal se debe evaluar antes del inicio del tratamiento con imatinib y controlarla estrechamente durante el tratamiento, prestando especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo de alteración renal. Si se observa alteración renal, se debe instaurar el tratamiento y las medidas oportunas de acuerdo con las guías terapéuticas estándar^[15].

4. NORMATIVIDAD DEL PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

- **Decreto 677 - Abril 26 de 1995:** por el cual se reglamenta parcialmente el régimen de registros y licencias, el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.
- **Resolución 2004009455 - Mayo 28 de 2004:** por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes, de que trata el artículo 146 del decreto 677 de 1995.
- **Decreto 2200 - Junio 28 de 2005:** por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones. con el objetivo de regular las actividades y/o procesos propios del servicio farmacéutico.
- **Resolución Número 1446 de 8 Mayo de 2006:** por la cual se define el sistema de información para la calidad y se adoptan los indicadores de monitoria del sistema obligatorio de garantía de calidad de la atención en salud
- **Resolución 1403 -Mayo 14 de 2007:** Por la cual se determina el modelo de gestión del servicio farmacéutico, se adopta el manual de condiciones esenciales y procedimientos y se dictan otras disposiciones.
- **Resolución 2003 de Mayo 2014:** por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los prestadores de servicios de salud y de habilitación de servicios de salud.

5. DEFINICIONES DE FARMACOVIGILANCIA

5.1 FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia es una disciplina de reciente consolidación, con una interesante variación de los conceptos y definiciones, derivada de la experiencia acumulada, la evolución e intensificación de la investigación clínica y sin duda, de los intereses de los actores involucrados

Según la OMS, define la Farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos. Esta hace parte de un sistema de información en salud que tiene como objetivo la identificación y vigilancia de los eventos de seguridad relacionados con los medicamentos como son las reacciones adversas^[1].

5.2 BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA

Conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar: la autenticidad y la calidad de los datos recogidos para la evaluación en cada momento de los RAM; la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas, y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta^[20].

5.3 CAUSALIDAD (IMPUTABILIDAD)

El resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa permite determinar una categoría de causalidad^[20].

5.4 EFECTIVIDAD

Demostración del efecto terapéutico de un fármaco bajo condiciones reales de prescripción y uso^[21].

5.5 EFECTO SECUNDARIO

Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción; por ejemplo, la diarrea asociada a la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal, que es producto de un tratamiento antibiótico^[20].

5.5 EFICACIA

La habilidad de producir el efecto esperado. Un fármaco se denomina eficaz si puede inducir un efecto terapéutico. El término eficaz se aplica a fármacos cuyo efecto terapéutico ha sido demostrado bajo condiciones estandarizadas o experimentales tales como los ensayos clínicos^[21].

5.6 ERROR DE MEDICACIÓN (EM)

Incidente que puede evitarse y que es causado por la utilización inadecuada de un medicamento. Puede producir lesión a un paciente, mientras la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor^[22].

5.7 EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO (EAM)

Cualquier episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero no tiene relación causal necesaria con ese tratamiento. Si bien se observa coincidencia en el tiempo, no se sospecha que exista relación causal. Ejemplo: dolor de cabeza, mareos, vómitos, prurito, hipertensión^[20].

5.8 EVENTO ADVERSO

Cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento^[20].

5.9 EVENTO ADVERSO GRAVE

Cualquier situación médica desfavorable que a cualquier dosis causa la muerte, amenaza la vida, causa la hospitalización o la prolonga. Da como resultado

incapacidad/discapacidad persistente o significativa; por ejemplo, una anomalía congénita o defecto de nacimiento, o cualquier otra situación que se clasifique como médicamente significativa. Todos los demás eventos adversos que no cumplen con las anteriores características serán clasificados como no serios^[20].

5.10 INCIDENTE

Evento o circunstancia que sucede en la atención clínica de un paciente, y que no le genera daño, pero en cuya ocurrencia se incorporan fallas en los procesos de atención^[20].

5.11 PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM)

Son problemas de salud entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no-consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados^[20].

5.12 REACCIÓN ADVERSA A LOS MEDICAMENTOS (RAM)

Según la OMS, reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. Nótese que esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. Los cambios en los resultados de pruebas de laboratorio también se consideran RAM^[20].

5.13 RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM)

Resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia, y asociados al uso o al fallo en el uso de medicamentos^[20].

5.14 RNM (CLASIFICACIÓN SEGÚN EL TERCER CONSENSO DE GRANADA) ^[20]

Según la necesidad: Problema de salud no tratado: El paciente sufre un problema de salud asociado al hecho de no recibir una medicación que necesita. - Efecto de medicamento innecesario: El paciente sufre un problema de salud asociado al hecho de recibir un medicamento que no necesita.

Según su efectividad: Inefectividad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación. - Inefectividad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

Según la seguridad: Inseguridad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

Inseguridad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

5.15 SEÑAL

Según la OMS, en farmacovigilancia una señal es un aviso sobre la existencia de información que sugiere una posible relación causal entre un evento indeseable y la utilización de un medicamento. Usualmente se necesita más de una sola notificación para detectar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información suministrada en la notificación^[20].

6. FARMACOVIGILANCIA EN COLOMBIA

6.1 CLASIFICACION DE EVENTOS ADVEROS (EA)

Los eventos adversos pueden ser prevenibles y no prevenibles:

6.1.1 EVENTO ADVERSO PREVENIBLE

Resultado no deseado y no intencional, y que se habría evitado mediante el cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial disponibles en un momento determinado.

6.1.2 EVENTO ADVERSO NO PREVENIBLE

Resultado no deseado y no intencional, y que se presenta pese al cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial.

6.2 CLASIFICACION DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACION (RNM)

Se definen como resultados en la salud del paciente que son inadecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o el fallo en el uso de medicamentos. El Tercer Consenso de Granada establece los siguientes RNM^[23].

Tabla 1. Clasificación de RNM

Necesidad	Problema de salud no tratado	El paciente sufre un problema de salud asociado al hecho de no recibir una medicación que necesita.
	Efecto de medicamento innecesario	El paciente sufre un problema de salud asociado al hecho de recibir un medicamento que no necesita.
Efectividad	Inefectividad no cuantitativa	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
	Inefectividad cuantitativa	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
Seguridad	Inseguridad no cuantitativa	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
	Inseguridad cuantitativa	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Tomado de Secretaria Distrital de Salud, 2013^[23].

6.3 CLASIFICACION DE LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM)

El Tercer Consenso de Granada define como PRM “aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación”. Así mismo propone un listado, no exhaustivo ni excluyente de PRM (Tabla 2), y se puntualiza que para el análisis de los PRM, cualquiera que sea la clasificación o el listado que se utilice, se debe recordar que estos problemas se relacionaran con la necesidad, la efectividad y la seguridad del medicamento^[23].

Tabla 2. Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Administración errónea del medicamento <i>Wrongly administered drug</i> ▪ Características personales <i>Personal characteristics</i> ▪ Conservación inadecuada <i>Unsuitable storage</i> ▪ Contraindicación <i>Contraindication</i> ▪ Dosis, pauta y/o duración no adecuada <i>Inappropriate dose, dosage schedule and/or duration</i> ▪ Duplicidad <i>Duplicity</i> ▪ Errores en la dispensación <i>Dispensing errors</i> ▪ Errores en la prescripción, <i>Prescription errors</i> ▪ Incumplimiento <i>Non-compliance</i> ▪ Interacciones <i>Interactions</i> ▪ Otros problemas de salud que afectan al tratamiento <i>Other health problems that affect the treatment</i> ▪ Probabilidad de efectos adversos <i>Probability of adverse effects</i> ▪ Problema de salud insuficientemente tratado <i>Health problem insufficiently treated</i> ▪ Otros <i>Others</i>
--

Tomado de FORO Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)^[24].

6.4 CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

6.4.1 CLASIFICACION ALFABETICA DE LAS RAM

Las RAM han sido tipificadas según la clasificación clásica de Park y Coleman, quienes proponen cuatro categorías: A, B, C, D, y modificada, a su vez, por Edwards y Aronson, quienes incluyeron las categorías E y F:

6.4.1.1 RAM tipo A- (aumentado)

Son reacciones dosis dependientes, y desde el punto de vista clínico, previsibles. Aparecen relativamente a menudo, y, en general, no revisten gravedad. Constituyen alrededor del 75% de todas las reacciones adversas y se manifiestan como un aumento del efecto farmacológico; en general, se deben a un exceso de concentración a la altura de su lugar de acción, por la alteración de procesos farmacocinéticos. Pueden estar ligadas al efecto principal del medicamento, o estarlo a una propiedad farmacológica del fármaco, pero que no es base de su aplicación terapéutica. Este tipo de reacciones se consideran de poca importancia pero al paciente que las experimenta le preocupan, y pueden ser un problema importante para el buen cumplimiento del tratamiento^[25].

6.4.1.2 RAM tipo B- (bizarro)

No dependientes de la dosis, pueden producirse aun con dosis subterapéuticas y son más graves que las anteriores. Incluyen las reacciones idiosincráticas, debidas a las características específicas del paciente con un componente genético, y a las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad con un componente inmunológico; son reacciones imprevisibles cualitativamente anormales, muy heterogéneas en sus manifestaciones y que solo aparecen en determinadas personas^[25].

6.4.1.3 RAM tipo C- (crónico)

Aparecen a consecuencia de tratamientos prolongados, que pueden prolongarse por meses o, incluso, años. Aparecen a causa de la interacción permanente y mantenida de un fármaco con un órgano diana^[25].

6.4.1.4 RAM tipo D- (delayed-demoradas)

Corresponden a las reacciones adversas que aparecen tiempo después de la administración del fármaco, y se diferencian de las anteriores en que la exposición puede ser ocasional, y no continuada. Ejemplos de este tipo de reacciones son las malformaciones teratogénicas y la carcinogénesis. Son bastante difíciles de detectar, debido a lo prolongado del tiempo, lo que supone una dificultad para poder establecer una relación causa-efecto^[25].

6.4.1.5 RAM tipo E- (end of treatment)

Ocurren al retirar la administración del medicamento. Su manejo consiste en reintroducir el medicamento y retirarlo lentamente^[25].

6.4.1.6 RAM tipo F- (foreing)

Son reacciones adversas relacionadas con la dosis, y a menudo ocasionadas por interacciones medicamentosas. Su manejo se hace incrementando la dosis o considerando efectos de otra terapia concomitante^[23].

Según vaca, Martinez ha desarrollado un algoritmo para la evaluación del fallo terapéutico, ya que las reacciones de tipo f ocurren por varios factores. Por otro lado cada pregunta debe valorarse con las categorías del SI, NO o NO SABE^[24], ver tabla 3.

6.4.2 CLASIFICACION SEGÚN LA SERIEDAD DE LOS RAM

El análisis de las SRAM debe iniciar por el análisis de la gravedad del caso, pues, como se ha observado, debe existir priorización para los casos graves y el reporte se debe hacer antes de las 72 horas.

6.4.2.1 Leves

Las reacciones poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante, o no justifican suspender el tratamiento^[23].

6.4.2.2 Moderadas

Son reacciones importantes, sin amenaza inmediata para la vida del paciente, pero que requieren medidas terapéuticas o la suspensión de tratamiento^[23].

Tabla 3. Algoritmo para la evaluación de fallo terapéutico

ALGORITMO DE FALLO TERAPÉUTICO VACA-DELAASSALAS					
Cada pregunta puede valorarse con una de las siguientes respuestas: "Sí", "No" o "No se sabe (NS)".					
EVALUACION NOTIFICACION FALLO TERAPEUTICO COMO EVENTO ADVERSO					
FACTORES	PREGUNTAS	SI	NO	NS	CATEGORIAS DE CAUSALIDAD
1. Farmacocinética	1. ¿El FT se refiere a un fármaco de cinética compleja?				1. Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento. Si la notificación se refiere a un fármaco de cinética compleja, estrecho margen terapéutico y manejo especial y/o se logra documentar su uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética y/o se logra documentar interacciones farmacocinética (F-F, F-A, F-PFT) y/o farmacodinámica y/o incompatibilidad fisicoquímica. Estas interacciones pueden ser Fármaco-Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico. Si una o más respuestas de las preguntas de los factores 1,2, 3 y 4 es afirmativa.
2. Condiciones clínicas del paciente	2. ¿El paciente presenta condiciones clínicas que alteren la farmacocinética?				
3. Uso del medicamento	3. ¿El medicamento se prescribió de manera inadecuada?				
	4. ¿El medicamento se usó de manera inadecuada?				
4. Interacciones	5. ¿El medicamento requiere un método específico de administración que requiere entrenamiento en el paciente?				
	6. ¿Existen potenciales interacciones?				
5. Competencia Comercial	7. ¿La notificación de FT se refiere explícitamente al uso de un medicamento genérico o una marca comercial específica?				2. Notificación posiblemente inducida. Si la notificación se refiere explícita y exclusivamente al uso de un medicamento genérico y/o si existen notificaciones similares de un mismo medicamento y/o de una misma institución y ninguna de las respuestas de los factores 1,2,3 y 4 es afirmativa.
6. Calidad	8. ¿Existe algún problema biofarmacéutico estudiado?				3. Posiblemente asociado a un problema biofarmacéutico (calidad). Si habiendo descartado uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética e interacciones; se encuentran análisis de calidad con no conformidades, estudios de biodisponibilidad para fármacos con cinética compleja, y/o alerta de agencias regulatoria, se establecen deficiencias en los sistemas de almacenamiento y/o se tienen dudas sobre falsificación o adulteración. Una o más respuestas de las preguntas de los factores 1,2, 3 y 4 es negativa y por lo menos una de las respuestas a las preguntas del factor 6 es afirmativa.
	9. ¿Existen deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento?				
7. Factores idiosincráticos u otros no establecidos	10. ¿Existen otros factores asociados que pudieran explicar el FT?				4. Posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el FT. Si no se encuentra justificación diferente que explique el fallo terapéutico y se han descartado problemas biofarmacéuticos. Puede estar relacionado con resistencia parcial, total, natural o adquirida a la terapia, tolerancia, refractariedad, taquifilaxia y resistencia documentada en la literatura.
8. Información insuficiente					5. No se cuenta con información suficiente para el análisis. Si el caso de Fallo Terapéutico no cuenta con la información suficiente para el análisis.

Tomado de Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports—proposal [24].

6.4.2.3 Graves

Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, o producen anomalías congénitas o procesos malignos^[23].

6.4.3 CLASIFICACION SEGÚN LA CAUSALIDAD DE LAS RAM

El análisis de causalidad que debe realizarse en cada uno de los reportes puede seguir diferentes algoritmos, como, por ejemplo, el algoritmo de Naranjo o el de la FDA, que se muestran a continuación, y tomados de RedParf, con el fin de establecer la causalidad dentro de las siguientes categorías^[23]:

6.4.3.1 Clasificación de causalidad según el algoritmo de naranjo

Tabla 4. Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM

Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	1	0	0
Puntuación total			
Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: La RAM es: segura: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0.			

Tomado de Comités de farmacoterapia - Guía práctica – OMS. 2003^[26]

Definitiva: Acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible relacionada con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición concluyente^[23].

Probable: Acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable respecto a la administración del medicamento; es improbable que se lo atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición^[23].

Posible: Acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en cuanto a la administración del medicamento, pero puede ser explicado también por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara^[23].

Improbable: Acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable relacionada con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias^[23].

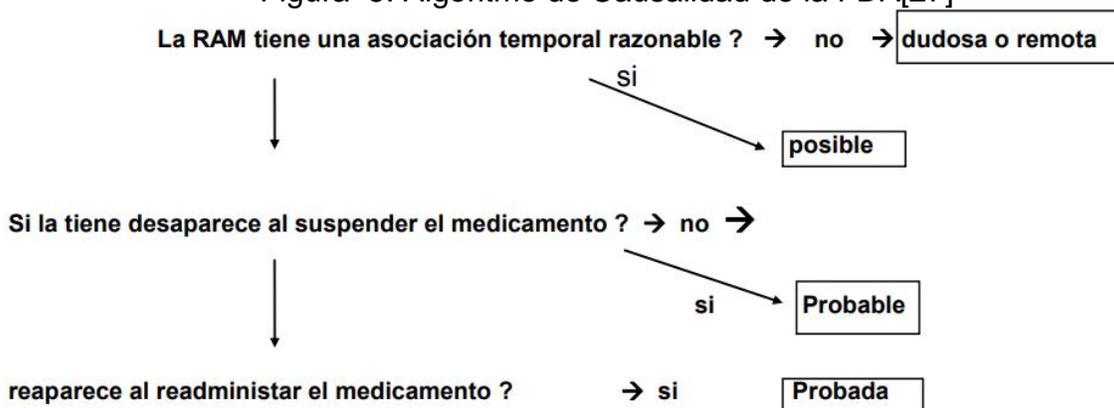
Condiciona / No clasificada: Acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o cuyos datos adicionales están bajo examen^[23].

No evaluable / inclasificable: Notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada porque la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos^[23].

6.4.3.2 Clasificación de causalidad según algoritmo FDA

Debido a que la farmacovigilancia quiere detectar reacciones adversas desconocidas e inesperadas, criterios como el conocimiento previo de la reacción juegan un papel minoritario en el sistema de evaluación. Se reconoce que la semántica de las definiciones es crítica, y los juicios individuales pueden, entonces, diferir. Los otros algoritmos son muy complejos o demasiado específicos para el uso general. El método utilizado por Uppsala guía los argumentos generales que deben ser utilizados para seleccionar una categoría u otra^[23].

Figura 5. Algoritmo de Causalidad de la FDA[27]



6.4.3.3 Clasificación de causalidad según el centro Centro de monitoreo de Uppsala

El centro colaborador de Uppsala de la OMS (23) ha desarrollado una herramienta útil para la evaluación de la causalidad. Básicamente, dicho método está conformado por una combinación de evaluaciones, teniendo en cuenta aspectos clínicos-farmacológicos de la historia del caso y la calidad de la documentación de la observación^[23].

Definitiva (Certain): Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada; dechallenge) debe ser aceptable clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición (rechallenge) concluyente^[28].

Probable (Probable, Likely): Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar (dechallenge) el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición (rechallenge) para asignar esta definición ^[28].

Posible (Possible): Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara^[28].

Improbable (Unlikely): Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más aceptable por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias^[28].

Condicional / No clasificada (Conditional/ Unclassified): Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen^[28].



No evaluable / Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable): Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o sus datos completados^[28].

7. METODOLOGÍA

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Observacional descriptivo retrospectivo. Se clasifica como observacional al describir el fenómeno sin intervención del investigador, tal como se encuentra presente en la población de estudio. En los estudios descriptivos, se busca detallar las características de un grupo, en este caso el conjunto de reportes de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib^[29].

7.2 SELECCIÓN DE VARIABLES

Para la clasificación de las Reacciones Adversas y los problemas relacionados con imatinib se utilizaron las variables incluidas en el formato de reporte de evento adverso a medicamentos y problemas relacionados con medicamentos de la siguiente manera:

VARIABLES PARA RAM:

- Fecha del reporte
- Datos del paciente (género y edad)
- Datos del medicamento (nombre según DCI y clasificación ATC)
- Tipo de reporte
- Tipo de RAM
- Seriedad
- Causalidad (determinada por el algoritmo naranja)
- WHOART
- SUB WHOART

7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Reportes de RAM de imatinib, reportados al programa distrital de Farmacovigilancia de Bogotá en los años 2013 al 2017.

7.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se realiza exclusión de reportes de sustancias que no sea imatinib y registros de reportes de zonas que no pertenezcan a la ciudad de Bogotá DC. Se deberá tener en cuenta los posibles reportes duplicados.

7.5 CONTROL DEL SESGO

El estudio descriptivo se abordó teniendo como base la información real de la Secretaría Distrital de Salud, información que puede presentar sesgos por parte de quien realizó el reporte, por lo cual se tomaron y se analizaron nuevamente cada uno de los 73 casos teniendo en cuenta los datos del paciente como edad y género, tiempo de duración del tratamiento, sin encontrar datos errados en cuanto a los reportes. Caso contrario del análisis de los mismos en los cuales se encontraron dos casos mal clasificados y los cuales generaban confusión al emitir un incumplimiento terapéutico, en lugar de un incumplimiento con la entrega del medicamento.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante los años 2013 al 2017 se reportan 74 casos en el Programa Distrital de Farmacovigilancia en la ciudad de Bogotá D.C de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib, los cuales se muestran en el siguiente análisis. Se evidencia una deficiencia en el reporte de casos.

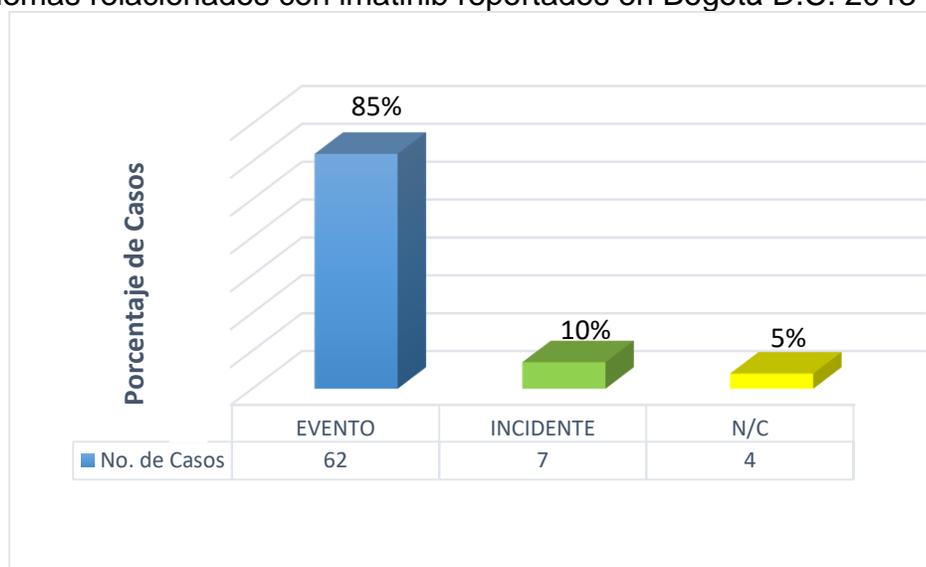
Se hace exclusión de solamente un caso, por estar por fuera del rango de los años de estudio, siendo este del 2004.

Con los 73 reportes se presenta a continuación la descripción del comportamiento de cada una de las variables escogidas.

8.1 INCIDENTE- EVENTO

Una vez realizado el respectivo análisis se determinó que la mayoría de los reportes con 85 % (n=62) involucran daño, por lo que son considerados eventos. Los incidentes reportados fueron 7 todos por problemas de incumplimiento con la entrega del medicamento comercial, generando cambio al medicamento genérico.

Gráfica 1. Distribución por Tipo de Caso en los reportes eventos adversos y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 – 2017



FUENTE: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de Salud

Con respecto a los incidentes relacionados, la revista de la Sociedad Americana de Hematología, en el 2013 publicó un el documento en el cual anunciaba que los costos de los antitumorales eran “demasiado elevados, insostenibles y ponían en riesgo el acceso de los pacientes que los necesitaban”. El mejor ejemplo de ello, decían, era el imatinib en Colombia, por su desbordado valor debido a la falta de competencia en el mercado, y por lo cual es posible que esté en el grupo de medicamentos de mayor impacto sobre la sostenibilidad financiera del sistema^[30].

De acuerdo a lo anterior consideramos que la falta de entrega del medicamento se debe posiblemente al elevado costo que presentaba el medicamento entre el 2012 y el 2016, lo cual impedía la adquisición a tiempo del medicamento por parte de las entidades prestadoras de salud. Cabe resaltar que en el año 2016 el imatinib fue declarado como medicamento de interés público por primera vez en Colombia, entrando así en un proceso para la regulación de costos del mismo.

Respecto a los cuatro casos No Clasificable (N/C) se ubicaron en esta categoría, puesto que no hacen referencia a SRAM, Fallo Terapéutico, o PRM, ya que el informe solo describe el seguimiento del tratamiento con imatinib a los pacientes con LMC, refiriendo estar bien con la terapia farmacológica.

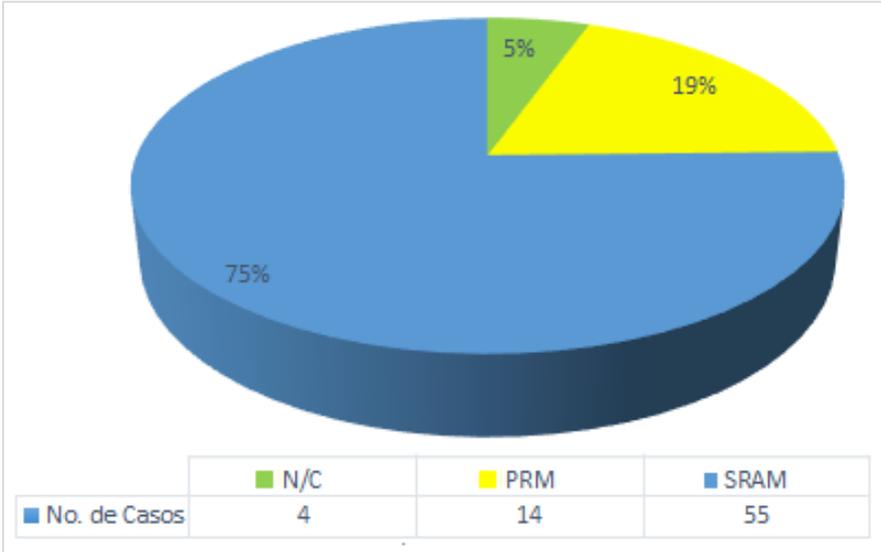
8.2 TIPO DE REPORTE

El análisis de los datos determinó que la mayoría de los reportes con el 75% (n=55) involucran cierto tipo de reacción, por lo que son considerados SRAM. Seguido de los PRM reportados correspondientes al 19% (n=14), por problemas con la entrega del medicamento, y en la mayoría de estos se genera cambio del medicamento comercial por genérico.

Con los resultados suministrados por el programa distrital de farmacovigilancia, se encontraron 14 casos relacionados con problema relacionados con el medicamento (PRM), entre los cuales se destaca a 8 PRM por errores de dispensación que llevo a cabo un RNM de seguridad (inseguridad no cuantitativa) observando el cambio del medicamento comercial Glivec por el medicamento genérico, según un estudio

realizado por la Dra. Karina Bastida donde evaluó la adherencia del Glivec Vs imatinib en los cuales demostró que el imatinib tiene una adherencia de un 70 % y el Glivec con una adherencia de un 92.8%^[31].

Gráfica 2. Distribución por Tipo de reportes de sospechas de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 – 2017



FUENTE: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de Salud

Los de 5 PRM por incumplimiento en la toma del imatinib ya que el servicio farmacéutico no le entrega el medicamento por esta razón el paciente presenta brote en las manos y un aumento del oncogén BCR-ABL, entre los cuales se clasifico 3 reacciones negativas asociadas a la medicación (RNM) de necesidad por un problema de salud no tratado. Según un estudio realizado por Olivera Fernández concluyó que el incumplimiento de la terapia es la principal fuente de fracaso terapéutico aumentando los efectos adversos y un aumento progresivo de la enfermedad^[32].

Finalmente 1 PRM por contraindicación ya que la paciente se encuentra embarazada y por criterio médico le interrumpieron el tratamiento, según la ficha técnica del Glivec detalla que el imatinib puede provocar abortos espontáneos y anomalías congénitas^[15].

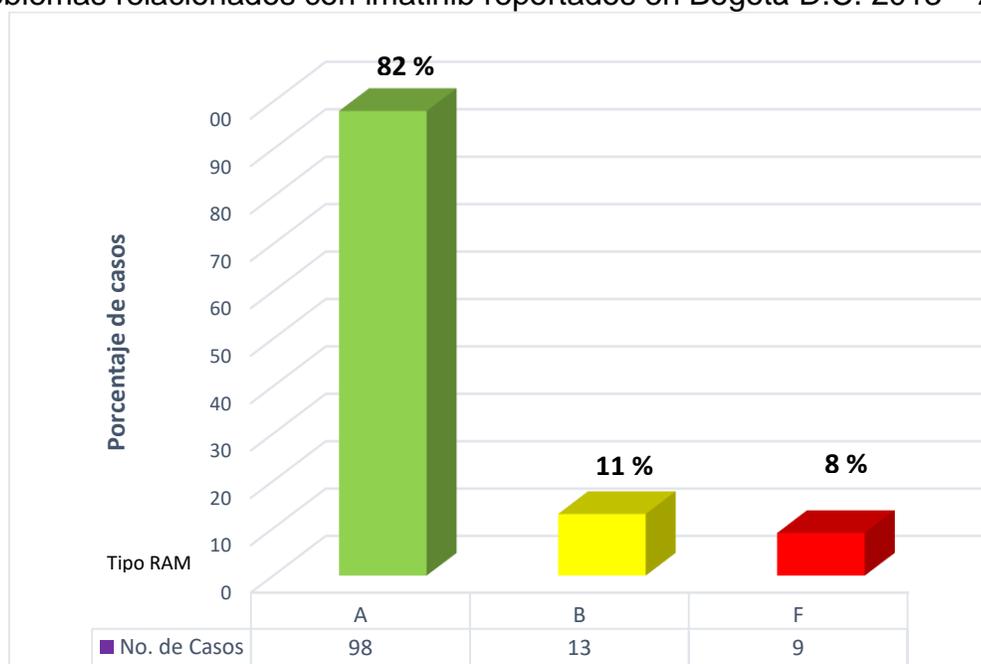
Respecto a los 55 casos por SRAM, se revisa la literatura y en diferentes investigaciones en las que se ha utilizado imatinib, se ha encontrado que presenta

diferentes alteraciones entre las que se destacan hipopigmentación de la piel y edemas^[33]. De hecho las SRAM presentadas en el reporte de los casos, coinciden con el estudio realizado por los doctores López y Roberto Calderón entre el periodo 2003 y 2008, donde concluyen que el imatinib tiene alta incidencia de presentar reacciones adversas de tipo gastrointestinal, trastornos del metabolismo y el sistema musculo esquelético^[19]. Por otro lado según la ficha técnica del Glivec describe un aumento de la incidencia de presentar reacciones adversas a dosis superiores, ya que los pacientes deben estar totalmente controlados con la escala de la dosis^[15].

8.3 CLASIFICACIÓN ALFABÉTICA DE LAS RAM

Según los reportes analizados en cuanto la clasificación alfabética al tipo de RAM por imatinib, se observa una mayor incidencia las RAM de tipo A con 98 casos del 82%, seguido de 13 casos 11% de tipo B, y finalmente las de tipo F con 9 casos que corresponden al 8%.

Gráfica 3. Distribución por clasificación alfabética de los reportes eventos adversos y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 – 2017



FUENTE: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de Salud

Las RAM de tipo A tienen una mayor prevalencia lo cual es esperado ya que tienden a ser bastantes frecuentes y que están asociadas al complejo mecanismo de acción y a altas dosis, según un artículo realizado por M, Pretel donde reporto que los eventos adversos más frecuentes del imatinib es el edema y es dosis dependiente el cual “ocurre debido a un aumento de la presión del líquido intersticial dérmico provocada por la inhibición del PDGF, que regula la homeostasis del líquido intersticial^[2]”.

Por otro lado encontramos la clasificación de tipo B teniendo en cuenta que los bizarro son no dependientes de la dosis incluyen reacciones de tipo inmunológico estas pueden variar desde erupciones, anafilaxia y lecciones inflamatorias alérgica, por ende entre los reportes analizados se evidencio pacientes con dermatitis, erupción cutánea, prurito.

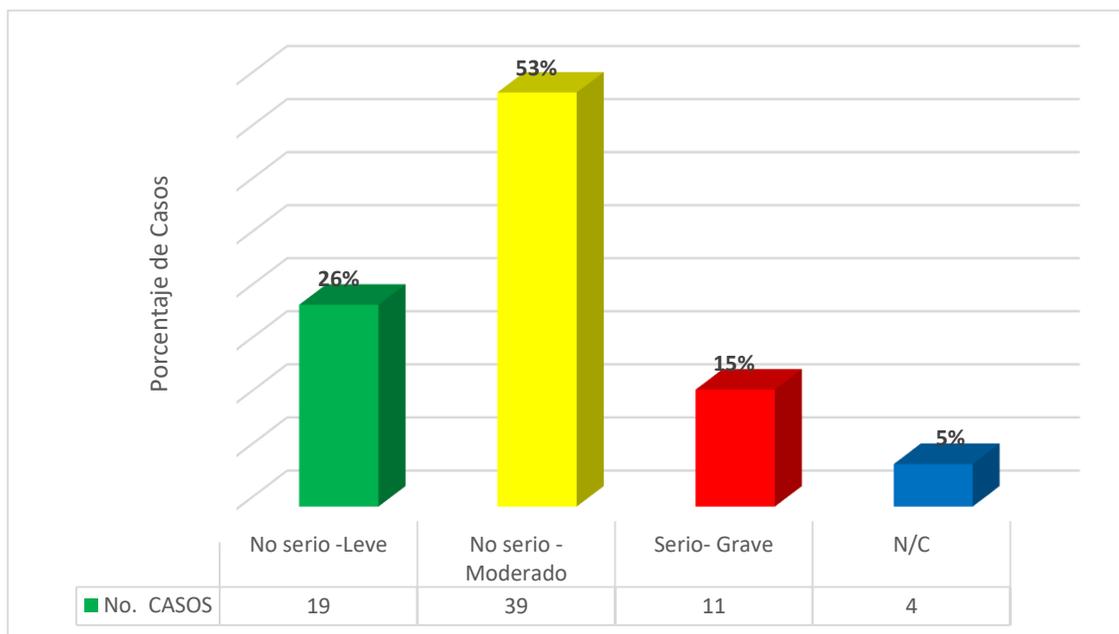
Finalmente encontramos la clasificación de tipo F para 9 reportes, encontrándose en 7 de ellos por notificación posiblemente inducida que hacen explícitamente al uso de un medicamento genérico y 2 casos posiblemente asociados a factores idiosincráticos.

8.4 SERIEDAD DE LOS REPORTE

En cuanto la gravedad de la RAM del imatinib, obtenidos en el programa de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud, se realizó la clasificación para determinar la seriedad de cada uno.

En cuanto a la gravedad de las RAM por imatinib, en la Gráfica 4, sobresale la categoría no serio – moderado con 39 reportes (57%), lo cual se puede justificar porque las RAM del período de estudio provienen de pacientes ambulatorios, que no requirieron de hospitalización, en donde se aplicaron medidas farmacológicas y otras intervenciones clínicas. En la categoría serio – grave fueron 11 (16%) reportes, pacientes que requirieron hospitalización o prolongación de la misma, debido a las reacciones presentadas entre ellas inflamación estomacal y deshidratación por vómitos y diarreas, este tipo de reacciones adversas coinciden con las reportadas en la literatura^[34], sin embargo no se encuentran reportes de hipofosfatemia y presencia de sangrado intraparenquimatoso a sistema nervioso central^[35].

Gráfica 4. Distribución por clasificación seriedad de los reportes de casos de eventos adversos y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 - 2017



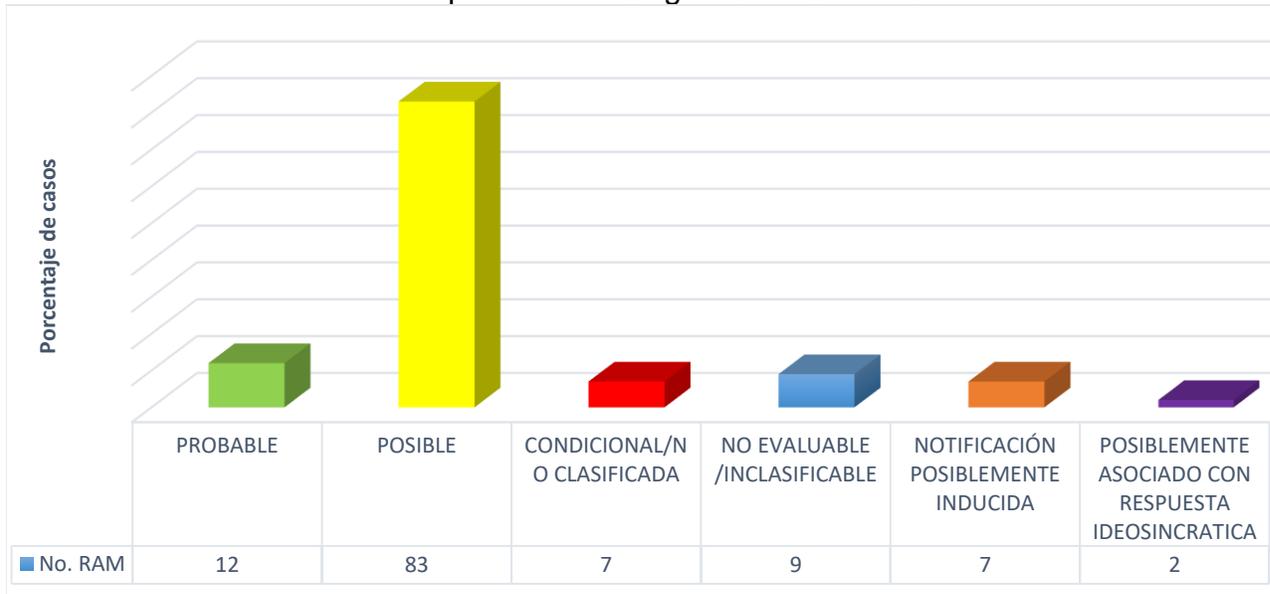
FUENTE: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de Salud

8.5 CAUSALIDAD DE LAS RAM

Según la gráfica N° 5 permite evidenciar el total de casos reportados por el programa de farmacovigilancia realizamos la clasificación de causalidad por algoritmo de naranjo.

De acuerdo con los resultados obtenidos se presentó mayor número de casos la causalidad posible representa el 69% para 83 eventos, según categoría de causalidad por el algoritmo de naranjo, esta atribuida a alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

Gráfica 5. Distribución por causalidad de los casos de reacciones adversas de imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 - 2017



FUENTE: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de Salud

Ya que los casos reportados describen que los pacientes presentaron vómito, diarrea, cefalea, mareo con el uso del medicamento genérico imatinib, sintomatología que no presentó como el medicamento comercial Glivec. Por otro lado se encontró causalidad probable con 12 casos reportados con un porcentaje del 10%, según categoría de causalidad del algoritmo naranja esta atribuida a alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente.

Ya que uno de los casos reportados describe que el paciente presentó edema generalizado y esto puede estar relacionado con el imatinib debido a que tiene alta probabilidad de generar edema (mayor igual a 1/10 pacientes). Seguida de la categoría condicional no clasificada con 7 casos reportados con un porcentaje del 6%, esto se debe por la falta de información de los eventos y se puede asociar a la temporalidad. Cabe resaltar que no hubo reportes clasificados en la categoría de Definida, debido a la insuficiencia en la información básica para realizar un análisis apropiado, que nos permita responder con certeza las preguntas establecidas en el algoritmo de naranja.

Por último se clasifico 7 RAM con un porcentaje de un 6% por notificación posiblemente inducida, y 2 RAM con un porcentaje de un 2 % posiblemente asociado a factores idiosincráticos.

8.6 CLASIFICACIÓN WHOART

Tabla 5. Clase de sistema órgano Whoart, reportados en el programa distrital de farmacovigilancia por imatinib durante el periodo 2013- 2017

CLASIFICACION WHOART	Nº REPORTEES	%
Alteraciones del sistema gastrointestinal	27	23%
Alteraciones generales	24	20%
Alteraciones de la piel y anexos	23	19%
Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	13	11%
Alteraciones del sistema respiratorio	6	5%
Alteraciones metabólicas y nutricionales	6	5%
Alteraciones del ritmo y frecuencia cardiaca	4	3%
Alteraciones de la visión	4	3%
Alteraciones del sistema urinario	4	3%
Alteraciones del sistema musculo-esquelético	3	3%
Alteraciones de las plaquetas, el sangrado y la coagulación	3	3%
Alteraciones del sistema hepato-biliar	1	1%
Alteraciones auditivas y vestibulares	1	1%
Alteraciones de los mecanismos de resistencia	1	1%

120

Según en la tabla 5 los resultados obtenidos en el programa de farmacovigilancia durante el periodo 2013-2017 en relación con el imatinib, se clasifico los eventos adversos por el sistema órgano (WHOART), de la organización mundial de la salud. Se identificó 14 reportes de alteraciones gastrointestinales, seguidos de 13 reportes de alteraciones generales, seguidos de alteraciones de la piel y el sistema nervioso central con 12 reportes. Además aparecen eventos en el sistema respiratorio, alteraciones metabólicas, alteraciones del ritmo cardiaco, alteración de la visión, alteración en el sistema cardiovascular, sistema urinario, aparato auditivo. Según un estudio publicado por la revista PUBMED, por la Dra. Graciela Vallejos demostró que las reacciones más comunes por el imatinib incluyen cansancio, calambres musculares y edema el cual resulta positivo en nuestra investigación ^[19].

Tabla 6 Clasificación SUB-WHOART reportados en el programa distrital de farmacovigilancia por imatinib durante el periodo 2013- 2017.

WHOART SRAM		WHOART SRAM	
EVENTO	CASOS	EVENTO	CASOS
Diarrea	8	Dispepsia	1
Malestar general	8	distensión abdominal	1
Ineffectiveness	8	Eczema descamativo	1
Mareo	7	trombocitopenia	1
Edema	6	error de medicamento	1
Emesis	6	Enfermedad exacerbada	1
dolor en piernas	5	enfermedad vascular periférica	1
Cefalea	4	Epistaxis	1
derrame pleural	4	Equimosis	1
dolor abdominal	4	falla renal	1
Erupción cutánea	4	Flatulencia	1
inflamación ocular	4	fiebre	1
Nauseas	4	Fosfatasa alcalina aumentada	1
pérdida de peso	3	hipertensión	1
Rash prurito	3	hipotensión	1
Dermatosis neutrofilicas	2	Hormigueo	1
dolor osemuscular	2	ictericia	1
manchas en cara	2	Infeccion bacteriana	1
pérdida del apetito	2	inflamacion estomacal	1
prurito generalizado	2	inflamación de extremidades inf.	1
retención de líquidos	2	Insuficiencia respiratoria	1
Alopecia	1	perdida de la audición	1
Calambres	1	perdida de voz	1
cólico abdominal	1	sudoración	1
Dermatitis eritematosa simple	1	transtorno valvula cardiaca	1
derrame cerebral	1	Total	120

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia, Secretaria Distrital de Salud (2013-2017)

De acuerdo con la información de la tabla 6, se identificó que los eventos que afectan es el sistema gastrointestinal, alteraciones generales y alteraciones de la piel entre ellos están son edema, Ineffectiveness, mareo, diarrea y nauseas. Cabe resaltar que el edema depende de altas dosis del IM y también se debe por la inhibición en el receptor

PDGF, que regula la presión del líquido intersticial y produce regulación de la tensión entre las células endoteliales y la matriz extracelular^[2]. Los eventos inefectiveness son fallos terapéuticos al uso de un medicamento genérico el cual el factor es de competencia comercial. Otra fuente que respalda es la ficha técnica del imatinib refleja que el mareo, cefalea, calambres musculares y hormigueo son muy frecuentes (más de 1 de cada 10)^[15]. Por otro lado los eventos gastrointestinales como las Náuseas, Diarrea, Cólico abdominal, emesis y reflujo. Según la literatura demostró que el sistema más afectado por el imatinib es el sistema gastrointestinal ya que se debe por el efecto irritativo causado por la administración oral del medicamento y/o a la inhibición del c-kit en las células intersticiales de Cajal^[36].

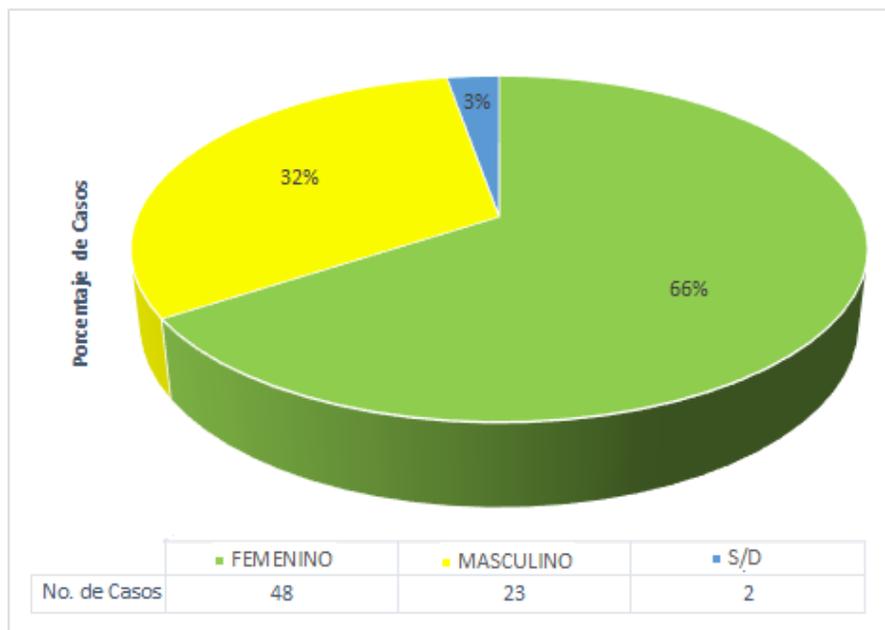
Por otro lado la Dra Kerstin Rosario Benavidez Ruiz. Concluye que reacciones adversas como debilidad, cansancio, sudores nocturnos, pérdida de peso, fiebre, y dolor en los huesos lo cual son síntomas de la leucemia mieloide crónica debido a la propagación de las células leucémicas de la cavidad de la medula ósea^[19].

8.7 SEXO

En cuanto a los reportes recibidos entre el 2013 y el 2017 se realizó una distribución de ocurrencia en cuanto al sexo, para identificar el tipo de población que se presenta con más frecuencia los eventos adversos y darles un manejo específico. Los resultados se describen en la Grafica N° 6.

Del total de los 73 casos arrojados por el programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria de la salud, se evidencia que el 66% (49 casos) de las RAM ocurrieron en el sexo femenino, mientras el restante fue del 31% (23 casos) en el sexo masculino. Solamente el 3% (1 caso) no contaba con la información diligenciada y fue registrado sin dato.

Gráfica 6. Distribución por clasificación de género de los reportes eventos adversos y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 - 2017



FUENTE: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de Salud

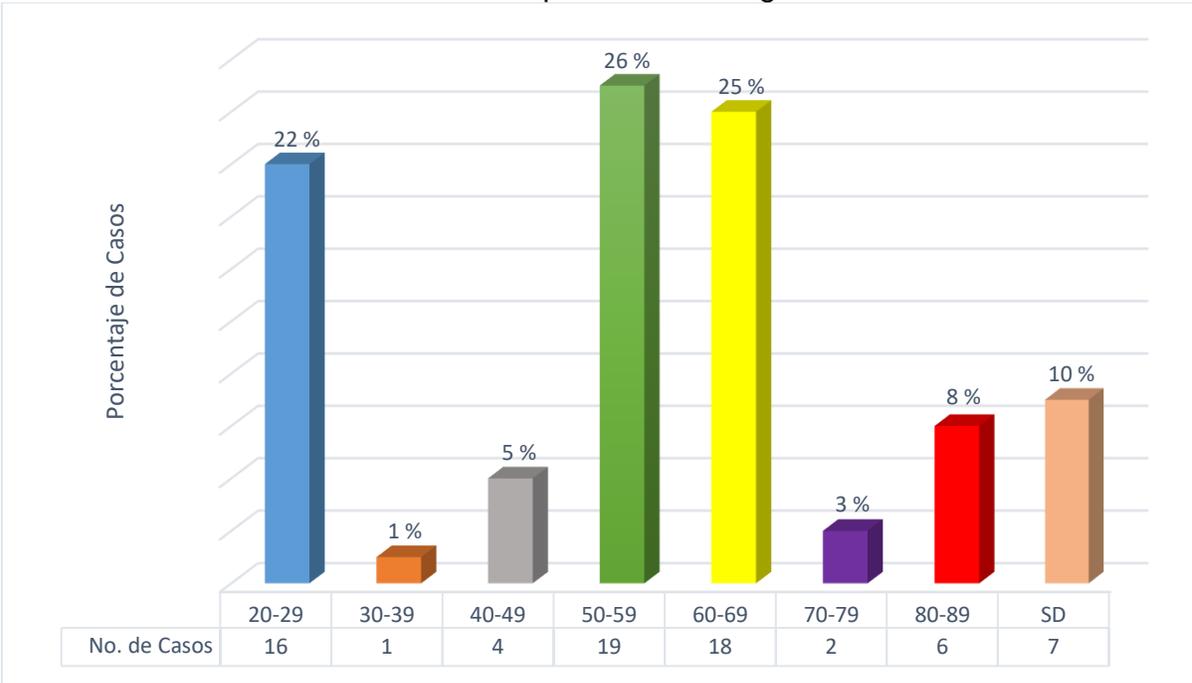
De acuerdo a los resultados obtenidos en la gráfica 6, coinciden con el reporte publicado por la UCNFV^[37] y el estudio realizado por Carbonell ^[38] ,donde el sexo femenino es el que presenta mayor sospechas de efectos adversos y caracterización de RAM.

8.8 NUMERO DE REPORTES POR EDAD

Con base a los reportes generados por el programa de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud entre los años 2013 a 2017 de los eventos adversos reportados del imatinib, para hacer un análisis más específico realizamos la clasificación por edad de los pacientes como se evidencia en la Gráfica N° 7, donde se evidencia que el intervalo de edad en el que más se presentan notificaciones de RAM es entre los 50 a 59 años, es decir un 26 % del total de los reportes, observando que los casos con mayor frecuencia se presentan en adultos mayores. Esta frecuencia puede estar relacionada con la restricción progresiva de las reservas funcionales de múltiples órganos y sistemas, que suele influir en diferentes aspectos de la

farmacocinética de los agentes citostáticos, y causar que el metabolismo de los agentes quimioterápicos sea más retardado, incrementando la susceptibilidad del paciente adulto mayor a las complicaciones de los tratamientos. Además, el envejecimiento celular puede reducir la habilidad de los tejidos normales para reparar el daño molecular causado por las drogas antineoplásicas^[39].

Gráfica 7. Distribución por edad de los casos de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 – 2017



FUENTE: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de Salud

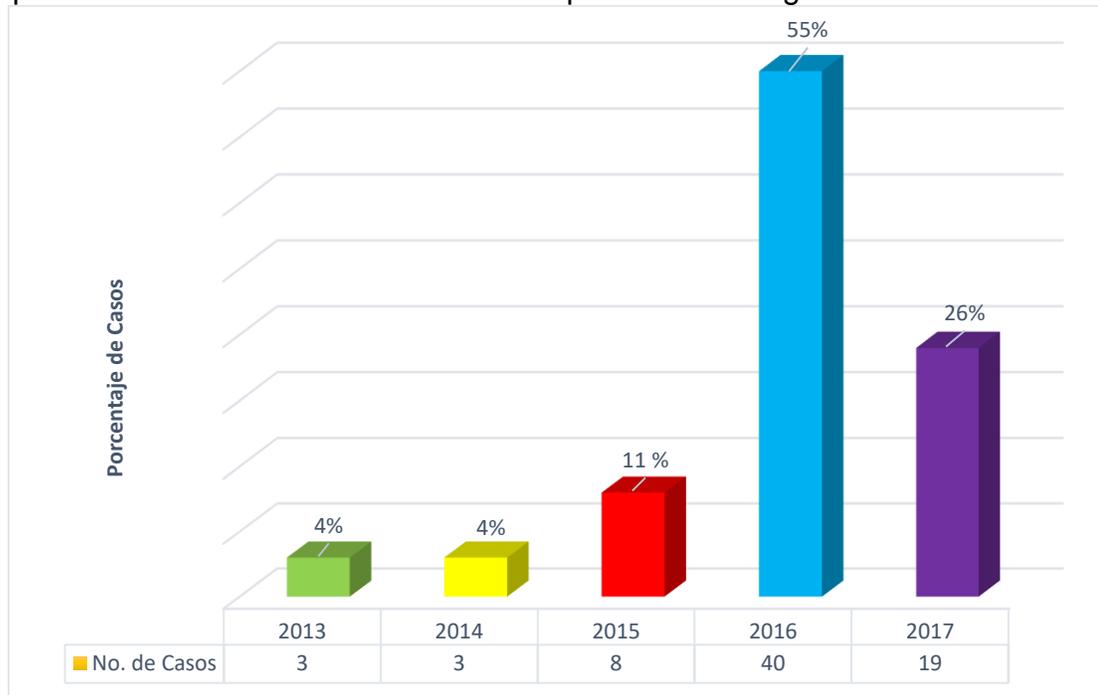
Por otro lado Según información suministrada por el Instituto Nacional de Cancerología (INC), en Colombia se observa una cifra promedio de 252 nuevos casos anuales, reportados entre el año 2006 al 2011, las edades dominantes en la enfermedad se presenta entre 45 y 74 años, siendo más frecuente de los 50 a los 55 años de edad. Mostrando positivo en nuestra investigación^[5].

8.9 NUMERO DE REPORTES ANUALES

El programa de Farmacovigilancia del Distrito Capital, viene presentando para el periodo seleccionado, evidenciado de forma continua a partir del año 2015, con un incremento en la cultura del reporte como se evidencia en la gráfica No. 9, en el periodo

comprendido del año 2013 al 2014 fueron reportados casos los cuales corresponden al 8% del periodo seleccionado, sin embargo el sistema de estos reportes, son deficientes a nivel local.

Gráfica 8. Distribución por reportes anuales de los casos de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 – 2017



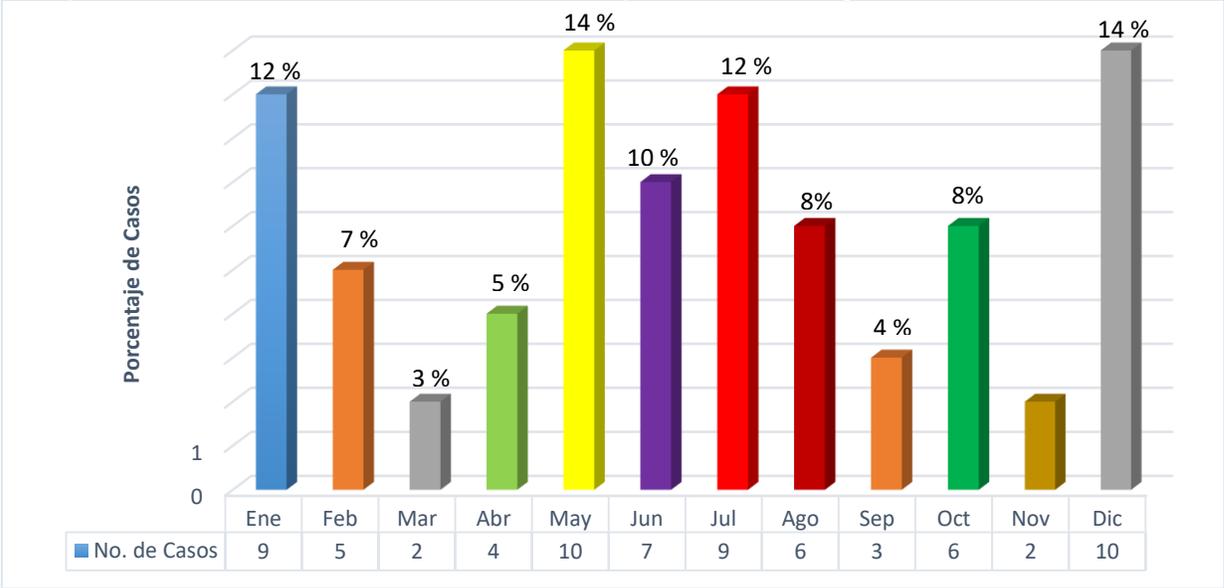
FUENTE: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de Salud

Sin embargo que el programa de Farmacovigilancia del Distrito Capital, viene presentando para el periodo seleccionado un incremento en la cultura del reporte como se evidencia en la gráfica No. 8, entre los años 2015 y 2017, en el 2015 se obtienen 8 casos que corresponden al 11 %, para el 2016 se evidencian 40 reportes (54%), y finalmente durante los 9 meses del año 2017 se reportan 20 casos (27%).

Para detallar un poco más los años con mayor cantidad de reportes, se realizó la gráfica No.9 Distribución de reportes anuales mensuales de los casos de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013- 2017, en donde se evidencia claramente el aumento de los casos durante el 2016, año en el cual imatinib fue declarado como medicamento de interes público en Colombia, “En junio de 2016 el Ministerio de Salud emitió la Resolución 2475, mediante la cual, y con sólidos

argumentos técnicos y de salud pública, hacía una Declaratoria de Interés Público, DIP, con fines de control de precios, al Imatinib de la multinacional Novartis. La DIP sentaba un precedente importantísimo y se tradujo además en una reducción del 44% en el precio del medicamento”^[40].

Gráfica 9. Distribución por reportes anuales de los casos de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib reportados en Bogotá D.C. 2013 – 2017



FUENTE: Programa distrital de farmacovigilancia. Secretaria de Salud

Cabe destacar que al realizar una línea de tendencia, se permite evidenciar que los reportes por SRAM y PRM están en incremento levemente hacia el futuro, lo que pondría en evidencia la falta de gestión del riesgo para prevenir este tipo de reacciones.

Finalmente cabe mencionar que los profesiones del área de la salud que llevan a cabo las notificaciones, son principalmente Auxiliares de Enfermería, seguidos de los Químicos Farmacéuticos los más con 65 y 8 reportes del total de 73. El 11% de los reportes son realizados por Químicos Farmacéuticos es particular ver que la calidad de la información no es la adecuada para el perfil profesional, siendo ellos los líderes capaces de integrar equipos de profesionales dedicados a actividades de Farmacovigilancia, con el fin de identificar y controlar eventos adversos e interacciones medicamentosas en pacientes polimedicados^[41].

9. CONCLUSIONES

- Se logró caracterizar los reportes en el Programa Distrital de Farmacovigilancia en la ciudad de Bogotá D.C entre los años 2013 al 20 Septiembre de 2017 del imatinib, de los 73 reportes con 14 casos de PRM, 56 casos de SRAM. Se encontró que según la distribución de los resultados el sexo más afectado es el femenino y las edades con mayor incidencia es de 50-59 años.
- En la determinación de las RAM, se presentaron con mayor frecuencia edema, mareo, náuseas, prurito y así como error en la medicación. En cuanto al tipo de RAM, sobresalen las de tipo A, los WHOART que más sobresalen es la alteración del sistema gastrointestinal, seguidos de alteraciones generales, y alteraciones de la piel y sus anexos. En cuanto a la causalidad de los reportes, la mayoría fueron determinados posibles en la clasificación de causalidad por el algoritmo de naranjo.
- Con base en los resultados anteriormente reportados, se desarrolla una pieza comunicativa para la identificación y prevención temprana de las reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib dirigida a pacientes y a personal de salud, así mismo se propone un artículo con los resultados de la investigación para ser sometido a publicación, los cuales se pueden observar en los anexos 1 y 2 respectivamente.

10. RECOMENDACIONES

Se sugiere realizar capacitación al personal de la salud, a los pacientes y/o familiares que usan Imatinib sobre los eventos adversos que puede presentar con el consumo de este medicamento.

También se sugiere un buen diligenciamiento de manera completa y clara del formato de reporte de sospecha de eventos adversos y problemas relacionados con medicamentos (FOREAM) para garantizar y evaluar con mayor exactitud los casos expuestos y realizar un buen análisis de los mismos.

Finalmente como químicos farmacéuticos profesionales de la salud, se recomienda mantener un acercamiento a los pacientes para realizar el seguimiento farmacoterapéutico para este tipo de medicamentos, estableciendo una relación más estrecha y directa con el paciente, con el fin de llevar a cabo una mejor gestión del riesgo.

11. GLOSARIO

Alopecia: pérdida anormal del cabello que puede llevar a la calvicie. Puede afectar tanto al cuero cabelludo como a otras zonas de la piel en la que existe pelo, como las pestañas, cejas, axilas, región genital y barba^[42].

Alteración de la memoria: incapacidad de atender y organizar selectivamente la información importante a corto plazo, lo que repercute en la información completa largo plazo^[43].

Alteraciones del gusto: pérdida en los receptores por alteraciones en algunas vías neuronales y ello produce cambios en la percepción gustativa. Los cambios en el gusto incluyen una variación en los umbrales perceptivos, de la intensidad con que se perciben los estímulos y en la capacidad para discriminar un olor o un sabor de otro semejante. En relación al gusto, lo dulce y lo salado parecen ser los más vulnerables^[44].

Anasarca: edema generalizado con derrame en las serosas peri-cárdica, pleural y peritoneal, que puede generar disnea y sensación de distensión abdominal^[45].

Anemia: descenso del nivel de hemoglobina dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad y el sexo^[46].

Angina de pecho: dolor típico que se presenta con los esfuerzos y estrés, con características de ser opresivo, difuso, con irradiación al cuello, mandíbula, hombros y brazo izquierdo^[47].

Anorexia: también conocida como anorexia nerviosa es un trastorno alimentario y psicológico a la vez. Esta condición va más allá del control del peso: el enfermo inicia un régimen alimenticio para perder peso hasta que esto se convierte en un símbolo de poder y control. De esta forma, el individuo llega al borde de la inanición con el

objetivo de sentir dominio sobre su propio cuerpo. Esta obsesión es similar a una adicción a cualquier tipo de droga o sustancia^[48].

Ansiedad: experiencia implícita a la condición humana, cuya finalidad es adaptar y mejorar el rendimiento del individuo. Episodio de estrés que continúa después de que el factor estresante ha desaparecido^[49].

Arritmia: alteraciones de la secuencia de contracciones y relajaciones del corazón^[50].

Ascitis: acumulación de líquido en la cavidad abdominal, una complicación muy frecuente en los pacientes con cirrosis hepática avanzada^[51].

Aumento de enzimas hepáticas: la elevación de enzimas hepáticos puede deberse a la presencia de enfermedades de diferente localización^[52].

Blefaritis: enfermedad crónica muy frecuente de la superficie ocular que implica una gran variedad de procesos inflamatorios palpebrales y presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, tales como escozor, picor, síndrome de ojo seco, triquiasis y conjuntivitis^[53].

Catarata: opacificación del cristalino y empeoramiento de la visión, el cual es en general lentamente progresivo. El impedimento no se limita a la agudeza visual, también compromete otros aspectos como la visión de contraste, la saturación de color y el deslumbramiento^[54].

Cefalea: sensación dolorosa de intensidad variable localizada en la bóveda craneal, parte alta del cuello o nuca y mitad superior de la cara (frente). El dolor percibido en la mitad inferior de la cara se denomina algia o dolor facial^[55].

Celulitis: alteración del tejido celular subcutáneo que se acompaña de cambios en la microcirculación del tejido conjuntivo, dando lugar a modificaciones morfológicas, histoquímicas y bioquímicas del tejido^[56].

Ciática: dolor localizado en el territorio del nervio ciático^[57].

Colitis: inflamación crónica del intestino, de causa desconocida que afecta generalmente al recto y al resto del colon, en mayor o menor medida^[58].

Conjuntivitis: inflamación unilateral o bilateral de la conjuntiva bulbar y tarsal causada por la acción de agentes infecciosos, alérgicos, tóxicos o mecánicos^[59].

Depresión: estado patológico caracterizado por la presencia de síntomas psíquicos y físicos, que traducen una afectación global del individuo, generándole una «claudicación» de sus capacidades y recursos adaptativos. En concreto, la depresión, a diferencia de la tristeza normal, puede presentarse como un «síntoma» (tristeza patológica), que se manifiesta en numerosas enfermedades o trastornos; como un «síndrome» inespecífico en diversas alteraciones biológicas psicológicas o sociales (por ejemplo, síndrome depresivo del puerperio), o como una «enfermedad» específica (psicosis maniacodepresiva)^[60].

Dermatitis: conjunto de afecciones cutáneas de diversa etiología que se caracterizan por una inflamación superficial de la piel, acompañada generalmente de prurito^[61].

Dermatitis exfoliativa: reacción cutánea caracterizada por enrojecimiento del 90% o más de la piel, asociado a malestar general y linfadenopatías^[62].

Ectasia vascular antral gástrica (EVAG): pliegues gástricos longitudinales que contienen vasos dilatados visibles, rojos constituyendo en la mayoría de los casos pérdida crónica de sangre, que provoca anemia en los pacientes afectados^[63].

Fenómeno de Reynaud: Se caracteriza por episodios súbitos, transitorios y recurrentes de palidez o cianosis digital, desencadenados por el frío o por situaciones de estrés emocional^[64].

Hematemesis: expulsión de sangre por la boca durante el vómito. Manifestación clínica de una hemorragia cuyo origen se sitúa en la porción alta del tubo digestivo. Como toda hemorragia digestiva, se trata de una urgencia diagnóstica y terapéutica que pone en peligro la vida del paciente^[65].

Hematoma: acumulación de sangre en tejidos blandos que se forma cuando la sangre sale de uno o más vasos sanguíneos al tejido que los rodea.

Hematoma subdural: acumulación de sangre entre la duramadre que es la membrana que cubre el cerebro y la aracnoides, una de las capas de las meninges^[66].

Hemorragia: El sangrado o hemorragia es la pérdida de sangre. Puede ocurrir afuera o dentro del cuerpo. El sangrado puede ocurrir también por una lesión a un órgano interno^[66].

Hemorragia escleral: parche rojo y brillante que aparece en la esclerótica del ojo^[66].

Hepatitis: inflamación del hígado^[66].

Herpes simplex: infección causada por un virus herpes simple (VHS). El herpes bucal provoca llagas alrededor de la boca o en el rostro. El herpes genital es una enfermedad de transmisión sexual (ETS)^[66].

Herpes zoster: enfermedad causada por el virus de la varicela zoster, el mismo que causa la varicela. Después de tener varicela, el virus permanece en el cuerpo. Puede no causar problemas durante muchos años. A medida que envejece, el virus puede reaparecer como herpes zóster ^[66].

Hiperbilirrubinemia: ocurre cuando el cuerpo no descompone (metaboliza) apropiadamente una cierta forma de bilirrubina y los niveles de esta aumentan rápidamente en el organismo. Los niveles altos son tóxicos para el cerebro y pueden causar la muerte^[66].

Hiperuricemia: altos niveles de ácido úrico^[66].

Neutropenia: es la cantidad anormalmente baja de glóbulos blancos. Estas células se llaman neutrófilos. Ayudan al cuerpo a combatir las infecciones^[66].

Pancitopenia: Número excepcionalmente bajo de glóbulos rojos, blancos y plaquetas^[66].

Seriedad:

Severidad

Síndrome de Stevens-Johnson: una reacción alérgica grave que puede causar que la capa superior de la piel presente ampollas y se desprenda^[66].

Síndrome hipereosinofílico: Se produce cuando la sangre de una persona tiene una cantidad muy alta de eosinófilos. El eosinófilo es un tipo de leucocito que juega un papel importante en el sistema inmunológico^[66].

Trombocitopenia: cualquier trastorno en el cual no hay suficientes plaquetas. Estas son células en la sangre que la ayudan a coagularse. Un conteo bajo de plaquetas hace que el sangrado sea más probable ^[66].

12. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS, *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Organización Mundial de la Salud., 2004.
2. Pretel Irazabal, M., A. Tuneu Valls, and N. Ormaechea Pérez, *Efectos adversos cutáneos del imatinib (inhibidor de la tirosin cinasa)*. Actas Dermo-Sifiliográficas, 2014. **105**(7): p. 655-662.
3. INVIMA, *Objetivos del programa nacional de farmacovigilancia* in *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2012*.
4. MINISALUD, *Revisión de literatura sobre los usos del imatinib frente a otras alternativas terapéuticas en términos de valor terapéutico y costo-efectividad*. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud, 2015.
5. Garzón, M., *Análisis costo utilidad del Dasatinib y Nilotinb en el tratamiento de la leucemia meloide crónica LMC en Colombia*, in *QUÍMICA FARMACÉUTICA 2017*, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales - UDCA: Bogotá D.C. p. 89.
6. Bermúdez, L.C.G. and H.L.C. Velasquez, *Estudio de utilización de tipo consumo de imatinib en el tratamiento de leucemia mieloides crónica colombia 2013*, in *Facultad de Ciencias. 2017*, Universidad De Ciencias Aplicadas y Ambientales - U.D.C.A.: Bogotá D.C. p. 95.
7. Winslow, T., *U.S. Govt has certain rights*. 2007.
8. Morin, P.J., et al., *Capítulo 83: Bases genéticas del cáncer*, in *Harrison. Principios de medicina interna*, S.A.d.C.V. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, Editor. 2002: Inc., New York, N.Y. USA.
9. ACS, *Datos y cifras de cáncer 2016: Leucemia - mieloides crónica - CML - en adultos: Estadísticas*. Estadísticas adaptadas de la publicación de la Sociedad Americana Contra el Cáncer, 2016.
10. NIH. *Información general sobre la leucemia mielógena crónica*. Tratamiento de la leucemia mielógena crónica (PDQ®)–Versión para pacientes 2017 03 de Octubre de 2017]; Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lmc-pdq>.
11. Cervantes, F., *Tratamiento con ST1571 de la leucemia mieloides crónica*. Haematologica, 2002. **83**: p. 357 - 377.
12. Akhtari, M. and I. Elhemaiddi, *Imatinib: Chemical Structure, Pharmacology and Adverse Effects*. 2013: Nova Science Publishers, Incorporated.
13. O'Brien, S.G., et al., *Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med, 2003. **348**(11): p. 994-1004.
14. Peng, B., P. Lloyd, and H. Schran, *Clinical Pharmacokinetics of Imatinib*, in *Clinical Pharmacokinetics*, S.I. Publishing, Editor. 2005. p. 879 - 894.
15. EMA. *Summary of product characteristics*. European Medicines Agency, Science Medicines Health 2018 08 de Enero de 2018; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002594/human_med_001635.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
16. Flores, M.A.G., et al., *Adverse effects of the Mesilato de Imatinib in the Treatment of the Leukaemia Mieloides Crónica*.
(Review) Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina, 2007. **174**.
17. Heaney, M., *Sequencing treatment in chronic myeloid leukemia: the first choice may be the hardest*. Clin Adv Hematol Oncol, 2014. **12** (8).

18. INVIMA, *Consulta Datos de Productos, in Imatinib*. 2018: Bogota D.C.
19. Ruiz, B., et al., *Reacciones adversas del mesilato de imatinib capleta en presentaciones de 100 y 400 mg en los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Crónica y tumores del estromas gastrointestinal en el área de oncología del Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, Managua.*, in *Facultade de Ciencias e Ingenieria. Química Farmacéutica*. 2015, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.: Managua.
20. Hernán, J. *Guía de farmacovigilancia para establecimientos farmacéuticos distribuidores mayoristas*. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D. C. 2013 23 de Enero de 2018]; Available from:
http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/2dd7e801ee5538de65f7dc0b7b9bf908/farmacovigilancia_est_farm_may.pdf.
21. INVIMA, G.d.F., *Fallo Terapéutico*. Boletín de Farmacovigilancia, 2005. **11**.
22. OPS, O.P.d.I.S., *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*, in *Red PARF Documento Técnico No. 5*, R.P.d.A.d.I.R. Farmacéutica, Editor. 2011: Washington, D. C.
23. INVIMA, *Bases para la implementación y el fortalecimiento de programas institucionales de farmacovigilancia*, in *Fundamentos de Farmacovigilancia*, D.C. Línea de Acción Medicamentos Seguros. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, Editor. 2013: Bogota D.C.
24. Vaca, C., R. Martínez, and J. López, *Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports—proposal.*, L. John Wiley&Sons, Editor. 2012: Bogotá.
25. Blanco, K.Y. and K.N. Angarita, *Caracterización de eventos adversos y problemas relacionados con levotiroxina reportados al programa distrital de farmacovigilancia, Bogotá 2008-2014*, in *Química Farmacéutica*. 2015, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA: Bogotá D.C.
26. Holloway, K. and T. Green, *Comités de farmacoterapia - Guía práctica, Garantía de la seguridad y la calidad de los medicamentos*, in *Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica Ginebra, Suiza.*, O.M.d.I.S.-. OMS, Editor. 2004, Management Sciences for Health: Arlington, Virginia, EE. UU.
27. OPS, *Buenas prácticas de farmacovigilancia para las américas*. Grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2008: p. 93.
28. INVIMA, *Guía para determinar la causalidad de RAMS*. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos., 2015: p. 1.
29. Veiga de Cabo, J., E.d.I. Fuente Díez, and M. Zimmermann Verdejo, *Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño*. Medicina y Seguridad del Trabajo, 2008. **54**: p. 81-88.
30. Silva, S. (2015) *El medicamento de los \$400 mil millones*. El Espectador.
31. Bastida, K., *Apego al tratamiento oral con imatinib y factores asociados en los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica de la unidad médica de alta especialidad IMSS No. 14.*, in *Medicina*. 2014, Universidad Veracruzana: Ciudad de Mexico.
32. Olivera, R., et al., *Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales*. Scince Direct. Farmacia Hospitalaria., 2014. **38**(6): p. 875 - 481.
33. Cabrera, O.M.Á. and e. alt, *Adverse reactions to imatinib as second-line drug in patients with chronic myeloid leukemia*. Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba., 2010.
34. Şen, E., İ. Öner, and Ö. Ata, *Imatinib and hypophosphatemia: Case report and review of literature*. Journal of Oncological Sciences, 2017. **3**(2): p. 92-95.

35. Bautista Toloza, L., H. Martínez, and O. Bonell Patiño, *Hematoma intraparenquimatoso del sistema nervioso central asociado con dasatinib en el tratamiento de leucemia mieloide crónica en fase acelerada. Presentación de dos casos y revisión de la literatura*. Revista Colombiana de Cancerología, 2017.
36. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors*. The New England Journal of Medicine, 2002. **347**: p. 472-480.
37. Jiménez, G., et al., *El sistema cubano de farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos*. Rev Cubana Farm 2006. **40 (1)**.
38. Alonso Carbonell, L., et al., *Patrón de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población mayor de 15 años*. Revista Cubana de Medicina General Integral, 2009. **25**: p. 0-0.
39. Balducci L and C. MB, *Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient*. Hemato Oncol Clin North Am 2000, 2000. **14**: p. 193-212.
40. Franco, S. *Marcha atrás en salud*. Opinión 2017; Available from: <https://www.elespectador.com/opinion/marcha-atras-en-salud-columna-694160>.
41. Mendoza, L.A. and S. Triviño, *Alteraciones en el sistema urinario por adalimumab y golimumab reportados al programa distrital de farmacovigilancia en bogota durante el periodo comprendido entre el 2012 al 2016*, in *Químico Farmacéutica*. 2017, Universidad de ciencias aplicadas y ambientales UDCA.: Bogota D.C.
42. Ester, V.L., *Dermatología Pediátrica. Enfoque Práctico*. 2014: Editorial Dunken.
43. Vicente, M.J. and J.B. Ribal, *Trastornos del lenguaje y la memoria*. 2005: UOC.
44. Cornachione Larrínaga, M., *Psicología del Desarrollo. Vejez*. 2008: Editorial Brujas.
45. Argente, H.A., *Semiología Médica*. 2013: Médica Panamericana.
46. Guzmán Llanos, M.J., J.L. Guzmán Zamudio, and M.J. Llanos de los Reyes-García, *Significado de la anemia en las diferentes etapas de la vida*. Enfermería Global, 2016. **15**: p. 407-418.
47. Conde Cerdeira, H., et al., *Manejo de la angina de pecho en el consultorio del Médico de Familia*. Revista Cubana de Medicina General Integral, 2000. **16**: p. 598-605.
48. Fuertes Ortiz, J., R. Pérez, and A. Hernández, *Trastornos de la conducta alimentaria. Anorexia y bulimia*. Offarm, 2010. **29(2)**: p. 72-77.
49. Gómez Ayala, A.-E., *Trastornos de ansiedad. Agorafobia y crisis de pánico*. Farmacia Profesional, 2012. **26(6)**: p. 32-39.
50. Lozano, J.A., *Arritmias cardíacas y su tratamiento*. Offarm, 2001. **20(11)**: p. 96-105.
51. Ortega, R. and P. Ginès, *Ascitis en la cirrosis hepática*. Medicina Integral, 2001. **38(2)**: p. 49-51.
52. Bendezú García, R.Á., et al., *Elevación de las enzimas de función hepática en nuestro medio: estudio etiológico y de la eficacia de una consulta de acto único*. Gastroenterología y Hepatología, 2013. **36(7)**: p. 450-456.
53. Franco-Álvarez de Luna, F., C. Santos Rosa, and J.Á. Fernández-Villalón, *Paciente con blefaritis crónica resistente a los tratamientos oftalmológicos habituales*. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2014. **32(2)**: p. 127-129.
54. Juan José Mura, C., *Cirugía actual de la catarata*. Revista Médica Clínica Las Condes, 2010. **21(6)**: p. 912-919.
55. Lozano, J.A., *Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las cefaleas*. Offarm, 2001. **20(5)**: p. 96-107.
56. Aurora, B., *oncepto, clasificación y tratamiento de la celulitis*. Offarm, 2003. **22 No. 5**: p. 78 - 88.
57. Piera FernÁNdez, M., *Lumbalgia y ciática. Revisión*. Farmacia Profesional, 2001. **15(7)**: p. 54-60.
58. Maroto, N. and J. Hinojosa, *Colitis ulcerosa*. Revista Española de Enfermedades Digestivas, 2005. **97**: p. 602-602.

59. Esteva Espinosa, E., *Conjuntivitis*. *Offarm*, 2004. **23**(11): p. 60-66.
60. de la Gándara Martín, J.J., *Manejo de depresión y ansiedad en atención primaria*. *Atención Primaria*, 1997. **20**(7): p. 389-394.
61. Azkargorta, S., et al., *Dermatitis*. *Farmacia Profesional*, 2004. **18**(8): p. 38-41.
62. Garzona Navas, L. and F. Moreira Hidalgo, *Dermatitis exfoliativa generalizada: revisión de tema*. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 2006. **15**: p. 77-80.
63. Martínez López, R., et al., *Ectasia vascular gástrica antral. Tratamiento endoscópico con argón plasma coagulación. (APC)*. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 2011. **10**: p. 302-304.
64. Tolosa Vilella, C., C.P. Simeón Aznar, and L. Gabarró Julià, *El fenómeno de Raynaud*. *Medicina Clínica*, 2009. **132**(18): p. 712-718.
65. Sée, J., *Hematemesis o melena*. EMC - Tratado de Medicina, 2002. **6**(3): p. 1-3.
66. NIH, *Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU*, in *Enciclopedia medica, medline plus*, N.I.O. Health, Editor. 2018, American Accreditation HealthCare Commission: Rockville Pike, Bethesda.

13. ANEXOS

Anexo 1 Folleto para identificar y prevenir algún evento adverso de Imatinib.

COMO REPORTAR UN EVENTO ADVERSO

- ✓ Identificar el problema o incidente.
- ✓ Atender el problema.
- ✓ Diligenciar el formato reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos FORAM.



**ATENDER EL EVENTO ADVERSO CON
PERSONAL MÉDICO Y/O ENFERMERIA**

REPORTE DEL EVENTO ADVERSO

DILIGENCIAR EL FORMATO FORAM



Disponible en el siguiente Link:
www.invima.gov.co

IMPORTANTE DILIGENCIAR

1. Origen del reporte (institución, servicio, código de habilitación).
2. Información del paciente (fecha de nacimiento, identificación, sexo, peso estatura, condiciones medicar relevantes).
3. Descripción del evento (inicio de la reacción, evolución, seriedad, descripción de la RAM).
4. Información completa de los medicamentos que toma.
5. Manejo del evento y desenlace.
6. Información del notificante primario.



Ángela Cárdenas & Julio Serna
Químicos Farmacéuticos



Cada caso se analiza para implementar acciones y así reducir el riesgo de ocurrencia del evento

IMATINIB

El Imatinib es un medicamento antineoplásico innovador, indicado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) y tumores gastrointestinales (TGIS).

COMO UTILIZARLO

Se debe llevar una monitorización en las concentraciones séricas, si aumenta la dosis del medicamento puede presentar diferentes reacciones adversas.

PRECAUCIONES

Se debe tener precaución al momento de tomar el imatinib con inhibidores de proteasa el cual aumenta el riesgo de tener fallo terapéutico.

TENER PRECAUCION CON PATOLOGIA subyacentes como: Hipotiroidismo, enfermedad cardíaca, reactivación del virus de Hepatitis B.

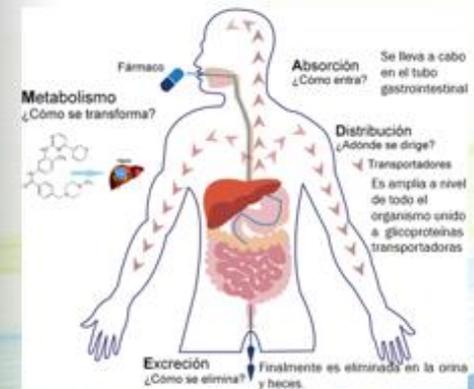
DOSIS

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales.

LMC: 400MG/DIA, TGIS: 400MG/DIA

REACCIONES ADVERSAS

Diarrea	derrame pleural
Malestar general	dolor abdominal
Ineffectiveness	Erupción cutánea
Mareo	Inflamación ocular
Edema	Nauseas
Emesis	Pérdida de peso
dolor en piernas	Rash prurito
Cefalea	Dermatitis neutrofílicas



EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON IMATINIB REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. 2013 – 2017

*Luz Ángela Cárdenas Losada, Julio Cesar Serna Siatova & Juan Sebastian Sabogal Carmona
Febrero de 2018*

Resumen

Se realiza un estudio observacional descriptivo, para caracterizar los efectos adversos y problemas relacionados con imatinib en la ciudad de Bogotá D.C, reportados en el programa nacional de farmacovigilancia en el periodo 2013 a septiembre de 2017. Se logra determinar que la mayoría de reacciones adversas al imatinib son de tipo gastrointestinal seguida de edema y que las personas que presentan mayor reporte de reacciones adversas son mujeres entre los 50 y 59 años de edad.

Abstract

A descriptive observational study was conducted to characterize the adverse effects and problems related to the city of Bogotá DC, reported in the national pharmacovigilance program in the period 2013 to September 2017. Most of the adverse reactions to the imatinib son were determined of gastrointestinal type followed by edema and that the people who witnessed the highest reporting of adverse reactions are women between 50 and 59 years of age.

Objetivo

Caracterizar los casos de reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib reportados al Programa Distrital de Farmacovigilancia en la ciudad de Bogotá D.C entre los años 2013 al 20 octubre de 2017.

Método

Estudio observacional descriptivo, desde el año 2013 hasta octubre de 2017 donde se identificaron los pacientes que presentaron reacciones adversas y problemas relacionados con imatinib reportados al Programa Distrital de Farmacovigilancia.

Introducción

La Leucemia mieloide crónica y el imatinib

La Leucemia mieloide crónica (LMC), corresponde al 10 % aproximadamente de todos los casos reportados de leucemia, cuyo diagnóstico para el año 2016 se estimaba para 8,220 personas (4,610 hombres y 3,610 mujeres) en los Estados Unidos. La mayoría de estos serían adultos, con una edad promedio de 64 años (1).

Esta enfermedad es ocasionada por una anomalía a nivel estructural en los cromosoma 9 y 22, mediante un intercambio de material cromosómico cuando parte del gen de la región de fractura (BCR Breakpoint Cluster Region) del cromosoma 22 se fusiona con parte del gen ABL del cromosoma 9, con lo que se produce la formación de un nuevo oncogén que da origen a la proteína BCR-ABL, formando el cromosoma Filadelfia. Este cromosoma Filadelfia está presente en las células leucémicas de la mayoría de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica; la proteína BCR-ABL causa que las células crezcan y se reproduzcan anormalmente(2).

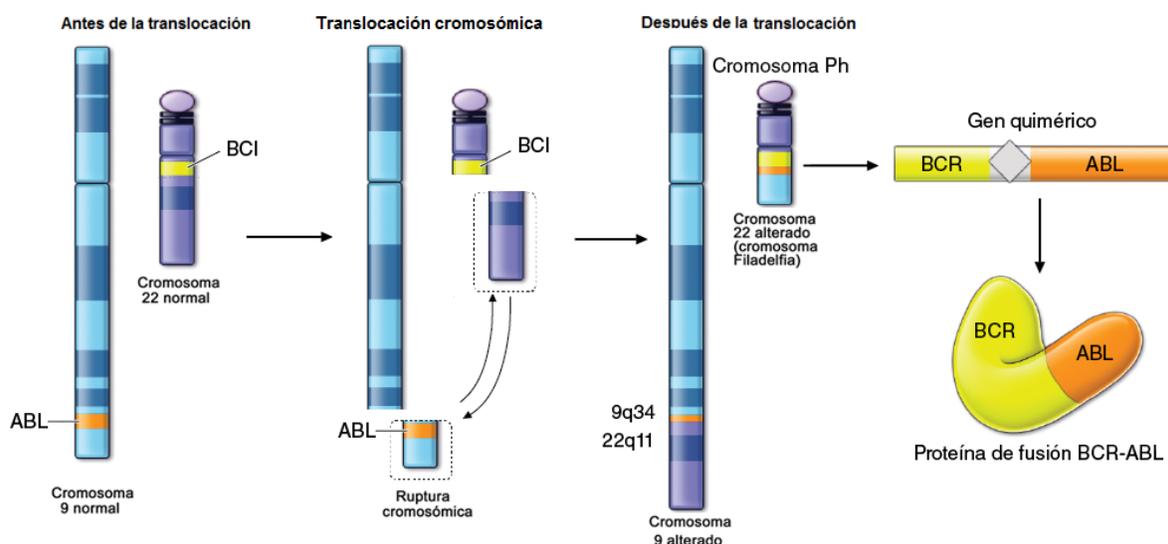


Figura 1. Formación del gen BCR-ABL, por translocación. Tomado y modificado(3,4).

El imatinib es un inhibidor específico de la proteína tirosina-quinasa, inhibiendo de forma potente la BCR-ABL tirosina-quinasa, llegando a controlar selectivamente la proliferación e induciendo la apoptosis en las líneas celulares y se emplea en el tratamiento de la LMC, cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (BCR-ABL)(5).

El imatinib se encuentra en estudios e incluso se encuentra en evaluación para el tratamiento en otros tipos de cáncer. Su eficacia, efectos secundarios y la forma de manejar su uso en neoplasias malignas no hematológicas, son motivo de discusión entre los investigadores(6).

Resultados

Se identificaron 73 pacientes tratados con imatinib en el periodo de 2013 a septiembre de 2017, donde las reacciones adversas (RAM) más representativas fueron: 17% (14) gastrointestinales y 15% (12) dermatológicas y/o edema.

Tabla 1. Clasificación SUB-WHOART reportados en el programa distrital de farmacovigilancia por imatinib durante el periodo 2013- 2017.

WHOART SRAM		WHOART SRAM	
EVENTO	CASOS	EVENTO	CASOS
Diarrea	8	Dispepsia	1
Malestar general	8	distensión abdominal	1
Ineffectiveness	8	Eczema descamativo	1
Mareo	7	trombocitopenia	1
Edema	6	error de medicamento	1
Emesis	6	Enfermedad exacerbada	1
dolor en piernas	5	enfermedad vascular periférica	1
Cefalea	4	Epistaxis	1
derrame pleural	4	Equimosis	1
dolor abdominal	4	falla renal	1
Erupción cutánea	4	Flatulencia	1
inflamación ocular	4	fiebre	1
Nauseas	4	Fosfatasa alcalina aumentada	1
pérdida de peso	3	hipertensión	1
Rash prurito	3	hipotensión	1
Dermatosis neutrofilicas	2	Hormigueo	1
dolor ose muscular	2	ictericia	1
manchas en cara	2	Infeccion bacteriana	1
pérdida del apetito	2	inflamacion estomacal	1

prurito generalizado	2	inflamación de extremidades inf.	1
retención de líquidos	2	Insuficiencia respiratoria	1
Alopecia	1	perdida de la audición	1
Calambres	1	perdida de voz	1
cólico abdominal	1	sudoración	1
Dermatitis eritematosa simple	1	transtorno valvula cardiaca	1
derrame cerebral	1	Total	120

Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia, Secretaria Distrital de Salud (2013-2017)

En los casos reportados describen que los pacientes presentaron vómito, diarrea cefalea, mareo con el uso del medicamento genérico imatinib, sintomatología que no se presentó con el medicamento comercial Glivec. Por otro lado se encontró causalidad probable con 5 casos reportados con un porcentaje del 9%, según categoría de causalidad naranjo esta atribuida a alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente.

Se evidencia que el intervalo de edad en el que más se presentan notificaciones de RAM es entre los 50 a 59 años, es decir un 26 % del total de los reportes, observando que los casos con mayor frecuencia se presentan en adultos mayores. Esta frecuencia puede estar relacionada con la restricción progresiva de las reservas funcionales de múltiples órganos y sistemas, que suele influir en diferentes aspectos de la farmacocinética de los agentes citostáticos, y causar que el metabolismo de los agentes quimioterápicos sea más retardado, incrementando la susceptibilidad del paciente adulto mayor a las complicaciones de los tratamientos. Además, el envejecimiento celular puede reducir la habilidad de los tejidos normales para reparar el daño molecular causado por las medicamentos antineoplásicas (7).

Conclusiones

Se logró caracterizar los reportes en el Programa Distrital de Farmacovigilancia en la ciudad de Bogotá D.C entre los años 2013 al 20 Septiembre de 2017 del imatinib, de los 73 reportes con 11 casos de PRM, 56 casos de SRAM y 6 casos que no se pudieron clasificar (N/C) por no contar con la información necesaria para su respectivo análisis.

Según la distribución de los resultados el sexo más afectado es el femenino y las edades con mayor incidencia es de 50-59 años.

En la determinación de las RAM, se presentaron con mayor frecuencia edema, mareo, cefalea, náuseas, prurito y así como error en la medicación. En cuanto al tipo de RAM, sobresalen las de tipo A, los WHOART que más sobresalen es la alteración del sistema gastrointestinal, seguidos de alteraciones generales, y alteraciones de la piel y sus anexos. En cuanto a la causalidad de los reportes, la mayoría fueron determinados posibles en la clasificación de causalidad naranja.

Referencias bibliográficas

1. ACS, *Datos y cifras de cáncer 2016: Leucemia - mieloide crónica - CML - en adultos: Estadísticas*. Estadísticas adaptadas de la publicación de la Sociedad Americana Contra el Cáncer, 2016.
2. Bermúdez, L.C.G. and H.L.C. Velasquez, *Estudio de utilización de tipo consumo de imatinib en el tratamiento de leucemia mieloide crónica Colombia 2013*, in *Facultad de Ciencias*. 2017, Universidad De Ciencias Aplicadas y Ambientales - U.D.C.A.: Bogotá D.C. p. 95.
3. Winslow, T., *U.S. Govt has certain rights*. 2007.
4. 10. Morin, P.J., et al., *Capítulo 83: Bases genéticas del cáncer*, in *Harrison. Principios de medicina interna*, S.A.d.C.V. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, Editor. 2002: Inc., New York, N.Y. USA.
5. O'Brien, S.G., et al., *Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(11): p. 994-1004.
6. Akhtari, M. and I. Elhemaidi, *Imatinib: Chemical Structure, Pharmacology and Adverse Effects*. 2013: Nova Science Publishers, Incorporated.
7. Balducci L and C. MB, *Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient*. *Hemato Oncol Clin North Am* 2000, 2000. **14**: p. 193-212.