

**INEFECTIVIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REPORTADA COMO
REACCIÓN ADVERSA AL PROGRAMA MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA
DE LA OMS**

ANDRES DAVID BENAVIDES

andrbenavides@udca.edu.co

Cód.: 1070919694

JEIMMY STHEPANIE DAZA OLAYA

jeidaza@udca.edu.co

Cód.: 1018434793

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (U.D.C.A)

FACULTAD DE CIENCIAS

PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

BOGOTÁ D.C.

2019

**INEFECTIVIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REPORTADA COMO
REACCIÓN ADVERSA AL PROGRAMA MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA
DE LA OMS**

**ANDRES DAVID BENAVIDES
JEIMMY STHEPANIE DAZA OLAYA**

**PROYECTO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

**DIRECTOR TRABAJO DE GRADO: JUAN SEBASTIÁN SABOGAL CARMONA
Químico Farmacéutico; MSc Toxicología**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (U.D.C.A)
FACULTAD DE CIENCIAS
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
BOGOTÁ D.C.
2019**

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a Dios quien hizo posible el desarrollo de este proyecto.

AGRADECIMIENTOS

Damos gracias a nuestro director de proyecto, docentes, familiares y a Dios por darnos las herramientas suficientes para construir este trabajo, fruto de mucho esfuerzo.

Nota de aceptación

Firma de jurado

Firma de jurado

Bogotá D.C., Septiembre de 2019

GLOSARIO

Alérgeno: una molécula capaz de inducir una inmunoglobulina E (IgE) Respuesta y / o reacción alérgica tipo I

Anticuerpos: proteínas producidas naturalmente por los linfocitos B que se unen a antígenos específicos. El uso de la tecnología de ADNr los anticuerpos también se producen en otras líneas celulares (continuas). Los anticuerpos se pueden dividir en dos tipos principales: anticuerpos monoclonales y policlonales, según las diferencias en sus métodos de fabricación. También llamadas inmunoglobulinas.

Anticuerpos monoclonales (mAbs): población homogénea de anticuerpos obtenida de un solo clon de linfocitos o por tecnología recombinante y que se unen a un solo epítipo.

Anticuerpos policlonales: anticuerpos derivados de una variedad de clones de linfocitos y producidos en humanos y animales en respuesta a los epítopos en la mayoría de las moléculas "no propias".

Antígenos: sustancias (por ejemplo, toxinas, proteínas extrañas, bacterias, células tisulares y venenos) capaces de inducir respuestas inmunitarias específicas.

Citoquina: Es una amplia variedad de glicoproteínas que regulan la comunicación intercelular, son segregadas por una variedad de células distribuidas ampliamente por el organismo tales como los linfocitos, macrófagos y células endoteliales, tienen actividad en procesos inflamatorios: inducen la activación celular, promueven la quimiotaxis, promueven la diferenciación celular, aumentan la fagocitosis y causan

proliferación celular. Funcionalmente se dividen en proinflamatorias o antiinflamatorias.

Eficacia: La virtud de una intervención de producir el efecto beneficioso en manos expertas y bajo las circunstancias ideales. (medDRA, 2014)

Efectividad: son los efectos de un tratamiento en la práctica hospitalaria, es decir, en condiciones habituales de uso.

Fermentación: mantenimiento o propagación de células microbianas in vitro (fermentador). La fermentación se realiza y progresa en condiciones axénicas para garantizar un cultivo puro sin microorganismos contaminantes

Hibridoma: una línea celular inmortalizada que secreta los anticuerpos deseados (monoclonales) y que típicamente se deriva de la fusión de los linfocitos B con las células tumorales.

Morbilidad: Cantidad de personas que enferman en un lugar y un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.

Mortalidad: Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población

Resistencia: Las cepas de microorganismos (bacterias o virus) desarrollan resistencia cuando los antibióticos o los antivirales que habitualmente eran eficaces contra ellos ya no son capaces de eliminarlos o de inhibirlos (o, en la práctica, cuando son necesarias dosis mucho más altas de lo normal para lograr algún efecto). De modo similar, las células cancerosas pueden desarrollar resistencia a los fármacos antineoplásicos (quimioterápicos). (MSD, 2019)

Sustancia activa: se define como un proceso intermedio que contiene el ingrediente activo, que posteriormente se formula con excipientes para producir el producto farmacológico. Esto también puede denominarse "sustancia farmacéutica" o "ingrediente activo" en otros documentos.

Taquifilaxia: es la tolerancia a la acción farmacológica presentada por el organismo que se puede presentar de forma aguda y rápida. Usualmente es causada por la exposición prolongada de la misma estimulación farmacológica, que se caracteriza por una rápida disminución del efecto de farmacológico (Berger & Freeman, 2011).

Tolerancia: Es la disminución (lenta pérdida de eficacia con el tiempo) de la respuesta de una persona a un fármaco y se produce cuando este se utiliza repetidamente y el organismo se adapta a su continua presencia. La resistencia se refiere a la capacidad de los microorganismos o de las células cancerosas para resistir los efectos de un fármaco que habitualmente es eficaz contra ellos. (MSD, 2019)

Vacuna: un preparado que contiene antígenos capaces de inducir una respuesta inmune activa para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades infecciosas.

ABREVIATURAS

ADN:	Ácido Desoxirribonucleico
ADNr:	ADN recombinante
ARN:	Ácido Ribonucleico
CBER:	Centro para Evaluación e Investigación en Biológicos
EMA:	European Medicines Agency
FAME:	Farmacos antiartríticos modificadores de la enfermedad.
FDA:	Food and Drug Administration
GMP:	Good Manufacturing Practice
ITM:	métodos de prueba inmunológica
ICH:	International Conference on Harmonisation
ICSR:	Individual Case Safety Report
INVIMA:	Instituto Nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos
IM:	Intramuscular
IV:	Intravenoso
mAb:	Anticuerpo Monoclonal
MCS:	Sitio de clonación múltiple
NIBSC:	The National Institute for Biological Standards and Control
OMS:	Organización mundial de la salud
PCR:	The polymerase chain reaction
PIDM	International Pharmacovigilance Program
PRR	Proportional Reporting Ratio
ROR	Reporting Odds Ratio
TNFa:	Inhibidores de factor alfa de necrosis tumoral
UE:	Unión Europea
UMC	Centro de Monitoreo de Uppsala

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	13
2. OBJETIVOS	18
2.1. General:	18
2.2. Específicos:	18
3. MARCO TEÓRICO	19
3.1. Conceptualización: Medicamentos Biológicos	19
3.2. Antecedentes De Los Medicamentos Biológicos	21
3.3. Diferencias Entre Medicamentos Biológicos Y Medicamentos Tradicionales	24
3.4. Clasificación De Los Medicamentos Biológicos	26
3.5. Manufactura De Medicamentos Biológicos	29
3.6. Fuentes De Obtención	33
3.6.1. BPM para la producción de Biológicos	35
3.6.2. Calidad	39
3.7. Reglamentación Y Regulación	41
3.8. Biosimilares	43
3.8.1. Controversias en el uso de biosimilares	44
3.9. Inmunogenicidad	45
3.9.1. Antígeno	47
3.9.2. Anticuerpo	48
3.9.3. Anticuerpos antifármacos	48
3.10. Farmacovigilancia	49
3.10.1. Problemas relacionados con medicamentos (PRM):	51
3.10.2. Reacciones Adversas a medicamentos	52
3.10.3. Resultados negativos asociados a la medicación (RNM):	52
3.10.4. Inefectividad	52
3.11. Plataforma De Consulta	57
3.11.1. VigiBase	57

3.11.2. Vigiacces	58
4. METODOLOGÍA	60
4.1. Tipo de estudio.....	60
4.2. Diseño de la investigación.....	60
4.3. Selección de la muestra	60
4.4. Selección de variables:	61
4.5. Criterios de inclusión	61
4.6. Criterios de exclusión:.....	61
4.7. Control de sesgo:	61
4.8. Plan de análisis de datos:	62
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	65
5.1. Identificación De Los Reportes	65
5.2. Discusión.....	70
5.2.1. Defectos Farmacéuticos	72
5.2.2. Interacciones	75
5.2.3. Uso Inapropiado	77
5.2.4. Resistencia	80
5.2.5. Tolerancia Y Taquifilaxia	83
5.2.6. Inmunogenicidad	85
6. CONCLUSIONES	88
7. RECOMENDACIONES	90
8. BIBLIOGRAFÍA	91
ANEXO 1 LISTADO DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	108
ANEXO 2 CONSULTA DE LOS MEDICAMENTOS EN LA BASE DE DATOS VIGIACCES.....	115
ANEXO 3 MEDICAMENTO SIN REPORTES EN LA PLATAFORMA VIGIACCES	
121	
ANEXO 4 PIEZA COMUNICATIVA	126
ANEXO 5 ARTICULO PARA PUBLICACIÓN.....	128

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. ADN recombinante.....	31
Ilustración 2 Factores que influyen en la inmunogenicidad	46
Ilustración 3 Interacción antígeno-anticuerpo.....	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Tipo De Medicamentos Biológicos	27
Tabla 2 Cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura en medicamentos biológicos.	37
Tabla 3 Razones para reportar ineffectividad en farmacovigilancia	54
Tabla 4. Algoritmo para la evaluación de Ineffectividad o Fallo terapéutico	55
Tabla 5. Tabla de Contingencia 2x2.....	62
Tabla 6 Ineffectividad como evento adverso en medicamentos biológicos reportados por Vigiaccess por mayor número de reportes desde 1960 a abril - 2019	67
Tabla 7 Ineffectividad como evento adverso en medicamentos biológicos reportados por Vigiaccess, organizado por mayor número ROR y PRR de reportes desde 1960 a abril - 2019	68

1. INTRODUCCIÓN

Los avances de la ciencia han logrado que el desarrollo de medicamentos se vea incrementado, encontrando diversidad en los métodos de fabricación, donde los diferentes procesos de producción en la obtención de activos no están limitados a síntesis química, permitiendo el desarrollo de moléculas que con anterioridad eran imposibles de obtener, hablando especialmente de los medicamentos biológicos. Según la normatividad nacional están definidos como: “Medicamentos derivados de organismos, células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación, virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan al cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos tres últimos métodos se denominan biotecnológicos” (INVIMA, 2014).

En la actualidad una de las principales situaciones a nivel terapéutico más controversial es que no todos los tratamientos son 100% eficaces, entendiéndose por eficacia “el grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada” (Ponce, 2008) en todos los pacientes que necesitan medicación, esto se debe a muchas variables que son intrínsecas a cada paciente como lo son: circunstancias metabólicas, patología de un alto grado de complicidad, idiosincrasia al propio medicamento, etcétera, los cuales pueden interferir en su eficacia, obteniendo un resultado alejado al deseado (Vaca González & Cols, 2012),

adicional a lo mencionado es necesario destacar una particularidad relacionada con los casos de inmunogenicidad donde el sistema inmunológico del paciente adquiere inmunidad al medicamento (es común encontrar anticuerpos que neutralizan o aceleran su eliminación) de cualquier manera, aun cuando todos los cuidados relacionados a su utilización son tenidos en cuenta para el uso correcto de los medicamentos biológicos hay que sumar a las particularidades de cada paciente los factores de la propia enfermedad y el mismo producto que pueden desencadenar una reacción de inmunogenicidad. Aunque la utilidad clínica de muchos medicamentos biológicos ha dado resultados positivos en la terapia, esta se ha visto mancillada por el desarrollo potencial de respuestas inmunes limitando la eficacia y generando un impacto negativo en su perfil de seguridad. (Robert Dingman & Sathy V. Balu-Iyer, 2018).

A nivel mundial los reportes de farmacovigilancia han permitido mejorar de manera gradual el sistema de salud, optimizando el uso de los medicamentos, dispositivos médicos y gases medicinales, complementando el sistema en función de herramientas de recaudo de información donde se evidencian las tendencias de causalidad. La RAM tipo F para la “Red Panamericana para la Armonización y Reglamentación Farmacéutica por ejemplo, permite clasificar un reporte de farmacovigilancia como “fallo terapéutico” o también considerado como ineffectividad; en el Tercer Conceso De Granada la ineffectividad puede ser clasificada como cuantitativa y no cuantitativa con relación a la dosis del fármaco utilizado, dichas herramientas entre otras, ceden información que alimenta la data existente para los diferentes dependencias regulatorias como lo son el INVIMA o la OMS, entregando valores que pueden brindar información de predisposición en los diferentes medicamentos biológicos.

Por la diversidad presente en los medicamentos biológicos y los diferentes tipos de casos de reacciones adversas a los medicamentos es importante conocer ¿Cuántos reportes de ineffectividad por medicamentos biológicos se encuentran en el programa mundial de farmacovigilancia?, ¿Qué proporción del total de reacciones adversas corresponden a la ineffectividad de los medicamentos biológicos?

Los medicamentos biológicos en la actualidad han dado de manera gradual respuesta para el tratamiento de muchas patologías adicional han permitido mejorar el manejo de enfermedades que con anterioridad eran imposibles de controlar, representando en los pacientes con signos o síntomas una mejora del estilo de vida al momento utilizar los medicamentos biológicos.

Hoy en día muchos medicamentos biológicos han demostrado enfocar un punto de acción a un nivel fisiológico que anteriormente era complejo de interferir, entregando resultados alentadores como lo son aquellos utilizados para terapias dirigidas contra el cáncer, hay que considerar que “el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo” (Sabogal & Beltran, 2018). Uno de los medicamentos biológicos utilizados en tratamientos de cáncer es el Bevacizumab, el cual es un “anticuerpo humanizado anti-factor (Montes Vera & Robledo, 2013). Para octubre del 2018 Chellapan et Al, en una revisión concluyo que el uso de Bevacizumab en tratamientos para sarcomas uterinos posee menos efectos adversos documentados en comparación con otros quimioterapéuticos, y que en tratamientos de cáncer de Ovarios el Bevacizumab debería ser el tratamiento de primera línea, no desestimando los efectos adversos que conllevan el tratamiento con este, como son la Hipertensión con mayor frecuencia y tromboembolismo venoso y complicaciones gastrointestinales en menor proporción. Por nombrar otro ejemplo, se podría hablar del Rituximab, anticuerpo monoclonal utilizado en el tratamiento del linfoma no Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica, la artritis

reumatoide, la granulomatosis con poliangéitis y la poliangeítis microscópica. (Midaglia, Mora, Mulero , Sastre-Garriga, & Montalban, 2018); en un estudio de Caracterización de Efectos adversos y problemas relacionados con Rituximab, se encontró que en la clasificación de Causalidad en los reportes notificados al Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá en el periodo comprendido entre 2008 – 2017, de 329 reportes notificados aproximadamente el 0.88% (Es decir 6 reportes) se asocian a fallo terapéutico correspondientes a Inefectividad. (Sabogal Carmona, Moreno Donado, & Vergara Tobon , 2018)

Por el grado de complejidad, en los medicamentos biológicos es común que los procesos de fabricación, hablándose por ejemplo de un medicamento monoclonal tengan una serie de parámetros de producción extremadamente complejos, haciendo cada variable muy importante de controlar, y si dentro del proceso de manufactura estas variables sufren una modificación, con seguridad el producto final tendrá una diferenciación significativa en cuanto a su estructura molecular, acción farmacológica y posibles alteraciones en la terapia que se desea realizar. Teniendo en cuenta esta serie de situaciones, la posibilidad de que se presente un fallo terapéutico es muy alto, esto en cuanto a los biosimilares que son lo que representan una alternativa terapéutica equivalente al uso del innovador, ahora, no todos los fallos terapéuticos o inefectividad en los medicamentos biológicos son debido a problemas relacionados al proceso de fabricación o al uso de los biosimilares (Hernández & García, 2014), existen muchas razones como lo son la interrupción de las cadenas de frío de los medicamentos, almacenamiento indebido, problemas de interacción, uso inapropiado o resistencia parcial, total, natural o adquirida, tolerancia, taquifilaxia o simplemente un problema idiosincrático (INVIMA, 2005), los riesgos de inmunogenicidad presentados por cada individuo (generación de anticuerpos) le confieren una gran probabilidad de fallo terapéutico.

A pesar de que el programa de farmacovigilancia de OMS permite el recaudo de información de los EAM (Eventos Adversos al Medicamento) no hay un estudio con tendencias de los fallos terapéuticos o ineffectividad de medicamentos biológicos que permita evaluar diferentes aspectos como ¿Cuáles son los medicamentos biológicos que reportan mayores casos de ineffectividad a nivel mundial según OMS evidenciados en la plataforma de VigiAcces?

2. OBJETIVOS

2.1. General:

Evaluar la proporción de reacciones adversas de ineffectividad reportadas con medicamentos biológicos al programa MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA OMS 1960 – abril 2019.

2.2. Específicos:

- Identificar los casos de ineffectividad reportados como reacción adversa a medicamentos biológicos reportados al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS de los años 1960– abril 2019.
- Calcular la proporción de casos de ineffectividad del total de reacciones adversas a medicamentos biológicos reportados.
- Diseñar una pieza comunicativa dirigida a pacientes y personal de la salud con el fin de identificar, prevenir y reportar los fallos terapéuticos con medicamentos biológicos.
- Plantear un artículo para ser sometido a publicación.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Conceptualización: Medicamentos Biológicos

Definir el término de medicamento biológico ha sido todo un tema de discusión en las últimas décadas, expertos de diferentes organizaciones han conceptualizado el término con el fin de explicar y diferenciar a los medicamentos biológicos de los medicamentos tradicionales, la clave fundamental para poder definirlos radica principalmente en su proceso de fabricación; Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los medicamentos biológicos son aquellos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos:

- Crecimiento de cepas de microorganismos de distintos tipos de sustratos.
- Empleo de células eucariotas.
- Extracción de sustancias de tejidos biológicos incluidos los humanos, animales y vegetales
- Productos obtenidos por ADN recombinante o híbridoma
- La propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.

La mayoría de los medicamentos biológicos polvos liofilizados, soluciones para inyecciones su principal forma de administración es la subcutánea, intramuscular e intravenosa y existen otra minaría de estos medicamentos que son administrados vía oral como lo son algunas enzimas y muchos antibióticos.

Usualmente también se tiende a confundir los medicamentos biológicos con los biotecnológicos, estos por su parte son un subconjunto de los medicamentos biológicos que usan información genética y tecnologías especiales para que las

células actúen como fábrica de sustancias para luego convertirlas en medicamentos mientras que los medicamentos de origen biológico se producen mediante procesos más sencillos sin uso de información genética.(Pfizer, 2009)

Pero ¿porque han acogido tanta importancia los medicamentos biológicos? y ¿Realmente pueden considerarse los fármacos del futuro?, En la última década la biotecnología se ha permitido el desarrollo de muchos fármacos innovadores para enfermedades crónicas neurológicas, reumatológicas, endocrinas, entre otras. (ASEBIO - Asociación Española de Bioempresas, 2014) , causando un gran impacto en la población cuyas enfermedades no tenían un tratamiento adecuado o aquellas enfermedades de baja frecuencia (enfermedades huérfanas) que según la Ley 1392 de 2010 de Colombia, son aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y que tienen una prevalencia menor de 1 por cada 5000 personas. (Ley 1392 de 02 de Julio 2010, 2010).

Debido a su proceso de fabricación estos fármacos actúan de maneras que los medicamentos tradicionales jamás albergaran, muchos de estos pueden llegar a comportarse como proteínas gracias a que su proceso de fabricación incluye el uso de proteínas que se producen naturalmente, por lo que pueden retrasar, prevenir o alterar el curso de una enfermedad. Sin embargo, muchos son los estudios que afirman que el uso de estos fármacos es desacertado, ya que por sus altos costos de fabricación no están al alcance de la población en general, colocando en entredicho las millonarias ganancias que reciben las multinacionales farmacéuticas sin contar con los suficientes estudios clínicos que soporten su validez.

3.2. Antecedentes de los medicamentos biológicos

Antes de que se pudiera dar un concepto claro sobre la definición de medicamento biológico, estos ya estaban siendo usados; como lo es el caso de las vacunas, los antibióticos, derivados de la fermentación, e incluidos la sangre y sus diversas fracciones.

Antes del desarrollo de la primera vacuna, era frecuente que se inoculara con una lanceta el material de la pústula madura generada por la viruela para propiciar la inmunidad en la persona no inmune. Jenner Edward el 14 de mayo de 1796, inoculo a un niño de 8 años, utilizando materia de las lesiones de la viruela de una joven que fue contagiada por el virus atenuado presente en una vaca, el niño finalmente no presento desarrollo de la enfermedad, de esta manera J. Edward pudo concluir la ganancia de una protección frente a la viruela, nombrando este procedimiento como vacunación (Reidel, 2005).

El descubrimiento de la eritropoyetina Hematopoyetina como factor humoral permitió el crecimiento del número de eritrocitos en la constitución de la sangre (Garcia G. , 2011). No obstante, muchas enfermedades que siempre han estado presentes en la sociedad han obligado en cierta medida a la comunidad científica a proponer alternativas como solución al tratamiento de muchas de estas como lo es el caso de la diabetes, que tiene referencias a nivel histórico siendo descritas en los antiguos papiros egipcios: “enfermos que adelgazan, tienen hambre continuamente, orinan en abundancia y se sienten atormentados por una enorme sed”, haciendo referencia a los síntomas de diabetes infanto-juvenil. Para 1920, Frederick G. Banting y Charles H. descubren la insulina, administrando por primera vez extracto pancreático a un joven diabético, más adelante se descubre el factor RH y en 1940 este descubrimiento se complementó con el estudio científico del grupo sanguíneo

ABO, señalando el RH como una proteína presente en los glóbulos rojos y fundamental para las transfusiones de sangre.

En los años posteriores, las malas prácticas de análisis en los laboratorios de microbiología llevaron al científico Alexander Fleming a descubrir la penicilina (Acuña, 2002), “Dado que Fleming salía a vacaciones por dos semanas, en vez de poner las placas en la incubadora a 37°C, los dejó a temperatura ambiente; El *Staphylococcus* se desarrolla extraordinariamente bien a 37°C, y si ese hubiese sido el caso, probablemente no se habría desarrollado el *Penicillium*; pero a las bajas temperaturas ambientales de Londres, el desarrollo de la bacteria es lento y por el contrario el hongo se desarrolla sin problemas a temperatura ambiente, para 1942, Fleming visitó a Florey y Chain en Oxford, quedando impresionado por los resultados, y solicitó a Florey algo del producto para tratar el mismo a algunos pacientes. El resultado de su propia experiencia lo sorprendió, motivándolo a solicitar ayuda del gobierno para la producción de Penicilina.”

En 1950 Reissmann, Eslev y Jacobsen describieron el origen y la acción de la hormona glucoproteica, y la renombraron como eritropoyetina, permitiéndoles desarrollar nuevos experimentos con dicha hormona en pacientes humanos que presentaban anemia y eritrocitosis, lo cual culminó en 1977 con la purificación de la EPO a partir de la orina. (Burgos & Villagrán, 2004)

En 1970 Milstein y Köhler descubren en Cambridge los anticuerpos monoclonales (García A. , 2011) teniendo en cuenta que los anticuerpos monoclonales han contribuido con el tratamiento de numerosas enfermedades y permitido ampliar el campo del diagnóstico.

En el campo de la ingeniería genética se genera un avance cuando se obtiene la insulina, evento que fue complementado en 1978 con la síntesis de la misma mediante técnicas biotecnológicas (Goeddel, 1979), años después la FDA aprueba la primera insulina humana producida por bacterias genéticamente modificadas, en el año 1986 se produce la primera vacuna recombinante para seres humanos contra la hepatitis B, lo que llevo a aprobar el primer anticuerpo monoclonal RITUXIMAB. La Unión Europea (UE) en el año del 2006 aprobó el primer biosimilar, es importante comprender que los biosimilares al igual que los biológicos son elaborados en organismos vivos, por ello pueden presentar algunas diferencias con respecto al medicamento de referencia.

Hay que tener en consideración que la normatividad de los medicamentos biológicos en Colombia ya contemplaba aspectos de evaluación de la calidad, seguridad y eficacia, estos fueron observados en el Decreto 677 del año de 1995, posteriormente se hace claridad sobre los registros sanitarios en el párrafo transitorio del artículo 89 de la Ley 1438 de 2011 donde se establece que el Gobierno Nacional de Colombia expedirá la reglamentación para la aprobación de productos biotecnológicos y biológicos, consecutivamente se perfila una guía mediante el Decreto 1782 - Requisitos y procedimiento de registro de medicamentos biológicos expuesta en 2014, en busca de poder dar lineamientos para la elaboración y fabricación, se procede a dar claridad mediante la resolución 5402 - Instrumento de verificación BPM biológicos.

Actualmente con todos estos elementos legales y normativos, Colombia cuenta con un desarrollo gradual de la norma de los medicamentos biológicos, donde se contemplan aspectos de fabricación, registros, desarrollo de estos y con un elemento importante en lo referido con los medicamentos biosimilares que

actualmente constituyen una alternativa para los tratamientos de diversas enfermedades y su costo es menor.

3.3. Diferencias entre medicamentos biológicos y medicamentos tradicionales

Muchas son las diferencias que hay entre los medicamentos Biológicos y los medicamentos tradicionales, tal vez la más importante radica en su proceso de fabricación que al partir de una de una línea de células genéticamente modificadas permite la fabricación de un medicamento de naturaleza única con procesos exigentes que requieren condiciones precisas para obtener productos reproducibles.

Hay otras características importantes que resaltar como por ejemplo el peso molecular; usualmente el peso molecular de los medicamentos tradicionales es menor de los 700 Daltons y el peso de los medicamentos Biológicos es superior a esta cifra, esta diferencia reside en que los medicamentos biológicos, por su naturaleza, son moléculas de gran tamaño; un ejemplo de ello es el Anticuerpo IgG1, producto de la medicina biológica cuyo tamaño comprende aproximadamente 20000 átomos, un número exagerado a comparación de una molécula de ácido acetilsalicílico que comprende 21 átomos (The European Association for Bioindustries, 2011).

Estas diferencias impactan en el método de fabricación que es constantemente complejo y que involucra grandes transformaciones desencadenando una gran variabilidad en su proceso de manufactura; es decir, al ser moléculas mucho más grandes son menos estables y por lo tanto son más susceptibles a procesos de degradación, por lo que su proceso de fabricación es muy sensible y poco robusto, con resultados muy variables entre lote y lote. Debido a que un medicamento que

se obtiene por biotecnología supone una alta variabilidad resultante se suele decir en biotecnología que «el proceso es el producto», es decir, cada fase en la elaboración de estos fármacos puede afectar a su conformación y dar lugar a cambios en cuanto a su eficacia o su seguridad. (Dörner, y otros, 2012)

La gran variabilidad en sus procesos no solo impacta en las condiciones de fabricación, sino en el almacenamiento, logística y regulación que deben ser regidas escrupulosamente, ya que los medicamentos biológicos usualmente tienden a degradarse al menor cambio en sus condiciones ambientales. Así mismo el uso y administración es estrictamente hospitalario, que, a diferencia de los medicamentos tradicionales, estos pueden ser administrados por los pacientes desde sus casas en formas farmacéuticas como lo son los comprimidos de uso oral o las formas farmacéuticas de uso tópico por nombrar algunas, mientras que los medicamentos biológicos utilizan vías de administración como IV, IM o subcutánea. Sin embargo, no se puede generalizar puesto que hay moléculas que, aunque son de peso y volumen pequeño, por su naturaleza se deben catalogar dentro de los medicamentos biológicos; esto haciendo referencia a algunas moléculas como los son los antibióticos de primera generación entre ellos la Penicilina, que en sus inicios el proceso productivo implicaba el crecimiento de *Penicillium notatum*.

Otra diferencia notable es el desencadenamiento de la inmunogenicidad como reacción adversa en los medicamentos biológicos, obviando a las vacunas, cuyo objetivo es ocasionar una respuesta inmune después de su aplicación. Sin embargo, la inmunogenicidad no es única para los medicamentos biológicos, pero si una característica propia de los mismos, Debido precisamente a su origen, los fármacos biológicos tienen el potencial de activar la respuesta inmunitaria en el organismo. Las consecuencias del desarrollo de inmunogenicidad son variadas y pueden ir

desde reacciones leves relacionadas con la infusión a la reducción o pérdida de efectividad a largo plazo. (ASEBIO - Asociación Española de Bioempresas, 2014, pág. 7)

3.4. Clasificación de los medicamentos biológicos

No existe una clasificación general de los medicamentos biológicos debido a su amplia naturaleza, sin embargo, por lo que han sido clasificados según su relevancia dentro de un campo específico de estudio, un ejemplo de estas clasificaciones la otorga la Organización Mundial de la Salud (OMS) que los distingue en:

- Alérgenos
- Citoquinas y Factores de crecimiento
- Enzimas
- Derivados de plasma y sangre humana
- Inmunoglobulinas (incluidos anticuerpos monoclonales)
- Sueros inmunes
- Vacunas, Toxoides
- Productos de Fermentación (se incluyen aquellos obtenidos por técnicas de ADN recombinante)
- Oligo-nucleótidos anti-sentido

Por otra parte, la Agencia nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA, Brasil) los clasificó en:

- Vacunas
- Sueros hiperinmunes
- Hemoderivados
- Biomedicamentos (Medicamentos obtenidos a partir de fluidos biológicos o de tejidos de origen animal y medicamentos obtenidos utilizando procedimientos biotecnológicos).

- Medicamentos que contienen microorganismos vivos, atenuados o muertos
- Anticuerpos monoclonales
- Probióticos
- Alérgenos

(Franco Fraguas & Savio Quevedo, 2008)

Estas clasificaciones pueden o no ser muy específicas, No obstante, una clasificación que se utiliza de manera general y que ha sido utilizado por varios autores dentro de sus trabajos, cataloga los medicamentos biológicos en:

- Proteínas o citoquinas recombinantes
- Anticuerpos Policlonales o monoclonales
- Proteínas de fusión

Las proteínas o citoquinas recombinantes son copias obtenidas por técnicas de ADN recombinante de proteínas humanas. Las proteínas recombinantes son aquellas que se producen mediante la técnica del ADN recombinante y los anticuerpos pueden ser monoclonales o policlonales según la cantidad de determinantes antigénicos. (Cuñeti, 2012).

Tabla 1 Tipo De Medicamentos Biológicos

Tipos de Biológicos	¿Qué es?	Ejemplos
Globulinas Inmunes	Proteína plasmática sintetizada por los linfocitos B maduros y las células plasmáticas, en respuesta a la estimulación por un antígeno, y que actúa como anticuerpo, para la defensa específica del organismo. (Navarro, 2019)	Se subdividen en cinco clases, denominadas IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, y varias subclases, en función de la cadena pesada.
Antivenenos y Antitoxinas	El envenenamiento agudo por serpientes o arañas es frecuente en muchas partes del mundo. La mordedura o picadura puede causar efectos locales y sistémicos. Los sueros antiveneno constituyen el único tratamiento específico disponible, pero pueden producir reacciones adversas graves. (antivenenos, 2019)	Sero antiveneno de serpiente y suero antiveneno de araña. Es importante que se administre el suero antiveneno específico adecuado para las especies causantes del envenenamiento
Antitoxinas	Cada una de las sustancias existentes en el cuerpo de forma natural, o que se han desarrollado tras el contacto con una toxina, capaces de neutralizarla. Produce la inmunización pasiva del receptor frente a la toxina específica. (vaccines, 2019)	Difterica, Tetanica

Anticuerpos monoclonales y policlonales	Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas que hacen parte del sistema inmune, producidas por las células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). (Machado N, 2019)	Nofetumomab, Imciromab Pentetate, Arcitumomab, Capromab, Rituximab, Adalimumab
Antibióticos	Los antibióticos no están definidos como medicamentos biológicos usualmente, sin embargo, se pueden catalogar en este grupo en caso de que en algún paso de la fabricación tenga lugar un proceso biológico, como es el caso de los primeros antibióticos. Estos son fármacos derivados, por completo o en parte, de bacterias o mohos, y se utilizan para tratar infecciones bacterianas (Jacome, 2018).	Como es el caso de algunos Macrólidos, Tetraciclinas y Penicilinas
Antibióticos citotóxicos	Son sustancias naturales producidas fundamentalmente por hongos capaces de alterar el crecimiento de otras células vivas. (J, 2006)	Bleomicina, Antraciclinas, Doxorubicina, Daunorubicina
Macrólidos	Son antibióticos principalmente bacteriostáticos; inhiben la síntesis de proteínas bacterianas mediante la unión a la subunidad 50S del ribosoma. Algunos son antibióticos naturales derivados de la especie <i>Streptomyces erythraeus</i> (Calvo J, 2019)	Eritromicina, oleandomicina, espiramicina, claritromicina, leucomicina, josamicina, midecamicina, carbomicina
Enzimas	Moléculas orgánicas que actúan como catalizadores en reacciones químicas, aceleran la velocidad de reacción. de naturaleza proteica	Agalsidasa Alfa, Alglucerasa, Asparaginasa, Estreptokinasa, Pegaspargasa.
Insulinas/Hormona	Una de las muchas sustancias elaboradas por las glándulas del cuerpo. Las hormonas circulan en el torrente sanguíneo y controlan las funciones de ciertas células u órganos. (cancer, 2019)	Insulinas, insulín aspar, insulín degludec, busserelina, teriparatide
Vacunas	Cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse, por ejemplo, de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos. El método más habitual para administrar las vacunas es la inyección, aunque algunas se administran con un vaporizador nasal u oral. (OMS, 2019)	BCG Vacuna, Diphtheria vaccines, Tuberculosis vaccines, Varicella vaccine
Toxoides	Es una toxina bacteriana cuya toxicidad ha sido atenuada o suprimida por un producto químico (formol) o por efectos del calor, mientras que se mantienen otras propiedades, como su inmunogenicidad. De este modo, cuando se utiliza durante la vacunación se genera una respuesta inmune formando una memoria inmunológica contra los marcadores moleculares del toxoide, sin producir una enfermedad inducida por toxinas. (Smith J, 1973)	Difteria, Tetanos
Toxinas	Una toxina es una sustancia venenosa producida por células vivas de animales, plantas, bacterias u otros organismos biológicos (UNAM, 2019)	Toxina Botulínica
Tuberculina	Extracto proteico obtenido de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Cascante J, 2007)	Tuberculina PPD
Sangre Humana y Derivados	Sangre total extraída de un donante y tratada para transfusión o para la elaboración de productos derivados. (Salazar M, 2003)	Cualquiera de los componentes de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma) utilizados con fines terapéuticos, que pueden prepararse mediante diversos métodos
Alérgenos	Sustancia que puede inducir una reacción de hipersensibilidad (alérgica) en personas susceptibles que han estado en contacto previamente con él. (ILSI, 2017)	Allergen extracts, proteínas de origen animal -como las halladas en el pelo y plumas de animales domésticos y salvajes, fármacos con anillos betalactámicos
Antígenos	Sustancias capaces de inducir respuestas inmunitarias específicas. (Lopes J, 2019)	Antígeno brucella, Antígeno antracis, Influenza antígeno purificado
Interferones	Los interferones son proteínas o glicoproteínas que distintos tipos celulares producen como respuesta a estímulos diversos entre los que destacan las infecciones víricas. (ANDROLOGICA, 2019)	interferón α tipo leuco-citario, interferón β tipo fibroblástico e interferón γ tipo inmune, producido por linfocitos T y células NK, Peginterferon alfa-2a
Tetraciclinas	Son antibióticos bacteriostáticos que se unen a la subunidad 30S del ribosoma, por lo que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas. Las tetraciclinas naturales se extraen de las bacterias del género <i>Actinomyces</i> . (UNAM, 2015)	De <i>Streptomyces aureofaciens</i> se extraen la clortetraciclina y la demetilclortetraciclina, de <i>Streptomyces rimosus</i> se extrae la

		oxitetraciclina, y la tetraciclina, representante genérico del grupo
Penicilinas	Son antibióticos betalactámicos que son bactericidas y actúan mediante la activación de enzimas autolíticas que destruyen la pared celular en algunas bacterias.	La penicilina G o bencilpenicilina
Vitaminas	Son compuestos heterogéneos imprescindibles para la vida, ya que al ingerirlos de forma equilibrada y en dosis esenciales promueven el correcto funcionamiento fisiológico. La mayoría de las vitaminas esenciales no pueden ser elaboradas por el organismo, por lo que este no puede obtenerlas más que a través de la ingesta equilibrada de alimentos naturales. (Centro Médico Psicotécnico San Martín, 2019)	Ascorbic acid, cianocobalamina
Factores	Componente plasmático, glucoproteína contenida en el plasma sanguíneo,	Factores de Coagulación

Fuente: adaptado por autores

3.5. Manufactura de medicamentos biológicos

La producción de los medicamentos biológicos comprendidos desde su concepción principia con la utilización de tejidos de animales en el tratamiento de diferentes patologías. En la medicina primitiva los egipcios utilizaban la carne de animales en medicaciones humanas con el fin de curar y regenerar los tejidos, también se les daba uso a las telarañas como desinfectantes y cicatrizantes de heridas por hablar de algunos tratamientos. En los comienzos del siglo XX la extracción de sustancias de organismos vivos –seres humanos y animales– se utilizaban para administración en el tratamiento de distintas enfermedades. Es el caso entre otros, de la insulina para el tratamiento de la diabetes, que es purificada a partir del páncreas del cerdo o del ganado vacuno; otro caso es el factor VIII de la coagulación, aislado del plasma humano para su empleo en pacientes con hemofilia o de la calcitonina, extraída del salmón para el tratamiento de patologías como la hipercalcemia maligna o la osteoporosis en la postmenopausia. En años más cercanos a la era presente se empezaron a utilizar estos mismos tejidos para la extracción de proteínas (Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C, 2019), con procesos de purificación elaborada y de muy bajo rendimiento.

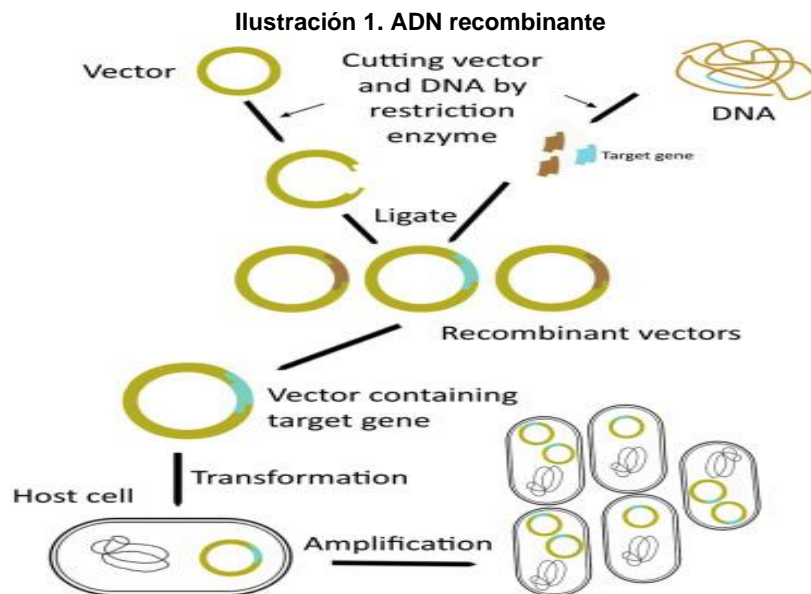
El paso determinante para el progreso en la fabricación de medicamentos biológicos y biotecnológicos fue el desarrollo tecnológico de ADN recombinante (ADNr), donde

el proceso se lleva a cabo con un gen o varios genes que se pueden identificar, cortar e insertar en el genoma de otro organismo. La tecnología de ADN recombinante se relaciona con el uso de enzimas, vectores y organismos huésped. Las enzimas ayudarán a cortar, a sintetizar y a unir al ADN, el vector (plásmidos, bacteriófagos) llevará el gen deseado y el organismo huésped es la célula en la que el ADN recombinante es presentado (bacterias, hongos y células animales). Para introducir vectores en los hospedadores, se han utilizado técnicas que incluyen microinyección, biolística, pistola de genes, enfriamiento y calentamiento alternativo e iones de fosfato de calcio.

En general, una tecnología de ADN recombinante tiene cinco pasos:

- I. Cortar el ADN deseado mediante sitios de restricción
- II. Amplificar las copias del gen por PCR
- III. Insertar los genes en los vectores
- IV. Transferir los vectores al huésped organismo y
- V. Obtener los productos de genes recombinantes. (Barh, 2018)

Ilustración 1. La estructura de un ADN recombinante. El vector ilustrado aquí es un plásmido bacteriano que tiene un origen de replicación (ori), un marcador seleccionable en forma de un gen que confiere resistencia al antibiótico ampicilina (Amp^r) y un sitio de clonación múltiple (MCS). El inserto puede ser cualquier tipo de secuencia de ADN. El ADN recombinante se crea uniendo el vector y el inserto



Fuente: Tomado de (Barh, 2018).

Al incluir dentro de los métodos de fabricación la tecnología de ADNr los procesos se tornaron más complejos y dinámicos, a consecuencia de esto, variaciones menores pueden dar lugar a cambios significativos, generando variabilidad entre lotes de un mismo fabricante, sin mencionar la variabilidad que puede haber entre distintos fabricantes que usualmente cuentan con líneas de origen celular diferentes, pudiendo llegar a impactar directamente en la seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos. Es común que las proteínas, una vez aisladas de las células huésped que las produjeron, sean susceptibles a ciertos cambios químicos, como la oxidación y la desamidación, y los productos de estos cambios pueden ser difíciles de separar del material no modificado. Por otra parte, los cambios sutiles dependientes del tiempo en la conformación de una proteína y su forma molecular pueden desencadenar todo tipo de efectos indeseables, como la insolubilidad de la proteína, la pérdida de la función biológica o el aumento de la inmunogenicidad

debido al descubrimiento de porciones antigénicas de la proteína. (Revers & Furczon, 2010)

Si se trata de Biotecnología, estos procesos comienzan con la construcción de un banco de células maestras, lo que implica el uso de la ingeniería genética en una célula de un mamífero huésped donde el gen de interés que produce la proteína se inserta en el ADN de los sistemas de expresión de este. En la fermentación por lotes, las células derivadas del banco de células maestras crecen progresivamente en un tanque de acero inoxidable durante un período de 3 a 4 semanas, hasta alcanzar un volumen de 10,000–20,000 L de medio de cultivo, la proteína deseada se aísla y se purifica del medio de cultivo celular, utilizando un proceso de purificación de reducción progresiva que mantiene la integridad funcional y estructural de la proteína y, finalmente, se introduce en una formulación y dispositivo adecuados para el uso del paciente.(Upadhyaya, Mubashir, Ghia, Rambhad, & Shah, 2015),

En general y para resumir los pasos secuenciales generales para producción de un medicamento biológico son:

1. Identificación de la proteína deficiente.
2. Secuencia de la región N-terminal y C-terminal de la proteína de interés.
3. Identificación y aislamiento del gen de interés.
4. Secuencia de nucleótidos del gen de interés.

5. Amplificación del gen de interés por técnicas de PCR¹/RT-PCR.²
6. Secuencia de nucleótidos del gen amplificado.
7. Diseño y construcción del vector de expresión
8. Clonación del gen de interés.
9. Selección del vehículo de expresión.
10. Transformación del vehículo de expresión.
11. Selección de células transformadas estables.
12. Establecimiento y caracterización del Banco de Células.
13. Establecimiento de las condiciones de cultivo.
14. Producción de la proteína de interés.
15. Purificación de la proteína.
16. Caracterización de la proteína.
17. Formulación
18. Almacenamiento y manejo de medicamentos (Olaya Patiño, 2016)

3.6. Fuentes de obtención

La mayoría de los productos biológicos pueden ser obtenidos de tejidos y células, componentes de la sangre humana o animal y se han producido en uno de los siguientes sistemas de expresión del huésped: bacterias, levaduras, células de insectos, animales transgénicos, así como líneas celulares de mamíferos y humanos.

En el mercado farmacéutico la gran mayoría de los productos fabricados se elaboran con la ayuda de cepas de *E. coli*, células animales o células de hibridoma. (National Research Council., 1992). Las Cepas de *E. coli* han sido ampliamente utilizadas con

¹ La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica rápida y económica utilizada para "amplificar" - copiar - pequeños segmentos de ADN. (National Human Genome Research Institute, 2015)

² La transcripción reversa (RT-PCR) es una técnica que permite sintetizar DNA complementario (cDNA) a moléculas de RNA usando para ello la enzima transcriptasa reversa. (Rodríguez- Tarduchy, 2014)

ayuda de la tecnología recombinante, debido a su facilidad de reproducibilidad en los cultivos y a los costos mínimos que se necesitan para su producción. Sin embargo, hoy en día su uso ha sido desplazado por células de origen animal principalmente células de mamíferos, esto gracias a su capacidad para sintetizar proteínas que son similares a las que se encuentran naturalmente en los humanos, similaridad que se ve reflejada en sus estructuras moleculares y bioquímicas. Estas se utilizan en mayor proporción para la producción de anticuerpos monoclonales y proteínas, no obstante, la capacidad del cultivo de células de mamíferos es limitada y ha ralentizado el suministro de muchos productos biofarmacéuticos necesarios para los pacientes. (Molowa & Mazanet, 2003), esto teniendo en cuenta que más del 50% de los productos biofarmacéuticos comercializados se producen usando células de animales, la mayoría de los productos biológicos comercializados se han producido en células de ovario de hámster chino (CHO), células de mieloma murino linfoblastoides (NS0 y Sp2 / 0-Ag14), células de riñón embrionario humano 293 (HEK 293) y células de riñón de hámster bebé. (Birch & Racher , 2006)

En otros estudios hechos por Pogue et al en 2010, las plantas han sido propuestas como una alternativa para la producción de proteínas farmacéuticas, el procesamiento de proteínas eucariotas junto con la reducción de los costos de producción y el bajo riesgo de contaminación por patógenos en mamíferos y otras impurezas han llevado a muchos a predecir que los sistemas agrícolas pueden ofrecer una alternativa saludable para la producción de productos farmacéuticos (Pogue, Vojdani, & Palmer, 2010), tecnología que no se ha implementado en su totalidad, por no contar con los requisitos técnicos que aseguren su Calidad.

3.6.1. BPM para la producción de Biológicos

En un periodo contemporáneo como el actual, donde las tecnologías migran hacia procesos más sofisticados, la industria farmacéutica debe seguir garantizando la calidad, seguridad y la eficacia de las tecnologías emergentes, es por eso que las Buenas Prácticas de Manufactura que existen actualmente para la fabricación de medicamentos originados por síntesis química, se complementan y se adecuan para los medicamentos biológicos que, por su intrínseca condición natural tiende a generar variabilidad en sus procesos.

Hacia 1992 se adoptan las: “*Good Manufacturing practices for biological products, Anexo 1 Serie de informe Técnico No 822*”, que incluía consideraciones generales a cerca de las pautas principales para el manejo del Personal, Equipos, Uso de Animales, Producción, etiquetado y acondicionamiento, Documentación, protocolos y Registros de lotes y Control de Calidad; Este documento fue reemplazado por el *Anexo 2*, publicado para 2015, donde se incorporan algunos capítulos especializados como Terminologías, Sistema de calidad farmacéutica y gestión de riesgos de calidad, Materiales, Lotes de semilla y bancos de células, Contención, Habitaciones limpias, Campañas de producción y Validaciones, que a su vez es actualizado al documento *Anexo 3* en el año 2016, y posteriormente reemplaza el “*Anexo 3 del informe del Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas, Serie de Informes Técnicos, No. 834*”, y forma el “*Anexo 2 del informe del Comité de Expertos en Estandarización Biológica, Serie de Informes Técnicos, No. 993*”.

El propósito de esta guía es definir los lineamientos para la fabricación, control y prueba de productos biológicos para uso humano y su alcance incluye:

- Crecimiento de cepas de microorganismos y células eucariotas

- La extracción de sustancias de tejidos biológicos incluidos los humanos, tejidos animales, vegetales y hongos.
- Técnicas de ADN recombinante (ADNr);
- Técnicas de hibridoma;
- Propagación de microorganismos en embriones o animales.

Esta guía incluye la fabricación de productos de origen biológico como: alérgenos, antígenos, vacunas, hormonas, citoquinas, anticuerpos monoclonales (mAb), enzimas, sueros inmunes, productos de fermentación, reactivos de diagnóstico biológico en vivo, medicamentos usados en terapia génica y terapia celular. (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 2016)

Diferentes documentos y guías han sido publicadas para asegurar que los lineamientos para la fabricación de medicamentos biológicos brinden pautas que aseguran la calidad, homogeneidad en su elaboración; entre ellos se publicó *"The rules governing medicinal products in the European Union", Volume 4 "Good Manufacturing Practice: medicinal products for human and veterinary use"* en su Draft Annex 2 "Manufacture of biological medicinal products for human use" en 2008, donde se amplían los principios de las GMP y se introducen los nuevos productos biológicos en ese momento como: los derivados de la terapia génica, la terapia celular somática y productos de plantas y animales transgénicos.

Basándose en estos documentos, que son herramienta de primera consulta para la adecuada implementación de las GMP, en la tabla 2, se resumen los aspectos básicos de cada uno de los capítulos más importantes, y que complementan el documento original de las GMP.

Tabla 2 Cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura en medicamentos biológicos.

CAPÍTULOS	CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
Personal	<ul style="list-style-type: none"> -Tener experiencia en la fabricación de biológicos y capacitación en higiene, microbiología, virología, inmunología, veterinaria. -El personal expuesto a organismos vivos o animales no debe pasar hacia locales donde se manipulen otros organismos o productos. -Inmunizar con vacunas apropiadas y realizar chequeos médicos periódicos.
Instalaciones y Equipamiento	<ul style="list-style-type: none"> -Contar con un programa de monitoreo ambiental acorde con el producto y a la etapa del proceso, incluyendo los métodos de detección de microorganismos específicos. - Para disminuir el riesgo de contaminación cruzada se requiere del uso de instalaciones y equipamientos dedicados y en el caso de las producciones en campaña el empleo de sistemas cerrados. - Las áreas de producción, control de calidad y de manejo con animales deben estar separadas con unidades de aire independiente
Documentación	<p>Para materiales biológicos se requiere información sobre su fuente, origen, método de fabricación y ensayos aplicados, particularmente los controles microbiológicos, especialmente algunos tipos de productos pueden requerir una definición específica de qué materiales constituyen un lote, especialmente células somáticas en el contexto de los Medicamentos de terapia avanzada.</p>
Materiales	<p>Procedentes de proveedores evaluados y liberados por control de calidad, En el caso de reactivos biológicos deben estar libres del virus de la encefalopatía espongiforme bovina (BSE).</p>
Producción	<ul style="list-style-type: none"> -Control de los bancos celulares y de su estabilidad, procedimientos aprobados. - Determinar la carga microbiana durante las etapas de fermentación y purificación, necesario para prevenir o minimizar contaminantes indeseables, asociados a enzimas bacterianas, endotoxinas, etc. - Establecer los límites de aceptación en dependencia de los requerimientos del producto y la capacidad del proceso para remover o inactivar los contaminantes.
Campañas de producción	<p>-La decisión de utilizar una instalación o línea de llenado para la fabricación de la campaña debe justificarse de manera documentada y debe basarse en un enfoque de riesgo sistemático para cada producto (o variedad) teniendo en cuenta los requisitos de contención y el riesgo de contaminación cruzada para el siguiente producto.</p>
Control de calidad	<ul style="list-style-type: none"> -Llevar a cabo controles esenciales para la calidad de estos productos, como la remoción del virus, contenido del ADN residual, contenido de proteínas contaminante del hospedero, los cuales no pueden efectuarse en el producto terminado y deben chequearse en una etapa apropiada del proceso. - Para los productos en los que el monitoreo de estabilidad en curso normalmente requeriría pruebas con animales, y no se dispone de técnicas alternativas o validadas adecuadas, la frecuencia de las pruebas puede tener en cuenta un enfoque basado en el riesgo
Uso de Animales	<ul style="list-style-type: none"> -La presencia de animales vivos en el área de producción debe evitarse a menos que se justifique lo contrario. - Si se requiere la extracción de tejidos u órganos de animales, se debe tener especial cuidado para evitar la contaminación del área de producción. - Las áreas utilizadas para realizar pruebas con animales o microorganismos deben estar bien separadas de las instalaciones utilizadas para la fabricación de productos y deben tener sistemas de ventilación y personal separados por completo. - Se debe tener especial cuidado para prevenir y controlar las infecciones en animales fuente / donantes.

	<ul style="list-style-type: none"> - Para los productos fabricados a partir de animales transgénicos, la trazabilidad debe mantenerse en la creación de dichos animales a partir de los animales de origen.
Lotes de semilla y banco de células	<ul style="list-style-type: none"> -Deben seguirse las recomendaciones establecidas en las buenas prácticas de fabricación de la OMS para ingredientes farmacéuticos activos -Cuando se utilizan células humanas o animales deben implementarse controles apropiados sobre su abastecimiento, prueba, transporte y almacenamiento. -la producción de productos biológicos obtenidos por cultivo microbiano, cultivo celular o propagación en embriones y animales debe basarse en un sistema de semilla maestra. -Caracterización y ensayo de contaminantes. -Los lotes de semillas y los bancos de células deben almacenarse y usarse de tal manera que se minimicen los riesgos de contaminación o alteración -Deben definirse las condiciones de almacenamiento y manejo para los bancos de células o semillas. - El acceso debe ser controlado y restringido al personal autorizado, y se deben mantener registros de acceso apropiados
Contención	<ul style="list-style-type: none"> -El equipo de contención primaria debe estar diseñado e inicialmente calificado para la integridad a fin de garantizar que se evite el escape de agentes biológicos y / o material en el área de trabajo inmediata y el ambiente exterior. -Debe evitarse la diseminación por el aire y efluentes en el sistema de drenaje de microorganismos vivos y virus utilizados para el proceso de producción, incluidos los del personal. -Deben existir áreas de producción dedicadas para el manejo de células vivas capaces de persistir en el entorno de fabricación, organismos patógenos del Grupo de Riesgo de Bioseguridad 3 o 4 y / o para los organismos formadores de esporas hasta que se realice y verifique el proceso de inactivación -Áreas donde se manejan los organismos de Riesgo de Bioseguridad 3 o 4 -Los organismos siempre deben tener una presión de aire negativa en relación con el medio ambiente. -Los filtros de ventilación de aire deben ser hidrófobos y estar sujetos a pruebas de integridad.
Validaciones	<ul style="list-style-type: none"> -Los procesos biológicos, el manejo de materiales vivos y el uso de la producción basada en campañas, requieren validación de procesos y limpieza. -Todos los procesos biológicos críticos (incluida la inoculación, multiplicación, fermentación, ruptura celular, inactivación, purificación, eliminación de virus, eliminación de aditivos tóxicos y nocivos, filtración, formulación y llenado aséptico) están sujetos, según corresponda, a la validación del proceso. Los parámetros de control de fabricación que se validarán pueden incluir secuencias de adición específicas, velocidades de mezcla, controles de tiempo y temperatura, límites de exposición a la luz y contención. -Los procesos críticos para la inactivación o eliminación de microorganismos potencialmente dañinos del Grupo de Riesgo de Bioseguridad 2 o superior, incluidos los modificados genéticamente, están sujetos a validación.
Limpieza	<ul style="list-style-type: none"> -Complementado con las buenas prácticas de manufactura de la OMS para productos farmacéuticos estériles. -El programa de monitoreo ambiental debe complementarse con métodos para detectar la presencia de microorganismos específicos utilizados para la producción (por ejemplo, levaduras recombinantes y bacterias productoras de toxinas o polisacáridos).

Fuente: Adaptada de Las Buenas Prácticas en la Producción de Biológicos y los Sistemas de Gestión de la Calidad (Quintana Esquivel & Apezteguía Rodríguez, 2010)

3.6.2. Calidad

Debido a la complejidad y la inestabilidad que tienen las moléculas de los productos biológicos, los ensayos de calidad dentro de cada una de las etapas del proceso de manufactura son determinantes para obtener un producto con la calidad esperada y consistente entre los diferentes lotes obtenidos. Estos ensayos de calidad son ajustados para el tipo de producto biológico que se obtenga y los análisis van desde determinación por HPCL acoplado a masas, la unión de antígeno-anticuerpo que hace uso de ensayos tales como inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), transferencia de Western, citometría de flujo, ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas competitivos, resonancia de plasmón superficial (SPR), nefelometría de velocidad, radioinmunoensayo (RIA), inmunodifusión radial, precipitación y aglutinación, la USP los describe de la siguiente manera. (USP 42-NF, 2019)

ELISA es un método inmunológico cuantitativo en fase sólida para la medición de un analito después de la unión a un inmunosorbente y su posterior detección mediante hidrólisis enzimática de un sustrato indicador ya sea directamente (el analito tiene propiedades enzimáticas) o indirectamente (Ej., Peroxidasa de rábano picante) o anticuerpo unido a fosfatasa alcalina posteriormente unido al analito inmunosorbido). El analito generalmente se cuantifica por interpolación contra una curva estándar de un material de referencia. (USP43-NF38, 2019)

La citometría de flujo es una tecnología semicuantitativa basada en láser que permite la medición de sondas conjugadas con fluoróforo mientras interactúan con sus respectivos ligandos en células o partículas (USP43-NF38, 2019)

Resonancia de plasmones superficiales, es un método cuantitativo para medir un analito en una muestra donde la formación del complejo anticuerpo-antígeno se puede medir en tiempo real en la interfaz de un líquido y un sólido (por ejemplo, superficies o partículas de oro). La medición tomada es el cambio en tiempo real en la refracción de una luz polarizada y ocurre durante la formación del complejo anticuerpo-antígeno, lo que resulta en cambios en los mínimos de resonancia del plasmón (es decir, el sensorgrama). La cantidad de analito se determina por comparación con la medición de una curva estándar de referencia determinada en el mismo ensayo (USP43-NF38, 2019)

Radioinmunoensayo, desarrollado por primera vez en la década de 1950, es un método cuantitativo para medir un analito en una muestra. RIA usualmente usa una reacción competitiva de unión antígeno-anticuerpo, pero también puede usarse en formato de inmunoensayo sandwich, incluida la inmunoprecipitación. En los RIA competitivos, el analito compite por unirse con un radiomarcado (por ejemplo, usando ^{125}I o ^3H) antígeno de referencia que es idéntico al analito; por lo tanto, el analito y el antígeno compiten por unirse a una dilución fija y limitante de un anticuerpo específico (a menudo policlonal). El antígeno radiomarcado está presente en exceso. El mismo antígeno no marcado en la muestra de prueba compite en unirse al mismo sitio en el anticuerpo, que está presente en una cantidad fija. La unión del antígeno no marcado al anticuerpo conduce al desplazamiento del antígeno marcado, lo que resulta en una disminución de la radioactividad de la fracción compleja antígeno-anticuerpo. Para separar el complejo antígeno-anticuerpo del exceso de antígeno no unido, el complejo generalmente se precipita con un anticuerpo secundario (o proteína G) inmovilizado en una matriz sólida (p. Ej., Perlas de vidrio o resina) o con un anticuerpo primario ya inmovilizado. La

cantidad de analito generalmente se determina por interpolación contra una curva estándar de un material de referencia, donde una cantidad fija de anticuerpo y antígeno radiomarcado se mezcla con una cantidad creciente de antígeno no marcado. Por lo tanto, incluso una pequeña cantidad de antígeno no marcado dará como resultado una disminución cuantitativa relativa en la radiactividad unida total (USP43-NF38, 2019)

Muchas son las instituciones que se encargan de velar por la calidad de los medicamentos biológicos tales como la NIBSC (Instituto Nacional de Estándares Biológicos y Control) esta se encarga de ayudar y proporciona asesoramiento a la industria farmacéutica, la CBER que es El Centro para la Evaluación e Investigación biológica, perteneciente a la FDA, la EMA agencia descentralizada de la Unión Europea (UE) responsable de la evaluación científica, la supervisión y el control de seguridad de los medicamentos en la UE. No están mencionadas todas las instituciones existentes, pero en cierta medida todas buscan promover guías de seguridad, parámetros de investigación y velar por la eficacia y calidad de los medicamentos (Longstaff, Stebbings, & Gray, 2008)

3.7. Reglamentación y regulación

Con el desarrollo en el campo de la biotecnología farmacéutica y con las nuevas herramientas de desarrollo molecular capaces de generar nuevos medicamentos, se ha obligado a que muchos países tengan que replantear y adoptar normas que permitan evaluar todos los aspectos relacionados con la garantía de la seguridad, calidad y eficacia al momento de comercializar esta nueva generación de fármacos. Se puede considerar que el inicio de cualquier tipo de política relacionada con los productos biológicos está relacionado con el Centro para Evaluación e Investigación

en Biológicos (CBER) y con la política Ley de Virus-toxinas, donde se implantaron los primeros pilares para las buenas prácticas de manufactura. La normatividad a nivel internacional se logró armonizar a través de un comité mundial dotado de científicos expertos (ICH international conference on harmonization) donde se discutieron aspectos de calidad seguridad y eficacia para los medicamentos biológicos y biotecnológicos en Europa, Estados Unidos y Canadá acogiendo aspectos de las farmacopeas americana y de la europea (para el año de 1995); estos requisitos son equivalentes en el sentido del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas Clínicas y Buenas Prácticas de Laboratorio. Por otro lado, la PAHO Organización Panamericana de la Salud es quien armoniza aspectos normativos para latino américa en lo referente a medicamentos biológicos, sin embargo, la mayoría de los países de latino américa tienen como referencia Farmacopeas vigentes americana y europea, guías de FDA, EMA y la ICH.

Hay que tener en consideración que la normatividad en Colombia de medicamentos biológicos ya contemplaba aspectos de evaluación de la calidad, seguridad y eficacia, estos fueron observados en el Decreto 677 del año de 1995 donde se contemplan varias consideraciones como:

- La constitución fisicoquímica o características biológicas e inmunológicas del producto y contempladas
- La indicación de su actividad y de sus unidades protectoras y de capacidad, así como la dosis floclante o título del germen.
- La indicación del estado biológico del microorganismo: vivo, modificado o muerto

Posteriormente se hace claridad sobre los registros sanitarios, expuesto en el parágrafo transitorio del artículo 89 de la Ley 1438 de 2011, donde se establece que

el Gobierno Nacional de Colombia expedirá la reglamentación para la aprobación de productos biotecnológicos y biológicos (GARANTÍA DE LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS, INSUMOS y DISPOSITIVOS MÉDICOS). El INVIMA garantizará la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos, insumos y dispositivos médicos que se comercializan en el país de acuerdo con los estándares internacionales de calidad y reglamentación que hará el Gobierno Nacional, consecutivamente se perfila una guía mediante el Decreto 1782 - Requisitos y procedimiento de registro de medicamentos biológicos - expuesta en 2014. Con el fin de poder dar lineamientos para la elaboración y fabricación, se procede a dar claridad mediante la Resolución 5402 (Por la cual se expide el manual y el instrumento de verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos), el INVIMA elabora una revisión para lograr adaptar y adoptar contenido científico para asegurar la calidad de los medicamentos biológicos.

3.8. Biosimilares

Para poder contextualizar con claridad los Biosimilares, se hace necesario tener clara la definición de Medicamento Genérico, que, aunque no es un término equivalente para definirlo guarda cierta relación, motivo por el cual se ha desarrollado gran controversia a la hora de definir a los biosimilares. El medicamento Genérico está definido por la FDA como “un medicamento creado para ser igual a un medicamento de marca ya comercializado en cuanto a su dosificación, seguridad, potencia, vía de administración, calidad, características de rendimiento y uso previsto.” (Food & Drug Administration , 2017). Y los biosimilares están definidos por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como un “medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un producto

biológico original o producto de referencia, cuya exclusividad en el mercado ha expirado, y frente al cual demuestra biosimilitud.” (European Medicines Agency, 2014), Por lo que se puede concluir que aunque ambos términos - Genérico y biosimilar- contienen el mismo principio activo, la misma concentración y se demuestre que la finalidad en los beneficios clínicos es similar a la del producto innovador, los Biosimilares no pueden demostrar bioequivalencia frente al producto de referencia. Lo que ocurre principalmente por la complejidad de los procesos que usualmente albergan una gran variabilidad y al tamaño de la molécula, la cual tiene unos patrones de secuencia, que no permiten que la estructura sea idéntica entre un fabricante y otro, por lo que en términos generales no se podría decir que ambas moléculas - biosimilares y de referencia - son bioequivalentes.

3.8.1. Controversias en el uso de biosimilares

La principal controversia nace al hablar de la intercambialidad en la terapia de un innovador biológico por un biosimilar; diversos estudios sustentan que no es posible hacer este intercambio por diferentes factores, el primero y más importante es que no se puede demostrar la bioequivalencia frente al producto de referencia, como se explicaba con anterioridad, estas consideraciones se aplican fundamentalmente a su estructura y a su proceso de fabricación que en un mismo fabricante producen microheterogenicidad a lo largo del tiempo, y que es particularmente relevante cuando se introducen cambios en el proceso de producción, por lo tanto, cualquier biológico se produce con un conjunto de variaciones ligeramente diferentes de la molécula básica, variaciones que se hacen mayores entre un fabricante y otro, sin embargo algunos estudios a favor, aunque manifiestan estar de acuerdo con la anterior aseveración, declaran que las versiones resultantes de lo biológicos no son

idénticas, pero si comparables, es decir, no muestran diferencias significativas ni a nivel clínico, de eficacia o de seguridad.

Otro parámetro que causa controversia a la hora de realizar un intercambio terapéutico es la inmunogenicidad, que aunque se puede observar en medicamentos de síntesis química es más probable que suceda en los medicamentos biológicos debido a su alto tamaño molecular, su vía de administración parenteral y, en algunos casos, sus secuencias no humanas características, por lo que para cualquier fármaco biológico, la inmunogenicidad se puede predecir (es decir, antes de las pruebas clínicas) solo hasta cierto punto, y depende de los ensayos clínicos para saber cómo reacciona el organismo al fármaco. Lo mismo no ocurre con el biosimilar, debido a que se espera que el perfil de inmunogenicidad este bien establecido del original (Reyes Gámez, Hernández-Chirlaque, Arredondo-Amador , & Aranda, 2018).

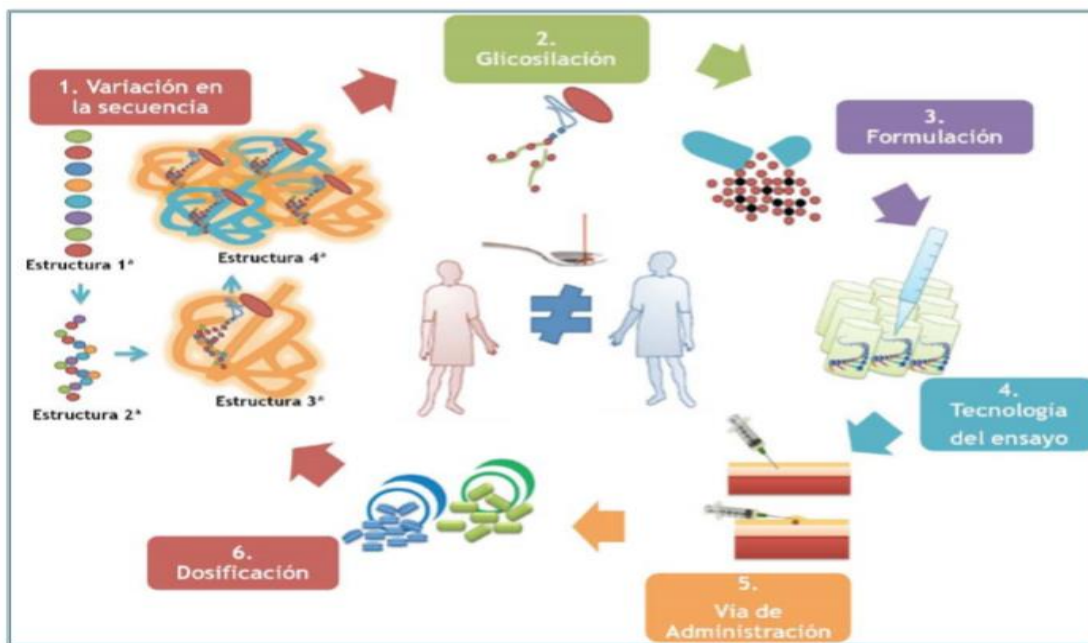
3.9. Inmunogenicidad

La inmunidad es la respuesta adaptativa generada por la defensa del organismo con el que este evita la acción tóxica de un antígeno, sin embargo para medicamentos biológicos como los anticuerpos mono/poli-clonales, enzimáticos, proteínas, interferones, factores de coagulación y hormonas se pueden generar respuesta de inmunidad ocasionada por el uso reiterado, perdiendo su efectividad en el paciente y ocasionando los denominados *anticuerpos antifármaco neutralizantes*, lo que finalmente ocasiona el rechazo del fármaco considerándose este como fármaco inefectivo, es por ello que con frecuencia en los estudios clínicos para el desarrollo de estos productos se estudie a detalle todo lo concerniente con los resultados de inmunogenicidad, y se incluye un plan de gestión de riesgos

donde se evalúen sus posibles consecuencias y se contemplen acciones y maneras en las que se pueda supervisar los casos de inmunogenicidad.

Debido a su naturaleza proteica, los medicamentos biológicos pueden actuar como antígenos y desencadenar una respuesta inmunológica en el paciente. La producción de inmunogenicidad se puede ver influenciada por distintos factores como la naturaleza exógena del fármaco, la vía de administración, la glicosilación de las proteínas o la duración del tratamiento. (García Castañeda, 2015), como se observa en la siguiente ilustración.

Ilustración 2 Factores que influyen en la inmunogenicidad



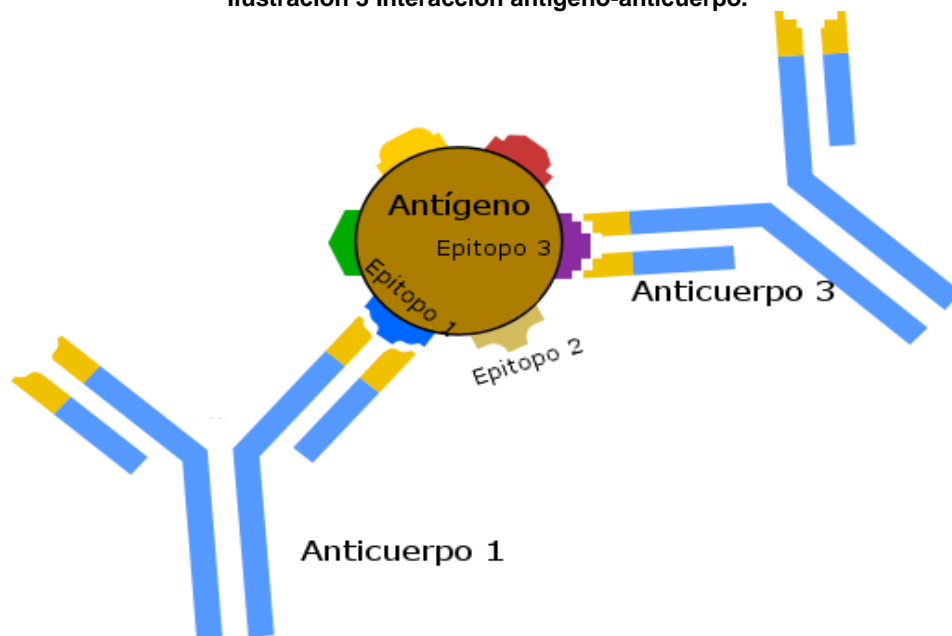
Tomado de: Actualidad en farmacología y terapéutica, fármacos Biotecnológicos, biosimilares, Bioequivalentes

La inmunogenicidad inicia con la unión de un antígeno y un anticuerpo, por lo que a continuación se definirán ambos términos y se explicará concretamente como sucede esta unión y que cuales pueden ser las consecuencias más claras respecto a este proceso

3.9.1. Antígeno

Un antígeno es toda sustancia que se encuentran dentro del organismo que puede ser endógenas o exógenas, capaz de generar una respuesta inmunitaria (que se forman anticuerpos), estas sustancias pueden ser por ejemplo alguna proteína de cualquier bacteria que presenta gran afinidad a cierto anticuerpo. Se debe tener en consideración que cada anticuerpo solo puede responder bajo cierto antígeno gracias a la variabilidad que le otorga la región determinante de complementariedad del anticuerpo dentro de la fracción Fab de los mismos. Es importante mencionar que los anticuerpos y los antígenos interactúan por complementariedad espacial, la zona por donde se une al antígeno se denomina epítopo, y la correspondiente de la molécula del anticuerpo es el parátopo, como se observa en la ilustración 3.

Ilustración 3 Interacción antígeno-anticuerpo.



Fuente de: Marek M. Rótulos en español de Alejandro Porto [CC BY-SA 3.0
(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)]

3.9.2. Anticuerpo

Un anticuerpo es un tipo especial de proteína generada o producida por una célula del sistema inmunitario, el linfocito B. Cada molécula de anticuerpo tiene 2 polímeros diferentes y estos están conectados entre sí; uno de estos polímeros de aminoácidos se conoce como la cadena pesada y el otro como la cadena ligera. Un anticuerpo tiene 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras; cada cadena pesada es de unos 450 aminoácidos de largo y cada cadena ligera tiene 250 aminoácidos (Valor & De la Torre, 2013)

3.9.3. Anticuerpos antifármacos

La activación del sistema inmunológico por causa de los medicamentos biológicos podría deberse a muchos factores pero el más importante y por el que algunos estudios afirman que se generan anticuerpos antifármacos es el tamaño de la molécula, la vía de administración que suele ser parenteral en la mayoría y la secuencia no humana, es importante destacar que las moléculas de síntesis químicas también los pueden generar pero la proporción con la que se pudiesen presentar es menor y a menudo se ignora. Los medicamentos biológicos presentan otras características que desencadena la formación anticuerpos antifármacos en cuando a características de calidad como lo son sustancias derivadas del proceso (tungsteno, proteínas celulares, pirógenos, endotoxinas, etc.), otras sustancias como lo son las de degradación y fraccionamiento de la misma. (Reyes Gámez, Hernández-Chirlaque, Arredondo-Amador , & Aranda, 2018)

Los linfocitos B son los agentes biológicos principales en el organismo y encargados de desarrollar anticuerpos, se encuentran en la linfa y la sangre periférica, es por

ello que en el organismo los antígenos (bacteria, virus o una proteína terapéutica) que produjeron anticuerpos se encuentran en todo el mismo.

Hay muchas respuestas relacionadas con la unión del anticuerpo y su respectivo antígeno como son: inactivarlo, detectarlo y permitir que los macrófagos lo fagociten en un revestimiento de anticuerpos; de esta manera se ocupa el sitio molecular con el que se valen para lograr la unión a la célula diana evitando el contacto con esta. Cuando el contacto es constante el cuerpo utiliza la memoria inmunológica produciendo así tantos anticuerpos como requiera mejorando la respuesta, pero es posible que la memoria inmunológica interfiera con los fármacos biológicos.

El tratamiento en los pacientes puede resultar en respuestas inmunes variadas mediadas por la serie de medicamentos usados en el mismo, estos a su vez activan o propician la formación de diferentes anticuerpos como respuesta de cada organismo o de la enfermedad en sí. En la mayoría de los casos no presenta ningún riesgo para el paciente la acción de inmunogenicidad desencadenada, como lo son los anticuerpos sin una respuesta apreciable más que el bloqueo de la acción en del fármaco (como la fácil eliminación, bloqueo del sitio de acción, entre otros), no obstante, se pueden tener efectos complejos como lo es una alergia generalizada.

3.10. Farmacovigilancia

A nivel mundial se ha hecho necesario el incremento de los esfuerzos de las autoridades encargadas de vigilar la calidad e inocuidad de los productos farmacéuticos, esto debido a problemas relacionados con medicamentos, su comercialización y posterior uso. Estas contrariedades repercuten en la sociedad ocasionando costos muy altos en el gasto de salud pública, por lo que se hace necesario no escatimar en esfuerzos para disminuir la aparición de problemas

relacionados con medicamentos, eventos adversos y reacciones adversas (GUIA PARA HACER FARMACOVIGILANCIA, 2012). La farmacovigilancia nace como respuesta a todos estos problemas siendo definida por la OMS 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.

Algunas de las funciones del sistema de farmacovigilancia incluyen proteger a la población consumidora de medicamentos, realizando las siguientes actividades:

- Detectar eventos de baja ocurrencia.
- Proveer información que reafirme el nivel de seguridad de los medicamentos que actualmente son empleados en la población.
- Detectar los aumentos o disminuciones de los eventos adversos ya conocidos.
- Identificar potenciales factores de riesgo para las RAM.
- Realizar una evaluación sobre cada uno de los eventos adversos o RAM reportados al sistema de farmacovigilancia.
- Determinar si existe o no relación causal de los eventos o reacciones con el medicamento, biológico o vacuna bajo sospecha.
- Si es posible, monitorizar la seguridad entre lotes.
- Retroalimentar a la industria farmacéutica para la mejora de sus productos.
- Retirar del mercado productos no seguros para la población.
- En caso necesario, promover las modificaciones del registro en cuanto a lo indicado en las restricciones de uso de los mismos.

(Moreno, 2013)

El alcance de la farmacovigilancia se ocupa de los medicamentos, medios de contraste, vacunas y pruebas diagnósticas, pero también incluye problemas asociados con productos fitoterapéuticos o plantas medicinales.

Se deben notificar todas las sospechas de EAM y PRM, es decir, síntomas y signos, nuevos o conocidos, enfermedades nuevas o conocidas que se presentan en los pacientes durante la terapia farmacológica, y todos los problemas relacionados con el uso de los medicamentos. Estos pueden ser reportados por la comunidad en general, los pacientes, el personal de la salud, instituciones prestadoras de servicios de salud, propietarios, y dependientes de establecimientos farmacéuticos mayoristas y minoristas.

En Colombia el reporte en línea es equivalente al reporte tradicional en papel, este permite a todos los usuarios dar información asociada a la seguridad de los medicamentos de forma inmediata y directa a la base de datos de reporte del INVIMA. La plataforma está diseñada para recibir el reporte y seguimiento de todos los eventos posiblemente asociados a medicamentos, unificar la información y tener acceso inmediato a ella. Los fallos de calidad del medicamento, pueden también reportarse a través de la plataforma o a través del formulario de peticiones, quejas y reclamos. (INVIMA, 2012)

PRM, RNM, RAM, entre otros son algunos de los términos usados en la Farmacovigilancia, a continuación, una breve descripción de los mismos.

3.10.1. Problemas relacionados con medicamentos (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, Algunos de los tipos de problemas relacionados con los medicamentos son:

- Administración errónea del medicamento
- Características personales
- Conservación inadecuada
- Contraindicaciones

- Dosis, pauta y/o duración no adecuada
- Duplicidad
- Errores en la dispensación
- Errores en la prescripción
- Incumplimiento
- Interacciones
- Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
- Probabilidad de efectos adversos
- Problema de salud insuficientemente tratado
- Otros

(PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA, 2016)

3.10.2. Reacciones Adversas a medicamentos

Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece con las dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento, o para modificar funciones fisiológicas, se pueden clasificar según:

- Mecanismo que produce la reacción adversa
- Relación de causalidad
- Gravedad

3.10.3. 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 fallo de medicamentos. Pueden verse asociados a:

- Necesidad
- Efectividad
- Seguridad

3.10.4. Inefectividad

Es un término usado e incorporado tanto en la Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud (WHOART en inglés), como en el

diccionario médico de terminología para actividades regulatorias (x). Las dos referencias relacionan el fallo terapéutico con una serie de sinónimos entre los que se destacan: interacción farmacológica, fallo terapéutico, ineficacia, respuesta terapéutica disminuida, resistencia, taquifilaxia, tolerancia, insuficiencia a la respuesta en anestesia, así como defectos de calidad (INVIMA, 2005).

La ineffectividad o fallo terapéutico está definido como la ausencia de respuesta terapéutica, que podría estar relacionado causalmente, a una dosis prescrita baja, al no cumplimiento de las condiciones de prescripción, a la reducción de dosis del fármaco, interrupción, interacción o supervisión inadecuada de la terapia (Hallas & Grodum, 1993).

La ineffectividad terapéutica es un problema frecuente relacionado con los medicamentos que conlleva a consecuencias severas, como la prolongación de la duración de la enfermedad, aumento del tiempo de hospitalización, empeoramiento de la calidad de vida del paciente y por ende el aumento de los costos (Franceschi, y otros, 2004). Esto puede ocurrir en una amplia variedad de situaciones y causada por diferentes mecanismos que pueden estar asociados a un mal diagnóstico, selección inapropiada del fármaco o la dosis, no adherencia por parte del paciente, uso de un producto adulterado o falsificado, problemas de calidad, interacciones, inmunogenicidad, entre otras (Meyboom, Lindquist, Flygare, & Biriél, 2000). Cabe destacar que en los estudios clínicos que comprueban la eficacia y seguridad de un medicamento se presupone que los pacientes son un conjunto homogéneo y que, por consiguiente, los medicamentos eficaces y bien tolerados en unos lo serán también en el resto, sin embargo, la experiencia clínica muestra una realidad distinta a la evidenciada (García D. Fallo terapéutico, 2012).

Etiología del fallo terapéutico como evento adverso en Farmacovigilancia

Tabla 3 Razones para reportar ineffectividad en farmacovigilancia

CONDICIONES CLÍNICAS DEL PACIENTE	CAUSAL
DEFECTOS FARMACEUTICOS - Medicamento Falsificado - Medicamento genérico o magistral con baja biodisponibilidad. -Mal manejo del medicamento (almacenamiento, transporte)	CALIDAD FARMACÉUTICA POBRE
INTERACCIONES (Inhibición del medicamento reportado) -Absorción disminuida -Inducción enzimática -Detención del fármaco inhibidor de la enzima.	INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS
USO INAPROPIADO (Incumplimiento) -Dosis equivocado -Duración incorrecta -Indicación equivocada	INCUMPLIMIENTO CON INSTRUCCIONES DE USO
RESISTENCIA -Enfermedades infecciosas -Vector de transmisión de la enfermedad -Células tumorales -Lote ineficaz (Vacunas) -Alteraciones genéticas (Vacunas) -Resistencia farmacogenética (metabolismo rápido, resistencia a la cumarina)	PUEDEN SER PRE-EXISTENTES O ADQUIRIDAS
TOLERANCIA Y TAQUIFILAXIA (Inducción enzimática, tolerancia a los opioides)	PARA MANTENER UN EFECTO, LA DOSIS DEBE SER AUMENTADA

Fuente: (Ronald, H. B.; The Upsala monitoring Centre, WHO Programme for international Drug Monitoring, 2000)

Ningún fármaco o intervención terapéutica ha demostrado ser eficaz en todos los pacientes, incluso cuando se siguen las indicaciones apropiadas de uso y las dosis recomendadas, ya sea en ensayos clínicos controlados o en situaciones clínicas reales. En un trabajo realizado por la profesora Claudia Vaca et al., titulado "Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports—proposal and pilot analysis" se describe un algoritmo para analizar informes de Inefectividad o Fallo terapéutico y los resultados de una aplicación piloto realizada por un comité internacional de expertos en farmacovigilancia, con el fin de validar dicho algoritmo se utilizó un método de consenso con un grupo de 12 expertos internacionales para

identificar las diferentes causas que motivan el fallo terapéutico y proponer un algoritmo para analizar informes de sospechas de falta de eficacia de los medicamentos. Un análisis piloto de 50 informes fue la base para evaluar la validez interna y externa del algoritmo, en el estudio se concluye que el algoritmo de ineffectividad propuesto es una herramienta de análisis válida, confiable y reproducible que puede ayudar a desenredar los informes frecuentes y complejos de sospecha de Ineffectividad. (Vaca González C. P., 2012). En la tabla 4, se puede apreciar el algoritmo en cuestión.

Tabla 4. Algoritmo para la evaluación de Ineffectividad o Fallo terapéutico

FACTORES	PREGUNTAS	SÍ	NO	NS	Categorías de Causalidad
1. Farmacocinética	1. ¿El Fallo Terapéutico se refiere a un fármaco de cinética compleja?				1. Posible asociación con el uso Indevido de drogas. Si la notificación se refiere a un medicamento de cinética compleja, estrecho margen terapéutico y manejo especial y / o se logra documentar su uso incorrecto, causas clínicas que alteran la farmacocinética y / o documentación exitosa de farmacocinética / o Interacciones farmacodinámicas y / o incompatibilidad fisicoquímica. Estas interacciones pueden ser fármaco-fármaco, fármaco-alimentos y fármaco-fitoterapéutico (Esta categoría está relacionada con los factores afirmativos 1, 2, 3 y 4).
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?				
	5. ¿El medicamento requiere un método específico de administración que requiere entrenamiento en el paciente?				
4. Interacciones	6. ¿Existe potenciales interacciones?				
5. Competencia Comercial	7. ¿La notificación de Fallo Terapéutico 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 hay notificaciones similares de un mismo medicamento y / o de una misma institución, y ninguna de las respuestas a los factores 1, 2, 3 y 4 son afirmativos

6. Calidad	8. ¿Existe algún problema biofarmacéutico estudiado?				3. Posible asociación con un problema biofarmacéutico (calidad). Si habiendo descartado uso inadecuado, causas clínicas que alteran la farmacocinética e interacciones; se encuentran análisis de calidad con no conformidades, estudios de biodisponibilidad para fármacos con cinética compleja y / o alertas de agencias regulatorias, se establecen deficiencias en los sistemas de almacenamiento y / o existen dudas sobre la 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 relacionadas con el 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 Fallo Terapéutico?				4. Posiblemente asociado con una respuesta idiosincrásica u otras razones no establecidas que pueden explicar el fallo terapéutico 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 al tratamiento, tolerancia, la refractariedad, la taquifilaxis y la resistencia documentada en la literatura.
8. Información insuficiente					5. No hay suficiente información para el análisis. Si el informe de fallo terapéutico no tiene información suficiente para el análisis

Fuente: (Vaca González & López Gutiérrez, 2012)

En investigación epidemiológica, se entiende por eficacia, aquella virtud o cualidad de una intervención que la hace capaz de producir el efecto deseado cuando se aplica en condiciones ideales (Salt, 1988). Frente a este significado se situaría el de efectividad que alude a la capacidad de una intervención de producir el efecto

deseado en condiciones reales o habituales, es por esto que la forma más directa de obtener los resultados de efectividad de los medicamentos biológicos resultan de los propios reportes de farmacovigilancia, mientras que por otro lado los estudios de efectividad que realizan los laboratorios fabricantes o aquellos importadores que requieren utilizarlos como evidencia científica con el fin de obtener los registros y permisos de comercialización. Las condiciones ideales mencionadas en el caso del análisis de eficacia no están garantizadas. Aunque tal medida puede realizarse mediante un experimento, los estudios de efectividad por su propia naturaleza están relacionados con el método inductivo u observacional. De hecho, si el estudio pretende ser un experimento, las condiciones en que éste se realice habrán de ser lo más parecidas posible a las que se dan en el ejercicio de la práctica médica habitual o analizando los resultados que acaecen espontáneamente recogidos de modo rutinario en registros epidemiológicos generales o específicos. (CONDE OLASAGASTI, 2002)

3.11. Plataforma De Consulta

3.11.1. VigiBase

VigiBase TM es el nombre de la base de datos global de la OMS de informes de seguridad de casos individuales (ICSR), es la base de datos más grande y completa del mundo, y está desarrollada y mantenida por la UMC (Centro de Monitoreo de Uppsala) en nombre de la OMS y sus estados miembros.

Consiste en informes de reacciones adversas a medicamentos y vacunas recibidas de países miembros desde 1968. En octubre de 2014, había más de 10 millones de informes de casos de seguridad en la base de datos que cubrían más de 150 000 medicamentos y vacunas. Es la única base de datos global que contiene informes de seguridad de países de ingresos altos y bajos. VigiBase se actualiza con los

informes de casos entrantes de forma continua. (WHO - World Health organization, 2015)

3.11.2. Vigiaccess

VigiAccess TM es una aplicación web fácil de usar que permite al público acceder a Vigibase TM, mantenida por el Centro de Monitoreo de Uppsala (el "UMC"). El UMC es el Centro Colaborador de la OMS para el Monitoreo Internacional de Drogas con sede en Uppsala Suecia, que proporciona liderazgo científico y apoyo operativo al programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de Drogas (www.who-umc.org). Los datos contienen informes de sospechas de reacciones adversas o los llamados Informes de seguridad de casos individuales (ICSR, por sus siglas en inglés), recopilados por las autoridades nacionales de medicamentos en más de 110 países y abarcan más de 100 000 productos medicinales diferentes. El volumen de ICSR para un medicamento en particular puede estar influenciado por muchos factores diferentes, que incluyen, entre otros, la extensión del uso del producto, la publicidad y la naturaleza de las reacciones. (WHO collaborating centre for international drug Monitoring - Uppsala Monitoring Centre, 2017). La aplicación no proporciona información sobre el número de pacientes expuestos a un producto en particular y el número total de registros recuperados puede verse afectado por la detección automática de duplicados por eso desde el 11 de enero del 2017 se cuenta con un algoritmo automático de detección de duplicados "Vigimatch", que elimina automáticamente los duplicados sospechosos del conjunto de datos, y cualquier entidad o individuo que trabaje o esté interesado en la seguridad de los medicamentos y las vacunas podrá recuperar datos estadísticos sobre efectos no deseados de estos productos según lo informado a la PIDM (Programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos) de la OMS.

VigiAccess respeta la confidencialidad médico-paciente, y la información está disponible en conjuntos de datos estadísticos agregados sin casos individuales o países específicos seleccionados.

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de estudio

El presente es un estudio exploratorio descriptivo, de tipo cross-sectional, de tal forma que se obtuvo la información histórica de los casos de reacciones adversas reportadas al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS para los medicamentos biológicos entre los años 1964 - abril de 2019, de la información obtenida de la base de datos de Vigiacess.

4.2. Diseño de la investigación

Se efectuó una revisión de los casos de reacciones adversas a medicamentos biológicos reportadas en la plataforma Vigiacess a nivel mundial y específicamente a los descriptores relacionados con ineffectividad.

4.3. Selección de la muestra

Se seleccionaron todos los casos de reacciones adversas reportadas para cada medicamento biológico, y en los reportes se seleccionaron aquellos relacionados con los descriptores de ineffectividad:

- Decreased activity
- Drug ineffective
- Drug effect decreased
- Therapeutic product ineffective
- Therapeutic response decreased
- Therapeutic reaction time decrease

Que fueron hallados en la plataforma Vigiacess de la organización mundial de la salud, buscando específicamente en el listado de medicamentos biológicos que se nombra en el [anexo 1](#).

4.4. Selección de variables:

En la investigación se incluyen las siguientes variables descriptoras: *“Número total de registros recuperados: Numero de descriptores relacionados con la inefectividad”*.

4.5. Criterios de inclusión

Se incluyeron los casos asociados a inefectividad reportados en la plataforma Vigiacess desde que inicio el reporte a la plataforma hasta la actualidad de cada medicamento biológicos y de este grupo se incluyen los biotecnológicos.

4.6. Criterios de exclusión:

Todo medicamento que no sea un medicamento biológico, adicional los que no se relacionaron en el [anexo 1](#) y aun estando no se halle resultado alguno en la plataforma de consulta del Vigiacess.

4.7. Control de sesgo:

El estudio conto con la base de datos reales de la plataforma Vigiacess, de la organización mundial de la salud.

4.8. Limitaciones

El volumen de informes de seguridad de casos individuales para un medicamento en particular puede estar influenciado por muchos factores diferentes, que incluyen,

entre otros, el alcance del uso del producto, la publicidad y la naturaleza de las reacciones, información que no se encuentra disponible en la plataforma de Vigiacces debido al consenso de respeto de la confidencialidad médico-paciente, por lo que la información se encuentra disponible en conjuntos de datos estadísticos agregados sin casos individuales.

4.9. Plan de análisis de datos:

Luego de la consulta realizada en la plataforma Vigiacces, se tabulan los datos encontrados por descriptor y por medicamento, determinando la sumatoria de los descriptores asociados a Inefectividad y posterior se estima el porcentaje de la misma en relación al número de reportes totales recuperados. A su vez se procede aplicar el método de razones de reporte proporcional (PRR y ROR), hallando la relación binomio fármaco-Inefectividad. El análisis estadístico se realizó con ayuda de una tabla de contingencia de 2x2, utilizada en epidemiología tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 5. Tabla de Contingencia 2x2

	Evento Adverso (INEFECTIVIDAD) (R)	Todos los otros Eventos Adversos	
Medicamento Biológico (P)	A	B	A+B
Todos los otros Medicamentos Biológicos incluidos en el Anexo 1	C	D	C+D
	A+C	B+D	N=A+B+C+D

Fuente: Adaptado de (European Medicines Agency, 2006)

En donde:

A: como el número de casos individuales con el medicamento sospechoso (P) que está asociado a Inefectividad (R).

B: como el número de casos individuales relacionados con el medicamento sospechoso (P), que implica cualquier otro evento adverso, excepto (R).

C: como el número de casos individuales que implican ineffectividad (R) en relación con cualquier otro medicamento, excepto (P).

D: como el número de casos individuales que implican cualquier otro evento adverso, excepto (R) y cualquier otro medicamento, excepto (P).

Realizando los siguientes cálculos:

$$PRR = \frac{A/(A + B)}{C/(C + D)}$$

(Hauben & Zhou, 2003)

$$ROR = \frac{A/B}{C/D}$$

(Puijenbroek Van & Diemont, 2003)

En donde:

PRR: Proportional Reporting Ratio, o razón de notificación proporcional.

ROR: Reporting Odds Ratio, o razón de oportunidades.

Se propone usar el método de razones de reporte proporcional como una opción de cuantificación, sin embargo, al no usarse estos parámetros para estimar señales de farmacovigilancia no se tuvo en consideración los intervalos de confianza, por lo que se toma la premisa de que un PRR y ROR mayor que 1 sugiere que el evento adverso se reporta con mayor frecuencia en personas que toman el medicamento de interés, en relación con los medicamentos de comparación. Así, si el PRR y ROR es superior a la unidad significa que la proporción de notificaciones que contienen juntos el fármaco (P) y la RAM de ineffectividad son mayores de la esperada, en base al número de notificaciones de esa RAM con los otros fármacos

relacionados en el [anexo 1](#). Se utilizó el programa Microsoft Excel para la realización de los cálculos.

4.10. Diseño de pieza comunicativa

Se elaboro un folleto con el programa microsof publisher con el objeto de consignar la información relevante frente a la ineffectividad que va dirigida para el personal de la salud y pacientes, se hizo referencia con la siguiente información:

- Que son los medicamentos biológicos
- Métodos de fabricación
- El fallo terapéutico
- Como identificarlo
- Métodos de fabricación
- Biosimilares
- Como reportarlo
- Como provenirlo
- y la causalidad

y para su difusión se plantío su participación en el encuentro de farmacovigilancia del 2019, del Centro de Información de Medicamentos CIMUN.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

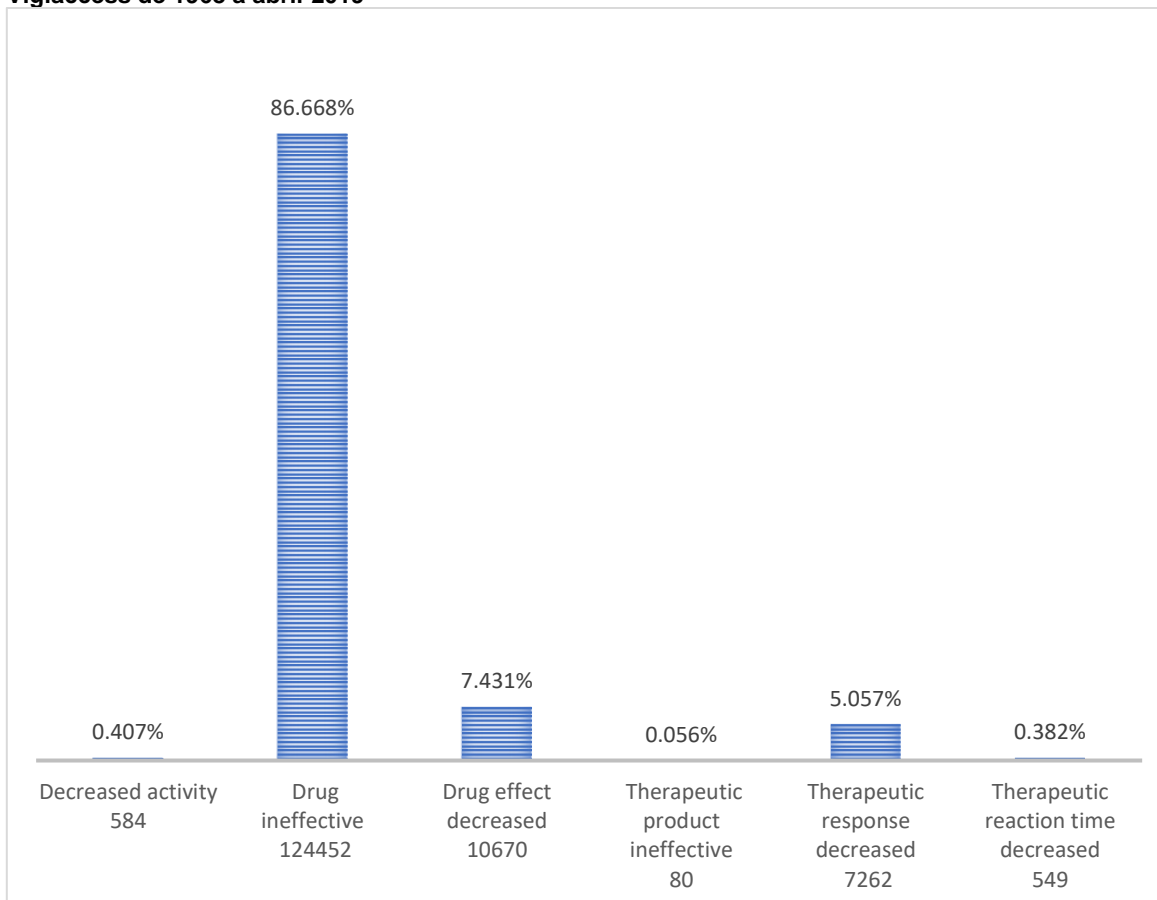
5.1. Identificación De Los Reportes

Se identificaron los casos de ineffectividad reportados como reacción adversa a medicamentos biológicos obtenidos en la plataforma mundial de farmacovigilancia de la OMS “Vigiaccess”, en un periodo comprendido entre 1960 – abril 2019, para un listado de 307 medicamentos biológicos que comprenden subgrupos como: Inmunoglobulinas, antivenenos y antitoxinas, Anticuerpos monoclonales y policlonales, Antibióticos citotóxicos, macrólidos, enzimas, hormonas, vacunas, toxoides, toxinas, tuberculina, derivados de la sangre, alérgenos, antígenos, interferones, tetraciclinas, penicilinas, vitaminas y factores. De cada medicamento biológico se adquirieron los números de reportes totales y el número de reportes relacionados con los descriptores de ineffectividad, los cuales fueron:

- Decreased activity
- Drug ineffective
- Drug effect decreased
- Therapeutic product ineffective
- Therapeutic response decreased
- Therapeutic reaction time decreased

En la siguiente grafica se evidencia la tendencia que existe en el uso de los descriptores para el reporte del fallo terapeutico presentando mayor tendencia drug ineffective

Gráfica 1. Descriptores de ineffectividad utilizados en los medicamentos biológicos, reportados por Viggiaccess de 1968 a abril-2019



Fuente: adaptado de la plataforma de Viggiaccess por los autores

En el proceso de revisión de la data inicial de 307 medicamentos biológicos, se evidencio que 106 de estos medicamentos para el mes de abril de 2019, no tenían reportes asociados a ineffectividad por lo cual no fueron tenidos en cuenta dentro del estudio. En total fueron utilizados los datos señalados para 201 medicamentos biológicos de la data inicial. En la siguiente tabla se presentan los primeros 20 medicamentos biológicos con mayor número de descriptores asociados a

inefectividad junto con el respectivo cálculo porcentual, PRR y ROR. Ver [anexo 2](#) para revisar la tabla completa.

Tabla 6 Inefectividad como evento adverso en medicamentos biológicos reportados por Vigiacces por mayor número de reportes desde 1960 a abril - 2019

Nombre de medicamento biológico	Número total de registros recuperados	Suma de los números de descriptores	%	PRR	ROR
Adalimumab	433476	53318	12,30	3,44	3,78
Infliximab	143683	10218	7,11	1,50	1,54
Varicella vaccine	127072	7586	5,97	1,24	1,26
natalizumab	143341	6942	4,84	1,00	1,00
secukinumab	39826	6715	16,86	3,59	4,12
tocilizumab	33955	4411	12,99	2,73	2,98
certolizumab pegol	32666	4095	12,54	2,63	2,86
ustekinumab	27888	3681	13,20	2,76	3,03
golimumab	25537	3525	13,80	2,89	3,19
insulin glargine	71259	3446	4,84	1,00	0,99
omalizumab	28442	3112	10,94	2,28	2,44
rituximab	68156	2964	4,35	0,89	0,89
vedolizumab	12213	2204	18,05	3,76	4,36
Pneumococcal vaccine	170966	1987	1,16	0,23	0,22
teriparatide	119447	1740	1,46	0,29	0,28
Peginterferon alfa-2a	49597	1586	3,20	0,65	0,64
Azitromicina	49143	1552	3,16	0,65	0,63
Insulin aspart	22456	1439	6,41	1,32	1,34
leuprorelina	34636	1283	3,70	0,76	0,75
ranibizumab	18906	1206	6,38	1,32	1,34

Fuente: tomado de la plataforma de Vigiacces y adaptado por autores

Se evidencio en los resultados que el medicamento biológico con mayor número de reportes es el Adalimumab con un número de reportes asociados de 53318, sin embargo, no ocupa el primer lugar a la hora de evaluar la composición porcentual, PRR o ROR como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 7 Inefectividad como evento adverso en medicamentos biológicos reportados por Vigiaccess, organizado por mayor número ROR y PRR de reportes desde 1960 a abril - 2019

Nombre de medicamento biológico	Número total de registros recuperados	Suma de los números de descriptores	Porcentaje	PRR	ROR
Sirukumab	12	5	41,67	8,58	13,99
Bezlotoxumab	41	12	29,27	6,02	8,10
sacosidase	39	10	25,64	5,28	6,75
collagenase clostridium histolyticum	1676	368	21,96	4,53	5,52
collagenase	343	65	18,95	3,90	4,58
Vedolizumab	12213	2204	18,05	3,76	4,36
histrelin	705	128	18,16	3,74	4,35
Secukinumab	39826	6715	16,86	3,59	4,12
Adalimumab	433476	53318	12,30	3,44	3,78
Factor xiii (fibrin stabilising factor)	72	11	15,28	3,14	3,53
Sarilumab	746	109	14,61	3,01	3,35
glucagon	734	106	14,44	2,97	3,31
Golimumab	25537	3525	13,80	2,89	3,19
Ustekinumab	27888	3681	13,20	2,76	3,03
Tocilizumab	33955	4411	12,99	2,73	2,98
tenecteplase	1548	200	12,92	2,66	2,91
certolizumab pegol	32666	4095	12,54	2,63	2,86
Erenumab	445	52	11,69	2,41	2,59
Omalizumab	28442	3112	10,94	2,28	2,44
Mepolizumab	3877	379	9,78	2,01	2,12

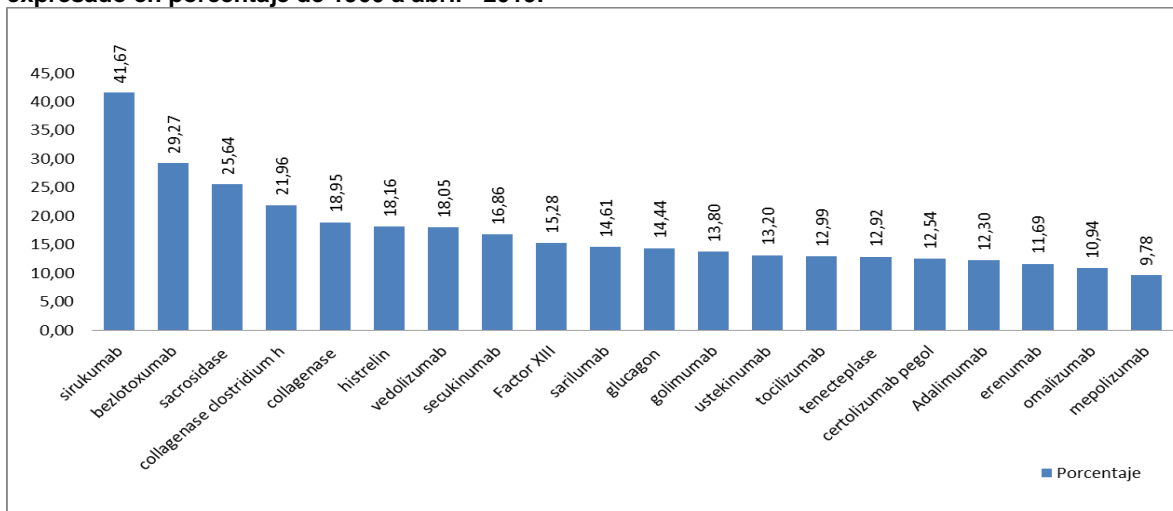
Fuente: tomado de la plataforma de Vigiaccess y adaptado por autores

Medidas de Tendencia para los datos de porcentaje y numero de descriptores

<i>Medidas de Tendencia Central de porcentaje</i>		<i>Medidas de Tendencia Central de numero de descriptores</i>	
Media	3,62171472	Media	714,4129353
Mediana	1,72413793	Mediana	34
Moda	0	Moda	0
Mínimo	0	Mínimo	0
Máximo	41,6666667	Máximo	53318
Suma	727,964659	Suma	143597
Cuenta	201	Cuenta	201

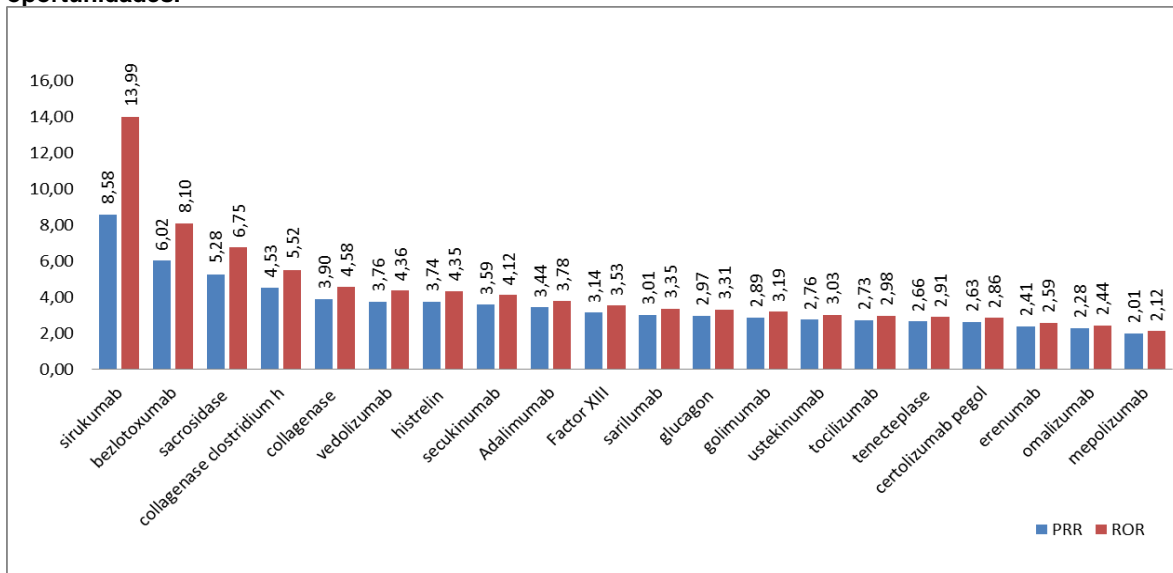
En las siguientes gráficas se observan los 20 primeros medicamentos con mayor valor porcentual, PRR y/o ROR.

Gráfica 2. Inefectividad como evento adverso en medicamentos biológicos reportados por Vigiaccess expresado en porcentaje de 1960 a abril - 2019.



Fuente: Tomado de la plataforma de Vigiaccess y adaptado por los autores

Gráfica 3. Inefectividad como evento adverso en medicamentos biológicos reportados por Vigiaccess de 1968 a abril-2019 expresado por el método de razón de notificación proporcional y razón de oportunidades.



Fuente: adaptado de la plataforma de Vigiaccess por los autores.

En la gráfica número 3 se observa la Inefectividad como evento adverso en medicamentos biológicos reportados por Vigiacces de 1968 a abril-2019 expresado por el método de razón de notificación proporcional y razón de oportunidades, el análisis de los datos evidencia que para algunos medicamentos biológicos existe una desproporción en los reportes cuando se compara cada uno de ellos con el total de los medicamentos biológicos, al identificar los descriptores de inefectividad, esta herramienta estadística utilizada para determinar señales de farmacovigilancia (Proportional Reporting Ratio, PRR) y razón de oportunidades (Reporting Odds Ratio, ROR), podría estar dando información sobre posibles señales en farmacovigilancia, que deban continuar para su posterior evaluación. Analizando cada señal inefectividad – medicamento biológico en particular, que permita documentarlas y analizarlas de tal forma que finalmente se tracen estrategias de comunicación a los profesionales de la salud, con el fin de que el personal de salud sepa identificar la inefectividad con el fin de trazar la mejor terapéutica para sus pacientes de acuerdo con las guías de práctica clínica para las patologías en particular. Sin embargo, se debe considerar que cada una de las aproximaciones podría llegar a tener falsos negativos y falsos positivos por lo que se debe registrar un balance apropiado entre sensibilidad y especificidad. (Hauben M. , 2007)

5.2. Discusión

Los resultados evidenciados nos permiten denotar que los fármacos en general y refiriéndonos principalmente a los medicamentos biológicos no son 100% efectivos, en los siguientes apartados que resumen principalmente los factores asociados a inefectividad, se puede estimar que muchos de los medicamentos biológicos que presentaron un alto valor porcentual y un mayor número de reportes, tienen precedentes en la literatura asociadas a la misma, ejemplo de ello es el caso del

Adalimumab que para abril del presente año contaba con 53318 reportes con descriptores asociados a inefectividad en la plataforma de Vigiacces, y que según el artículo Rheumatoid arthritis: What can be expected from biologic drugs?, aproximadamente 23 de cada 100 pacientes respondieron de forma positiva a un tratamiento de adalimumab combinado con la terapia básica (metotrexato), esto teniendo en cuenta que 9 de cada 100 pacientes adicionales tuvieron una infección provocada estrictamente por el uso de adalimumab, adicional para el año 2017 en un estudio de las reacciones adversas de este medicamento, el descriptor “Ineficaz” ocupó el segundo lugar (Vargas & Roa, 2017).

Por otro lado, de la data inicial de 307 , se evidencio que 106 no arrojaron resultados en la plataforma, aunque cabe anotar que en muchos de los casos estos son de poca rotación, donde el uso generalmente es extremadamente limitado, ya sea por su complejidad en la elaboración u obtención como es el caso de los radioinmunoterapéuticos, las globulinas inmunes y los antígenos, o porque son de alto costo, o simplemente porque algunos están diseñados para enfermedades huérfanas. ya sea porque realmente no tienen reportes o porque no se encontró ninguna similitud con la data base de la plataforma, como lo es el caso de Fidaxomicina, lo que en primera instancia nos permite apreciar que la plataforma no cuenta con toda la data existente de los fármacos utilizados por el sistema de salud o bien la nomenclatura de los medicamentos no se encuentra armonizada con la base de datos consultada en el Índice ATC / DDD 2019 en el link https://www.whooc.no/atc_ddd_index/, por lo que no es posible recuperar datos de estos medicamentos en la plataforma vigiacces, Ver [anexo 3](#) para consulta de los fármacos sin coincidencias y/o ninguna registro relacionado.

5.2.1. Defectos Farmacéuticos

A esta categoría se pueden asociar aquellos casos donde se encuentran no conformidades de acuerdo a su calidad, problemas con estudios de biodisponibilidad para fármacos con cinética compleja, y/o alertas sanitarias que establezcan problemas relacionados con su almacenamiento, proceso de fabricación, transporte o se tengan dudas sobre falsificación o adulteración, adicional para clasificar como defecto farmacéutico se debe descartar el uso inadecuado de medicamentos, causas clínicas e interacciones.

Los medicamentos biológicos tienen procesos de manufactura muy complejos, lo que ocasiona que la reproducibilidad aún entre lotes del mismo fabricante sea difícil de obtener. Es posible que estas variaciones en el proceso de fabricación puedan afectar significativamente en el medicamento como lo es la unión al receptor, su estabilidad, la posible formación de compuestos de degradación desconocidos, su farmacocinética y la seguridad del mismo, lo que, traducido en la terapia clínica, puede resultar en problemas de ineffectividad, motivo por el cual se hace fundamental el control de calidad de los productos farmacéuticos con el fin poder garantizar la efectividad del mismo.

En la producción de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, los cambios más pequeños pueden afectar a las células y alterar las proteínas que producen. Por eso se requieren controles estrictos para garantizar la calidad y reproducibilidad del producto final, usualmente en estos hay que controlar variables como: temperatura, pH, nivel de oxígeno, concentración de nutrientes, etc. Además, deben realizarse pruebas para comprobar la ausencia de contaminación con bacterias, levaduras u otros microorganismos, ya que cualquier contaminación de un cultivo estropeará la totalidad del lote. Hay que tener en cuenta que no se pueden encontrar dos

procesos de producción que sean idénticos, y que, lo que logra garantizar la calidad del producto final son las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y la validación del proceso productivo. (Comité para la veeduría ciudadana en salud, 2014).

Sirukumab, fármaco que ocupa el primer lugar en Inefectividad como evento adverso en medicamentos biológicos reportados en este estudio, tanto a nivel porcentual como por el método de razón de notificación proporcional y razón de oportunidades, es un fármaco relativamente nuevo, que estando en estudios clínicos fue rechazado por la FDA y por la European Medicines Agency, quienes presentaron informes solicitando aclarar detalles de seguridad para así otorgar el permiso de comercialización, haciendo énfasis sobre el riesgo-beneficio que ofrece este fármaco y destacando que los beneficios a largo plazo de este fármaco no superan el riesgo que generan (European Medicines Agency, 2017). Los eventos adversos primarios se relacionaron con la inmunosupresión, desencadenando en el más grave de los casos la muerte. Sin embargo, lo particular de este caso, fue la decisión del laboratorio innovador Janssen-Cilag S.A de proceder a la retirada de la solicitud de autorización de comercialización de Plivensia (sirukumab), denotando una postura sospechosa en consideración a la inversión de capital que le supone haber desarrollado la molécula y llevar a cabo los estudios clínicos.

Por otra parte, Sucrosidasa que para este estudio ocupa el tercer lugar porcentual asociado a inefectividad, tuvo el año pasado una escasez de suministro en Estados Unidos, problemática que la FDA soluciono coordinando con el laboratorio fabricante el lanzamiento de un lote individual de Sucrosidasa no aprobado, el lote en cuestión D0901, fue fabricado en una instalación no autorizada en condiciones que no cumplían con los estándares de la FDA para productos farmacéuticos, y a los pacientes y proveedores de atención medica se les informo que el producto de

este lote podría contener subproductos bacterianos que podían o no causar una enfermedad similar a la intoxicación alimentaria, lo cual es un problema de seguridad, especialmente en pacientes con sistemas inmunitarios debilitados (FDA, 2018).

Otra categoría referente a los defectos farmacéuticos es el mal manejo del medicamento, casos donde no se controlan o por lo menos no de forma adecuada el almacenamiento o el transporte de los mismos, esto teniendo en cuenta la variabilidad que conlleva el no adherirse a las estrictas condiciones que requieren los medicamentos biológicos en su disposición, afectando de manera directa la calidad, seguridad y eficacia de los mismos. Un ejemplo de ello, es que algunos de los medicamentos biológicos deben permanecer en cadena de frío, debido a que, al someterse a temperaturas ambientales pueden producirse reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis y/o destrucción de fragmentos moleculares principalmente en sustancias termolábiles como las proteínas, lo que puede desencadenar en la modificación de los efectos terapéuticos, o en la formación de productos de descomposición que pueden ser tóxicos o que pueden inhabilitar la función farmacológica del medicamento. En el caso de las vacunas, de las cuales dos de ellas presentaron números altos de reportes asociados a ineffectividad (Varicella Vaccine y Pneumococcal Vaccine) la estabilidad depende de factores intrínsecos como el tipo de cepa utilizado, los conservantes, estabilizantes o factores extrínsecos como la temperatura, la luz y el tiempo de exposición, factores que si no se controlan desencadenarían la inactivación de la capacidad inmunizante y peor aún la aparición de la enfermedad, por ende la ineffectividad de la vacuna.

Bezlotoxumab, por ejemplo, que ocupa el 2 puesto a nivel porcentual se almacena en un refrigerador de 2°C a 8°C en su caja original para protegerlo de la luz y no se debe congelar, ni sacudir, el almacenamiento de la solución diluida a temperatura ambiente se puede dar hasta por 16 horas o bajo refrigeración entre 2°C y 8°C hasta 24 horas, esto teniendo en cuenta que no contiene conservantes. Estos límites de tiempo incluyen el almacenamiento de la solución de infusión en la bolsa intravenosa por la duración de la infusión.

El panorama a nivel mundial también es abordado por un segmento paralelo a la comercialización de los medicamentos, y es el referido a los medicamentos falsificados el cual pone en riesgo el horizonte de la salud pública a nivel mundial, a consecuencia de esto, la vida de los pacientes se ve comprometida cuando se usan medicamentos falsificados. El mercado de estos medicamentos va en aumento y, aunque los mecanismos internacionales de control intercepten los diferentes procesos que tienen lugar para su distribución y elaboración, estos intentos se han visto frustrados por el aumento de la ilegalidad en el mercado. En el año 2010, Center for Medicine in the Public Interest advierte que la cifra de ventas de medicamentos falsificados podría ascender a 75.000 millones de dólares en los Estados Unidos entregando un panorama poco alentador, por ello es comprensible que los eventos adversos, entre ellos los reportes asociados a ineffectividad de todos estos medicamentos sean más abundantes (Boletín de la Organización Mundial de la Salud, 2010).

5.2.2. Interacciones

Las interacciones farmacológicas a menudo provocan reportes de ineffectividad en los medicamentos biológicos, estas interacciones no se tienen totalmente

caracterizadas, puesto que el proceso de metabolización efectuado por el organismo en la mayoría de los casos no se encuentra apoyado por el grupo enzimático citocromo P450 (CYP450). Regularmente los pacientes que hacen uso de medicamentos biológicos (terapias con anticuerpos monoclonales o interferones) son polimedicados, ocasionando que el escenario fisiológico en el paciente tenga cambios a nivel metabólico lo que puede afectar el blanco farmacológico y provocar un impedimento molecular para lograr su acción farmacológica, que también se puede ver afectada por la cantidad de glóbulos blancos o proteínas que estén en circulación, repercutiendo en las respuesta celulares y ocasionando un posible evento no deseado dentro del uso normal de cualquiera de los medicamentos, como lo es la inmunogenicidad o la inducción enzimática (p. Ej. El aumento del aclaramiento), pero no todas las interacciones están limitadas a los diversos fármacos que el paciente este utilizando o al metabolismo intrínseco del paciente, estas también se ven mediadas por la dieta que se lleve e incluso por reacciones químicas de neutralización. El escenario de los biológicos frente a las interacciones es múltiple y variado teniendo en consideración que todos los biológicos son diversos en su forma de fabricación, en su mecanismo de acción y en la forma en la que estos son utilizados. En medicamentos como la sacrosidasa se hace muy importante el control sobre la dieta del paciente, si esta no es controlada puede ocasionar algún caso de ineffectividad, por falta de esta enzima o exceso de esta la cantidad de glucosa se puede ver aumentada o disminuida, comprometiendo la vida del paciente.

Las interacciones por la dieta en los pacientes son muy variadas y pueden partir de diferentes situaciones derivadas de la alimentación como lo es la falta o el exceso de nutrientes, estas también pueden ser determinadas de acuerdo a la serie de pasos farmacocinéticos que se vean afectados, pudiendo ser catalogadas como

físico-químicas, ejemplo de ello es la interacción entre las tetraciclinas y los derivados lácteos o la interacción generada por el ciprofloxacino con zumo de naranja enriquecido con calcio; también cuentan como interacciones físico-químicas la reducción de la absorción por alteración en el pH del estómago encontrando que, norfloxacino, eritromicina base y penicilina G presentan un grado de degradación frente a la exposición a un medio ácido o básico, ocasionando una concentración plasmática menor frente a lo que se espera, alterando el proceso farmacocinético e influyendo directamente en la concentración del fármaco en el organismo y por ende en una respuesta no satisfactoria frente al tratamiento de la enfermedad. En la farmacodinamia pueden ocurrir interacciones en los receptores farmacológicos, sinergias funcionales y alteración en los sistemas de transporte celulares, un ejemplo de ello son las bebidas alcohólicas y los fármacos que actúan en el SNC (Samano & Méndez, 2011).

Con relación a las interacciones, es importante abordar la frecuencia de uso de los fármacos, considerando aquellos de uso crónico como es el caso de las insulinas, medicamentos que por condiciones propias de la enfermedad son de uso permanente; existen otros medicamentos biológicos que requieren de una sola dosis para lograr el efecto farmacológico deseado, como es el caso de algunas vacunas o algunos anticuerpos monoclonales, ejemplo de ello es el bezlotoxumab, usado en la prevención de la infección recurrente. Actualmente es más frecuente la utilización de varios fármacos biológicos en combinación, lo que implica un riesgo de interacciones directa.

5.2.3. Uso Inapropiado

La organización mundial de la salud señala que, más de la mitad de las medicinas prescritas, entregadas o vendidas en el mundo son inapropiadas. Diferentes

estudios han evidenciado que en los países desarrollados la adherencia y el uso de los tratamientos farmacológicos por parte de los pacientes con enfermedades crónicas es de sólo el 50% y peor aún, los datos disponibles señalan que el cumplimiento es todavía mucho menor en los países en desarrollo, problemática que tiende a aumentar a medida que lo hace la carga mundial de enfermedades crónicas. Hay que considerar que tanto el personal sanitario como los pacientes pueden equivocarse al solicitar, prescribir, dispensar, preparar, administrar o consumir un medicamento equivocado, en una dosis equivocada o en un momento equivocado, lo que puede ocasionar un daño grave (ANMAT, 2019). Por lo que, el uso racional y adecuado de los medicamentos se deriva de unas buenas prácticas de prescripción y el cumplimiento pleno de las mismas. Para estos casos la OMS resalta medidas prioritarias, principalmente en medicamentos con un alto riesgo de provocar daños si se utilizan indebidamente, pacientes que toman múltiples medicamentos para varias enfermedades y afecciones en pacientes con enfermedades crónicas.

Al hacer una revisión en los resultados obtenidos, la mayoría de los medicamentos biológicos asociados a ineffectividad como evento adverso se administran por vía intravenosa y subcutánea, esto teniendo en cuenta que la forma farmacéutica predominante es la solución inyectable o polvo liofilizado, lo que representa que la administración de estos medicamentos es de uso hospitalario y que, comúnmente este servicio es ofrecido por un profesional de la salud capacitado para esta labor. Sin embargo, en la práctica clínica no todos los profesionales de la salud cuentan con un programa de capacitación constante o de actualización del uso de los medicamentos, lo que puede ocasionar un uso inapropiado de los mismos, eso sin contar con que algunos de estos medicamentos tienen condiciones de uso estrictas,

como es el caso de algunos anticuerpos monoclonales usados para la artritis reumatoide enfermedad crónica y autoinmune.

La sacrosidasa es una enzima producida por *Saccharomyces cerevisiae* que se usa en el tratamiento del déficit de sucrasa-isomaltasa, se trata de una solución oral que, aunque por su forma farmacéutica parece relativamente sencilla de consumir, tiene condiciones especiales, empezando por su estabilidad esta depende de su almacenamiento refrigerado, que debe ser desechado 4 semanas después de haberlo abierto debido a la posibilidad de crecimiento bacteriano, al consumirla no se debe calentar la solución ni mezclar con líquidos calientes, tampoco se debe mezclar ni consumirla con bebidas ácidas, como jugo de frutas, ya que el medicamento puede no actuar correctamente, sin embargo, este medicamento se debe consumir con alimentos, tomando la mitad de cada dosis al comienzo de cada comida o refrigerio y la otra mitad mientras está comiendo la comida o refrigerio. Es importante tener en cuenta que sacrosidasa es la única terapia de reemplazo de enzimas aprobado por la FDA para la deficiencia congénita que actualmente está clasificada como enfermedad huérfana. (QOL Medical Co, 2019)

Otro medicamento con contenido enzimático relacionado en este estudio es la Collagenase clostridium, que corresponde a una formulación de dos enzimas colagenasas, cuya coexpresión y aislamiento se obtiene de la fermentación anaeróbica de una cepa de la bacteria *Collagenase clostridium histolyticum*, usada en la contractura de dupuytren y en la enfermedad de peyronie, Esta solución inyectable no es el tratamiento de primera línea para ninguna de las dos enfermedades por lo que existe una amplia gama de terapias empleadas que incluyen agentes sistémicos orales, agentes tópicos, administración de medicamentos electromotores (EMDA), inyecciones intralesionales, terapia de

ondas de choque extracorpóreas, terapia de tracción del pene y cirugía, siendo esta la línea de tratamiento más invasiva, pero considerada la terapia estándar debido a la dificultad para tratar estas enfermedades. (Peak, Mitchell, Yafi, & Hellstrom, 2015) Hay que destacar las complicadas condiciones para el apropiado uso de este medicamento, como:

- La administración que debe ser hecha por un especialista médico adecuadamente entrenado, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.
- Cuidados generales que garantizan el éxito del tratamiento; en el caso de la contractura de Dupuytren, Collagenase Clostridium histolyticum usualmente se administra en un ciclo de tratamiento de 1 a 3 inyecciones con 4 semanas por separado, después de la inyección se debe mantener la mano que ha sido tratada elevada hasta que sea hora de acostarse y aproximadamente 24 - 72 horas después de la inyección se efectuará si fuese necesario el procedimiento de extensión del dedo para facilitar la rotura de la cuerda, es necesario realizar ejercicios diarios para los dedos.

Para la enfermedad de Peyronie, Collagenase Clostridium histolyticum se administra en un ciclo de tratamiento de 2 inyecciones de 1 a 3 días por separado seguido por un procedimiento de estrechamiento de la curvatura del pene, donde finalmente se va a necesitar hacer ejercicios suaves en casa todos los días durante 6 semanas, esto teniendo en cuenta que no se debe tener ninguna actividad sexual durante al menos 2 semanas (European Medicines Agency (EMA), 2015).

5.2.4. Resistencia

El uso indiscriminado de los antibióticos ha generado que diversos microorganismos desarrollen resistencia sobre los mecanismos de acción de estos medicamentos,

derivados del uso sistemático de los mismos antibióticos se ha desarrollado resistencia sobre los mecanismos , lo que en algunos casos provoca cambios en los genes, mutaciones y por ende la adquisición de una resistencia definitiva frente a los antibióticos, provocando un problema de salud pública, situación que respalda cada vez más la necesidad de desarrollar antibióticos de nuevas generaciones. Otros fármacos que, aunque no son antibióticos presentan episodios de resistencia; como lo son las insulinas, vacunas, anticuerpos monoclonales y medicamentos de síntesis tradicional.

Más allá de estos grupos de medicamentos mencionados, las particularidades relacionadas con la resistencia son intrínsecas de cada paciente, donde cambios en los glóbulos blancos, o casos de inmunogenicidad pueden provocarlas, es por estas particularidades de cada paciente que se elaboran guías de terapias donde se habla de forma directa de una posible resistencia por parte del organismo y se indica una serie de alternativas terapéuticas de remplazo para continuar con el tratamiento, como es el caso de los biológicos utilizados en la artritis reumatoide, enfermedad crónica en la que se inflaman las articulaciones, produciendo dolor, deformidad y dificultad para el movimiento (Sociedad española de Reumatología, 2015). Actualmente no existe un tratamiento para curar la artritis reumatoide, sin embargo, los métodos actuales de tratamiento se centran en dos variables a combinar: controlar los síntomas y modificar la enfermedad, la línea de tratamiento actual consiste en administrar conjuntamente estas dos líneas (Arthritis Foundation National Office, 2016). Algunos de los medicamentos tradicionales que tienen la capacidad de modificar la enfermedad son: Metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, d-penicilamina, azatropina, ciclosporina, minociclina, entre otros, mientras que los medicamentos biológicos que también cumplen estas funciones y que actualmente pueden verse asociados a inefectividad son:

Tocilizumab, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol y Golimumab, es en este grupo de medicamentos donde todos son alternativas de cada uno cuando los pacientes no perciben mejoría y la enfermedad continua evolucionando.

En las vacunas también se evidencian casos de resistencia a pesar de que son una herramienta eficaz para la erradicación de algunas enfermedades. Existen muchos factores de riesgos relacionadas con su uso, uno de ellos son los posibles cambios genéticos en las sepas de las que se derivan las mismas, por ello los controles de calidad deben ser capaces de diferenciar cada variedad del antígeno atenuado o inactivado evitando así factores que puedan desencadenar la enfermedad cuando sea inoculada en el paciente. El virus de la influenza posee la habilidad de cambiar ciertos segmentos genéticos (variación antigénica del virus) que a su vez alteran los antígenos hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) por el cual el sistema inmunológico reconoce al virus, es por este motivo que el virus de la influenza puede ser diferente y la vacuna debe adaptarse cada cierto tiempo. La vacuna en comparación con los medicamentos se aplica a personas sanas, para lograr que, en una eventual exposición, estos cuenten con los anticuerpos necesarios que eviten la adquisición de la enfermedad (Galindo, Rojas, & Díaz, 2011). En el presente estudio, dos vacunas presentaron un número apreciable de reportes que las posiciona entre los primeros 20 medicamentos asociados a ineffectividad; la vacuna de la varicela es capaz de favorecer la inmunidad en tres días, el no uso de esta hace que la enfermedad sea mortal en niños recién nacidos y en mujeres embarazadas que no hayan tenido varicela, por otro lado, la vacuna del neumococo (*Streptococcus pneumoniae* causante de casos de otitis media aguda; neumonía; bacteriemia y casos de meningitis (Nolte & Gentile, 2018)) es la respuesta para una infección potente que ha logrado tener una tasa de 800 000 muertes (OMS, 2010). En la actualidad el objetivo de las vacunas es cubrir la mayor cantidad de personas

posibles y erradicar por completo una enfermedad o reducir el número de casos de la mismas, evitando de manera lateral cualquier cambio a nivel genético del virus o bacteria de la que se esté buscando la inmunidad, característica que destaca principalmente en otros tipos de virus o de algunas bacterias como la *Pseudomonas aeruginosa*, que puede lograr adquirir una resistencia frente a los tratamientos o formas de inmunización. En Colombia el programa adherido a mejorar la salud pública con el uso de las vacunas y evitar brotes de virus y bacterias a través de las vacunas es el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) y que también tiene su homólogo en la mayoría de los países.

5.2.5. Tolerancia Y Taquifilaxia

El Omalizumab, anticuerpo monoclonal humanizado obtenido a partir de una línea celular mamífera de ovario de hámster chino, es utilizado como segunda opción en el tratamiento del asma alérgico grave y la urticaria crónica espontánea, cuando los pacientes no responden al tratamiento principal que se conforma de dosis altas de beta agonistas o esteroides inhalados, se utiliza el Omalizumab que actúa selectivamente en la inmunoglobulina E (IgE) reduciendo en un 95% la cantidad libre necesaria para desencadenar la cascada alérgica (Hospital Universitario Central de Asturias, 2007), se entiende que la taquifilaxia tiene lugar cuando las concentraciones de IgE aumentan, proceso que se ha evidenciado que ocurre con el uso continuo del Omalizumab (CIMA, 2019).

Otro fármaco relacionado es el factor VIII de coagulación, que para este estudio se encuentra en la posición número 9 de fármacos biológicos asociados a ineffectividad, encontrándose que este fármaco puede presentar la posibilidad de desarrollar anticuerpos inhibidores de Factor VIII luego de la exposición repetida (AEMPS,

2019). Otro fármaco que ha llegado a generar casos directos de tolerancia asociada a inmunogenicidad es el Teriparatide tal y como lo presenta su ficha técnica (European Medicines Agency (EMA), 2007), es usado principalmente en personas que tienen osteoporosis como primera línea de tratamiento, (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS., 2013) donde algunos anticuerpos monoclonales en su esquema de uso presentan posibles casos de tolerancia.

Otros fármacos de tratamiento convencional que han presentado tolerancia o falta de respuesta frente a la colitis ulcerosa y la enfermedad de Chron, son los anti-TNF- α como el Adalimumab, Infliximab y Golimumab, demostrándose en diferentes estudios que el 25% de los pacientes no presentan una respuesta terapéutica adecuada o presentan pérdida de respuesta frente al tratamiento (Domènech & Gisbert, 2015), motivo por el cual se utiliza el tratamiento biológico de segunda línea, para este caso el vedolizumab, anticuerpo monoclonal humanizado, aunque cabe destacar que un informe allegado de la EMA indica que durante el tratamiento se pueden desarrollar anticuerpos contra vedolizumab siendo en su mayoría neutralizantes (European Medicines Agency (EMA), 2019).

El Secukinumab en este estudio comprende un porcentaje del 16.86% de casos asociados a inefectividad, este resultado contrarresta con lo reportado por la casa fabricante que indica que en ensayos clínicos contra psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, menos del 1% de los pacientes tratados con secukinumab desarrollaron anticuerpos a lo largo de 52 semanas de tratamiento y la mitad de los anticuerpos antifármaco producidos durante el tratamiento fueron neutralizantes, sin embargo esto no se asoció a una pérdida de eficacia o a trastornos farmacocinéticos. (European Medicines Agency (EMA), 2015).

5.2.6. Inmunogenicidad

Debido a su naturaleza proteica, los medicamentos biológicos pueden actuar como antígenos y desencadenar una respuesta inmunológica en el paciente. La activación de la inmunogenicidad se puede ver influenciada por distintos factores como la naturaleza exógena del fármaco, la vía de administración, la glicosilación de las proteínas o la duración del tratamiento. (García Castañeda, 2015). En general, cualquier fármaco biológico puede inducir una respuesta inmune en el paciente, esto se da claramente por la presencia de anticuerpos anti-fármaco (ADAs), los cuales pueden condicionar los niveles y la función del fármaco y, por tanto, el efecto terapéutico e incluso el perfil de seguridad. Los anticuerpos antifármacos (ADA) podrían reducir la eficacia del fármaco al competir con el ligando endógeno (anticuerpos neutralizantes) y / o al formar complejos inmunes, lo que acelera el aclaramiento del fármaco desde la circulación y disminuye su biodisponibilidad, por lo que es un factor a tener en cuenta sobre todo en el tratamiento a largo plazo y en la evaluación de la pérdida secundaria de respuesta. (Carrascosa, 2013).

Hablando específicamente de los anti-TNF, en una revisión bibliográfica titulada "The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis", se concluye que la respuesta terapéutica se reduce hasta en un 80%, efecto que es atenuado por los anticuerpos antidrogas (ADA) detectables, lo que contrarresta con las descripciones de la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que consideran la inmunogenicidad como un problema menor. Frente al caso de Infliximab y del Adalimumab se discute de manera amplia la disminución de inmunogenicidad en tratamientos donde se administra concomitantemente la alternativa de primera línea para enfermedades dermatológicas, que para la mayoría de los casos es el Metotrexato. Sin embargo, la evaluación de la

inmunogenicidad de estos fármacos no es muy concluyente, ya que muchos de estos estudios se realizan hasta en 18 semanas, tiempo que se considera muy corto, lo que para algunos pacientes puede ser demasiado temprano para el desarrollo completo de la inmunogenicidad. (Garcês, Demengeot, & Benito-Garcia, 2012).

En otro artículo publicado en el año 2017 y titulado “Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review”, se concluye que en todos los estados de enfermedades inflamatorias crónicas se detectaron anticuerpos antidrogas (ADA), y que, más específicamente de los pacientes en estudios tratados con adalimumab e infliximab hasta el 50% de estos desarrollaron anticuerpos de este tipo ocupando los valores más altos, y los valores más bajos (20%) se presentaron en pacientes tratados en estudios con secukinumab, ustekinumab, etanercept y golimumab, sin embargo los datos de inmunogenicidad no son directamente comparables entre los estudios debido a la heterogeneidad en los inmunoensayos y otras características metodológicas. Cabe destacar que factores tales como la estructura molecular, el uso concomitante de metotrexato u otros agentes inmunosupresores / antiproliferativos, la dosis, el régimen del biológico / biosimilar administrado, el historial de desarrollo de anticuerpos antifármacos con tratamiento biológico previo, el sexo del paciente, el origen étnico y las afecciones comórbidas puede disminuir o aumentar el potencial inmunogénico de los agentes. (Strand, Balsa, Al-Saleh, & Barile-Fabris, 2017)

Debido a estas posibles consecuencias clínicas, la inmunogenicidad de los biológicos es una consideración esencial (aunque no la única) cuando los médicos seleccionan un enfoque terapéutico en pacientes con enfermedad inflamatorias crónicas mediada por el sistema inmune.

Por otra parte, Bezlotozumab, anticuerpo monoclonal humanizado que para el presente estudio reporto el 29.27% de casos asociados a inefectividad, no reporta

estudios concluyentes hechos por terceros a cerca de la inmunogenicidad como reacción adversa, sin embargo, en el documento informativo de la FDA sobre el Bezlotozumab, se indica que en sujetos sanos y pacientes con *Clostridium difficile* (CDI), no se observó la aparición de anticuerpos antifármacos contra bezlotozumab después de una sola administración de 10 mg / kg de bezlotozumab (dosis habitual) lo que indica que puede haber una inmunogenicidad muy limitada al bezlotozumab (U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2016), lo que concordaría con lo reportado en la ficha técnica del medicamento difundida por la EMA, cuyos resultados indican que ninguno de los 710 pacientes evaluados dieron positivo para anticuerpos anti-bezlotozumab emergentes del tratamiento, y que tras una segunda dosis de bezlotozumab (aunque la administración habitual sea de dosis única), no se detectaron anticuerpos anti-bezlotozumab. (AEMPS, European medicines agency, 2016).

La esclerosis múltiple (EM) se caracteriza por la alteración del sistema inmunológico, donde las células inmunitarias se hiperactivan atacando al sistema nervioso central, desencadenando una reacción inflamatoria, destruyendo la mielina, y estropeando las células productoras de oligodendrocitos (Canché & Violante, 2012). En el tratamiento contra la esclerosis múltiple se utiliza el natalizumab, que siendo un fármaco de segunda línea se considera más eficaz clínicamente que los de primera línea, sin embargo, durante su uso es posible que se desarrollan anticuerpos neutralizantes (Fundación GAEM MS Research, 2018). Adicional el uso del natalizumab es limitado, teniendo un tiempo máximo de 2 años de tratamiento, puesto que las reacciones de inmunogenicidad lo hacen inefectivo y el decaimiento del sistema inmunológico hace más propenso al paciente frente otras enfermedades.

6. CONCLUSIONES

Se cuantificaron los casos de ineffectividad reportados como reacción adversa al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS en los años 1960-abril 2019, para 166 medicamentos biológicos, encontrándose adicionalmente que 141 medicamentos biológicos no han presentado reportes de ineffectividad.

Se encontró que los reportes de ineffectividad para los medicamentos biológicos contaron un total de 143 597 (Decreased activity, Drug ineffective, Drug effect decreased, Therapeutic product ineffective, Therapeutic response decreased, Therapeutic reaction time decrease) de un total de 2 955 493 registros recuperados, estimando una proporción del 4,9%.

El descriptor principal que más veces fue utilizado en los reportes de fallo terapéuticos para los medicamentos biológicos fue el “fármaco ineficaz” con un porcentaje de un 86,7%.

Se evidenció que el grupo de medicamentos con mayor proporción de reportes con descriptores asociados a ineffectividad pertenecen a los anticuerpos monoclonales, específicamente aquellos usados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la psoriasis, artritis psoriásica y la Artritis Reumatoide, siendo los más relevantes en el estudio: Adalimumab, Infliximab, Secukinumab, Tocilizumab, Certulizumab Pegol, Ustekinumab y Golimumab.

Los resultados evidenciados en la utilización del método de notificación de razón proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR) y razón de oportunidades (Reporting Odds Ratio, ROR), notifica información sobre posibles señales en

farmacovigilancia, siendo el bezlotuzumab el activo comercializado con los valores más altos de PRR y ROR.

Se Diseña una pieza comunicativa dirigida a pacientes y personal de la salud con el fin de identificar, prevenir y reportar los fallos terapéuticos con medicamentos biológicos, ver [anexo 4](#)

Se Planteo un artículo para ser sometido a publicación, ver en el [anexo 5](#)

7. RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta los costos elevados de los medicamentos biológicos, es de importancia continuar con estudios de costo-efectividad, que aporten resultados objetivos sobre la efectividad de los medicamentos biológicos.

Puesto que los descriptores consultados no son los únicos que están asociados a la inefectividad de los medicamentos biológicos cuando se tiene en cuenta la terapia para la que fue prescrito, se recomienda ampliar los estudios de la inefectividad en función de las indicaciones terapéuticas, patologías y posologías, lo que hace más específico los datos recopilados en la base de datos Vigiacess relaciona de forma directa los fármacos consultados con la inefectividad.

8. BIBLIOGRAFÍA

2019 The College of Physicians of Philadelphia. (s.f.). Obtenido de Inmunización pasiva:

<https://www.historyofvaccines.org/index.php/es/contenido/articulos/inmunización-pasiva>

Franceschi , A., Tuccori, M., Bocci, G., Vannozzi , F., Di Paolo, A., & Barbara, C. (2004). Drug therapeutic failures in emergency department patients. *Pharmacol Res*, 49(1):85-91.

Acuña, G. (2002). Descubrimiento de la Penicilina: Un Hito de la Medicina Cómo el azar puede ayudar al Científico. *Infectólogo Clínica Las Condes*, Vol. 13 N°1.

AEMPS. (2011). Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario . MADRID.

AEMPS. (2018). Informe de Posicionamiento Terapéutico de vedolizumab (Entyvio®). Obtenido de <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>

AEMPS. (13 de 07 de 2019). <https://cima.aemps.es>. Obtenido de Ficha tecnica de Haemoctin 500 y 1000 factor de cuagulación VIII: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70009/70009_ft.pdf

AEMPS, European medicines agency. (2016). *Assessment report*. London.

Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A., Funovits, J., Felson, D., & Bingham, C. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis*, 69(9):1580-8.

Alonso, A., González, C. M., Ballina, J., García Vivar, M. L., Gómez-Reino, J. J., & Marenco, J. (2015). Eficacia y seguridad de golimumab añadido a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide.

- Resultados del estudio GO-MORE en España. *Reumatologia Clinica*, 131-192.
- ANDROLOGICA. (06 de 06 de 2019). *Importancia Del Interferón En La Fertilidad*. Obtenido de <https://www.andrologica.es/importancia-del-interferon-en-la-fertilidad/>
- ANMAT. (28 de Julio de 2019). *www.anmat.gov.ar*. Obtenido de CUIDÁ TU SALUD. USA RESPONSABLEMENTE LOS MEDICAMENTOS: http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Usa_responsablemente_los_medicamentos.pdf
- antivenenos, S. (06 de 06 de 2019). *Essential Medicines and Health Products Information Portal*. Obtenido de <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/23.2.5.html>
- ANVISA. (20 de 06 de 2018). RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 234, DE 20 DE JUNHO DE 2018. Ministério da Saúde - MS.
- Arbelaez, C. (2009). SISTEMA DE GRUPO SANGUINEO AB0. *Medicina & Laboratorio*, 329-347.
- Arthritis Foundation National Office. (2016). *Arthritis Foundation*. Recuperado el 01 de 05 de 2019, de Arthritis Reumatoide: <http://espanol.arthritis.or/espanol/disease-center/arthritis-reumatoide>
- ASEBIO - Asociación Española de Bioempresas. (2014). *Medicamentos Biologicos*. Madrid.
- ASOCIACIÓN VALENCIANA DE DIABETES. (16 de 02 de 2019). <https://www.avdiabetes.org/>. Obtenido de <https://www.avdiabetes.org/diabetes/la-enfermedad/historia-de-la-diabetes/>
- Avendaño, C. (2006). orgInterferones: tipos y acciones. *Gastroenterol Hepatol*, 125-8.

- Barcelona, U. d. (13 de 07 de 2019). *Medicamentos huérfanos*. Obtenido de <https://www.ub.edu>: <http://www.ub.edu/legmh/listados/huermanos.pdf>
- Benedi, J., & GÓMEZ, A. (2006). Fármacos antineoplásicos. *ElSevier*, 9-83.
- Berger, J., & Freeman, B. (2011). Drug Tolerance and Tachyphylaxis. *Anesthesiology Core Review*, *Anesthesiology Core Review*.
- Birch, J., & Racher, A. (2006). Antibody production. *Adv Drug Deliv Rev.*, 671–685.
- botplusweb. (28 de 07 de 2019). *L04. INMUNOSUPRESORES*. Obtenido de <https://botplusweb.portalfarma.com>:
<https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2015/2/23/82674.pdf>
- Burgos, J., & Villagrán, C. (2004). Caracterización de la concentración de eritropoyetina (EPO) en suero sanguíneo de yeguas de salto, en la Ciudad de México, D.F. *Sanid Milit Mex*, 342-348.
- Calvo J. (06 de 06 de 2019). *Mecanismos de acción de los antimicrobianos*. Obtenido de http://www.sld.cu/galerias/doc/sitios/apua-cuba/mecanismos_de_accion_de_los_antimicrobianos.doc
- cancer, I. n. (06 de 06 de 2019). <https://www.cancer.gov>. Obtenido de DICCIONARIO DEL CANCER :
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/hormona>
- Canché, A., & Violante, A. (2012). Evaluación de la eficacia y seguridad del natalizumab en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente en el Hospital Ángeles Pedregal. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 72-79.
- Carrascosa, J. (2013). Inmunogenicidad en terapia biológica. Implicaciones en Dermatología. *CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA* (págs. 471-479). Barcelona - España: Elsevier España, S.

- Cascante J. (2007). *Diagnóstico de la infección tuberculosa*. Obtenido de Anales Sis San Navarra: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400005
- Centro Médico Psicotécnico San Martín. (06 de 06 de 2019). *LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES*. Obtenido de <https://www.centromedicosanmartin.com/883/>
- Chellappana, D., Lengb, K., Jia Jia, L., Dua, K., Binti Abdul Aziz, N., Chun Hoong, W., & Cheng Qian, Y. (2018). The role of bevacizumab on tumour angiogenesis and in the management of gynaecological cancers: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 1127-1144.
- CIMA. (26 de 05 de 2019). <https://cima.aemps.es>. Obtenido de https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/05319008/P_05319008.html
- CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA . (s.f.). <https://www.cun.es>. Recuperado el 03 de 06 de 2019, de <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/inmunoglobulina>
- CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA. (2018). *Diccionario medico*. Obtenido de <https://www.cun.es>.
- Comité para la veeduría ciudadana en salud. (2014). *Medicamentos biológicos sin barreras*. Bogotá.
- CONDE OLASAGASTI, J. L. (2002). Eficacia y efectividad: una distinción útil para la práctica y la investigación clínicas. *Revista de Nefrología*, 0 - 322.
- Cuñeti, L. (2012). Generalidades de los medicamentos Biológicos. *Boletín Farmacológico, Volumen 3 Número 2, 3*.
- DECRETO NÚMERO 677 DE 1995. (s.f.). Bogotá, D.C., Colombia.
- Delgado Frías, E., & Díaz González, J. F. (2011). Certolizumab pegol. *Reumatología clínica*, 1-38.

- Dingman, R., & Balu-Iyer, S. (2018). Immunogenicity of Protein Pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Domènech, E., & Gisbert, J. (2015). Eficacia y seguridad de vedolizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Gastroenterología y Hepatología*, 677-686.
- Dörner, T., Strand, V., Castañeda-Hernández, G., Ferraccioli, G., Isaacs, J. D., Kvien, T. K., . . . Burmester, G. R. (2012). The role of biosimilars in the treatment of. *Ann Rheum Dis*, 322:8.
- Echeverría, L. (2018). Novedades en diagnóstico y prevención de la alergia alimentaria. *Curso de Actualización Pediatría*, 145-157.
- European Medicines Agency (EMA) . (2015). *FICHA TÉCNICA COSENTYX*. Dublin, Irlanda.
- European Medicines Agency (EMA). (2007). *SCIENTIFIC DISCUSSION FORSTEO*. London: EMEA/H/C/000425/II/0011.
- European Medicines Agency (EMA). (2015). *Xiapex, Colagenasa de Clostridium histolyticum*. London: EMEA.
- European Medicines Agency (EMA). (2019). *FICHA TECNICA DE ENTYVIO*. Madrid. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency. (2006). *GUIDELINE ON THE USE OF STATISTICAL SIGNAL DETECTION METHODS IN THE EUDRAVIGILANCE DATA ANALYSIS SYSTEM*. Londres.
- European Medicines Agency. (2014). *Guideline on similar biological medicinal CHMP/437/04 Rev 1*. 30 Churchill Place.
- European Medicines Agency. (2017). Retirada de la solicitud de autorización de comercialización de Plivensia (sirukumab).

- European Union agencies network. (2016). *Assessment report Zinplava*. Committee for Medicinal Products for Human Use.
- European Union agencies network, Xiapex. (2017). *Xiapex, INN-collagenase clostridium histolyticum*.
- FDA. (2 de Mayo de 2018). *U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION*. Obtenido de Related Information for Sacrosidase Oral Solution: <https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/related-information-sacrosidase-oral-solution>
- Food & Drug Administration . (2017). *Generic Drugs: Questions and Answers*. Silver Spring, Maryland, Estados Unidos.
- Franco Fraguas, M. L., & Savio Quevedo, E. (2008). Medicamentos biotecnológicos: Conceptos basicos y relevancia en el contexto clínico. *Tendencias en Medicina*, 3.
- Fundación GAEM MS Research. (30 de 01 de 2018). <https://fundaciongaem.org>. Recuperado el 12 de 05 de 2019, de <https://fundaciongaem.org/tratamiento-la-esclerosis-multiple/>
- Galindo, B., Rojas, L., & Díaz, D. (2011). Seguridad de las vacunas y su repercusión en la pablacion. *Revista Cubana de Salud Pública*, 37(1)149-158 .
- Garcês, S., Demengeot, J., & Benito-Garcia, E. (2012). The immunogenicity of anti-TNF therapy in. *Clinical and epidemiological research*, 1947-1955.
- Garcia , G. (2011). La Eritropoyetina (El Factor Carnot), Mucho Más Allá De Los Trastornos Anémicos: Actualidad Y Futuro. *Medica Sanitas*, 44-49.
- Garcia Castañeda, N. (Junio de 2015). Medicamentos biotecnologicos. Anticuerpos monoclonale y biosimilares. *Trabajo Fin de grado. Medicamentos biotecnologicos. Anticuerpos monoclonale y biosimilares*. Cantabria, Santander, España.

- Garcia, A. (2011). Anticuerpos monoclonales Aspectos básicos. *Neurología*, 301-306.
- Garcia, D. (2012). Fallo terapéutico. *Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital* , 4-6.
- Garcia, D. (s.f.). Fallo terapéutico. *Red Argentina de Monitoreo de Seguridad en uso de Medicamentos*.
- Goeddel, D. (1979). Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106-111.
- GÓMEZ DEL RÍO, J. B. (2006). Fármacos antineoplásicos. *elsevier.e*, 20(2).
- González, S., Queiro, R., & Ballina, J. (2011). Actualización en la patogenia de la artritis psoriásica. *Reumatología Clínica*, 8(S1):S1–S6.
- Grispan, S. (1983). GRUPOS SANGUÍNEOS ABO Y Rh. *REVISIÓN DE LITERATURA*, 103-114.
- Guaura, R. D. (s.f.). Taquifilaxia: Causas, Síntomas, Diagnóstico y Tratamiento. Recuperado el 29 de 08 de 2019, de <https://www.lifeder.com/author/rebeca-guaura/>
- GUIA PARA HACER FARMACOVIGILANCIA. (2012). Obtenido de GUIA PARA HACER FARMACOVIGILANCIA: www.med-informatica.net/TERAPEUTICA.../FARMACOVIGILANCIA_GuiaSDS.pdf
- Gürcan, H., & Keskin, D. (2008). A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol*, 10-25.
- Hallas, J., & Grodum, E. (1993). Drug related hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol*, 199-203.
- Haraoui, B. (2004). Is there a rationale for switching from one anti-tumor necrosis. *J Rheumatol.*, 31:1021-2.

- Hauben, M. (2007). Signal detection in the pharmaceutical industry integrating clinical and computational approaches. *Drug Saf*, 30(7):627-30.
- Hauben, M., & Zhou, X. (2003). Quantitative Methods in Pharmacovigilance.
- Hernández-García, C. (2014). Biosimilar Drugs, Myths and Reality. *Reumatol Clin*, 351-352.
- Hospital Universitario Central de Asturias. (2007). *OMALIZUMAB asma alérgica grave persistente*.
- I. Bado, N. C. (2019). Obtenido de PRINCIPALES GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS: <http://higiene1.higiene.edu.uy/DBYV/Principales%20grupos%20de%20antibi%F3ticos.pdf>
- ILSI. (04 de 10 de 2017). *Análisis de Riesgos Aplicado a Alérgenos en Alimentos*. Obtenido de <https://ilsimesoamerica.org/event/analisis-de-riesgos-aplicado-a-alergenos-en-alimentos/>
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. (2013). *Efectividad y seguridad de teriparatide como terapia de primera línea en personas con*. Bogota.
- Instituto de evaluación tecnologica en salud - Minsalud. (2016). *Apreciación crítica del estudio “efectividad y seguridad*. Bogotá.
- INVIMA. (FEBRERO de 2005). FALLO TERAPÉUTICO BOLETIN DE FARMACOVIGILANCIA. www.invima.gov.co.
- INVIMA. (2012). [Invima.gov.co](http://www.invima.gov.co). Recuperado el 05 de 06 de 2019, de 827094-Acordeón-Vigilancia-Medicamentos de síntesis química y biológica-Programa Nacional de Farmacovigilancia-Preguntas: https://www.invima.gov.co/web/guest/inicio?p_p_id=com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_mvcPath=%2Fview_content.jsp&_com_liferay_portal_se

- INVIMA. (2014). *DECRETO NÚMERO 1782 DE 2014*. Bogotá: MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL.
- INVIMA. (05 de 04 de 2016). INSTRUCTIVO PARA LA GESTION DE SOSPECHA DE FALLO TERAPEUTICO. <https://www.invima.gov.co/>.
- INVIMA. (04 de 08 de 2016). *NORMATIVIDAD DE MEDICAMENTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO EN COLOMBIA*.
- J, B. (02 de 2006). *Fármacos antineoplásicos*. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacos-antineoplasicos-i--13084621>
- Jacome. (2018). *HISTORIA DE LOS MEDICAMENTOS*. Obtenido de http://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/PAT/HistoriaMedicamentosAJacomeR_LIBRO-HX_MedicamentosANMdecolombia.pdf
- Janssen R&D, LLC. (2017). *Sirukumab. Presentation to the Arthritis Advisory Committee*, 10.
- Lamberts, A., & Terra, J. (2018). Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front Immunol*, 9: 248.
- LEON, D. (s.f.). *MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS*. (2010). *Ley 1392 de 02 de Julio 2010*. Bogotá.
- Longstaff, C., Stebbings, W., & Gray, E. (2008). *How do we assure the quality of biological medicines*. Elsevier.
- Lopes J. (06 de 06 de 2019). *Inmunidad*. Obtenido de <http://www2.cbm.uam.es/~jalopez/CLASES2002/CLASES0203/tema26.htm>
- Machado N, T. G. (06 de 06 de 2019). *Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas*. Obtenido de Universidad de Sucre, Sincelejo, Colombia: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v10n3/v10n3a06.pdf>

- MANUAL MSD. (03 de 06 de 2019). <https://www.msmanuals.com>. Obtenido de https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/macr%C3%B3lidos#v1604554_es
- Martinez, A., & Llalet, A. (2005). INSULINA GLARGINA. *SESCAM*.
- medDRA. (2014). Guía Introductoria para las Consultas Normalizadas MedDRA (SMQ) Versión 17.0. *ICH*.
- Medicamentos Esenciales y Productos de Salud de la OMS . (s.f.). Obtenido de <https://apps.who.int>:
<https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/23.2.5.html>
- Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. (2018). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de bezlotoxumab (Zinplava®) en la prevención de la recurrencia de la infección por Clostridium difficile en adultos con alto riesgo de recurrencia*. España.
- Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C. (2019). *MSDsalud*. Recuperado el 10 de Marzo de 2019, de <https://www.msdsalud.es/recursos-de-salud/guias-para-pacientes/dossier-medicamentos-biologicos.html#up>
- Meyboom , R., Lindquist, M., Flygare, A., & Biriél, C. (2000). The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. *Drug Saf*, 23: 95-9.
- Midaglia, L., Mora, L., Mulero , P., Sastre-Garriga, J., & Montalban, X. (2018). Rituximab: eficacia, efectividad y seguridad en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Revista de neurologia*, 25-32.
- MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL . (2014). DECRETO NÚMERO 1782 DE 2014 . *Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario* . Bogota, Colombia.

- Molowa, D. T., & Mazanet, R. (2003). The state of biopharmaceutical manufacturing. *BIOTECHNOLOGY ANNUAL REVIEW* , 285-286.
- Montes Vera, M., & Robledo, L. (2013). Aspectos farmacocinéticos de bevacizumab. *Revista del Hospital Juárez de México*, 73-78.
- Montes, M., Robledo, L., & Rodríguez, U. (2013). Aspectos farmacocinéticos de bevacizumab. *Revista del Hospital Juárez de México*, 73-78.
- Moreno, L. (2013). *Epidemiología Clínica*. Mcgraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- MSD, M. (29 de 08 de 2019). Tolerancia y resistencia a los fármacos. Obtenido de <https://www.msmanuals.com/es-co/hogar/f%C3%A1rmacos/factores-que-influyen-en-la-respuesta-del-organismo-a-los-f%C3%A1rmacos/tolerancia-y-resistencia-a-los-f%C3%A1rmacos>
- N, P. M. (2006). Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *scielo*, 10.
- National Human Genome Research Institute. (21 de Octubre de 2015). *Reacción en cadena de la polimerasa (RCP)*. Recuperado el 25 de 03 de 2019, de Reacción en cadena de la polimerasa (RCP): <https://www.genome.gov/27562618/reaccin-en-cadena-de-la-polimerasa-rcp/>
- National Research Council. (1992). *Putting biotechnology to work*. Washington (DC): The National Academies Press.
- Navarro, C. U. (06 de 10 de 2019). *Clinica Universidad Navarro*. Obtenido de <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/inmunoglobulina>
- NIH INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER. (s.f.). <https://www.cancer.gov>. Recuperado el 03 de 06 de 2019, de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/hormona>

- Nishikawa, A., & Ishida, T. (2016). *Safety and effectiveness of daily teriparatide in a prospective observational study in patients with osteoporosis at high risk of fracture in Japan: final report*. Japan: Clin Interv Aging. doi:10.2147/CIA.S107285
- Nolte, M., & Gentile, A. (2018). Vacuna neumocócica: modificación de las indicaciones desde 2017. Esquemas secuenciales. *Hospitalaria de Niño*, 56-62.
- Olaya Patiño, C. A. (2016). Análisis crítico de la regulación medicamentos. *Universidad Nacional de Colombia*, 14.
- Olaya, C. (2016). Análisis crítico de la regulación medicamentos biológicos en el contexto colombiano con referencia a la normatividad internacional y propuesta de una guía general de evaluación. Bogotá, Colombia.
- Oldroyd, A., & Symmons, D. (2018). Long-term persistence with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 1089-1096.
- OMS. (2010). *Vacunas e inmunización: situación mundial*. Ginebra: 3era Edición.
- OMS. (03 de 06 de 2019). *Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud*. Obtenido de <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/23.2.5.html>
- OMS. (06 de 06 de 2019). *Vacunas*. Obtenido de <https://www.who.int/topics/vaccines/es/>
- OMS. (s.f.). <https://www.who.int>. Recuperado el 03 de 06 de 2019, de <https://www.who.int/topics/vaccines/es/>
- Peak, T. C., Mitchell, G. C., Yafi, F. A., & Hellstrom, W. J. (2015). Role of collagenase clostridium histolyticum in Peyronie's disease. *Biologics: Targets and Therapy*, 107 -113.

- Pogue, G., Vojdani, F., & Palmer, K. (2010). Production of pharmaceutical-grade recombinant aprotinin and a monoclonal antibody product using plant-based transient expression systems. *Plant Biotechnol*, 638–654.
- Ponce Monter, H. A. (2008). ¿Qué sabe usted acerca de ...eficacia y efectividad. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*.
- PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA. (2016). *MEDICAMENTOS SEGUROS*. Bogotá.
- Puijenbroek Van, E., & Diemont, W. (2003). Application of Quantitative Signal Detection in the Dutch Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*, 293-301.
- QOL Medical Co. (28 de Julio de 2019). *Sucraid, (Sacrosidase) solution oral*. Obtenido de <https://www.sucraid.com/>
- Quintana Esquivel, M. G., & Apezteguía Rodríguez, I. (2010). Las Buenas Prácticas en la Producción de Biológicos y sistemas de gestion. *Revista Cubana de Farmacia*, 549-550.
- Reidel, S. (2005). Edward Jenner and the history of smallpox. (*Baylor University. Medical Center*), 21-25.
- Revers, L., & Furczon, E. (2010). An Introduction to Biologics and Biosimilars. Part II: Subsequent Entry Biologics: Biosame or Biodifferent? *Canadian Pharmacists Journal*, 185.
- Reyes Gámez, B., Hernández-Chirlaque, ,, Arredondo-Amador , M., & Aranda, C. J. (2018). Biosimilars: Concepts and controversies. *Pharmacological Research*, 259-260.
- Rivadeneira M, A., García Molina, O., Tomás Luiz, A., Muñoz Contreras, M., & Menéndez Naranjo , L. (2017). Estudio comparativo de la efectividad de

- adalimumab e infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn. *Ibero latin America Journal of health system Pharmacy*, 27;2:187-192.
- Rodríguez- Tarduchy, G. (16 de Julio de 2014). *Universidad Autonoma del Madrid*. Recuperado el 25 de Marzo de 2019, de RETROTRANSCRIPCIÓN DE RNA: <https://www.iib.uam.es/portal/documents/76122/76162/RETROTRANSCRIPCION+DE+ARN+V2.pdf/4e93a2a0-de61-40c1-9d93-d20d73b5df30>
- Ronald, H. B.; The Upsala monitoring Centre, WHO Programme for interantional Drug Monitoring. (2000). The value of reporting Therapeutic inefectiveness as and adverse drug reaction. *Drug safety*, 95-99.
- Sabogal Carmona, J. S., Moreno Donado, K., & Vergara Tobon , P. (2018). Eventos adversos y problemas relacionados con Rituximab reportados en Bogotá D.C. 2008- 2017. 65 - 66.
- Sabogal, J., & Beltran, y. (2018). *CARACTERIZACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS CON TRASTUZUMAB REPORTADAS EN BOGOTÁ D.C. 2008-2017*. BOGOTA.
- Salazar M. (2003). *Guías para la transfusión de sangre y sus componentes*. Obtenido de <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/8392/15737.pdf?sequence=1>
- Salt, J. M. (1988). *A Dictionary of epidemiology*. New York: Oxford University.
- Samano, M., & Méndez, J. (2011). Interacciones alimento/medicamento. *del Sistema Nacional de Salud*, 35(1).
- Sanmartí Sala, R. (2006). Adalimumab: nuevas evidencias de eficacia y seguridad en artritis reumatoide. *Reumatologia Clinica*, 2 Supl 2:S24-7.

- Sauna, Z., Lagassé, D., Vasconcelos, J., Golding, B., & Rosenberg, A. (2018). Evaluating and Mitigating the Immunogenicity of Therapeutic Proteins. *Trends in Biotechnology*, 1068-1084.
- Scott, L. (2017). Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *ADIS DRUG EVALUATION*, 1-2.
- Scotti, B., & Disanto, G. (2018). Effectiveness and safety of Rituximab in multiple sclerosis: an observational study from Southern Switzerland. *PLoS Uno*, 13-15.
- Shinjita Das, M. (01 de 2017). *Manual MSD, Versión para profesionales*. Obtenido de Psoriasis: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/trastornos-cut%C3%A1neos/psoriasis-y-enfermedades-descamativas/psoriasis>
- Sigaux, J., Hamze, M., & Daien, C. (2017). Immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine*, 84(1):39–45.
- Smith J. (1973). *TOXOIDES DIFTERICO Y TETANICO* '. Obtenido de <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/10861/v74n2p152.pdf?sequence=1>
- Sociedad española de Reumatología. (2015). *¿Que el Artritis Reumatoidea?* Madrid, España.
- Strand, V., Balsa, A., Al-Saleh, J., & Barile-Fabris, L. (2017). Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases:. *Biodrugs*, 8-10.
- The European Association for Bioindustries. (2011). *EuropaBio Guide on Biosimilars in Europe*. Belgica.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2016). *FDA Briefing Document*. Washington D.C.
- UNAM. (05 de 2015). *TERAPÉUTICA*. Obtenido de facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/terapeutica.html

- UNAM. (06 de 06 de 2019). *Micotoxinas: ¿Qué son y cómo afectan a la salud pública?* Obtenido de <http://www.revista.unam.mx/vol.18/num6/art46/index.html>
- USP 42-NF. (2019). *{1102} IMMUNOLOGICAL TEST METHODS—GENERAL CONSIDERATIONS.*
- USP43-NF38. (2019). *MÉTODOS DE ENSAYO INMUNOLÓGICO - CONSIDERACIONES GENERALES.* Farmacopea de los Estados Unidos .
- Vaca González, C. P. (2012). Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports—proposal. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2-4.
- Vaca González, C., & López Gutiérrez, J. J. (2012). Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports—proposal. *pharmacoepidemiology and drug safety*. doi:10.1002/pds.3355
- vaccines, T. h. (06 de 06 de 2019). *Inmunización pasiva.* Obtenido de <https://www.historyofvaccines.org/index.php/es/contenido/articulos/inmunizaci%C3%B3n-pasiva>
- Vademecum.es. (10 de 12 de 2018). *Vademecum.es.* Recuperado el 29 de 05 de 2019, de Secukinumab : <https://www.vademecum.es/principios-activos-secukinumab-l04ac10>
- Valor, L., & De la Torre, I. (2013). *Comprender el concepto de inmunogenicidad.* Madrid: REUMATOLOGIA CLINICA.
- Vargas, B., & Roa, J. (2017). REACCIONES ADVERSAS CON ADALIMUMAB REPORTADAS AL PROGRAMA MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA 2001-2017. *UDCA.*
- Villamañán, E., González, D., Armada, E., & Ruano, M. (2015). Juego de patentes. Sobre medicamentos genéricos. *Revista de Calidad Asistencial*, 99-105. doi:10.1016/j.cali.2015.08.002

- WHO - World Health organization. (20 de Abril de 2015). *www.who.int*. Recuperado el 06 de Junio de 2019, de Acceso abierto a la base de datos de farmacovigilancia mundial de la OMS.: https://www.who.int/medicines/news/glob_pharmvig_database_qa/en/
- WHO collaborating centre for international drug Monitoring - Upssala Monitoring Centre. (17 de Abril de 2017). *VigiAccess*. Recuperado el 06 de Junio de 2019, de VigiAccess: <http://www.vigiaccess.org/>
- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. (2016). *Annex 3 Good manufacturing practices for biological products*. Ginebra, Suiza.

ANEXO 1 LISTADO DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Globulinas Inmunes	Immunoglobulin human normal
	IgG
	IgD
	IgM
	IgA
	IgE
	Inmunoglobulina hepatitis A
	Inmunoglobulina anti d (rh)
	Inmunoglobulina antitimositica (equina)
	Inmunoglobulina antitimositica (equina) + Cefazolina
	Inmunoglobulina citomegalovirus
	Inmunoglobulina estafilococo
	Inmunoglobulina G Humana IV
	Inmunoglobulina hepatitis b
	Inmunoglobulina parotiditis
	Inmunoglobulina pertusis
	Inmunoglobulina rabia
	Inmunoglobulina rubeola
Inmunoglobulina tétanos	
Inmunoglobulina vaccinia	
Inmunoglobulina varicela zoster	

Anticuerpos monoclonales y policlonales	abciximab	Infliximab
	adalimumab	inotuzumab ozogamicin
	afelimomab	Ipilimumab
	alemtuzumab	Ixekizumab
	alirocumab	Mepolizumab
	basiliximab	Mogamulizumab
	beigelomab	Motavizumab
	belimumab	Natalizumab
	benralizumab	Nebacumab
	bevacizumab	Necitumumab
	bezlotoxumab	Nivolumab
	blinatumomab	Obiltoxaximab
	brentuximab vedotin	Obinutuzumab
	briakinumab	Ocrelizumab
	brodalumab	Ofatumumab
	burosumab	Olaratumab
	canakinumab	Omalizumab
	catumaxomab	Palivizumab
	certolizumab pegol	Panitumumab
	daclizumab	pembrolizumab
	daratumumab	pertuzumab
	denosumab	ranibizumab
	dinutuximab	raxibacumab
	dupilumab	reslizumab
	durvalumab	rituximab
	eculizumab	romosozumab
	edrecolomab	sarilumab
	efalizumab	ramucirumab
	elotuzumab	Secukinumab
	emicizumab	Siltuximab
	erenumab	Sirukumab
	ermekumab	technetium (99mTc) arcitumomab
	evolocumab	technetium (99mTc) sulesomab
	gemtuzumab ozogamicin	technetium (99mTc) votumumab
golimumab	tocilizumab	
guselkumab	tositumomab/iodine (131I) tositumomab	
ibritumomab tiuxetan (90Y)	trastuzumab	
idarucizumab	trastuzumab emtansine	
indium (111In) capromab pendetide	ustekinumab	
indium (111In) satumomab pendetide	vedolizumab	
indium(111In) imciromab	RhoGAM	

ENZIMAS	Agalsidase alfa	elosulfase alfa
	Agalsidasa beta	fibrinolysin and desoxyribonuclease
	alglucerase	fibrinolysin
	alglucosidase alfa	galsulfase
	Asparaginasa	hyaluronidase
	alteplase	idursulfase
	Ancrod	imiglucerase
	anistreplase	kallidinogenase
	asfotase alfa	laronidase
	brinase	multienzymes (lipase, protease etc.)
	bromelain	Pegaspargasa
	cerliponase alfa	pepsin
	chymopapain	protein C
	chymotrypsin	Rasburicasa
	Clostridiopeptidasa	reteplase
	Clostridiopeptidasa combinaciones	sacrosidase
	Colinesterasa	saruplase
	collagenase clostridium histolyticum	sebelipase alfa
	Combinacion inhibidores reductasa coa hmg y agentes reductores de lípidos	streptokinase
	collagenase	streptokinase, combinations
	collagenase, combinations	Sulfasalazina
	desoxyribonuclease	taliglucerase alfa
	diastase	tenecteplase
	Dornase alfa (desoxiribonucleasa)	tilactase
	drotrecogin alfa (activated)	trypsin
	Estreptokinasa	Urato oxidasa
	Estreptokinasa combinaciones	urokinase
	Etilevodopa e inhibidor de decarboxilasa	velaglucerase alfa
	vestronidase alfa	velmanase alfa

Antibióticos Citotóxicos	Aclarubicina
	Amrubicina
	Bleomicina
	Dactinomomicina
	Daunorrubicina
	Doxorrubicina
	Epirubicina
	Idarubicina
	Ixabepilona
	Mitomomicina
	Mitoxantrona
	Pirarubicina
	Pixantrona
	Plicamicina
	Valrubicina
Zorubicina	

Insulinas/Hormonas	insulin	triptorelin
	insulin aspart	histrelin
	insulin degludec	leuprorelina y bicalutamida
	insulin detemir	parathyroid gland extract
	insulin glargine	teriparatide
	lixisenatide	parathyroid hormone
	lispro	glucagon
	glulisin	ganirelix
	Glargina + Glulisina	cetrorelix
	Aspart	gonadorelin
	NPH + lispro	nafarelin
	Humana + glulisina	somatropina
	parathyroid hormone	mecasermin
	abarelix	abiraterone
	degarelix	buserelina
	goserelina	leuprorelina

Vacunas	BCG Vacuna
	Cólera combinaciones con vacuna tifoidea inactivada
	Tétano-tosferina-difteria Vacuna
	Meningococo b vacunas de membrana externa de vesícula
	Pneumococcal vaccines
	Vacuna conjugada neumocócica
	Vacuna neumocócica PCV10
	Vacuna neumococo, prevenar 13
	Vacuna combinada: difteria - hemophilus influenzae b - pertussis - tetanus - hepatitis b
	Anthrax vaccines
	Brucellosis vaccines
	Diphtheria vaccines
	Pertussis vaccines
	Tuberculosis vaccines
	Typhoid vaccines
	Vacuna antipoliomielítica
	Vacuna varicela biken
	Vacuna virus papiloma humano tipos 16 y 18
	Vacuna virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis y rubeola
	Melanoma vacuna
Vacuna contra el virus del papiloma humano	
Vacuna influenza H1N1	
Vacuna virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis y rubeola	
Sangre Humana y Derivados	Albumina
	Eritrocitos
	Plaquetas
	Plasma
	Factores de Coagulación
	Glóbulos Blancos
	Hemoglobina
	Células progenitoras hematopoyéticas
	Anticuerpos antidigoxina
	Anticuerpos (Inmunoglobulina)
	Sangre entera

Antígenos	Tecnecio (99mtc) anticarcinoembrionario antígeno anticuerpo
	Hemofilus influenza b antígeno purificado conjugado
	Hepatitis a antígeno purificado
	Hepatitis b antígeno purificado
	Influenza antígeno purificado
	Meningococcicos otros antígenos polisacáridos monovalentes purificados
	Meningococcicos otros antígenos polisacáridos polivalentes purificados
	Meningococo a antígenos polisacáridos purificados
	Meningococo antígenos bivalentes polisacáridos purificados
	Meningococo antígenos tetravalentes polisacáridos purificados
	Meningococo b vacunas de membrana externa de vesícula
	Meningococo c antígeno polisacárido purificado conjugado
	Neumococo antígenos polisacáridos conjugados purificados
	Antígeno brucela
	Neumococo antígenos polisacáridos purificados
	Pertusis antígeno purificado
	Tecnecio (99mtc) antigranulocitos anticuerpos
	Tecnecio (99mtc) antimelanoma anticuerpo
	Tifoidea antígenos polisacáridos purificados
Antígeno antracis	
Antivenenos y Antitoxinas	Antitoxina Difterica
	Antitoxina Tetanica
	Antitoxina Botulinica
	Digitalica Antitoxina
	Antitrombina III
Interferones	Pegademase
	Pegaptinib
	Pegaspargasa
	Pegfilgrastim
	Peginterferon alfa-2a
	Peginterferon alfa-2b
	Pegvisomant
Macrólidos	Eritromicina
	Espiramicina
	Fidaxomicina
	Azitromicina
Tetraciclinas	Clortetraciclina
	Demeclociclina
	Oxitetraciclina
	Tetraciclina
Penicilinas	Bencilpenicilina.
	Penicilina G sódica.
	Penicilina G potásica.

	Penicilina clemizol.
	Penicilina procaína.
	Penicilina benzatina.
Vitaminas	Ácido Ascórbico cianocobalamina
Toxoides	Difteria Tétanos
Toxinas	Toxinas Botulínicas Toxoide diftérico
Tuberculina	Tuberculina PPD
Alérgenos	Allergen extracts

ANEXO 2 CONSULTA DE LOS MEDICAMENTOS EN LA BASE DE DATOS VIGIACCES

Nombre de medicamento biológico	Número total de registros recuperados	Decreased activity	Drug ineffective	Drug effect decreased	Therapeutic product ineffective	Therapeutic response decreased	Therapeutic reaction time decreased	Suma de los numeros de descriptores	%	PRR	ROR
sirukumab	12	0	5	0	0	0	0	5	41,67	8,58	13,99
bezlotoxumab	41	0	11	1	0	0	0	12	29,27	6,02	8,10
sacrosidase	39	0	10	0	0	0	0	10	25,64	5,28	6,75
collagenase clostridium histolyticum	1676	0	339	29	0	0	0	368	21,96	4,53	5,52
collagenase	343	0	52	2	0	11	0	65	18,95	3,90	4,58
vedolizumab	12213	0	1546	44	0	86	528	2204	18,05	3,76	4,36
histrelin	705	0	116	12	0	0	0	128	18,16	3,74	4,35
secukinumab	39826	0	6108	452	0	155	0	6715	16,86	3,59	4,12
Adalimumab	433476	69	47208	5617	8	415	1	53318	12,30	3,44	3,78
Factor xiii (fibrin stabilising factor)	72	0	10	0	0	1	0	11	15,28	3,14	3,53
sarilumab	746	0	96	4	0	9	0	109	14,61	3,01	3,35
glucagon	734	0	60	1	0	44	1	106	14,44	2,97	3,31
golimumab	25537	0	3056	458	10	0	1	3525	13,80	2,89	3,19
ustekinumab	27888	0	2846	432	0	403	0	3681	13,20	2,76	3,03
tocilizumab	33955	0	3773	430	0	208	0	4411	12,99	2,73	2,98
tenecteplase	1548	1	197	2	0	0	0	200	12,92	2,66	2,91
certolizumab pegol	32666	0	3801	225	0	69	0	4095	12,54	2,63	2,86
erenumab	445	0	48	4	0	0	0	52	11,69	2,41	2,59
omalizumab	28442	0	2862	94	0	156	0	3112	10,94	2,28	2,44
mepolizumab	3877	6	311	45	0	17	0	379	9,78	2,01	2,12
brodalumab	539	0	48	2	0	0	0	50	9,28	1,91	2,00
ganirelix	729	0	60	0	1	5	0	66	9,05	1,86	1,95
belimumab	5758	6	423	45	0	32	1	507	8,81	1,82	1,89
guselkumab	743	0	51	6	0	7	0	64	8,61	1,77	1,85
Canakinumab.	3899	0	288	12	0	19	0	319	8,18	1,69	1,75
insulin	11928	5	218	16	1	673	0	913	7,65	1,58	1,63
Infliximab	143683	18	8753	0	19	1426	2	10218	7,11	1,50	1,54
reslizumab	230	0	16	0	0	0	0	16	6,96	1,43	1,46
dupilumab	4874	0	238	16	0	71	0	325	6,67	1,37	1,40
certiponase alfa	45	2	1	0	0	0	0	3	6,67	1,37	1,40
Insulin aspart	22456	2	1296	99	5	37	0	1439	6,41	1,32	1,34
ranibizumab	18906	0	1071	19	0	116	0	1206	6,38	1,32	1,34

Nombre de medicamento biológico	Número total de registros recuperados	Decreased activity	Drug ineffective	Drug effect decreased	Therapeutic product ineffective	Therapeutic response decreased	Therapeutic reaction time decreased	Suma de los numeros de descriptores	%	PRR	ROR
ixekizumab	5749	0	315	24	0	28	0	367	6,38	1,31	1,34
Pegvisomant	1515	0	88	4	0	4	0	96	6,34	1,30	1,32
Varicella vaccine	127072	0	7269	0	0	317	0	7586	5,97	1,24	1,26
Pegademase	100	0	5	0	0	1	0	6	6,00	1,23	1,25
cetorelix	575	0	31	0	0	3	0	34	5,91	1,22	1,23
abiraterone	15648	1	778	80	4	34	0	897	5,73	1,18	1,19
parathyroid hormone	1645	0	85	4	0	3	0	92	5,59	1,15	1,16
sebelipase alfa	238	1	8	1	0	2	0	12	5,04	1,04	1,04
Melanoma vaccine	20	0	1	0	0	0	0	1	5,00	1,03	1,03
alteplase	12331	1	512	23	1	69	0	606	4,91	1,01	1,01
Rasburicasa	470	0	23	0	0	0	0	23	4,89	1,01	1,01
taliglucerase alfa	164	0	8	0	0	0	0	8	4,88	1,00	1,00
idarucizumab	452	0	19	2	1	0	0	22	4,87	1,00	1,00
natalizumab	143341	0	5638	1304	0	0	0	6942	4,84	1,00	1,00
insulin glargine	71259	0	3220	0	0	226	0	3446	4,84	1,00	0,99
trastuzumab emtansine	3485	0	157	5	0	0	0	162	4,65	0,96	0,95
Rubella vaccine	2427	0	78	2	0	27	0	107	4,41	0,91	0,90
rituximab	68156	0	2512	202	0	250	0	2964	4,35	0,89	0,89
blinatumomab	2466	0	88	11	0	6	0	105	4,26	0,88	0,87
RhoGAM	2045	4	63	9	0	9	0	85	4,16	0,86	0,85
benralizumab	538	0	18	4	0	0	0	22	4,09	0,84	0,83
Trombina	915	0	36	0	0	1	0	37	4,04	0,83	0,83
alirocumab	8965	2	229	3	0	110	0	344	3,84	0,79	0,78
basiliximab	2303	1	68	0	0	18	0	87	3,78	0,78	0,77
Valrubicina	161	1	5	0	0	0	0	6	3,73	0,77	0,76
leuprorelina	34636	0	1221	62	0	0	0	1283	3,70	0,76	0,75
reteplase	1136	0	13	1	0	25	0	39	3,43	0,71	0,70
triptorelin	2309	0	79	0	0	0	0	79	3,42	0,70	0,69
velaglucerase alfa	527	0	18	0	0	0	0	18	3,42	0,70	0,69
insulin detemir	11928	0	377	28	0	0	0	405	3,40	0,70	0,69
efalizumab	3010	0	102	0	0	0	0	102	3,39	0,70	0,69
insulin degludec	6803	1	207	15	0	4	0	227	3,34	0,69	0,68
somatropina	31479	0	869	0	0	175	0	1044	3,32	0,68	0,67

Nombre de medicamento biológico	Número total de registros recuperados	Decreased activity	Drug ineffective	Drug effect decreased	Therapeutic product ineffective	Therapeutic response decreased	Therapeutic reaction time decreased	Suma de los numeros de descriptors	%	PRR	ROR
Peginterferon alfa-2a	49597	0	1498	0	0	88	0	1586	3,20	0,65	0,64
Antithrombin iii	317	1	9	0	0	0	0	10	3,15	0,65	0,64
Azitromicina	49143	14	1034	25	4	474	1	1552	3,16	0,65	0,63
pepsin	32	0	0	1	0	0	0	1	3,13	0,64	0,63
daratumumab	4124	0	103	7	0	15	0	125	3,03	0,62	0,61
factor vii	34	0	1	0	0	0	0	1	2,94	0,61	0,59
protein C	68	0	1	1	0	0	0	2	2,94	0,61	0,59
hyaluronidase	511	0	9	0	0	6	0	15	2,94	0,60	0,59
cianocobalamina	1751	0	38	4	0	8	0	50	2,86	0,59	0,58
idursulfase	1440	2	35	0	0	4	0	41	2,85	0,59	0,57
eculizumab	29349	0	738	27	0	68	0	833	2,84	0,58	0,57
factor ix	427	0	9	0	0	3	0	12	2,81	0,58	0,57
siltuximab	72	0	1	0	0	1	0	2	2,78	0,57	0,56
alglucosidase alfa	2380	4	39	1	0	22	0	66	2,77	0,57	0,56
mecasermin	656	0	18	0	0	0	0	18	2,74	0,56	0,55
chymotrypsin	449	0	0	0	0	12	0	12	2,67	0,55	0,54
Pegfilgrastim	28266	0	544	28	0	139	0	711	2,52	0,52	0,50
Measles vaccine	4660	0	55	0	0	52	0	107	2,30	0,47	0,46
ocrelizumab	4030	0	66	10	0	15	0	91	2,26	0,46	0,45
lixisenatide	933	0	21	0	0	0	0	21	2,25	0,46	0,45
pertuzumab	6747	0	144	5	0	0	0	149	2,21	0,45	0,44
tilactase	142	0	3	0	0	0	0	3	2,11	0,43	0,42
ImG	1614	0	34	0	0	0	0	34	2,11	0,43	0,42
Immunoglobulin human normal	48466	5	845	112	2	50	0	1014	2,09	0,43	0,41
degarelix	2772	2	49	0	0	6	0	57	2,06	0,42	0,41
asfotase alfa	2572	1	46	5	0	0	0	52	2,02	0,42	0,40
palivizumab	8960	6	175	0	0	0	0	181	2,02	0,42	0,40
Agalsidase alfa	1249	0	23	2	0	0	0	25	2,00	0,41	0,40
bevacizumab	60295	12	1016	77	19	72	0	1196	1,98	0,40	0,39
bicalutamida	4909	2	79	2	0	10	0	93	1,89	0,39	0,38
ofatumumab	1480	0	22	0	0	6	0	28	1,89	0,39	0,38
brentuximab vedotin	3309	0	53	0	0	9	0	62	1,87	0,39	0,37
daclizumab	4247	0	67	6	0	5	0	78	1,84	0,38	0,37
emicizumab	109	0	2	0	0	0	0	2	1,83	0,38	0,37
Dornase alfa (desoxiribonucleasa)	1879	0	26	1	0	7	0	34	1,81	0,37	0,36
bromelain	290	0	4	0	0	1	0	5	1,72	0,35	0,34

Nombre de medicamento biológico	Número total de registros recuperados	Decreased activity	Drug ineffective	Drug effect decreased	Therapeutic product ineffective	Therapeutic response decreased	Therapeutic reaction time decreased	Suma de los numeros de descriptores	%	PRR	ROR
Mitoxantrona	4914	10	44	10	0	10	10	84	1,71	0,35	0,34
streptokinase	5025	0	17	0	0	66	0	83	1,65	0,34	0,33
urokinase	1484	0	9	1	0	14	0	24	1,62	0,33	0,32
Von willebrand factor	62	0	0	0	0	1	0	1	1,61	0,33	0,32
Bcg vaccine	21153	2	331	2	0	2	1	338	1,60	0,33	0,32
alemtuzumab	13190	10	146	0	1	53	0	210	1,59	0,33	0,32
ipilimumab	14430	8	163	0	0	54	0	225	1,56	0,32	0,31
gonadorelin	391	0	2	0	0	4	0	6	1,53	0,32	0,31
pembrolizumab	14870	0	208	0	0	10	0	218	1,47	0,30	0,29
nivolumab	29658	22	367	0	0	40	0	429	1,45	0,30	0,29
Pixantrona	141	0	2	0	0	0	0	2	1,42	0,29	0,28
teriparatide	119447	207	1533	0	0	0	0	1740	1,46	0,29	0,28
imiglucerase	2648	0	28	0	1	7	0	36	1,36	0,28	0,27
trastuzumab	28923	0	357	0	0	31	0	388	1,34	0,27	0,26
goserelina	5503	2	59	1	0	11	0	73	1,33	0,27	0,26
evolocumab	43220	10	378	107	0	55	0	550	1,27	0,26	0,25
elotuzumab	1492	0	18	0	0	0	0	18	1,21	0,25	0,24
Ixabepilona	1615	1	13	2	0	3	0	19	1,18	0,24	0,23
abciximab	5260	0	40	6	0	14	0	60	1,14	0,23	0,23
Dactinomicina	1888	1	15	1	0	4	0	21	1,11	0,23	0,22
Pneumococcal vaccine	170966	0	1987	0	0	0	0	1987	1,16	0,23	0,22
obinutuzumab	2780	0	27	0	0	3	0	30	1,08	0,22	0,21
Daunorrubicina	6809	0	58	5	0	10	0	73	1,07	0,22	0,21
Mitomicina	3563	0	30	3	0	4	0	37	1,04	0,21	0,21
olaratumab	395	0	4	0	0	0	0	4	1,01	0,21	0,20
Botulism antitoxin	101	0	1	0	0	0	0	1	0,99	0,20	0,20
Idarubicina	3639	0	34	0	0	0	0	34	0,93	0,19	0,18
ramucirumab	3872	0	28	2	0	3	0	33	0,85	0,18	0,17
nafarelin	1672	0	13	1	0	0	0	14	0,84	0,17	0,17
Agalsidasa beta	4471	1	21	0	0	14	0	36	0,81	0,17	0,16
Bleomicina	7569	1	45	0	0	12	0	58	0,77	0,16	0,15
necitumumab	135	0	0	1	0	0	0	1	0,74	0,15	0,15
chymopapain	540	0	1	0	0	3	0	4	0,74	0,15	0,15
Doxorrubicina	69765	11	428	0	0	75	0	514	0,74	0,15	0,14

Nombre de medicamento biológico	Número total de registros recuperados	Decreased activity	Drug ineffective	Drug effect decreased	Therapeutic product ineffective	Therapeutic response decreased	Therapeutic reaction time decreased	Suma de los numeros de descriptores	%	PRR	ROR
Doxorrubicina	69765	11	428	0	0	75	0	514	0,74	0,15	0,14
Ascorbic acid	8540	0	25	16	0	16	3	60	0,70	0,14	0,14
denosumab	106021	64	619	65	0	0	0	748	0,71	0,14	0,13
buserelina	790	0	3	0	0	2	0	5	0,63	0,13	0,12
Poliomyelitis vaccine	95975	0	593	0	0	0	0	593	0,62	0,12	0,12
panitumumab	6508	0	29	0	0	9	0	38	0,58	0,12	0,11
burosumab	344	0	1	1	0	0	0	2	0,58	0,12	0,11
Eritromicina	32092	0	113	6	0	59	0	178	0,55	0,11	0,11
Pegaspargasa	4625	0	13	7	0	5	0	25	0,54	0,11	0,11
Iaronidase	1196	0	6	0	0	0	0	6	0,50	0,10	0,10
Asparaginasa	8191	2	31	3	0	5	0	41	0,50	0,10	0,10
Tuberculina PPD	5349	0	25	0	0	0	0	25	0,47	0,10	0,09
anistreplase	871	0	0	0	0	4	0	4	0,46	0,09	0,09
Oxitetraciclina	1527	0	2	0	1	4	0	7	0,46	0,09	0,09
Influenza vaccine	207860	58	430	261	2	261	0	1012	0,49	0,09	0,09
Plasma	3429	0	15	0	0	0	0	15	0,44	0,09	0,09
Demeclociclina	491	0	2	0	0	0	0	2	0,41	0,08	0,08
Albumina	5694	0	23	0	0	0	0	23	0,40	0,08	0,08
Tetraciclina	12712	0	28	0	0	22	0	50	0,39	0,08	0,08
Platelets	3420	0	12	0	0	1	0	13	0,38	0,08	0,07
alglucerase	279	0	0	0	0	1	0	1	0,36	0,07	0,07
cetuximab	26542	0	85	0	0	0	0	85	0,32	0,07	0,06
durvalumab	991	0	3	0	0	0	0	3	0,30	0,06	0,06
Epirubicina	17018	0	43	1	0	7	0	51	0,30	0,06	0,06
elosulfase alfa	2050	0	5	0	0	0	0	5	0,24	0,05	0,05
sangre entera (Blood, whole)	1294	0	2	0	0	1	0	3	0,23	0,05	0,05
Bencilpenicilina	38045	1	62	3	0	13	0	79	0,21	0,04	0,04
Aprotinina	4412	1	5	0	0	2	0	8	0,18	0,04	0,04
Espiramicina	3020	0	2	0	0	2	0	4	0,13	0,03	0,03
galsulfase	1096	1	0	0	0	0	0	1	0,09	0,02	0,02
Pirarubicina	2322	0	2	0	0	0	0	2	0,09	0,02	0,02
Anthrax vaccine	9049	1	1	0	0	0	0	2	0,02	0,00	0,00
mogamulizumab	508	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
kallidinogenase	455	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Clortetraciclina	427	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Amrubicina	314	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Diphtheria Antitoxin	203	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Aclarubicina	194	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00

Nombre de medicamento biológico	Número total de registros recuperados	Decreased activity	Drug ineffective	Drug effect decreased	Therapeutic product ineffective	Therapeutic response decreased	Therapeutic reaction time decreased	Suma de los numeros de descriptors	%	PRR	ROR
Allergen extracts	167	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Immunoglobulin anti-clostridium tetani toxin	157	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
dinutuximab	88	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Plicamicina	68	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
abarelix	54	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
trypsin	50	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
catumaxomab	48	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Erythrocytes	48	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
protease	44	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
edrecolomab	20	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
diastase	15	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
technetium (99mTc) sulesomab	14	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Tuberculosis vaccines	13	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Ancrod	12	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
nebacumab	11	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Diphtheria vaccines	9	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
fibrinolysin	8	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
lipase	7	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
desoxyribonuclease	6	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Zorubicina	6	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
briakinumab	5	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Pertussis vaccines	5	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
velmanase alfa	4	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
brinase	4	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
raxibacumab	2	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
vestronidase alfa	2	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
motavizumab	1	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
saruplase	1	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
Typhoid vaccines	1	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00

ANEXO 3 MEDICAMENTO SIN REPORTES EN LA PLATAFORMA VIGIACCES

Globulinas Inmunes
IgM
IgA
IgD
IgE
Inmunoglobulina hepatitis a
Inmunoglobulina anti d (rh)
Inmunoglobulina antitimocitica (equina)
Inmunoglobulina antitimocitica (equina) + Cefazolina
Inmunoglobulina citomegalovirus
Inmunoglobulina difteria
Inmunoglobulina estafilococo
Inmunoglobulina G Humana IV
Inmunoglobulina hepatitis b
Inmunoglobulina parotiditis
Inmunoglobulina pertusis
Inmunoglobulina rabia
Inmunoglobulina rubeola
Inmunoglobulina vaccinia
Inmunoglobulina varicela zoster

Antivenenos y Antitoxinas
digitalis antitoxin

Macrolidos
Fidaxomicina

Toxoides
Tetanos

Anticuerpos monoclonales y policlonales
gemtuzumab ozogamicin
ibritumomab tiuxetan (90Y)
indium (111In) capromab pendetide
indium (111In) imciromab
indium (111In) satumomab pendetide
inotuzumab ozogamicin
obiltoxaximab
romosozumab
technetium (99mTc) arcitumomab
technetium (99mTc) votumumab
tositumomab/iodine (131I) tositumomab
afelimomab
begelomab
catumaxomab
ermekumab

Insulinas/Hormonas
parathyroid gland extract
lispro
glulisin
Glargina + Glulisina
Aspart
NPH + lispro
Humana + glulisina

Toxinas
Toxinas Botulinicas(botulinum antitoxin botulinum toxin)
Toxoide difterico

Interferones
Pegaptinib

Penicilinas
Penicilina G sódica
Penicilina G potásica
Penicilina clemizol
Procaine penicillin
Benzathine penicillin

factores
Von willebrand factor y coagulacion factor viii en combinacion
Aprotinina/Calcio cloruro dihidrato/Factor XIII/Fibrinógeno humano/Trombina
Factor viii inhibidor activado por bypass
Coagulacion factores ix ii. vii y x en combinacion
Factor VIII Humano

Enzimas
Ancrod
Clostridiopeptidasa
Clostridiopeptidasa combinaciones
Colinesterasa
Combinacion inhibidores reductasa coa hmg y agentes reductores de lípidos
collagenase, combinations
diastase
Dornase alfa (desoxiribonucleasa)
drotrecogin alfa (activated)
Estreptokinasa
Etilevodopa e inhibidor de decarboxilasa
streptokinase, combinations
Urato oxidasa

Vacunas Bacterianas
Colera combinaciones con vacuna tifoidea inactivada
Tetano-tosferina-difteria Vacuna
Meningococo b vacunas de membrana externa de vesicula
Vacuna conjugada neumococica
Vacuna neumococica PCV10
Vacuna combinada: difteria - hemophilus influenzae b - pertussis - tetanus - hepatitis b
Brucellosis vaccines
Vaccine human papillomavirus types 16 and 18
Live attenuated measles, mumps and rubella virus vaccine
Vacuna contra el virus del papiloma humano

Sangre Humana y Derivados
Coagulation factors
Globulos Blancos
Hemoglobina
Células progenitoras hematopoyéticas
Anticuerpos (Inmunoglobulina)

Enzimas
Ancrod
Clostridiopeptidasa
Clostridiopeptidasa combinaciones
Colinesterasa
Combinacion inhibidores reductasa coa hmg y agentes reductores de lípidos
collagenase, combinations
diastase
Dornase alfa (desoxiribonucleasa)
drotrecogin alfa (activated)
Estreptokinasa
Etilevodopa e inhibidor de decarboxilasa
streptokinase, combinations
Urato oxidasa

Vacunas Bacterianas
Colera combinaciones con vacuna tifoidea inactivada
Tetano-tosferina-difteria Vacuna
Meningococo b vacunas de membrana externa de vesicula
Vacuna conjugada neumococica
Vacuna neumococica PCV10
Vacuna combinada: difteria - hemophilus influenzae b - pertussis - tetanus - hepatitis b
Brucellosis vaccines
Vaccine human papillomavirus types 16 and 18
Live attenuated measles, mumps and rubella virus vaccine
Vacuna contra el virus del papiloma humano

Antígenos
Antigen brucella
Hemofilus influenza b antígeno purificado conjugado
Hepatitis to purified antigen
Hepatitis b purified antigen
Influenza antígeno purificado
Meningococcicos otros antígenos polisacaridos monovalentes purificados
Meningococcicos otros antígenos polisacaridos polivalentes purificados
Meningococo a antígenos polisacaridos purificados
Meningococo antígenos bivalentes polisacaridos purificados
Meningococo antígenos tetravalentes polisacaridos purificados
Meningococo b vacunas de membrana externa de vesicula
Meningococo c antígeno polisacarido purificado conjugado
Neumococo antígenos polisacaridos conjugados purificados
Neumococo antígenos polisacaridos purificados
Pertusis antígeno purificado
Tecnecio (99mtc) anticarcinoembrionario antígeno anticuerpo
Tecnecio (99mtc) antigranulocitos anticuerpos
Tecnecio (99mtc) antimelanoma anticuerpo
Tifoidea antígenos polisacaridos purificados
Antígeno antracis

ANEXO 4 PIEZA COMUNICATIVA

¿Cómo prevenirlo?



Evita usar medicamentos falsificados, adulterados o de dudosa procedencia.



Almacena correctamente los medicamentos.



Verificar que el medicamento dispensado corresponde con el prescrito por el médico.



Infórmate con el personal de salud sobre el correcto y aplicación de los medicamentos.



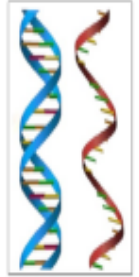
Toma tus medicamentos en el horario y en la dosis establecida por el médico.



Si presentas reacciones adversas informa a tu médico para que pueda brindarte una terapia farmacéutica más adecuada.

Y... ¿Cómo reportarlo?

1. Ingresa a la página del Invima www.invima.gov.co
2. Ingresa al Reporte de eventos adversos a medicamentos
3. Ingresa a reporte en línea
4. Accede a la plataforma
5. Diligencia el formato de reportes adversos (FOREAM) con toda la información solicitada.



INEFECTIVIDAD EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Cómo identificar, prevenir y reportar los fallos terapéuticos con medicamentos biológicos



Universidad de Ciencias aplicadas y ambientales UDCA

Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA

Andrés Benavides—Stephanie Daza

Dirigida a pacientes y personal de salud por medio de estrategias de difusión on-line

Medicamentos Biológicos, ¿Qué son?

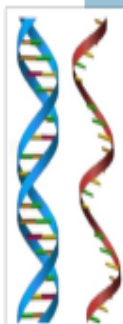


Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los medicamentos biológicos son aquellos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos .

Métodos de Fabricación

- Empleo de células eucariotas.
- Extracción de sustancias de tejidos biológicos incluidos los humanos, animales y vegetales
- Productos obtenidos por ADN recombinan-

Y los Biosimilares que son???



Están definidos por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como un "medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un producto biológico original o producto de referencia, cuya exclusividad en el mercado ha expirado, y frente al cual demuestra biosimilitud.

FALLO TERAPÉUTICO

Ineficacia, Inefectividad, respuesta terapéutica disminuida, resistencia, taquifilaxia, tolerancia, insuficiencia a la respuesta en anestesia, defectos de calidad , ¿Acaso son sinónimos del fallo terapéutico?

¡Pues sí!, aunque técnicamente está definido como la ausencia de respuesta terapéutica, que podría estar relacionado causalmente, a una dosis prescrita baja, al no cumplimiento de las condiciones de prescripción, a la reducción de dosis del fármaco, interrupción, interacción o supervisión inadecuada de la terapia.

¿Cómo identificarlo?

En un trabajo realizado por la profesora Claudia Vaca 5 categorías de causalidad: Asociado al uso del medicamento, problemas de calidad, notificaciones inducidas (intereses particulares/comerciales), efectividad de la intervención (respuesta idiosincrática) o insuficiente información. Y los paciente aun cuando sigan todas las indicaciones relacionadas con el uso los medicamentos y la enfermedad sigue avanzando o no se evidencie mejoría, es momento de hablar con el medico tratante y evaluar la posibilidad de que se este presentando un fallo terapéutico, de manera que se pueda evaluar una alternativa, establecer las causas con diferentes ensayos clínicos y se pueda continuar con un tratamiento acorde a sus necesidades .

¿Qué lo causa?

El fallo terapéutico podría tener muchos orígenes. Podría deberse a errores en el diagnóstico, errores en la selección del medicamento, el uso del medicamento de mala calidad farmacéutica, la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente, la falta de eficacia del medicamento, reacciones de inmunogenicidad, entre otros. En el siguiente cuadro se resumen las causales principales del fallo terapéutico.

CONDICIONES	CAUSAL
Medicamento falsificado, Medicamento genérico o magistral con baja biodisponibilidad, mal manejo del medicamento (Almacenamiento, transporte, etc).	CALIDAD FARMACEUTICA POBRE
Interacciones que disminuyan la absorción, o que permitan la inducción enzimática.	INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS
Uso inapropiado: Dosis equivocada, Duración incorrecta e indicación equivocada.	INCUMPLIMIENTO CON INSTRUCCIONES DE USO
Por enfermedades infecciosas, alteraciones genéticas, resistencia farmacogenética, entre otras.	RESISTENCIA
Para mantener un efecto la dosis debe ser aumentada.	TOLERANCIA Y TAQUIFILAXIA

ANEXO 5 ARTICULO PARA PUBLICACIÓN

INEFECTIVIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REPORTADA COMO REACCIÓN ADVERSA AL PROGRAMA MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA OMS

**Andres David Benavides Reg. Farmacia. Jeimmy / Sthepanie Daza Olaya Reg. Farmacia./
Juan Sebastián Sabogal Carmona director Q. Farmacéutico; Msc Toxicología**

Antecedentes: La ineffectividad de los medicamentos son eventos adversos, que dan un panorama de la efectividad que presentan los estos y en especial los medicamentos biológicos. El objetivo de este estudio fue evaluar la proporción de reacciones adversas de ineffectividad reportadas con medicamentos biológicos al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS 1960 – abril 2019.

Resumen: Los avances de la ciencia han logrado que el desarrollo de medicamentos se vea incrementado, encontrando diversidad en los métodos de fabricación, donde los diferentes procesos de producción en la obtención de activos no están limitados a síntesis química, permitiendo el desarrollo de moléculas que con anterioridad eran imposibles de obtener, hablando especialmente de los medicamentos biológicos. Según la normatividad nacional están definidos como: “Medicamentos derivados de organismos, células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación, virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan al cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, y técnicas de híbridoma. Los medicamentos que resultan de estos tres últimos métodos se denominan biotecnológicos” (1). Acogiendo todos estos activos se construyó un listado de medicamentos biológicos (anexo 1) y se consultó la plataforma de Vigiaccess y se seleccionaron todos los casos de reacciones adversas de los reportes recuperados se recuperado aquellos relacionados con los descriptores de ineffectividad:

- Decreased activity
- Drug ineffective
- Drug effect decreased
- Therapeutic product ineffective
- Therapeutic response decreased
- Therapeutic reaction time decrease

En la actualidad una de las principales situaciones a nivel terapéutico más controversial es que no todos los tratamientos son 100% eficaces, teniendo en cuenta que los medicamentos biológicos han enfocado un punto de acción a un nivel fisiológico que anteriormente era complejo de interferir, entregando resultados alentadores como lo son aquellos utilizados para terapias dirigidas contra el cáncer, se encuentra que con evidencia aportada de la plataforma de farmacovigilancia de OMS Vigiaccess que más de las mitad de los fármacos consultados tuvieron reportes asociados a ineffectividad

Palabras claves: ineffectividad, eficacia, medicamento biologico, farmacovigilancia, tratamientos

Plan de análisis de datos:

Luego de la consulta realizada en la plataforma Vigiaccess, se tabulan los datos encontrados por descriptor y por medicamento, determinando la sumatoria de los descriptores asociados a Ineficacia y posterior se estima el porcentaje de la misma en relación al número de reportes totales recuperados. A su vez se procede aplicar el método de razones de reporte proporcional (PPR y ROR), hallando la relación binomio fármaco-Ineficacia. El análisis estadístico se realizó con ayuda de una tabla de contingencia de 2x2, utilizada en epidemiología tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla de Contingencia 2x2

	Evento Adverso (INEFICACIA) (R)	Todos los otros Eventos Adversos	
Medicamento Biológico (P)	A	B	A+B
Todos los otros Medicamentos Biológicos	C	D	C+D
	A+C	B+D	N=A+B+C+D

Fuente: Adaptado de (European Medicines Agency, 2006)

En donde:

A: como el número de casos individuales con el medicamento sospechoso (P) que está asociado a Ineficacia (R).

B: como el número de casos individuales relacionados con el medicamento sospechoso (P), que implica cualquier otro evento adverso, excepto (R).

C: como el número de casos individuales que implican ineffectividad (R) en relación con cualquier otro medicamento, excepto (P).

D: como el número de casos individuales que implican cualquier otro evento adverso, excepto (R) y cualquier otro medicamento, excepto (P).

Realizando los siguientes cálculos:

$$\text{PRR} = \frac{A/(A + B)}{C/(C + D)}$$

(Hauben & Zhou, 2003)

$$\text{ROR} = \frac{A/B}{C/D}$$

(Puijenbroek Van & Diemont, 2003)

En donde:

- **PRR:** Proportional Reporting Ratio, o razón de notificación proporcional.
- **ROR:** Reporting Odds Ratio, o razón de oportunidades.

En la estimación de estos parámetros estadísticos no se tuvo en consideración los intervalos de confianza, por lo que se toma la premisa de que un PRR y ROR mayor que 1 sugiere que el evento adverso se reporta con mayor frecuencia en personas que toman el medicamento de interés, en relación con los medicamentos de comparación. Así, si el PRR y ROR es superior a la unidad significa que la proporción de notificaciones que contienen juntos el fármaco (P) y la RAM de ineffectividad son mayores de la esperada

Se utilizó el programa Microsoft Excel para la realización de los cálculos.

Plataforma De Consulta:

VigiBase TM es el nombre de la base de datos global de la OMS de informes de seguridad de casos individuales (ICSR). Es la base de datos más grande y completa del mundo, y está desarrollada y mantenida por la UMC (Centro de Monitoreo de Uppsala) en nombre de la OMS y sus estados miembros. Consiste en informes de reacciones adversas a medicamentos y vacunas recibidas de países miembros desde 1968. En octubre de 2014, había más de 10 millones de informes de casos de seguridad en la base de datos que cubrían más de 150 000 medicamentos y vacunas. Es la única base de datos global que contiene informes de seguridad de países de ingresos altos y bajos. VigiBase se actualiza con los informes de casos entrantes de forma continua. (2)

VigiAccess TM es una aplicación web fácil de usar que permite al público acceder a VigiBase TM, mantenida por el Centro de Monitoreo de Uppsala (el "UMC"). El UMC es el Centro Colaborador de la OMS para el Monitoreo Internacional de Drogas con sede en Uppsala Suecia, que proporciona liderazgo científico y apoyo operativo al Programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de Drogas (www.who-umc.org). Los datos contienen informes de sospechas de reacciones adversas o los llamados Informes de seguridad de casos individuales (ICSR, por sus siglas en inglés), recopilados por las autoridades nacionales de medicamentos en más de 110 países y abarcan más de 100 000 productos medicinales diferentes. El volumen de ICSR para un

medicamento en particular puede estar influenciado por muchos factores diferentes, que incluyen, entre otros, la extensión del uso del producto, la publicidad y la naturaleza de las reacciones. (3). La aplicación no proporciona información sobre el número de pacientes expuestos a un producto en particular y el número total de registros recuperados puede verse afectado por la detección automática de duplicados por eso desde el 11 de enero del 2017 se cuenta con un algoritmo automático de detección de duplicados “Vigimatch”, que elimina automáticamente los duplicados sospechosos del conjunto de datos, y cualquier entidad o individuo que trabaje o esté interesado en la seguridad de los medicamentos y las vacunas podrá recuperar datos estadísticos sobre efectos no deseados de estos productos según lo informado a la PIDM (Programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos) de la OMS.

VigiAccess respeta la confidencialidad médico-paciente, y la información está disponible en conjuntos de datos estadísticos agregados sin casos individuales o países específicos seleccionados

Resultados

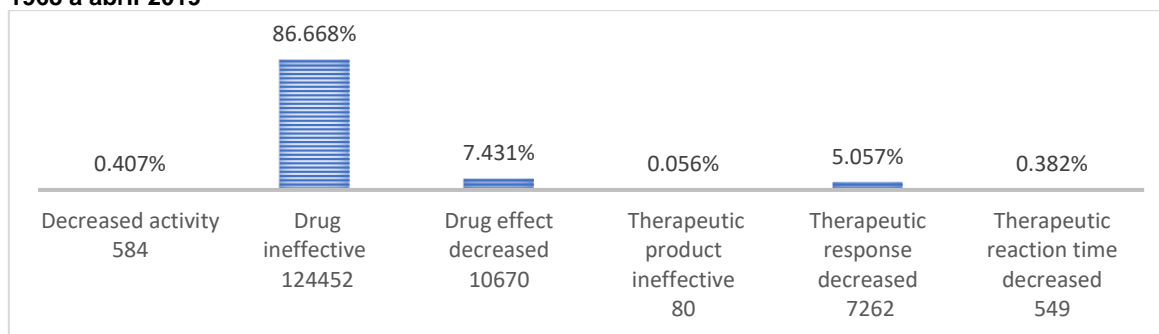
Identificación De Los Reportes

Se identificaron los casos de ineffectividad reportados como reacción adversa a medicamentos biológicos obtenidos en la plataforma mundial de farmacovigilancia de la OMS “Vigiaccess”, en un periodo comprendido entre 1960 – abril 2019, para un listado de 307 medicamentos biológicos que comprenden subgrupos como: Inmunoglobulinas, antivenenos y antitoxinas, Anticuerpos monoclonales y policlonales, Antibióticos citotóxicos, macrólidos, enzimas, hormonas, vacunas, toxoides, toxinas, tuberculina, derivados de la sangre, alérgenos, antígenos, interferones, tetraciclinas, penicilinas, vitaminas y factores. De cada medicamento biológico se adquirieron los números de reportes totales y el número de reportes relacionados con los descriptores de ineffectividad, los cuales fueron:

- Decreased activity
- Drug ineffective
- Drug effect decreased
- Therapeutic product ineffective
- Therapeutic response decreased
- Therapeutic reaction time decreased

En la siguiente grafica se evidencia la tendencia que existe en el uso de los descriptores para el reporte del fallo terapéutico presentando mayor tendencia drug ineffective

Descriptores de ineffectividad utilizados en los medicamentos biológicos, reportados por Vigiaccess de 1968 a abril-2019



Fuente: adaptado de la plataforma de Vigiaccess por los autores

En el proceso de revisión de la data inicial de 307 medicamentos biológicos, se evidencio que 106 de estos medicamentos para el mes de abril de 2019, no tenían reportes asociados a ineffectividad por lo cual no fueron tenidos en cuenta dentro del estudio. En total fueron utilizados los datos señalados para 201 medicamentos biológicos de la data inicial. En la siguiente tabla se presentan los primeros 20 medicamentos biológicos con mayor número de descriptores de ineffectividad junto con el respectivo cálculo porcentual, PRR y ROR.

Ineffectividad como evento adverso en medicamentos biológicos reportados por Vigiaccess, organizado por mayor número ROR y PRR de reportes desde 1960 a abril - 2019

Nombre de medicamento biológico	Número total de registros recuperados	Suma de los números de descriptores	Porcentaje	PRR	ROR
Sirukumab	12	5	41,67	8,58	13,99
Bezlotoxumab	41	12	29,27	6,02	8,10
sacrosidase	39	10	25,64	5,28	6,75
collagenase clostridium histolyticum	1676	368	21,96	4,53	5,52
collagenase	343	65	18,95	3,90	4,58
Vedolizumab	12213	2204	18,05	3,76	4,36
histrelin	705	128	18,16	3,74	4,35
Secukinumab	39826	6715	16,86	3,59	4,12
Adalimumab	433476	53318	12,30	3,44	3,78
Factor xiii (fibrin stabilising factor)	72	11	15,28	3,14	3,53
Sarilumab	746	109	14,61	3,01	3,35
glucagon	734	106	14,44	2,97	3,31
Golimumab	25537	3525	13,80	2,89	3,19
Ustekinumab	27888	3681	13,20	2,76	3,03
Tocilizumab	33955	4411	12,99	2,73	2,98
tenecteplase	1548	200	12,92	2,66	2,91
certolizumab pegol	32666	4095	12,54	2,63	2,86
Erenumab	445	52	11,69	2,41	2,59
Omalizumab	28442	3112	10,94	2,28	2,44
Mepolizumab	3877	379	9,78	2,01	2,12

Fuente: tomado de la plataforma de Vigiaccess y adaptado por autores

El análisis de los datos evidencia que para algunos medicamentos biológicos existe una desproporción en los reportes cuando se compara cada uno de ellos con el total de los medicamentos biológicos, al identificar los descriptores de fallo terapéutico, esta herramienta estadística utilizada para determinar señales de farmacovigilancia (Proportional Reporting Ratio, PRR) y razón de oportunidades (Reporting Odds Ratio, ROR), podría estar dando información sobre posibles señales en farmacovigilancia, que deban continuar para su posterior evaluación. Analizando cada señal inefectividad – medicamento biológico en particular, que permita documentarlas y analizarlas de tal forma que finalmente se tracen estrategias de comunicación a los profesionales de la salud, con el fin de que el personal de salud sepa identificar la inefectividad con el fin de trazar la mejor terapéutica para sus pacientes de acuerdo con las guías de práctica clínica para las patologías en particular.

Discusión

Los resultados evidenciados nos permiten denotar que los fármacos en general y refiriéndonos principalmente a los medicamentos biológicos no son 100% efectivos, en los siguientes apartados que resumen principalmente los factores asociados a inefectividad, se puede estimar que muchos de los medicamentos biológicos que presentaron un alto valor porcentual y un mayor número de reportes, tienen precedentes en la literatura asociadas a la misma, ejemplo de ello es el caso del Adalimumab que para abril del presente año contaba con 53318 reportes con descriptores asociados a inefectividad en la plataforma de Vigiacess, y que según el artículo Rheumatoid arthritis: What can be expected from biologic drugs?, aproximadamente 23 de cada 100 pacientes respondieron de forma positiva a un tratamiento de adalimumab combinado con la terapia básica (metotrexato), esto teniendo en cuenta que 9 de cada 100 pacientes adicionales tuvieron una infección provocada estrictamente por el uso de adalimumab, adicional para el año 2017 en un estudio de las reacciones adversas de este medicamento, el descriptor “Ineficaz” ocupó el segundo lugar.

Por otro lado, de la data inicial de 307, se evidencio que 106 no arrojaron resultados en la plataforma, aunque cabe anotar que en muchos de los casos estos son de poca rotación, donde el uso generalmente es extremadamente limitado, ya sea por su complejidad en la elaboración u obtención como es el caso de los radioinmunoterapéuticos, las globulinas inmunes y los antígenos, o porque son de alto costo, o simplemente porque algunos están diseñados para enfermedades huérfanas. ya sea porque realmente no tienen reportes o porque no se encontró ninguna similitud con la data base de la plataforma, como lo es el caso de Fidaxomicina, lo que en primera instancia nos permite apreciar que la plataforma no cuenta con toda la data existente de los fármacos utilizados por el sistema de salud o bien la nomenclatura de los medicamentos no se encuentra armonizada con la base de datos consultada en el Índice ATC / DDD 2019 en el link https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, por lo que no es posible recuperar datos de estos medicamentos en la

plataforma vigiaces, Ver anexo 3 para consulta de los fármacos sin coincidencias y/o ninguna registro relacionado.

Defectos Farmacéuticos

A esta categoría se pueden asociar aquellos casos donde se encuentran no conformidades de acuerdo a su calidad, problemas con estudios de biodisponibilidad para fármacos con cinética compleja, y/o alertas sanitarias que establezcan problemas relacionados con su almacenamiento, proceso de fabricación, transporte o se tengan dudas sobre falsificación o adulteración, adicional para clasificar como defecto farmacéutico se debe descartar el uso inadecuado de medicamentos, causas clínicas e interacciones.

Los medicamentos biológicos tienen procesos de manufactura muy complejos, lo que ocasiona que la reproducibilidad aún entre lotes del mismo fabricante sea difícil de obtener. Es posible que estas variaciones en el proceso de fabricación puedan afectar significativamente en el medicamento como lo es la unión al receptor, su estabilidad, la posible formación de compuestos de degradación desconocidos, su farmacocinética y la seguridad del mismo, lo que, traducido en la terapia clínica, puede resultar en problemas de ineffectividad, motivo por el cual se hace fundamental el control de calidad de los productos farmacéuticos con el fin poder garantizar la eficacia del mismo.

En la producción de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, los cambios más pequeños pueden afectar a las células y alterar las proteínas que producen. Por eso se requieren controles estrictos para garantizar la calidad y reproducibilidad del producto final, usualmente en estos hay que controlar variables como: temperatura, pH, nivel de oxígeno, concentración de nutrientes, etc. Además, deben realizarse pruebas para comprobar la ausencia de contaminación con bacterias, levaduras u otros microorganismos, ya que cualquier contaminación de un cultivo estropeará la totalidad del lote. Hay que tener en cuenta que no se pueden encontrar dos procesos de producción que sean idénticos, y que, lo que logra garantizar la calidad del producto final son las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y la validación del proceso productivo. (Comité para la veeduría ciudadana en salud, 2014).

Sirukumab, fármaco que ocupa el primer lugar en Ineffectividad como evento adverso en medicamentos biológicos reportados en este estudio, tanto a nivel porcentual como por el método de razón de notificación proporcional y razón de oportunidades, es un fármaco relativamente nuevo, que estando en estudios clínicos fue rechazado por la FDA y por la European Medicines Agency, quienes presentaron informes solicitando aclarar detalles de seguridad para así otorgar el permiso de comercialización, haciendo énfasis sobre el riesgo-beneficio que ofrece este fármaco y destacando que los beneficios a largo plazo de este fármaco no superan el riesgo que generan (European Medicines Agency, 2017). Los eventos adversos primarios se relacionaron

con la inmunosupresión, desencadenando en el más grave de los casos la muerte. Sin embargo, lo particular de este caso, fue la decisión del laboratorio innovador Janssen-Cilag S.A de proceder a la retirada de la solicitud de autorización de comercialización de Plivensia (sirukumab), denotando una postura sospechosa en consideración a la inversión de capital que le supone haber desarrollado la molécula y llevar a cabo los estudios clínicos.

Por otra parte, Sucrosidasa que para este estudio ocupa el tercer lugar porcentual asociado a ineffectividad, tuvo el año pasado una escasez de suministro en Estados Unidos, problemática que la FDA soluciono coordinando con el laboratorio fabricante el lanzamiento de un lote individual de Sucraid no aprobado, el lote en cuestión D0901, fue fabricado en una instalación no autorizada en condiciones que no cumplían con los estándares de la FDA para productos farmacéuticos y a los pacientes y proveedores de atención medica se les informo que el producto de este lote podría contener subproductos bacterianos que podían o no causar una enfermedad similar a la intoxicación alimentaria, lo cual es un problema de seguridad, especialmente en pacientes con sistemas inmunitarios debilitados (FDA, 2018).

Otra categoría referente a los defectos farmacéuticos es el mal manejo del medicamento, casos donde no se controlan o por lo menos no de forma adecuada el almacenamiento o el transporte de los mismos, esto teniendo en cuenta la variabilidad que conlleva el no adherirse a las estrictas condiciones que requieren los medicamentos biológicos, afectando de manera directa la calidad, seguridad y eficacia de estos medicamentos. Un ejemplo de ello, es que algunos de los medicamentos biológicos deben permanecer en cadena de frio, debido a que, al someterse a temperaturas ambientales pueden producirse reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis y/o destrucción de fragmentos moleculares principalmente en sustancias termolábiles como las proteínas, lo que puede desencadenar en la modificación de los efectos terapéuticos, o en la formación de productos de descomposición que pueden ser tóxicos o que pueden inhabilitar la función farmacológica del medicamento. En el caso de las vacunas, de las cuales dos de ellas presentaron números altos de reportes asociados a ineffectividad (Varicella Vaccine y Pneumococcal Vaccine) la estabilidad depende de factores intrínsecos como el tipo de cepa utilizado, los conservantes, estabilizantes o factores extrínsecos como la temperatura, la luz y el tiempo de exposición, factores que si no se controlan desencadenarían la inactivación de la capacidad inmunizante y por ende a la ineffectividad de la vacuna o peor aún la aparición de la enfermedad.

Bezlotoxumab, por ejemplo, que ocupa el 2 puesto a nivel porcentual se almacena en un refrigerador de 2°C a 8°C en su caja original para protegerlo de la luz y no se debe congelar, ni sacudir. Y, para el almacenamiento de la solución diluida, hay que tener en cuenta que como no contiene conservantes, se puede almacenar a temperatura ambiente hasta por 16 horas o bajo refrigeración entre 2°C y 8°C hasta 24 horas. Estos límites de tiempo incluyen el almacenamiento de la solución de infusión en la bolsa intravenosa por la duración de la infusión y no se debe congelar la misma.

El panorama a nivel mundial también es abordado por un segmento paralelo a la comercialización de los medicamentos, y es el referido a los medicamentos falsificados el cual pone en riesgo el horizonte de la salud pública a nivel mundial, a consecuencia de esto, la vida de los pacientes se ve comprometida cuando se usan medicamentos falsificados. El mercado de estos medicamentos va en aumento y, aunque los mecanismos internacionales de control intercepten los diferentes procesos que tienen lugar para su distribución y elaboración, estos intentos se han visto frustrados por el aumento de la ilegalidad en el mercado. En el año 2010, Center for Medicine in the Public Interest advierte que la cifra de ventas de medicamentos falsificados podría ascender a 75.000 millones de dólares en los Estados Unidos entregando un panorama poco alentador, por ello es comprensible que los eventos adversos, entre ellos los reportes de fallos terapéuticos de todos estos medicamentos sean más abundantes (Boletín de la Organización Mundial de la Salud, 2010).

Interacciones

Las interacciones farmacológicas a menudo provocan reportes de ineffectividad terapéuticos en los medicamentos biológicos, estas interacciones no se tienen totalmente caracterizadas, puesto que el proceso de metabolización efectuado por el organismo en la mayoría de los casos no se encuentra apoyado por el grupo enzimático citocromo P450 (CYP450). Regularmente los pacientes que hacen uso de medicamentos biológicos (terapias con anticuerpos monoclonales o interferones) son polimedicados, ocasionando que el escenario fisiológico en el paciente tenga cambios a nivel metabólico lo que puede afectar el blanco farmacológico y provocar un impedimento molecular para lograr su acción farmacológica, que también se puede ver afectada por la cantidad de glóbulos blancos o proteínas que estén en circulación, repercutiendo en las respuesta celulares y ocasionando un posible evento no deseado dentro del uso normal de cualquiera de los medicamentos, como lo es la inmunogenicidad o la inducción enzimática (p. Ej. El aumento del aclaramiento), pero no todas las interacciones están limitadas a los diversos fármacos que el paciente este utilizando o al metabolismo intrínseco del paciente, estas también se ven mediadas por la dieta que se lleve e incluso por reacciones químicas de neutralización. El escenario de los biológicos frente a las interacciones es múltiple y variado teniendo en consideración que todos los biológicos son diversos en su forma de fabricación, en su mecanismo de acción y en la forma en la que estos son utilizados.

En medicamentos como la sacrosidasa se hace muy importante el control sobre la dieta del paciente, si esta no es controlada puede ocasionar algún caso de fallo terapéutico, por falta de esta enzima o exceso de esta, la cantidad de glucosa se puede ver aumentada o disminuida, comprometiendo la vida del paciente.

Las interacciones por la dieta en los pacientes son muy variadas y pueden partir de diferentes situaciones derivadas de la alimentación como lo es la falta o el exceso de nutrientes, estas también pueden ser determinadas de acuerdo a la serie de pasos farmacocinéticos que se vean afectados, pudiendo ser catalogadas como físico-

químicas, ejemplo de ello es la interacción entre las tetraciclinas y los derivados lácteos o la interacción generada por el ciprofloxacino con zumo de naranja enriquecido con calcio; también cuentan como interacciones físico-químicas la reducción de la absorción por alteración en el pH del estómago encontrando que, norfloxacino, eritromicina base y penicilina G presentan un grado de degradación frente a la exposición a un medio ácido o básico, ocasionando una concentración plasmática menor frente a lo que se espera, alterando el proceso farmacocinético e influyendo directamente en la concentración del fármaco en el organismo y por ende en una respuesta no satisfactoria frente al tratamiento de la enfermedad. En la farmacodinamia pueden ocurrir interacciones en los receptores farmacológicos, sinergias funcionales y alteración en los sistemas de transporte celulares, un ejemplo de ello son las bebidas alcohólicas y los fármacos que actúan en el SNC (4).

Con relación a las interacciones, es importante abordar la frecuencia de uso de los fármacos, considerando aquellos de uso crónico como es el caso de las insulinas, medicamentos que por condiciones propias de la enfermedad son de uso permanente; existen otros medicamentos biológicos que requieren de una sola dosis para lograr el efecto farmacológico deseado, como es el caso de algunas vacunas o algunos anticuerpos monoclonales, ejemplo de ello es el bezlotoxumab, usado en la prevención de la infección recurrente. Actualmente es más frecuente la utilización de varios fármacos biológicos en combinación, lo que implica un riesgo de interacciones directa.

Uso Inapropiado

La organización mundial de la salud señala que, más de la mitad de las medicinas prescritas, entregadas o vendidas en el mundo son inapropiadas. Diferentes estudios han evidenciado que en los países desarrollados la adherencia y el uso de los tratamientos farmacológicos por parte de los pacientes con enfermedades crónicas es de sólo el 50% y peor aún, los datos disponibles señalan que el cumplimiento es todavía mucho menor en los países en desarrollo, problemática que tiende a aumentar a medida que lo hace la carga mundial de enfermedades crónicas. Hay que considerar que tanto el personal sanitario como los pacientes pueden equivocarse al solicitar, prescribir, dispensar, preparar, administrar o consumir un medicamento equivocado, en una dosis equivocada o en un momento equivocado, lo que puede ocasionar un daño grave (5). Por lo que, el uso racional y adecuado de los medicamentos se deriva de unas buenas prácticas de prescripción y el cumplimiento pleno de las mismas. Para estos casos la OMS resalta medidas prioritarias, principalmente en medicamentos con un alto riesgo de provocar daños si se utilizan indebidamente, pacientes que toman múltiples medicamentos para varias enfermedades y afecciones en pacientes con enfermedades crónicas.

Al hacer una revisión en los resultados obtenidos, la mayoría de los medicamentos biológicos asociados a ineffectividad como evento adverso se administran por vía intravenosa y subcutánea, esto teniendo en cuenta que la forma farmacéutica predominante es la solución inyectable o polvo liofilizado, lo que representa que la

administración de estos medicamentos es de uso hospitalario y que, comúnmente este servicio es ofrecido por un profesional de la salud capacitado para esta labor. Sin embargo, en la práctica clínica no todos los profesionales de la salud cuentan con un programa de capacitación constante o de actualización del uso de los medicamentos, lo que puede ocasionar un uso inapropiado de los mismos, eso sin contar con que algunos de estos medicamentos tienen condiciones de uso estrictas, como es el caso de algunos anticuerpos monoclonales usados para la artritis reumatoide enfermedad crónica y autoinmune.

La sacrosidasa es una enzima producida por *Saccharomyces cerevisiae* y se usa en el tratamiento del déficit de sucrasa-isomaltasa, se trata de una solución oral que, aunque por su forma farmacéutica parece relativamente sencilla de consumir, tiene condiciones especiales de uso que, empezando por su estabilidad que depende de su almacenamiento refrigerado, debe ser desechado 4 semanas después de haberlo abierto debido a la posibilidad de crecimiento bacteriano, al consumirla no se debe calentar la solución ni mezclar con líquidos calientes, tampoco se debe mezclar ni consumirla con bebidas ácidas, como jugo de frutas, ya que el medicamento puede no actuar correctamente, sin embargo, este medicamento se debe consumir con alimentos, tomando la mitad de cada dosis al comienzo de cada comida o refrigerio y la otra mitad mientras está comiendo la comida o refrigerio. Es importante tener en cuenta que Sucraid es la única terapia de reemplazo de enzimas aprobado por la FDA para la deficiencia congénita que actualmente está clasificada como enfermedad huérfana. (6)

Otro medicamento con contenido enzimático relacionado en este estudio es la Collagenase clostridium, que corresponde a una formulación de dos enzimas colagenasas, cuya coexpresión y aislamiento se obtiene de la fermentación anaeróbica de una cepa de la bacteria *Collagenase clostridium histolyticum*, usada en la contractura de dupuytren y enfermedad de peyronie. Esta solución inyectable no es el tratamiento de primera línea para ninguna de las dos enfermedades por lo que existe una amplia gama de terapias empleadas que incluyen agentes sistémicos orales, agentes tópicos, administración de medicamentos electromotores (EMDA), inyecciones intralesionales, terapia de ondas de choque extracorpóreas, terapia de tracción del pene y cirugía, siendo esta la línea de tratamiento más invasiva, pero considerada la terapia estándar debido a la dificultad para tratar estas enfermedades. (7)

Hay que destacar las complicadas condiciones para el apropiado uso de este medicamento, como:

- La administración que debe ser hecha por un especialista médico adecuadamente entrenado, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.
- Cuidados generales que garantizan el éxito del tratamiento; en el caso de la contractura de dupuytren, *Collagenase clostridium histolyticum* usualmente se administra en un ciclo de tratamiento de 1 a 3 inyecciones con 4 semanas por separado, después de la inyección se debe mantener la mano que ha sido tratada elevada hasta que sea hora de acostarse y aproximadamente 24 - 72 horas después de la

inyección se efectuará si fuese necesario el procedimiento de extensión del dedo para facilitar la rotura de la cuerda, es necesario realizar ejercicios diarios para los dedos.

Para la enfermedad de peyronie, collagenase clostridium histolyticum se administra en un ciclo de tratamiento de 2 inyecciones de 1 a 3 días por separado, seguido por un procedimiento de estrechamiento de la curvatura del pene y finalmente se va a necesitar hacer ejercicios suaves en casa todos los días durante 6 semanas, teniendo en cuenta que no se debe tener ninguna actividad sexual durante al menos 2 semanas (8).

Resistencia

El uso indiscriminado de los antibióticos ha generado que diversos microorganismos desarrollen resistencia sobre los mecanismos de acción de estos medicamentos, provocando acción de muchos de los antibióticos existentes, derivados del el uso sistemático de los mismos antibióticos ha desarrollado resistencia sobre los mecanismos , lo que en algunos casos cambios en los genes, mutaciones y por ende la adquisición de una resistencia definitiva frente a los antibióticos, provocando un problema de salud pública, situación que respalda cada vez más la necesidad de desarrollar antibióticos de nuevas generaciones. Otros fármacos que, aunque no son antibióticos presentan episodios de resistencia; como lo son las insulinas, vacunas, anticuerpos monoclonales y medicamentos de síntesis tradicional. Más allá de estos grupos de medicamentos mencionados, las particularidades relacionadas con la resistencia son intrínsecas de cada paciente, donde cambios en los glóbulos blancos, o casos de inmunogenicidad pueden provocarlas, es por estas particularidades de cada paciente que se elaboran guías de terapias donde se habla de forma directa de una posible resistencia por parte del organismo y se indica una serie de alternativas terapéuticas de remplazo para continuar con el tratamiento; como es el caso de los biológicos utilizados en la artritis reumatoide, enfermedad crónica en la que se inflaman las articulaciones, produciendo dolor, deformidad y dificultad para el movimiento (Sociedad española de Reumatología, 2015) Actualmente no existe un tratamiento para curar la artritis reumatoide, sin embargo, los métodos actuales de tratamiento se centran en dos variables a combinar: controlar los síntomas y modificar la enfermedad, la línea de tratamiento actual consiste en administrar conjuntamente estas dos líneas. (Arthritis Foundation National Office, 2016) Algunos de los medicamentos tradicionales que tienen la capacidad de modificar la enfermedad son: Metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, d-penicilamina, azatropina, ciclosporina, minociclina, entre otros, Mientras que los medicamentos biológicos que también cumplen estas funciones y que actualmente pueden verse asociados a inefectividad son: Tocilizumab, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol y Golimumab, es en este grupo de medicamentos donde todos son alternativas de cada uno cuando los pacientes no perciben mejoría y la enfermedad continua evolucionando.

En las vacunas también se evidencian casos de resistencia a pesar de que son una herramienta eficaz para la erradicación de algunas enfermedades. Existen muchos factores de riesgos relacionadas con su uso, uno de ellos

son los posibles cambios genéticos en las cepas de las que se derivan las mismas, por ello los controles de calidad deben ser capaces de diferenciar cada variedad del antígeno atenuado o inactivado evitando así factores que puedan desencadenar la enfermedad cuando sea inoculada en el paciente. El virus de la influenza posee la habilidad de cambiar ciertos segmentos genéticos (variación antigénica del virus) que a su vez alteran los antígenos hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) por el cual el sistema inmunológico reconoce al virus, es por este motivo que el virus de la influenza puede ser diferente y la vacuna debe adaptarse cada cierto tiempo. La vacuna en comparación con los medicamentos se aplica a personas sanas, para lograr que, en una eventual exposición, estos cuenten con los anticuerpos necesarios que eviten la adquisición de la enfermedad (9). En el presente estudio, dos vacunas presentaron un número apreciable de reportes que las posiciona entre los primeros 20 medicamentos asociados a ineffectividad; la vacuna de la varicela es capaz de favorecer la inmunidad en tres días, el no uso de esta hace que la enfermedad sea mortal en niños recién nacidos y en mujeres embarazadas que no hayan tenido varicela, por otro lado, la vacuna del neumococo (*Streptococcus pneumoniae* causante de casos de otitis media aguda; neumonía; bacteriemia y casos de meningitis (10)) es la respuesta para una infección potente que ha logrado tener una tasa de 800 000 muertes (11). En la actualidad el objetivo de las vacunas es cubrir la mayor cantidad de personas posibles y erradicar por completo una enfermedad o reducir el número de casos de la mismas, evitando de manera lateral cualquier cambio a nivel genético del virus o bacteria de la que se esté buscando la inmunidad, característica que destaca principalmente en otros tipos de virus o de algunas bacterias como la *Pseudomonas aeruginosa*, que puede lograr adquirir una resistencia frente a los tratamientos o formas de inmunización. En Colombia el programa adherido a mejorar la salud pública con el uso de las vacunas y evitar brotes de virus y bacterias a través de las vacunas es el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) y que también tiene su homólogo en la mayoría de los países.

Tolerancia Y Taquifilaxia

El Omalizumab, anticuerpo monoclonal humanizado obtenido a partir de una línea celular mamífera de ovario de hámster chino, es utilizado como segunda opción en el tratamiento del asma alérgico grave y la urticaria crónica espontánea, cuando los pacientes no responden al tratamiento principal que se conforma de dosis altas de beta agonistas o esteroides inhalados, se utiliza el Omalizumab que actúa selectivamente en la inmunoglobulina E (IgE) reduciendo en un 95% la cantidad libre necesaria para desencadenar la cascada alérgica (12), se entiende que la taquifilaxia tiene lugar cuando las concentraciones de IgE aumentan, proceso que se ha evidenciado que ocurre con el uso continuo del Omalizumab (13).

Otro fármaco relacionado es el factor VIII de coagulación, que para este estudio se encuentra en la posición número 9 de fármacos biológicos asociados a ineffectividad, encontrándose que este fármaco puede presentar la posibilidad de desarrollar anticuerpos inhibidores de Factor VIII luego de la exposición repetida (14). Otro fármaco que ha llegado a generar casos directos de tolerancia asociada a inmungenicidad es el Teriparatide tal

y como lo presenta su ficha técnica (15), es usado principalmente en personas que tienen osteoporosis como primera línea de tratamiento, (16) donde algunos anticuerpos monoclonales en su esquema de uso presentan posibles casos de tolerancia.

Otros fármacos de tratamiento convencional que han presentado tolerancia o falta de respuesta frente a la colitis ulcerosa y la enfermedad de Chron, son los anti-TNF- α como el Adalimumab, Infliximab y Golimumab, demostrándose en diferentes estudios que el 25% de los pacientes no presentan una respuesta terapéutica adecuada o presentan pérdida de respuesta frente al tratamiento (17), motivo por el cual se utiliza el tratamiento biológico de segunda línea, para este caso el vedolizumab, anticuerpo monoclonal humanizado, aunque cabe destacar que un informe allegado de la EMA indica que durante el tratamiento se pueden desarrollar anticuerpos contra vedolizumab siendo en su mayoría neutralizantes (18).

El Secukinumab en este estudio comprende un porcentaje del 16.86% de casos asociados a ineffectividad, este resultado contrarresta con lo reportado por la casa fabricante que indica que en ensayos clínicos contra psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, menos del 1% de los pacientes tratados con Secukinumab desarrollaron anticuerpos a lo largo de 52 semanas de tratamiento y la mitad de los anticuerpos antifármaco producidos durante el tratamiento fueron neutralizantes, sin embargo esto no se asoció a una pérdida de eficacia o a trastornos farmacocinéticos. (European Medicines Agency (EMA), 2015).

Inmunogenicidad

Debido a su naturaleza proteica, los medicamentos biológicos pueden actuar como antígenos y desencadenar una respuesta inmunológica en el paciente. La producción de inmunogenicidad se puede ver influenciada por distintos factores como la naturaleza exógena del fármaco, la vía de administración, la glicosilación de las proteínas o la duración del tratamiento. (21). En general, cualquier fármaco biológico puede inducir una respuesta inmune en el paciente, esto se da claramente por la presencia de anticuerpos anti-fármaco (ADAs), los cuales pueden condicionar los niveles y la función del fármaco y, por tanto, el efecto terapéutico e incluso el perfil de seguridad. Los anticuerpos antifármacos (ADA) podrían reducir la eficacia del fármaco al competir con el ligando endógeno (anticuerpos neutralizantes) y / o al formar complejos inmunes, lo que acelera el aclaramiento del fármaco desde la circulación y disminuye su biodisponibilidad, por lo que es un factor a tener en cuenta sobre todo en el tratamiento a largo plazo y en la evaluación de la pérdida secundaria de respuesta. (22).

Hablando específicamente de los anti-TNF, en una revisión bibliográfica titulada “The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis”, se concluye que la respuesta terapéutica se reduce hasta en un 80%, efecto que es atenuado por los

anticuerpos antidrogas (ADA) detectables, lo que contrarresta con las descripciones de la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que consideran la inmunogenicidad como un problema menor. Frente al caso de Infliximab y del Adalimumab se discute de manera amplia la disminución de inmunogenicidad en tratamientos donde se administra concomitantemente la alternativa de primera línea para enfermedades dermatológicas, que para la mayoría de los casos es el Metotrexato. Sin embargo, la evaluación de la inmunogenicidad de estos fármacos no es muy concluyente, ya que muchos de estos estudios se realizan hasta en 18 semanas, tiempo que se considera muy corto, lo que para algunos pacientes puede ser demasiado temprano para el desarrollo completo de la inmunogenicidad. (23).

En otro artículo publicado en el año 2017 y titulado “Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review”, se concluye que en todos los estados de enfermedades inflamatorias crónicas se detectaron anticuerpos antidrogas (ADA), y que, más específicamente de los pacientes en estudios tratados con adalimumab e infliximab hasta el 50% de estos desarrollaron anticuerpos de este tipo ocupando los valores más altos, y los valores más bajos (20%) se presentaron en pacientes tratados en estudios con secukinumab, ustekinumab, etanercept y golimumab, sin embargo los datos de inmunogenicidad no son directamente comparables entre los estudios debido a la heterogeneidad en los inmunoensayos y otras características metodológicas. Cabe destacar que factores tales como la estructura molecular, el uso concomitante de metotrexato u otros agentes inmunosupresores / antiproliferativos, la dosis, el régimen del biológico / biosimilar administrado, el historial de desarrollo de anticuerpos antifármacos con tratamiento biológico previo, el sexo del paciente, el origen étnico y las afecciones comórbidas puede disminuir o aumentar el potencial inmunogénico de los agentes. (24)

Debido a estas posibles consecuencias clínicas, la inmunogenicidad de los biológicos es una consideración esencial (aunque no la única) cuando los médicos seleccionan un enfoque terapéutico en pacientes con enfermedad inflamatorias crónicas mediada por el sistema inmune.

Por otra parte, Bezlotozumab, anticuerpo monoclonal humanizado que para el presente estudio reporto el 29.27% de casos asociados a ineffectividad, no reporta estudios concluyentes hechos por terceros a cerca de la inmunogenicidad como reacción adversa, sin embargo, en el documento informativo de la FDA sobre el Bezlotozumab, se indica que en sujetos sanos y pacientes con Clostridium difficile (CDI), no se observó la aparición de anticuerpos antifármacos contra bezlotoxumab después de una sola administración de 10 mg / kg de bezlotoxumab (dosis habitual) lo que indica que puede haber una inmunogenicidad muy limitada al bezlotoxumab (25) , lo que concordaría con lo reportado en la ficha técnica del medicamento difundida por la EMA, cuyos resultados indican que ninguno de los 710 pacientes evaluados dieron positivo para anticuerpos anti-bezlotoxumab emergentes del tratamiento, y que tras una segunda dosis de bezlotuzumab (aunque la administración habitual sea de dosis única), no se detectaron anticuerpos anti-bezlotoxumab. (26).

La esclerosis múltiple (EM) se caracteriza por la alteración del sistema inmunológico, donde las células inmunitarias se hiperactivan atacando al sistema nervioso central, desencadenando una reacción inflamatoria, destruyendo la mielina, y estropeando las células productoras de oligodendrocitos. En el tratamiento contra la esclerosis múltiple se utiliza el natalizumab, que siendo un fármaco de segunda línea se considera más eficaz clínicamente que los de primera línea, sin embargo, durante su uso es posible que se desarrollen anticuerpos neutralizantes. Adicional el uso del natalizumab es limitado, teniendo un tiempo máximo de 2 años de tratamiento, puesto que las reacciones de inmunogenicidad lo hacen inefectivo y el decaimiento del sistema inmunológico hace más propenso al paciente frente otras enfermedades.

CONCLUSIONES

- Se cuantificaron los casos de ineffectividad reportados como reacción adversa al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS en los años 1960-abril 2019, para 166 medicamentos biológicos, encontrándose adicionalmente que 141 medicamentos biológicos no han presentado reportes de ineffectividad.
- Se encontró que los reportes de ineffectividad para los medicamentos biológicos contaron un total de 143 597 (Decreased activity, Drug ineffective, Drug effect decreased, Therapeutic product ineffective, Therapeutic response decreased, Therapeutic reaction time decrease) de un total de 2 955 493 registros recuperados, estimando una proporción del 4,9%.
- El descriptor principal que más veces fue utilizado en los reportes de fallo terapéuticos para los medicamentos biológicos fue el “fármaco ineficaz” con un porcentaje de un 86,7%.
- Se evidenció que el grupo de medicamentos con mayor proporción de reportes con descriptores asociados a ineffectividad pertenecen a los anticuerpos monoclonales, específicamente aquellos usados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la psoriasis, artritis psoriásica y la Artritis Reumatoide, siendo los más relevantes en el estudio: Adalimumab, Infliximab, Secukinumab, Tocilizumab, Certulizumab Pegol, Ustekinumab y Golimumab.
- Los resultados evidenciados en la utilización del método de notificación de razón proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR) y razón de oportunidades (Reporting Odds Ratio, ROR), notifica información sobre posibles señales en farmacovigilancia, siendo el bezlotuzumab el activo comercializado con los valores más altos de PRR y ROR.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores reportan no haber sido financiados por ninguna compañía farmacéutica que pueda impedirnos llevar a cabo el presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. INVIMA. DECRETO NÚMERO 1782 DE 2014 Bogotá: MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL; 2014.
2. WHO - World Health organization. Acceso abierto a la base de datos de farmacovigilancia mundial de la OMS. [Online].; 2015 [cited 2019 Junio 06. Available from: https://www.who.int/medicines/news/glob_pharmvig_database_qa/en/.
3. WHO collaborating centre for international drug Monitoring - Upsala Monitoring Centre. VigiAccess. [Online].; 2017 [cited 2019 Junio 06. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>.
4. Samano M, Méndez J. Interacciones alimento/medicamento. del Sistema Nacional de Salud. 2011; 35(1).
5. ANMAT. CUIDÁ TU SALUD. USA RESPONSABLEMENTE LOS MEDICAMENTOS. [Online].; 2019. Available from: http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Usa_responsablemente_los_medicamentos.pdf.
6. QOL Medical Co. Sucraid, (Sacrosidase) solution oral. [Online].; 2019. Available from: <https://www.sucraid.com/>.
7. Peak TC, Mitchell GC, Yafi FA, Hellstrom WJ. Role of collagenase clostridium histolyticum in Peyronie's disease. *Biologics: Targets and Therapy*. 2015;; p. 107 -113.
8. European Medicines Agency (EMA). Xiapex, Colagenasa de Clostridium histolyticum. London;; 2015.
9. Galindo B, Rojas L, Díaz D. Seguridad de las vacunas y su repercusión en la población. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2011;; p. 37(1)149-158.
10. Nolte M, Gentile A. Vacuna neumocócica: modificación de las indicaciones desde 2017. *Esquemas secuenciales*. Hospitalaria de Niño. 2018;; p. 56-62.
11. OMS. Vacunas e inmunización:situación mundial ginebra: 3era Edición; 2010.
12. Hospital Universitario Central de Asturias. OMALIZUMAB asma alérgica grave persistente. ; 2007.
13. CIMA. <https://cima.aemps.es>. [Online].; 2019. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/05319008/P_05319008.html.
14. AEMPS. Ficha técnica de Haemoctin 500 y 1000 factor de coagulación VIII. [Online].; 2019. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70009/70009_ft.pdf.
15. European Medicines Agency (EMA). SCIENTIFIC DISCUSSION FORSTEO London: EMEA/H/C/000425/II/0011; 2007.
16. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Efectividad y seguridad de teriparatide como terapia de primera línea en personas con Osteoporosis; Bogotá; 2013.
17. Domènech E, Gisbert J. Eficacia y seguridad de vedolizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Gastroenterología y Hepatología*. 2015;; p. 677-686.
18. European Medicines Agency (EMA). FICHA TECNICA DE ENTYVIO Madrid; 2019.
19. Canché A, Violante A. Evaluación de la eficacia y seguridad del natalizumab en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente en el Hospital Ángeles Pedregal. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2012;; p. 72-79.
20. Fundación GAEM MS Research. <https://fundaciongaem.org>. [Online].; 2018 [cited 2019 05 12. Available from: <https://fundaciongaem.org/tratamiento-la-esclerosis-multiple/>.
21. García Castañeda N. Medicamentos biotecnológicos. Anticuerpos monoclonales y biosimilares. 2015 Junio..

22. Carrascosa. Inmunogenicidad en terapia biológica. Implicaciones en Dermatología. In *CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA*; 2013; Barcelona - España: Elsevier España, S. p. 471-479.
23. Garcês , Demengeot , Benito-Garcia. The immunogenicity of anti-TNF therapy in. *Clinical and epidemiological research*. 2012;; p. 1947-1955.
24. Strand , Balsa , Al-Saleh , Barile-Fabris. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases. *Biodrugs*. 2017;; p. 8-10.
25. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Briefing Document. Washington D.C.; 2016.
26. AEMPS, European medicines agency. Assessment report. London;; 2016.
27. Garcia. Fallo terapéutico. Red Argentina de Monitoreo de Seguridad en uso de Medicamentos. .
28. LEON. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.
29. INVIMA. INSTRUCTIVO PARA LA GESTIÓN DE SOSPECHA DE FALLO TERAPEUTICO. <https://www.invima.gov.co/>. 2016 Apr 05.
30. Montes M, Robledo L, Rodríguez U. Aspectos farmacocinéticos de bevacizumab. *Revista del Hospital Juárez de México*. 2013;; p. 73-78.
31. INVIMA. FALLO TERAPEUTICO BOLETIN DE FARMACOVIGILANCIA. www.invima.gov.co. 2005 FEBRERO.
32. Vaca González C, López Gutiérrez JJ. Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports—proposal. *pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012.
33. Montes Vera M, Robledo L. Aspectos farmacocinéticos de bevacizumab. *Revista del Hospital Juárez de México*. 2013;; p. 73-78.
34. Hernández-García C. Biosimilar Drugs, Myths and Reality. *Reumatol Clin*. 2014;; p. 351-352.
35. Villamañán E, González D, Armada E, Ruano M. Juego de patentes. Sobre medicamentos genéricos. *Revista de Calidad Asistencial*. 2015;; p. 99-105.
36. Ponce Monter A. ¿Qué sabe usted acerca de ...eficacia y efectividad. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2008.
37. Sauna Z, Lagassé D, Vasconcelos J, Golding B, Rosenberg A. Evaluating and Mitigating the Immunogenicity of Therapeutic Proteins. *Trends in Biotechnology*. 2018;; p. 1068-1084.
38. Dingman R, Balu-Iyer. Immunogenicity of Protein Pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018.
39. Chellappana DK, Lengb KH, Jia Jia , Dua , Binti Abdul Aziz NA, Chun Hoong , et al. The role of bevacizumab on tumour angiogenesis and in the management of gynaecological cancers: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;; p. 1127-1144.
40. Sabogal J, Beltran y. CARACTERIZACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS CON TRASTUZUMAB REPORTADAS EN BOGOTÁ D.C. 2008-2017 BOGOTA; 2018.
41. Midaglia L, Mora L, Mulero P, Sastre-Garriga J, Montalban X. Rituximab: eficacia, efectividad y seguridad en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Revista de neurología*. 2018;; p. 25-32.
42. Sabogal Carmona JS, Moreno Donado K, Vergara Tobon P. Eventos adversos y problemas relacionados con Rituximab reportados en Bogotá D.C. 2008- 2017. 2018;; p. 65 - 66.
43. Reidel S. Edward Jenner and the history of smallpox. (Baylor University. Medical Center). 2005;; p. 21-25.
44. ASEBIO - Asociación Española de Bioempresas. Medicamentos Biologicos. Madrid;; 2014.
45. Ley 1392 de 02 de Julio 2010. Bogotá;; 2010.
46. Garcia G. La Eritropoyetina (El Factor Carnot), Mucho Más Allá De Los Trastornos Anémicos: Actualidad Y Futuro. *Medica Sanitas*. 2011;; p. 44-49.

47. ASOCIACIÓN VALENCIANA DE DIABETES. <https://www.avdiabetes.org/>. [Online].; 2019. Available from: <https://www.avdiabetes.org/diabetes/la-enfermedad/historia-de-la-diabetes/>.
48. Acuña G. Descubrimiento de la Penicilina: Un Hito de la Medicina Cómo el azar puede ayudar al Científico. Infectólogo Clínica Las Condes. 2002;; p. Vol. 13 N°1.
49. Grispan. GRUPOS SANGUÍNEOS ABO Y Rh. REVISIÓN DE LITERATURA. 1983;; p. 103-114.
50. Arbelaez C. SISTEMA DE GRUPO SANGUINEO ABO. Medicina & Laboratorio. 2009;; p. 329-347.
51. Burgos J, Villagrán C. Caracterización de la concentración de eritropoyetina (EPO) en suero sanguíneo de yeguas de salto, en la Ciudad de México, D.F. Sanid Milit Mex. 2004;; p. 342-348.
52. Garcia A. Anticuerpos monoclonales Aspectos básicos. Neurología. 2011;; p. 301-306.
53. Goeddel D. Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1979;; p. 106-111.
54. INVIMA. NORMATIVIDAD DE MEDICAMENTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO EN COLOMBIA. 2016 Aug 04.
55. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. DECRETO NÚMERO 1782 DE 2014. 2014..
56. DECRETO NÚMERO 677 DE 1995..
57. The European Association for Bioindustries. EuropaBio Guide on Biosimilars in Europe. Belgica;; 2011.
58. Olaya C. Análisis crítico de la regulación medicamentos biológicos en el contexto colombiano con referencia a la normatividad internacional y propuesta de una guía general de evaluación. 2016..
59. Franco Fraguas L, Savio Quevedo E. Medicamentos biotecnológicos: Conceptos básicos y relevancia en el contexto clínico. Tendencias en Medicina. 2008;; p. 3.
60. Cuñeti L. Generalidades de los medicamentos Biológicos. Boletín Farmacológico, Volumen 3 Número 2. 2012;; p. 3.
61. Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C. MSDsalud. [Online].; 2019 [cited 2019 Marzo 10. Available from: <https://www.msdsalud.es/recursos-de-salud/guias-para-pacientes/dossier-medicamentos-biologicos.html#up>.
62. Dörner T, Strand , Castañeda-Hernández , Ferraccioli G, Isaacs D, Kvien K, et al. The role of biosimilars in the treatment of. Ann Rheum Dis. 2012;; p. 322:8.
63. Olaya Patiño CA. Análisis crítico de la regulación medicamentos. Universidad Nacional de Colombia. 2016;; p. 14.
64. National Human Genome Research Institute. Reacción en cadena de la polimerasa (RCP). [Online].; 2015 [cited 2019 03 25. Available from: <https://www.genome.gov/27562618/reaccin-en-cadena-de-la-polimerasa-rcp/>.
65. Rodríguez- Tarduchy. RETROTRANSCRIPCIÓN DE RNA. [Online].; 2014 [cited 2019 Marzo 25. Available from: <https://www.iib.uam.es/portal/documents/76122/76162/RETROTRANSCRIPCION+DE+ARN+V2.pdf/4e93a2a0-de61-40c1-9d93-d20d73b5df30>.
66. Valor L, De la Torre I. Comprender el concepto de inmunogenicidad Madrid: REUMATOLOGIA CLINICA; 2013.
67. National Research Council. Putting biotechnology to work Washington (DC): The National Academies Press; 1992.
68. Molowa DT, Mazanet. The state of biopharmaceutical manufacturing. BIOTECHNOLOGY ANNUAL REVIEW. 2003;; p. 285-286.
69. Janssen R&D, LLC. Sirukumab. Presentation to the Arthritis Advisory Committee. 2017;; p. 10.

70. Revers L, Furczon E. An Introduction to Biologics and Biosimilars. Part II: Subsequent Entry Biologics: Biosame or Biodifferent? *Canadian Pharmacists Journal*. 2010;; p. 185.
71. Birch J, Racher A. Antibody production. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006;; p. 671–685.
72. Pogue G, Vojdani F, Palmer K. Production of pharmaceutical-grade recombinant aprotinin and a monoclonal antibody product using plant-based transient expression systems. *Plant Biotechnol*. 2010;; p. 638–654.
73. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 3 Good manufacturing practices for biological products. Ginebra, Suiza;; 2016.
74. Quintana Esquivel MG, Apezteguía Rodríguez I. Las Buenas Prácticas en la Producción de Biológicos y sistemas de gestion. *Revista Cubana de Farmacia*. 2010;; p. 549-550.
75. Sociedad española de Reumatología. ¿Que el Artritis Reumatoidea? Madrid, España;; 2015.
76. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;; p. 69(9):1580-8.
77. Arthritis Foundation National Office. Arthritis Reumatoide. [Online].; 2016 [cited 2019 05 01]. Available from: <http://espanol.arthritis.or/espanol/disease-center/arthritis-reumatoide>.
78. Haraoui B. Is there a rationale for switching from one anti-tumor necrosis. *J Rheumatol*. 2004;; p. 31:1021-2.
79. Sanmartí Sala. Adalimumab: nuevas evidencias de eficacia y seguridad en artritis reumatoide. *Reumatología Clinica*. 2006;; p. 2 Supl 2:S24-7.
80. Rivadeneyra M , García Molina O, Tomás Luiz A, Muñoz Contreras M, Menéndez Naranjo L. Estudio comparativo de la efectividad de adalimumab e infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn. *Ibero latin America Journal of health system Pharmacy*. 2017;; p. 27;2:187-192.
81. Food & Drug Administration. Generic Drugs: Questions and Answers. Silver Spring, Maryland, Estados Unidos;; 2017.
82. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal CHMP/437/04 Rev 1. 30 Churchill Place;; 2014.
83. González , Queiro , Ballina J. Actualización en la patogenia de la artritis psoriásica. *Reumatología Clínica*. 2011;; p. 8(S1):S1–S6.
84. Shinjita Das M. Psoriasis. [Online].; 2017. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/trastornos-cut%C3%A1neos/psoriasis-y-enfermedades-descamativas/psoriasis>.
85. Martinez A, Llaret A. INSULINA GLARGINA. SESCAM. 2005.
86. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *ADIS DRUG EVALUATION*. 2017;; p. 1-2.
87. Sigaux J, Hamze M, Daien C. Immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine*. 2017;; p. 84(1):39–45.
88. Echeverria L. Novedades en diagnóstico y prevención de la alergia alimentaria. *Curso de Actualización Pediatría*. 2018;; p. 145-157.
89. Oldroyd A, Symmons D. Long-term persistence with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018;; p. 1089-1096.
90. Scotti B, Disanto G. Effectiveness and safety of Rituximab in multiple sclerosis: an observational study from Southern Switzerland. *PLoS Uno*. 2018;; p. 13-15.
91. Delgado Frías E, Díaz González F. Certolizumab pegol. *Reumatología clinica*. 2011;; p. 1-38.
92. Alonso , González CM, Ballina , García Vivar L, Gómez-Reino JJ, Marengo JL. Eficacia y seguridad de golimumab añadido a fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. Resultados del estudio GO-MORE en España. *Reumatología Clinica*. 2015;; p. 131-192.

93. Lamberts A, Terra J. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front Immunol.* 2018;; p. 9: 248.
94. Gürcan H, Keskin D. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol.* 2008;; p. 10-25.
95. European Medicines Agency (EMA). FICHA TÉCNICA COSENTYX. Dublin, Irlanda;; 2015.
96. Vademecum.es. Secukinumab. [Online].; 2018 [cited 2019 05 29. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-secukinumab-l04ac10>.
97. Instituto de evaluación tecnologica en salud - Minsalud. Apreciación crítica del estudio “efectividad y seguridad. Bogotá;; 2016.
98. Nishikawa A, Ishida T. Safety and effectiveness of daily teriparatide in a prospective observational study in patients with osteoporosis at high risk of fracture in Japan: final report Japan: *Clin Interv Aging;* 2016.
99. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de vedolizumab (Entyvio®). 2018.
100. Longstaff C, Stebbings W, Gray E. How do we assure the quality of biological medicines: Elsevier; 2008.
101. CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA. <https://www.cun.es>. [Online]. [cited 2019 06 03. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/inmunoglobulina>.
102. OMS. Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. [Online].; 2019. Available from: <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/23.2.5.html>.
103. Benedi J, GÓMEZ A. Fármacos antineoplásicos. *ElSevier.* 2006;; p. 9-83.
104. MANUAL MSD. <https://www.msmanuals.com>. [Online].; 2019. Available from: https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/macr%C3%B3lidos#v1604554_es.
105. NIH INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER. <https://www.cancer.gov>. [Online]. [cited 2019 06 03. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/hormona>.
106. AEMPS. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. In ; 2011; MADRID.
107. Avendaño C. orgInterferones: tipos y acciones. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;; p. 125-8.
108. OMS. <https://www.who.int>. [Online]. [cited 2019 06 03. Available from: <https://www.who.int/topics/vaccines/es/>.
109. USP 42-NF. (1102) IMMUNOLOGICAL TEST METHODS—GENERAL CONSIDERATIONS; 2019.
110. GUIA PARA HACER FARMACOVIGILANCIA. GUIA PARA HACER FARMACOVIGILANCIA. [Online].; 2012. Available from: www.med-informatica.net/TERAPEUTICA./FARMACOVIGILANCIA_GuiaSDS.pdf.
111. Moreno L. *Epidemiología Clínica: Mcgraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V;* 2013.
112. INVIMA. 827094-Acordeón-Vigilancia-Medicamentos de síntesis química y biológica-Programa Nacional de Farmacovigilancia-Preguntas. [Online].; 2012 [cited 2019 06 05. Available from: https://www.invima.gov.co/web/guest/inicio?p_p_id=com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_mvcPath=%2Fview_content.jsp&com_liferay_portal_se.
113. PROGRAMA DISTRITAL DE FARMACOVIGILANCIA. MEDICAMENTOS SEGUROS. Bogotá;; 2016.
114. Hallas J, Grodum E. Drug related hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;; p. 199-203.
115. Ronald, H. B.; The Upsala monitoring Centre, WHO Programme for interantional Drug Monitoring. The value of reportingTherapeutic ineffectiveness as and adverse drug reaction. *Drug safety.* 2000;; p. 95-99.

116. Vaca González P. Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports—proposal. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012;; p. 2-4.
117. Reyes Gámez B, Hernández-Chirlaque ,C, Arredondo-Amador , Aranda J. Biosimilars: Concepts and controversies. *Pharmacological Research*. 2018;; p. 259-260.
118. European Medicines Agency. GUIDELINE ON THE USE OF STATISTICAL SIGNAL DETECTION METHODS IN THE EUDRAVIGILANCE DATA ANALYSIS SYSTEM. Londres;; 2006.
119. Hauben M, Zhou X. *Quantitative Methods in Pharmacovigilance*. 2003.
120. Puijenbroek Van E, Diemont W. Application of Quantitative Signal Detection in the Dutch Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*. 2003;; p. 293-301.
121. European Medicines Agency. Retirada de la solicitud de autorización de comercialización de Plivensia (sirukumab). In ; 2017.
122. Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de bezlotoxumab (Zinplava®) en la prevención de la recurrencia de la infección por Clostridium difficile en adultos con alto riesgo de recurrencia. España;; 2018.
123. Franceschi A, Tuccori M, Bocci G, Vannozzi F, Di Paolo A, Barbara C. Drug therapeutic failures in emergency department patients. *Pharmacol Res*. 2004;; p. 49(1):85-91.
124. Meyboom R, Lindquist M, Flygare A, Biriél C. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. *Drug Saf*. 2000;; p. 23: 95-9.
125. Garcia D. Fallo terapéutico. Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital. 2012 ;; p. 4-6.
126. European Union agencies network. Assessment report Zinplava. ; 2016.
127. European Union agencies network, Xiapex. Xiapex, INN-collagenase clostridium histoyticum. ; 2017.
128. Comité para la veeduría ciudadana en salud. Medicamentos biológicos sin barreras. Bogotá;; 2014.
129. Barcelona Ud. <https://www.ub.edu>. [Online].; 2019. Available from: <http://www.ub.edu/legmh/listados/huerfanos.pdf>.
130. FDA. Related Information for Sacrosidase Oral Solution. [Online].; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/related-information-sacrosidase-oral-solution>.
131. botplusweb. <https://botplusweb.portalfarma.com>. [Online].; 2019. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2015/2/23/82674.pdf>.
132. Vargas B, Roa J. REACCIONES ADVERSAS CON ADALIMUMAB REPORTADAS AL PROGRAMA MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA 2001-2017. UDCA. 2017.
133. ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 234, DE 20 DE JUNHO DE 2018. 2018 Jun 20..
134. CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA. <https://www.cun.es>. [Online].; 2018.
135. Medicamentos Esenciales y Productos de Salud de la OMS. <https://apps.who.int>. [Online]. Available from: <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/23.2.5.html>.
136. 2019 The College of Physicians of Philadelphia. Inmunización pasiva. [Online]. Available from: <https://www.historyofvaccines.org/index.php/es/contenido/articulos/inmunización-pasiva>.
137. N PM. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *scielo*. 2006; 10.
138. GÓMEZ DEL RÍO JB. Fármacos antineoplásicos. *elsevier.e*. 2006; 20(2).
139. I. Bado NCVG. PRINCIPALES GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS. [Online].; 2019. Available from: <http://higiene1.higiene.edu.uy/DByV/Principales%20grupos%20de%20antibi%F3ticos.pdf>.