

**EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON  
MEDICAMENTOS INTERFERONES REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. 2008 –  
2017.**

**TRABAJO DE GRADO**

**QUINTERO SARMIENTO DAVID ORLANDO (1.020.794.483)  
RUIZ PEDRAZA JOHN ALEJANDRO (1.052.402.642)**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A.  
VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES  
FACULTAD DE CIENCIAS  
QUÍMICA FARMACÉUTICA  
2018**

**EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON  
MEDICAMENTOS INTERFERONES REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. 2008 –  
2017.**

**INVESTIGADORES:**  
**QUINTERO SARMIENTO DAVID ORLANDO (1.020.794.483)**  
**RUIZ PEDRAZA JOHN ALEJANDRO (1.052.402.642)**

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

**DIRECTOR:**  
**SABOGAL CARMONA JUAN SEBASTIÁN**  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO**  
**MAGISTER EN TOXICOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A.**  
**VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**QUÍMICA FARMACÉUTICA**  
**2018**

**Nota de aceptación:**

---

---

---

---

---

---

---

**Firma del presidente del Jurado**

---

**Firma del Jurado**

---

**Firma del Jurado**

Bogotá D.C.  
2018

## **DEDICATORIA**

*Dedicamos este logro principalmente a nuestros padres quienes, con su apoyo, amor, comprensión, ejemplo nos enseñaron a trabajar honestamente y a esforzarnos continuamente durante este arduo camino e infundieron los valores necesarios para poder formarnos como hombres de bien. Son nuestro principal orgullo y motor de nuestras vidas que nos permiten alcanzar aquellos objetivos de la vida que nos forma como personas y profesionales íntegros, éticos y competentes.*

## AGRADECIMIENTOS

*Nuestro agradecimiento principal es dirigido a quien ha forjado y guiado por el camino correcto, es a Dios, el que en todo momento está con nosotros, ayudándonos a aprender de nuestros errores y ser mejores cada día, es quien guía nuestro destino. A nuestros docentes, personas de gran sabiduría quienes nos presentaron y enseñaron los conocimientos a lo largo del proceso académico y en especial a nuestro director de trabajo de grado profesor Juan Sebastián Sabogal Carmona, gracias a su esfuerzo, paciencia, dedicación y experiencia lograríamos culminar exitosamente este trabajo de grado y así obtener la titulación de nuestros sueños como Químicos Farmacéuticos.*

*A todos infinitos agradecimientos...*

## SIGLAS

- (ADN) Ácido Desoxirribonucleico.
- (ARN) Ácido Ribonucleico.
- (ARNm) Ácido Ribonucleico mensajero.
- (ARNt) Ácido Ribonucleico de transferencia.
- (BCR) B cell receptor, “Receptor de células B”.
- (CH) Hepatitis Crónica.
- (DAMP) Damage associated molecular patterns, “Daño asociado a patrones moleculares”
- (EAM) Eventos Adversos a Medicamentos.
- (EMA) Agencia Europea de Medicamentos.
- (EM) Esclerosis múltiple.
- (FDA) Administración de Alimentos y Medicamentos.
- (FDC) Células dendríticas del folículo.
- (ICH) Conferencia Internacional sobre Armonización.
- (IFN) Interferón.
- (IFN  $\alpha$ ) Interferón Alfa.
- (IFN  $\beta$ ) Interferón Beta.
- (IFN  $\epsilon$ ) Interferón Épsilon.
- (IFN  $\gamma$ ) Interferón Gamma.
- (IFN  $\kappa$ ) Interferón Kappa.
- (IFN  $\lambda$ ) Interferón Lambda.
- (IFN  $\omega$ ) Interferón Omega.
- (IFN  $\tau$ ) Interferón Tau.
- (IFN  $\zeta$ ) Interferón Zeta.
- (Ig) Inmunoglobulinas.
- (INVIMA) Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
- (IPS) Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud.
- (KS) Sarcoma de Kaposi.
- (LMC) Leucemia mielógena crónica.
- (MedDRA) Medical Dictionary for Regulatory Activities, “Diccionario médico para actividades regulatorias”
- (NHL) Linfoma No Hodgkin.
- (NK) Células Natural Killer.
- (OLS) Órganos linfoides secundarios

- (OMS) Organización Mundial de la Salud.
- (OPS) Organización Panamericana de la Salud.
- (PAMP) Pathogen associated molecular patterns, “Patrones moleculares asociados al patógeno”
- (PDFV) Programa Distrital de Farmacovigilancia.
- (PEG) Polietilenglicoles.
- (PRM) Problemas Relacionados con Medicamentos.
- (PRR) Pattern-recognition receptors, “Receptores de reconocimiento de patrón”.
- (RAM) Reacción Adversa al Medicamento.
- (RNM) Resultados Negativos asociados a la Medicación.
- (SDS) Secretaria Distrital de Salud.
- (SIA) Sistema Inmune Adaptativo.
- (SII) Sistema Inmune Innato.
- (SRAM) Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos.
- (TCR) T cell receptor, “Receptor de células T”.
- (TNF) Factor de necrosis tumoral.
- (TLR) Toll-like receptor, “Receptores Tipo Toll”
- (VHB) Virus de la Hepatitis B.
- (VHC) Virus de la Hepatitis C.
- (VHD) Virus de la Hepatitis D.
- (VIH) Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- (WHOART) World Health Organization-Adverse Reaction Terminology, “Terminología de reacciones adversas de la Organización Mundial de la Salud”

## TABLA DE CONTENIDO

LISTADO DE TABLAS .....	1
LISTADO DE GRAFICOS .....	2
LISTADO DE FIGURAS .....	3
LISTADO DE ANEXOS .....	4
1. INTRODUCCION .....	5
2. OBJETIVOS.....	6
2.1. OBJETIVO GENERAL .....	6
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	6
3. METODOLOGÍA .....	7
4. MARCO TEORICO .....	8
4.1. Interferones .....	8
4.2. Farmacocinética de los interferones. ....	17
4.3. Farmacodinamia de los Interferones.....	18
4.4. Aplicaciones Clínicas de los Interferones. ....	21
4.6. Farmacovigilancia. ....	32
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
5.1. Año. ....	40
5.2. Edad. ....	41
5.3. Sexo. ....	42
5.4. Tipo de caso.....	44
5.5. Tipo de reporte.....	45
5.6. Tipo de interferón. ....	47
5.7. Descriptores WHOART. ....	49
5.8. Descriptores WHOART SUB.....	50
5.9. Tipo de RAM.....	52
5.10. Gravedad.....	54
5.11. Seriedad. ....	55
5.12. Causalidad. ....	57
5.13. Tipo de PRM. ....	58
5.14. Tipo de RNM.....	60
6. CONCLUSIONES. ....	63
7. IMPACTO ESPERADO .....	64
8. GLOSARIO.....	65
9. BIBLIOGRAFIA.....	67



## LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Características principales de los Interferones Humanos existentes. ....	13
Tabla 2. Actividades terapéuticas comprobadas de los interferones. ....	13
Tabla 3. Descripción general de los productos con Interferones disponibles y sus aplicaciones terapéuticas aprobadas. ....	21
Tabla 4. Clasificación sistema-órgano WHOART. ....	34
Tabla 5. Clasificación por gravedad del evento reportado. ....	36
Tabla 6. Categorías de Causalidad según Uppsala. ....	36
Tabla 7. Clasificación alfabética de las RAM. ....	37
Tabla 8. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) Tercer consenso de Granada. ....	38
Tabla 9. Clasificación por Descriptores WHOART de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	49
Tabla 10. Clasificación por Descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017. ....	51

## LISTADO DE GRAFICOS

Gráfica 1. Clasificación por Año de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	40
Gráfica 2. Clasificación por Edad de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	41
Gráfica 3. Clasificación por Sexo de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	42
Gráfica 4. Clasificación por Tipo de Caso de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	44
Gráfica 5. Clasificación por Tipo de Reporte de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	46
Gráfica 6. Clasificación por Tipo de Interferón de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	47
Gráfica 7. Clasificación por tipo de RAM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	53
Gráfica 8. Clasificación por Gravedad de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	54
Gráfica 9. Clasificación por Seriedad de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	56
Gráfica 10. Clasificación por Causalidad de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	57
Gráfica 11. Clasificación por Tipo de Problema Relacionado con el Medicamento PRM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	59
Gráfica 12. Clasificación por Tipo de Resultado Negativo a la Medicación RNM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.....	60

## LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Componentes celulares del sistema inmune innato y adaptativo. Principales características en función del tipo de respuesta realizada, su mecanismo efector y los mediadores secretados. ....	9
Figura 2. Curvas de concentraciones plasmáticas de IFN $\alpha$ clásico y IFN $\alpha$ PEGILADO. ...	15
Figura 3. Esquema del proceso de producción y posterior purificación de los Interferones. ....	16

## **LISTADO DE ANEXOS**

Anexo 1. Formato reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos - FOREAM. ....	71
Anexo 2. Algoritmo para establecer Fallo terapéutico Vaca-delassalas. ....	72
Anexo 3. Pieza Comunicativa para la identificación, prevención, tratamiento y reporte de eventos adversos y problemas relacionados con interferones. ....	73
Anexo 4. Artículo sobre Eventos adversos y problemas relacionados con medicamentos interferones en Bogotá D.C en 2008-2017. ....	74

## 1. INTRODUCCION

El uso de los medicamentos permite una mejora satisfactoria para el paciente, proporcionando un tratamiento, cura o uso en el diagnóstico de alguna patología además de otras aplicaciones, sin embargo, su uso se ve amenazado debido a la presencia de eventos que pueden afectar la salud del mismo paciente, como la aparición de reacciones adversas; que se definen como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que es producida a dosis normalmente usadas por el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento, explica la OMS. Las reacciones adversas pueden estar relacionadas con diferentes aspectos del medicamento y cada vez se hacen más frecuentes, motivo por el cual se hace necesario la implementación de un programa que permita registrar y notificar cualquier efecto adversos inesperado o esperado que pueda conllevar por medio del estudio a la detección de problemas futuros y así generar fuentes de información para determinar un uso más responsable del mismo. Por tal motivo se crea el Programa Nacional de Farmacovigilancia el cual tiene como objetivo principal realizar vigilancia a los medicamentos luego que estos están siendo comercializados para determinar la seguridad de los mismos. La farmacovigilancia es el pilar fundamental para determinar realmente el perfil de seguridad de los medicamentos, de esta forma se pueden detectar entre otras; reacciones adversas, usos inapropiados, complicaciones no detectadas durante la etapa de investigación de los medicamentos. Además, se encarga de ampliar los procesos de detección, valoración, entendimiento y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema asociado al uso de medicamentos, de forma tal que los factores predisponentes sean identificados a tiempo y las intervenciones que se lleven a cabo por parte de la agencia reguladora conduzcan al conocimiento real del perfil de seguridad de los medicamentos fomentando el uso racional de los mismos (INVIMA, 2012).

Un medicamento Biológico es un producto a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos usado con fines terapéuticos, dentro de estos se encuentran las vacunas, alérgenos, antígenos, hormonas, citocinas, enzimas, derivados de la sangre, sueros inmunes, inmunoglobulinas, anticuerpos, entre otros; dentro de estos se encuentran los interferones que son citocinas tipo glicoproteínas que distintos tipos de células producen como respuesta a estímulos diversos como las infecciones víricas.

El trabajo que se describe a continuación pretende realizar un análisis y caracterización de los de los eventos adversos y problemas relacionados con medicamentos Interferones en el periodo comprendido entre 2008 y 2017, teniendo en cuenta las diferentes variables correspondientes a un estudio de detección, valoración, entendimiento y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema asociado al uso del medicamento.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL**

- Caracterizar eventos adversos y problemas relacionados con interferones reportados en Bogotá D.C. en el periodo 2008-2017.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar la causalidad y seriedad de los eventos adversos y problemas relacionados con interferones reportados en Bogotá D.C. 2008-2017.
- Describir las variables de persona y tiempo de los casos reportados.
- Proponer una pieza comunicativa dirigida a pacientes para la identificación, prevención, tratamiento y reporte de eventos adversos y problemas relacionados con interferones.
- Elaborar un artículo con los resultados del trabajo para ser sometido a publicación.

### 3. METODOLOGÍA

El presente trabajo posee un enfoque de investigación cuantitativo con características procedentes a una recolección de datos para probar hipótesis con base a la medición y análisis estadístico y se estableció unos patrones de comportamiento. En cuanto al tipo de investigación se determinó un alcance Descriptivo debido a la capacidad de búsqueda para especificar propiedades, características y rasgos importantes del objeto de investigación describiendo las tendencias de un grupo o población. (Hernández Sampieri, Fernández Collado, & Baptista Lucio, 2010)

En cuanto al diseño de la investigación se realizó un análisis de la base de datos del programa distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de Salud de Bogotá D.C. del año 2008 al 2017, en la cual se obtuvo una serie de reportes que son diligenciados en el FOREAM (Formato sospecha de eventos adversos a medicamentos, Ver Anexo 1) asociados al uso de Interferones notificados por el ente regulatorio correspondiente y diligenciado por el profesional de la salud responsable.

Para la selección de la muestra se tomaron en cuenta los reportes del Programa Distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C que tuvieran relación con Interferones como medicamento sospechoso en el periodo comprendido entre el año 2008 al 2017.

Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta los reportes del Programa Distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C de interferones asociados a los Medicamentos sospechosos que posean como principio activo Interferón  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , Pegilado y/o cualquier combinación respectiva.

Como criterios de Exclusión no se incluyeron aquellos reportes del Programa Distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C de interferones que no pertenecen al periodo estipulado de análisis (2008-2017) además de aquellos reportes duplicados, diligenciados erróneamente y que no presenten la totalidad de la información necesaria y suficiente para su análisis.

Las variables que se tuvieron en cuenta para la investigación fueron Año, Edad, Sexo, Tipo de Caso, Tipo de reporte, Tipo de Interferón, Descriptores WHOART, Descriptores WHOART SUB, Tipo de RAM, Gravedad, Seriedad, Causalidad, Tipo de PRM, Tipo de RNM.

La divulgación de los resultados perteneciente al análisis de los casos reportados se llevó a cabo mediante herramientas ofimáticas como Microsoft Excel 2016 y se presentó bajo Graficas y tablas que permiten el análisis de forma clara y concisa.

## **4. MARCO TEORICO**

### **4.1. Interferones**

#### **4.1.1. Fisiología del sistema Inmune.**

El sistema inmune media numerosas patologías cuando se encuentra expuesto a diferentes microorganismos y agentes externos, ejerce funciones como inmunovigilancia contra la emergencia de tumores y de enfermedades autoinmunes y alérgicas además de la defensa contra microorganismos. (Toche P, 2012)

##### **4.1.1.1. Clasificación del Sistema Inmune.**

Se clasifica en sistema inmune innato y adaptativo. El sistema inmune innato brinda una temprana e inespecífica respuesta contra los microorganismos siendo la primera línea de defensa del huésped. El sistema inmune adaptativo brinda una respuesta específica para diferentes moléculas y se caracteriza por mejorar la capacidad defensiva frente exposiciones sucesivas, posee memoria frente a los antígenos y diversidad para reaccionar a una gran variedad de antígenos. (Toche P, 2012)

Las respuestas inmunes innatas incluyen las barreras físicas, las barreras químicas y los componentes celulares y moleculares propios del sistema inmune. Dentro de los componentes celulares se encuentran los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos y mastocitos), los monocitos y macrófagos, las células dendríticas y de Langerhans y las células citotóxicas naturales generalmente denominadas *natural killer* (NK). Los componentes moleculares están representados principalmente por el complemento, las citocinas y las proteínas de fase aguda. Las respuestas inmunes adaptativas están compuestas por reacciones antígeno específicas mediadas por los linfocitos T y los linfocitos B, la estirpe mieloide da lugar a toda la serie mieloide compuesta por los granulocitos, mastocitos, células dendríticas mieloides, monocitos y macrófagos. Por otro lado, la estirpe linfoide da lugar a los tres tipos de linfocitos: T, B y NK, y a las células dendríticas plasmacitoides. (Montserrat Sanz, Gómez Lahoz, & Sosa Rei, 2017) En la Figura 1. Puede observarse los componentes principales del sistema inmune innato y adaptativo.



**Figura 1. Componentes celulares del sistema inmune innato y adaptativo. Principales características en función del tipo de respuesta realizada, su mecanismo efector y los mediadores secretados.**

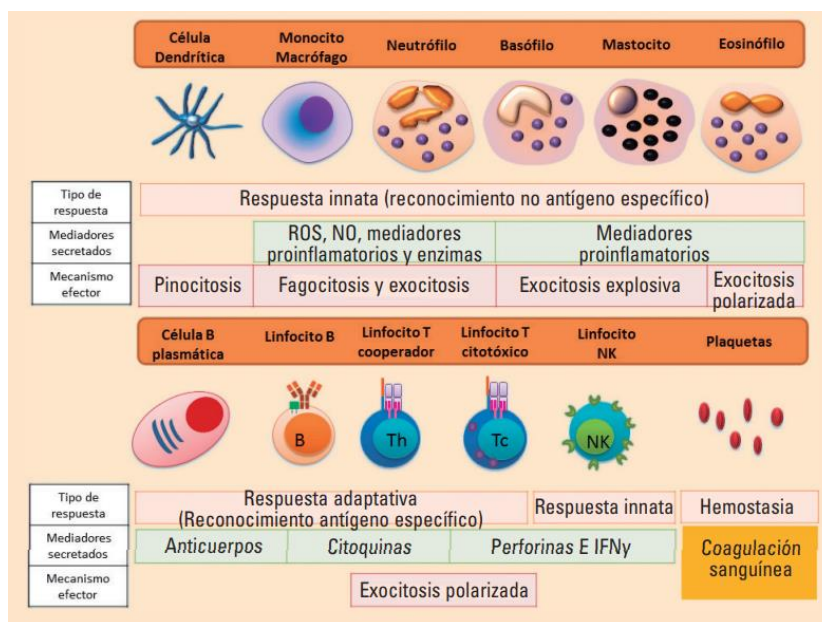


Fig. 1. Componentes celulares del sistema inmune innato y adaptativo. Principales características en función del tipo de respuesta realizada, su mecanismo efector y los mediadores secretados. IFN: interferón; NK: natural killer.; NO: óxido nítrico; ROS: especies reactivas derivadas del oxígeno. **Tomado de Introducción al sistema inmune, Componentes celulares del sistema inmune innato.** Monserrat Sanz, J., Gómez Lahoz, A. M., & Sosa Rei, M. D. (2017), *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), página 1371.

#### 4.1.1.2. Respuesta Inmune Innata.

La respuesta inmune innata presenta tres funciones principales que son esenciales para la defensa frente a los agentes patógenos, el daño y la renovación tisular. La primera función es impedir, controlar y/o eliminar la infección por microorganismos patógenos. Esto se pone de manifiesto en modelos experimentales que muestran cómo las deficiencias, la inhibición o la eliminación de varios mecanismos de la inmunidad innata incrementan la propensión a las infecciones, incluso cuando el Sistema inmune Adaptativo está intacto y funcional. Muchos microbios patógenos han desarrollado estrategias para resistir la inmunidad innata y estas estrategias son cruciales para la virulencia de los mismos. La segunda función es eliminar las células dañadas e iniciar el proceso de reparación tisular. Estos mecanismos reconocen y responden a moléculas que las células estresadas, dañadas y muertas producen, liberan o acumulan. Estas respuestas innatas pueden darse en el contexto de la infección o del daño estéril (daño que sucede en células y tejidos en ausencia de infección). La tercera función es iniciar, dirigir y

regular las respuestas inmunitarias adaptativas, haciéndolas eficaces frente a diferentes tipos de microbios. La inmunidad innata proporciona las señales de peligro que alertan y polarizan al SIA para que responda de la manera más adecuada en función del modo de vida de ese patógeno particular. Esta flexibilidad funcional permite adecuar la respuesta a cada tipo de patógeno (o célula tumoral) y generar una memoria inmune adecuada a cada situación. El SII detecta la presencia de patógenos y/o el daño e inicia los mecanismos necesarios para eliminar esta amenaza potencialmente infecciosa. La detección de la amenaza se lleva a cabo mediante los receptores de reconocimiento de patrones (PRR —pattern-recognition receptors—). Los PRR están codificados en la línea germinal, vigilan tanto el espacio extra como el intracelular y, cuando se activan, inician la transducción de señales que promueven las funciones antimicrobianas y proinflamatorias de las células que los expresan. La expresión de los PRR no está restringida a células del SII (macrófagos, neutrófilos, DC, etc.) sino que pueden presentarlos las células epiteliales que componen la barrera entre el cuerpo y el ambiente externo y muchos otros tipos de células que ocupan los tejidos y los órganos. Los PRR reconocen principalmente moléculas conservadas de microbios denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP – pathogen associated molecular patterns) pero también pueden identificar señales de peligro o daño provenientes de células propias que son expresadas o liberadas en respuesta al estrés, daño tisular y/o muerte celular por necrosis. A estas moléculas endógenas se las denomina patrones moleculares asociados a daño (DAMP — damage associated molecular patterns).

Los DAMP pueden producirse como resultado del daño celular causado por infecciones, pero también pueden indicar una lesión estéril de las células causada por alguna otra razón, como toxinas químicas, quemaduras, traumatismos o reducción del riego sanguíneo. Las células que mueren por apoptosis no suelen liberar DAMP, pero las que lo hacen por necrosis sí. En algunos casos, se estimula a las células sanas del sistema inmunitario para que produzcan y liberen algunos DAMP, también llamados alarminas, que aumentan la respuesta inmunitaria innata frente a las infecciones. El componente principal de la respuesta inmune innata inducida por PRR es transcripcional y conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias e interferones (IFN). Estos mensajeros químicos son esenciales para iniciar las respuestas inmunes, tanto innatas como adaptativas. (Díaz Martín, Úbeda Cantera, & López Suárez, 2017)

#### **4.1.1.3. Respuesta Inmune Adaptativa.**

La respuesta inmune específica se inicia tras el contacto de parte del patógeno con receptores de la célula inmune. En los linfocitos B y T, la secuencia de ADN de los genes que dan lugar a los receptores antígeno específicos BCR (B cell receptor) y TCR (T cell receptor) es el resultado de la recombinación de diversos segmentos génicos que

da lugar a un gen funcional, a partir del cual, se transcriben y traducen los receptores proteicos que permiten a estas células reconocer y recordar una molécula antigénica específica. La recombinación somática de los genes de los receptores antígeno específicos hace que cada célula individual de un clon de linfocitos T o B produzca decenas de miles de copias idénticas de un tipo de receptor clonotípico que reconoce un antígeno concreto y específico. Tras el reconocimiento inicial del antígeno, que entrecruza los receptores antígeno-específicos y agrupa las moléculas transductoras de la señal de unión al antígeno, estas células que lo reconocen proliferan, expandiendo un clon de células que reconocen y recuerdan el mismo antígeno que estimuló su activación y proliferación clonal. Por lo tanto, estas células antígeno-específicas pueden reconocer y responder ante nuevos agentes agresores con los que nuestro sistema inmune no ha tenido contacto previo. Las células B pueden teóricamente reconocer cualquier molécula orgánica. La inmensa mayoría de los linfocitos T (linfocitos DE convencionales CD4+ o CD8+) reconocen fragmentos peptídicos resultantes de la proteólisis de las proteínas y solo son capaces de reconocerlos cuando estos péptidos antigénicos son presentados en moléculas de membrana transportadoras de antígenos. El TCR reconoce la combinación del péptido antigénico procesado y la molécula de histocompatibilidad presentadora. Para que estas células antígeno específicas entren en contacto con los antígenos que reconocen, es necesario que estos sean transportados a los órganos linfoides secundarios (OLS), bien por la linfa o bien por medio de células dendríticas que actuarán, además, como presentadoras de antígeno a los linfocitos T. En el caso de los linfocitos B que, a diferencia de los linfocitos T, no requieren presentación antigénica y son capaces de reconocer su antígeno libre, es muy importante el papel de las células dendríticas del folículo (FDC) que retienen en su membrana moléculas de antígeno a las que se ha unido el complemento. Las FDC no realizan procesamiento antigénico, solo retienen y exponen los antígenos en su forma nativa en la superficie de sus dendritas. (Prieto Martín, Barbarroja Escudero, & Haro , 2017)

#### **4.1.2. Tipos de Interferones**

Los interferones son glicoproteínas que distintos tipos de células producen como respuesta a estímulos de organismos infecciosos (virus, bacterias, hongos y parásitos) y por células tumorales. Los IFN pueden ser producidos por células del sistema inmune innato y adaptativo y por células no inmunes como fibroblastos y células epiteliales. (Chevaliez & Pawlotsky, 2009). En la Tabla 1. Puede identificarse los tipos de Interferones que existen

Se distinguen tres clases de interferones que según sus características estructurales y biológicas son de gran importancia a nivel terapéutico estas son: interferón  $\alpha$  o tipo

leucocitario, interferón  $\beta$  o tipo fibroblástico e interferón  $\gamma$  o tipo inmune, producido por linfocitos T y células NK. (Avendaño Solà, 2006)

#### **4.1.2.1. Interferones tipo I.**

Los IFN tipo I forman una superfamilia de citoquinas que comprenden IFN- $\alpha$  (alfa), con 13 subtipos humanos, IFN- $\beta$  (beta), IFN- $\omega$  (omega), IFN- $\tau$  (tau), IFN- $\kappa$  (kappa), IFN- $\epsilon$  (epsilon), IFN- $\lambda$  (lambda) e IFN- $\zeta$  (zeta). Solo IFN $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\kappa$  e IFN- $\epsilon$  se expresan en humanos. Todos los subtipos de IFN- $\alpha$  son secretados por leucocitos, mientras que IFN- $\beta$  también es producido por fibroblastos, mientras que IFN- $\kappa$  es expresado por los queratinocitos humanos. Hay 17 genes de IFN de tipo I humano, todos agrupados en el cromosoma 9. Son intrones y codifican secuencias de péptidos de señal secretoras que se escinden proteolíticamente antes de la secreción de la célula. Los IFN tipo I están genéticamente y estructuralmente estrechamente relacionados. Tienen una longitud de 161 a 208 aminoácidos y tienen pesos moleculares aparentes de 15-24 kDa. Los diferentes subtipos de IFN- $\alpha$  humano poseen un 50% de identidad de secuencia de aminoácidos al IFN- $\alpha$  principal, mientras que IFN- $\alpha$  comparte aproximadamente 22% de identidad de aminoácidos con IFN- $\beta$  humano y 37% con IFN- $\omega$  humano. (Chevaliez & Pawlotsky, 2009)

#### **4.1.2.2. Interferones tipo II.**

Solo se conoce un IFN tipo II, IFN- $\gamma$ , descubierto en 1965. El IFN- $\gamma$  es producido exclusivamente por células inmunitarias, como células T derivadas del timo activadas y células asesinas naturales (NK), después de la estimulación por antígenos o mitógenos extraños. en las primeras etapas de la respuesta inmune innata. El gen de IFN- $\gamma$  humano se mapea en el cromosoma 12. El IFN- $\gamma$  es un homodímero no covalente compuesto por dos cadenas de polipéptidos de 17 kDa idénticas de 166 residuos de longitud. (Chevaliez & Pawlotsky, 2009)

#### **4.1.2.3. Interferones tipo III.**

Una nueva clase de IFN humanos ha sido descubierta, llamados IFN- $\lambda$ 1 o IL-29, IFN- $\lambda$ 2 (IL-28A) e IFN- $\lambda$ 3 (IL-28B). Los tres genes IFN- $\lambda$  se agrupan en el cromosoma humano 19 y comprenden 5 exones para IFN- $\lambda$ 1 y 6 para IFN- $\lambda$ 2 e IFN- $\lambda$ 3, y varios intrones. Codifican proteínas monoméricas secretadas de 20 a 22 kDa de 196 a 200 aminoácidos. Los IFN tipo III también se han identificado en otras especies como ratones, aves y peces. (Chevaliez & Pawlotsky, 2009)

En la tabla 1. Se puede resumir los tipos de interferones humanos existentes.

**Tabla 1. Características principales de los Interferones Humanos existentes.**

CARACTERÍSTICAS	TIPOS DE INTERFERONES					
	IFN tipo I			IFN tipo II	IFN tipo III	
	IFN- $\alpha$	IFN- $\beta$	IFN- $\omega$	IFN- $\gamma$	IFN- $\lambda$ 1	IFN- $\lambda$ 2/3
Gen	IFNA	IFNB	IFNW	IFNG	IFNL	IFNL
Número de Aminoácidos	165-166	166	172	143	181	175
Células Productoras	Células hematopoyéticas, principalmente leucocitos	Fibroblastos y algunos tipos de células epiteliales	Células hematopoyéticas, principalmente leucocitos	Células inmunitarias, principalmente células T y células NK	Células Hematopoyéticas, principalmente monocitos	Células Hematopoyéticas, principalmente monocitos

Tabla 1. Características principales de los Interferones Humanos existentes. (Chevaliez & Pawlotsky, 2009)

#### 4.1.3. Actividades terapéuticas de los interferones.

En la Tabla 2. Se puede apreciar las diferentes actividades terapéuticas comprobadas de los interferones.

**Tabla 2. Actividades terapéuticas comprobadas de los interferones.**

ACTIVIDADES TERAPÉUTICAS COMPROBADAS DE LOS INTERFERONES			
Antiviral	Inmunorreguladora	Antiproliferativa	Antiinflamatoria
No es una característica constitutiva de los mismos, sino más bien el resultado de la inducción y expresión de numerosos genes con actividad antiviral, uno de los principales efectos inhibitorios para muchos virus es el bloqueo de la síntesis proteica por medio de la inducción de diversas proteínas con capacidad para segmentar tARN de una hélice, tanto celulares como víricos, impidiendo la elongación del péptido. De la misma manera, los interferones logran la inactivación de proteínas que participan en la síntesis proteica e inducen apoptosis, inhibiendo la replicación viral en diversas etapas	Los IFN estimulan la activación de linfocitos T citotóxicos e incrementan su supervivencia, en tanto que en los linfocitos B disminuyen su umbral de activación, aumentan su diferenciación, su producción de anticuerpos y favorecen el cambio de isotipo de inmunoglobulinas. Estimula la expresión de TLR1, TLR2, TLR3 y TLR7, incrementa su actividad microbicida y estimula la expresión de óxido nítrico.	La propiedad de inhibir el crecimiento de las células tumorales a diferentes niveles del ciclo celular, así como sus efectos proapoptóticos a través de la inducción de componentes intracelulares que promueven la muerte celular programada (caspasas). De los mecanismos indirectos se menciona que los IFNs tienen la propiedad de activar linfocitos T citotóxicos, células NK y monocitos y a través de ello contribuir a la destrucción de células tumorales.	La administración de IFN $\beta$ favorece a la infiltración de leucocitos polimorfonucleares y disminución de la ruptura de la barrera hematoencefálica. Interferencia de la cascada de adhesión leucocitaria, disminución de la encefalitis autoinmune con la administración de interferones de Tipo I.

Tabla 2. Actividades terapéuticas comprobadas de los interferones. (Ramos Bello & Ramos Niembro, 2008)

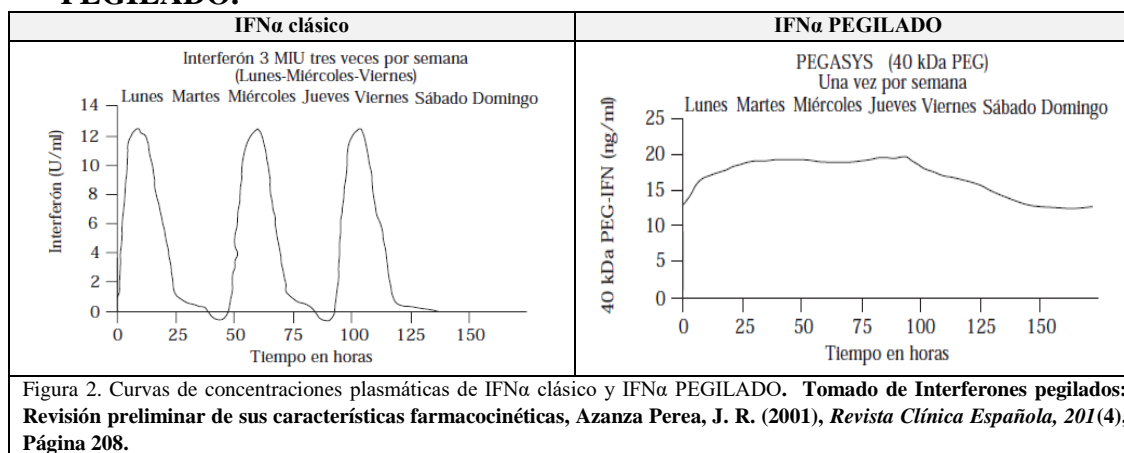
#### 4.1.4. Interferones Pegilados.

Las iniciativas para conseguir mejorar la eficacia, la tolerancia y/o la comodidad de los fármacos son una constante dentro de la terapéutica farmacológica. En los últimos años

se ha desarrollado una nueva línea de modificación de fármacos clásicos. Esta línea consiste en unir a la molécula de un fármaco de naturaleza proteica una estructura química muy conocida y utilizada en la industria química y en la alimentaria perteneciente a la gran familia de los polietilenglicoles (PEG). El proceso de unión de una proteína con uno de los PEG recibe la denominación de pegilación y al nuevo producto formado de esta unión se le denomina derivado pegilado. Estudios han demostrado que los derivados pegilados presentan mayor estabilidad física y térmica, menor susceptibilidad a la degradación enzimática, aumento de la solubilidad, reducción del aclaramiento plasmático con el correspondiente aumento de la semivida de eliminación, reducción de la inmunogenicidad, reducción de la antigenicidad y por último mejoría del perfil de toxicidad con referencia al fármaco puro. El INFα en sus tres versiones (2a, 2b y N1) es un fármaco de eficacia perfectamente delimitada en la totalidad de indicaciones aprobadas. Al igual que otros muchos fármacos, su administración en la forma convencional conlleva una serie de problemas bien conocidos que conviene recordar. Se absorbe de forma muy rápida, se distribuye ampliamente, pero tiene un elevado aclaramiento plasmático que condiciona una semivida de eliminación muy corta. Este perfil farmacocinético justifica que existan oscilaciones rápidas e importantes de las concentraciones de INF, que se han asociado con los síntomas pseudogripales típicos de la administración de este fármaco y, además, con un tiempo de eficacia reducido que permitiría, al menos mientras el intervalo de administración no se ajuste, la replicación del virus en los períodos en los que las concentraciones de INF son reducidas. La pegilación de los distintos tipos de INFα representa una notable ventaja al permitir solucionar los grandes problemas de las formas habituales: la presencia de efectos adversos relacionados con un exceso de  $C_{máx}$ , el riesgo de ineficacia producido por la administración de estos fármacos en intervalos excesivamente largos que suponen la exposición del virus a concentraciones infra terapéuticas y la incomodidad que supone la administración tres veces por semana. Los problemas se afrontan modulando las características farmacocinéticas a través de un enlentecimiento global de este proceso. Desde una absorción más lenta se minimiza la  $C_{máx}$  y con ello los efectos adversos. Con una velocidad de eliminación muy lenta se asegura el mantenimiento de concentraciones inhibitorias de la replicación vírica a lo largo del tiempo, hasta el punto que puede retrasar la administración de los fármacos a una pauta semanal con mayor eficacia del INF no pegilado. (Azanza Perea, 2001) En la Figura 2. Puede apreciarse curvas de concentraciones plasmáticas de INFα clásico y INFα PEG 40KDa en donde es considerable los cambios farmacocinéticos de un modelo clásico y uno pegilado.



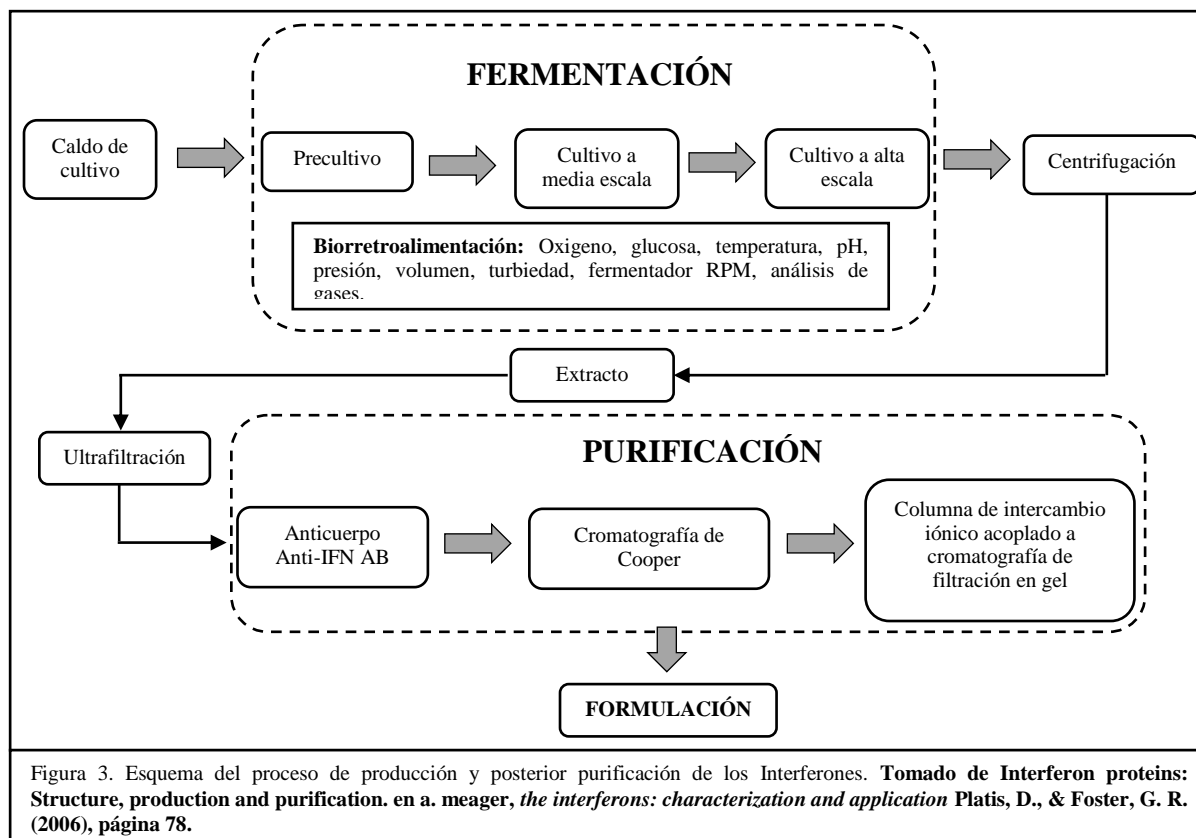
**Figura 2. Curvas de concentraciones plasmáticas de IFN $\alpha$  clásico y IFN $\alpha$  PEGILADO.**



#### 4.1.5. Producción y purificación de Interferones.

Los IFN de tipo I son una familia de proteínas cuboidales estructuralmente relacionadas que pueden producirse mediante estimulación viral de células de mamíferos o generadas a partir de bacterias genéticamente modificadas. Los primeros IFN comerciales se produjeron a partir de células estimuladas, pero los refinamientos en las técnicas de producción de proteínas recombinantes han llevado a que los IFN derivados de bacterias dominen el mercado terapéutico. Los IFNs derivados de bacterias se purifican hasta la homogeneidad usando un proceso iterativo que implica una variedad de pasos de purificación y los productos resultantes han tenido un amplio uso clínico durante más de una década con un gran éxito. Los avances recientes han llevado al desarrollo de IFN modificados que reducen las limitaciones de los IFN de acción corta, principalmente IFN pegilados, que gracias a sus cambios estructurales le confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas y son clínicamente más beneficiosos. (Platis & Foster, 2006) En la Figura 3. Se puede apreciar el esquema del proceso de producción y posterior purificación de IFN.

**Figura 3. Esquema del proceso de producción y posterior purificación de los Interferones.**



#### 4.1.6. Clasificación ATC de los Interferones.

En el sistema de clasificación ATC, las sustancias activas se clasifican en una jerarquía de cinco niveles diferentes. El sistema tiene catorce principales grupos anatómicos / farmacológicos o de primer nivel. En el segundo nivel cada grupo principal de ATC se divide en niveles que pueden ser grupos farmacológicos o terapéuticos. El tercer y cuarto nivel son de subgrupos químicos, farmacológicos o terapéuticos y el quinto nivel es la sustancia química. Los niveles segundo, tercero y cuarto a menudo se utilizan para identificar subgrupos farmacológicos cuando se considera más apropiado que los subgrupos terapéuticos o químicos. (Methodology, 2018)

Los Interferones corresponden a los siguientes códigos ATC según su tipo:

**L03AB→ Interferones.**

**L03AB01→ Interferón alfa natural.**

**L03AB02→ Interferón beta natural.**

**L03AB03→ Interferón gamma.**



**L03AB04→ IFN alfa-2a.**

**L03AB05→ IFN alfa-2b.**

**L03AB07→ IFN beta-1a.**

**L03AB08→ IFN beta-1b.**

**L03AB10→ IFN alfa-2b Pegilado.**

**L03AB11→ IFN alfa-2a Pegilado.**

**L03AB13→ IFN beta-1a Pegilado.**

Los interferones pertenecen al grupo **L** que corresponde a agentes antineoplásicos y agentes Inmunomoduladores, el segundo nivel asignado como **L03** que corresponde al grupo de Inmunoestimulantes, el tercer nivel corresponde **L03A** que corresponde subgrupo de agentes Inmunoestimulantes, el cuarto nivel asignado como **L03AB** que corresponde a Interferones, y los dos últimos dígitos que corresponden específicamente al tipo de IFN caracterizados como natural, combinado o pegilado. (Methodology, 2018)

#### **4.2. Farmacocinética de los interferones.**

Las características farmacocinéticas de los interferones alfa-2a y 2b es muy similar entre ellos, pero sus homónimos sometidos a un proceso de pegilación tienen propiedades farmacocinéticas distintas, debido a sus diferencias desde el punto de vista estructural.

El IFN alfa-2b se absorbe rápidamente por administración subcutánea, se distribuye ampliamente por los tejidos y su eliminación del organismo es igualmente rápida, con una semivida de eliminación de entre 6 y 9 horas; con una administración promedio de 3 veces por semana las concentraciones de fármaco a nivel plasmático fluctúan ampliamente lo que puede tener consecuencias significativas en el aspecto de eficacia, a pesar de que obviamente la cascada de actividades desencadenada por el IFN se prolonga en el tiempo más allá de la simple permanencia del compuesto en el plasma.

En el caso del interferón alfa-2b pegilado, se absorbe más lentamente tras su administración subcutánea, alcanzando su máxima concentración plasmática entre las 15-44 horas después y se mantiene hasta 48-72 horas después de la dosis. Su volumen de distribución en el organismo está alrededor de 1 L/Kg, ligeramente menor que el del interferón que no está pegilado. Su aclaramiento es de aproximadamente 22 mL/h/Kg, unas 10 veces menos que el aclaramiento del interferón alfa-2b sin pegar y la semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas. La fluctuación de los niveles plasmáticos es sustancial, con ratios mayores de 10. Para su eliminación, el PEG IFN  $\alpha$ -2b, tras la hidrólisis y separación de la molécula de PEG, se elimina del mismo modo que el IFN  $\alpha$ -2b. Los mecanismos de eliminación de los IFN  $\alpha$  sin pegar no están perfectamente aclarados: existe un aclaramiento renal que supone la eliminación de aproximadamente un 30% de la dosis y un metabolismo extra renal, en parte hepático.

El interferón alfa-2a pegilado tiene una absorción mucho más lenta que los mencionados anteriormente y no alcanza sus concentraciones máximas hasta las 80-100 horas después de su administración en dosis única. Tiene una baja distribución a los tejidos con un volumen de distribución de 6 a 14 L. Su aclaramiento es unas cien veces menor que el aclaramiento del IFN  $\alpha$ -2a no pegilado y su semivida de eliminación es en promedio de 82 horas (rango 50 a 130 horas). La fluctuación de la concentración a nivel plasmática del fármaco al alcanzar el estado estacionario a lo largo de 7 días es baja. El área bajo la curva de los niveles plasmáticos (AUC) presenta una variabilidad importante entre pacientes. PEG IFN  $\alpha$ -2a no se elimina inalterado por vía renal por lo que el hígado debe ser el responsable del metabolismo del producto antes de su eliminación. El lugar de la administración puede tener consecuencias importantes respecto a la absorción del producto, se ha determinado de manera experimental una disminución relevante de biodisponibilidad si la inyección se realiza en el brazo en lugar de en el muslo o abdomen como es recomendado. (Avendaño Solà, 2006)

El interferón alfa-2a Es administrado por vía subcutánea o intramuscular, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan tras 4 horas de la administración vía intramuscular y 7 horas en caso de administración subcutánea, la fracción que se absorbe del producto por vía intramuscular es superior al 80%, múltiples dosis por esta vía pueden resultar en una acumulación de interferón alfa-2a de más del doble de la concentración habitual.

Se filtra a través de los glomérulos y experimenta una degradación proteica durante la reabsorción tubular a nivel renal, esto provoca que su reaparición en circulación sistémica sea prácticamente insignificante. El metabolismo hepático y posterior excreción biliar subsiguiente se consideran vías secundarias de eliminación, en personas sanas la semivida de eliminación del interferón alfa 2-a es de 3-8 horas. Estos productos no se eliminan mediante hemodiálisis. (Slim & Afridi, 2012)

La farmacocinética del interferón beta-1a se ha investigado principalmente en pacientes que no padecen de Esclerosis Múltiple, tras una dosis intramuscular su concentración máxima a nivel sanguíneo se alcanza entre las 5-15 horas después de la administración y disminuye a una velocidad consecuente con una vida media de eliminación de 10 horas. La biodisponibilidad calculada de este fármaco es de aproximadamente 40%. Interferón beta-1a se metaboliza y excreta principalmente por el hígado y los riñones. (Carretero, 2000)

### **4.3. Farmacodinamia de los Interferones.**

#### **4.3.1. Mecanismo de acción.**

El IFN- $\alpha$ , a pesar de sus múltiples acciones, parece actuar a través de un único receptor tipo I de IFN, el IFNAR, que está compuesto por dos subunidades, IFNAR-1 e IFNAR-

2. Al unirse el IFN- $\alpha$  a la porción extracelular del receptor, se desencadena en el citoplasma una activación de kinasas específicas (TYK-2 y JAK-1) y la activación de las vías de transducción (STAT 1 y 2) que terminan con la transcripción de varios genes responsables de la síntesis de proteínas que están en la base de la respuesta celular antiviral. Entre estas proteínas se encuentra la 2',5'-oligoadenil sintetasa (2',5'-OAS), que activará una endorribonucleasa latente que será responsable de la degradación del ARN del virus y de la célula hospedadora. También el interferón induce la producción de citoquinas que participan en la respuesta antivírica y potencia la respuesta inmune celular específica contra las células infectadas por el virus. Así pues, las acciones del IFN dependen de su unión a un receptor específico de membrana y la eficacia terapéutica del IFN- $\alpha$  en la infección por el VHC descansa en la inhibición de la replicación viral, pero también en la potenciación de la respuesta inmune contra las células infectadas.

Aunque partimos de la certeza de que todos los IFN van a actuar por exactamente el mismo mecanismo, es pertinente discutir sobre las diferencias que las distintas moléculas de IFN podrían presentar en su capacidad de unión al receptor y en la consiguiente actividad farmacológica. Esto es particularmente importante en el caso de los IFN unidos a PEG. Efectivamente, ambos interferones pegilados presentan una disminución de su actividad in vitro con respecto a sus homónimos sin pegilar, por ejemplo, PEG IFN- $\alpha$  2a tiene una potencia in vitro 50-100 veces menor que la del IFN- $\alpha$  2a sin pegilar. También se observan diferencias de actividad según la posición de los aminoácidos que soportan la unión al PEG y en ambos productos pegilados se ha observado que los distintos isómeros presentan diferencias en su potencia antiviral in vitro. Sin embargo, considerando los datos de eficacia en ensayos clínicos, no parece que la diferente potencia in vitro sea una medida muy sensible de la actividad in vivo. Aunque no se conocen enteramente todos los mecanismos por los que el IFN  $\alpha$  ejerce sus acciones antivirales, sabemos que al menos en parte de ellas están implicadas varias proteínas que se han utilizado como marcadores farmacodinámicos en estudios in vivo: 2'-5' OAS,  $\beta$ 2-microglobulina o neopterinina. En estos estudios los PEG IFN han demostrado mayor actividad y de mayor duración que los IFN sin pegilar. Conviene recordar que ni los estudios de actividad in vitro ni los estudios de marcadores farmacodinámicos permiten hacer extrapolaciones acerca de la eficacia clínica. (Avendaño Solà, 2006)

#### **4.3.2. Interacciones.**

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con los interferones. No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre los IFN y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en

la administración de Interferones en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores. Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso. En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces con resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas.

La administración de Interferones en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad.

Un ensayo clínico donde se investiga la combinación de telbivudina, 600 mg al día, con interferón alfa-2a pegilado, 180 microgramos una vez por semana por vía subcutánea, indica que esta combinación se asocia a un riesgo mayor de desarrollar neuropatía periférica. Se desconoce el mecanismo que hay detrás de estos acontecimientos. Por otra parte, no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de telbivudina en combinación con interferones para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Por lo tanto, la combinación con telbivudina está contraindicada (European Medicines Agency, 2009)

#### **4.3.3. Reacciones adversas.**

Los principales efectos adversos asociados a la administración de IFN beta son la aparición de cuadros pseudogripales, malestar, molestias gastrointestinales, elevación de las transaminasas, leucopenia o reacciones locales en el punto de administración. Las reacciones en el punto de administración son más frecuentes en el caso del IFN beta 1b y con el empleo de la vía SC.

Los cuadros pseudogripales están caracterizados por fiebre, cefaleas, mialgias, escalofríos y artralgias, que entre 2 y 6 horas tras la administración y remiten espontáneamente a las 24 horas. Esta reacción puede prevenirse con la administración de AINEs o paracetamol. (Zaragoza Garcia & Ibarra Lorente, 2002)

Los interferones alfa basándose en reacciones reportadas y estudios realizados con amplios intervalos de dosis de aplicación de estos productos, desde 6 MUI/m<sup>2</sup>/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m<sup>2</sup>/semana en melanoma los efectos nocivos más prevalentes fueron pirexia, fatiga, cefalea y mialgias. La pirexia y la fatiga generalmente desaparecen dentro de las 72 horas después de la interrupción o suspensión del tratamiento. (European Medicines Agency, 2009)

#### 4.4. Aplicaciones Clínicas de los Interferones.

Con la producción y purificación de los Interferones se logró descubrir que el IFN poseía características heterogéneas y comprendía una familia de moléculas de IFN distintas, pero estructuralmente relacionadas. Todas estas tienen la capacidad de unirse al mismo receptor que consiste en IFNAR-1 y -2. Como respuesta a la estimulación por varios patógenos, todas las células eucariotas producen y secretan IFN tipo I que pueden ser producidos en masa por procesos biotecnológicos, y los IFN naturales como recombinantes han recibido la aprobación regulatoria en muchos países para el tratamiento de enfermedades, incluyendo hepatitis crónica (CH), melanoma maligno, linfoma no Hodgkin (NHL), leucemia mielógena crónica (CML), esclerosis múltiple (EM) entre otras enfermedades. (Muller, 2006)

Los IFN pertenecen a la red de citoquinas que participan en el control de las funciones celulares y la replicación, y que participan activamente en la defensa del huésped durante la infección. Los IFN tipo I inducen una amplia gama de efectos biológicos como la inhibición de la replicación viral, inhibición de la proliferación celular, regulación de diferenciación celular, activación y/o propagación de células natural Killer y actividad celular citotóxica que da como resultado efectos antitumorales y todos se usan en la clínica como agentes antivirales y antitumorales. Los IFN también se usan para tratar ciertas enfermedades autoinmunes, especialmente la Esclerosis Múltiple, y muestran resultados interesantes en la artritis reumatoide. Los IFN en sí mismos no inhiben la propagación viral, pero inducen un estado antiviral al desencadenar la expresión de proteínas reguladas por IFN en las células circundantes no infectadas. (Muller, 2006) En la Tabla 3. Puede evidenciarse una descripción general de los productos con Interferones disponibles y sus aplicaciones terapéuticas aprobadas. (Muller, 2006)

**Tabla 3. Descripción general de los productos con Interferones disponibles y sus aplicaciones terapéuticas aprobadas.**

Nombre comercial / producto	Organismo	Compañía Fabricante	Aprobación / fase clínica	Indicación / aplicación
Pegasys (pegylated IFN- $\alpha$ 2a)	E. Coli	Hoffmann-La Roche	2002 (EU)/2002 (US) 2005 (EU)	Hepatitis B Crónica Hepatitis C Crónica
PegIntron (pegylated rh-IFN- $\alpha$ 2b)	E. Coli	Schering-Plough/Enzon	2000 (EU)/2001 (US) Fase III Fase III Fase III Fase I	Hepatitis C Crónica Hepatitis B Crónica Leucemia mielógena crónica Melanoma maligno

				Tumores Solidos
Viraferon PEG (pegylated rh-IFN- $\alpha$ 2b)	E. Coli	Schering-Plough/Enzon	2000 (EU)	Hepatitis B Crónica Hepatitis C Crónica
Roferon A (IFN- $\alpha$ 2a)	E. Coli	Hoffmann-La Roche	1986 (US) 1988 1995 1996	Linfoma no Hodgkin Sarcoma de Kaposi Leucemia mielógena crónica Hepatitis C
Intron A (IFN- $\alpha$ 2b)	E. Coli	Schering-Plough/Enzon	1986 (US) 1988 1988 1991 1992 1995 1997	Linfoma no Hodgkin Verrugas genitales Sarcoma de Kaposi Hepatitis C Hepatitis B Melanoma maligno Linfoma Folicular Leucemia mielógena crónica
Viraferon (IFN- $\alpha$ 2b)	E. Coli	Schering-Plough/Enzon	2000 (EU)	Hepatitis B Crónica Hepatitis C Crónica
Alfatronol (IFN- $\alpha$ 2b)	E. Coli	Schering-Plough/Enzon	1999 (EU/US)	Hepatitis C Hepatitis B Linfoma no Hodgkin Leucemia mielógena crónica Mieloma múltiple Linfoma Folicular Tumores carcinoides Melanoma maligno
Infergen (IFN- $\alpha$ 1)	E. Coli	Amgen/Yamanouchi Europe/Intermune	1997 (US)/1999 (EU)	Hepatitis C Crónica
PEG- $\alpha$ 1 (pegylated IFN- $\alpha$ 1)	E. Coli	Intermune	Fase I	Hepatitis C
Alferon N (IFN- $\alpha$ 3)	leucocitos humanos	Hemispherx Biopharma	1989	Verrugas genitales (Condiloma)

				acuminado)
Alferon LDO (IFN- $\alpha$ n3)	leucocitos humanos	Hemispherx Biopharma	Fase I/II	Infección VIH
Alferon (IFN- $\alpha$ n3)	leucocitos humanos	Hemispherx Biopharma	Fase II	Encefalitis del virus del Nilo occidental
Virtron (IFN- $\alpha$ 2b)	E. Coli	Schering-Plough/Enzon	(1999 EU/US)	Hepatitis B Crónica Hepatitis C Crónica
Reiferon (IFN- $\alpha$ 2a)	Hansenula Polymorpha	Minapharm/Rhein Biotech	2004 (Egypt)	Hepatitis B Crónica Hepatitis C Crónica Linfoma no Hodgkin Leucemia mielógena crónica Sarcoma de Kaposi Linfoma Folicular Célula T cutánea Linfomas Melanoma maligno Carcinoma de células renales
Shanferon (IFN- $\alpha$ 2b)	Pichia pastoris	Shanta Biotechnics	2002 (India)	Leucemia mielógena crónica Hepatitis B Crónica Hepatitis C Crónica
Recombinant IFN- $\alpha$ 2b	Lemna (algas)	Biolex	First trials started in Q1/2005	Hepatitis C
Veldona (natural-oral IFN- $\alpha$ )	Ball-1 células (línea de células linfoblastoides)	Amarillo Bioscience	Fase III Fase II Fase II/III	Síndrome de Sjogren's Fibromialgia Síndrome de fibrosis pulmonar Verrugas orales (VIH positivo) Enfermedad de Behcet
Albuferon-a (Albumin-IFN- $\alpha$ 2a)	Ovario de hamster chino	Human Genome Science	Fase II b	Hepatitis C Crónica



r-IFN- $\alpha$ 2b XL	E. Coli	Flamel Technologies	Fase I/II	Hepatitis B Hepatitis C
Rebif (IFN- $\beta$ -1a)	Ovario de hamster chino	Ares-Serono	1998 (EU) 2002 (US)	Recaída / remisión de esclerosis múltiple
r-IFN- $\beta$	Ovario de hamster chino	Ares-Serono	Fase III	Hepatitis C Crónica en pacientes asiáticos
Avonex (IFN- $\beta$ -1a)	Ovario de hamster chino	Biogen IDEC	1997 (EU) 1996 (US)	Recaída / remisión de esclerosis múltiple Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
Betaferon (IFN- $\beta$ -1b)	E. Coli	Schering AG	1995 (EU)	Recaída / remisión de esclerosis múltiple
Betaseron (IFN- $\beta$ -1b)	E. Coli	Berlex Laboratories/Chiron	1993 (US)	Recaída / remisión de esclerosis múltiple
Albuferon- $\beta$ (Albumin-IFN- $\beta$ -1a)	Ovario de hamster chino	Human Genome Science	Fase Preclínica	NO REPORTA
Improved/modified interferón $\beta$	N.E.	Maxygen/Biovitrum	Fase Preclínica	Esclerosis multiple
Soluferon (modified IFN- $\beta$ )	Ovario de hamster chino	Vakzine Management/ProBioGen	Desarrollo	Recaída / remisión de esclerosis múltiple

Tabla 3. Descripción general de los productos con Interferones disponibles y sus aplicaciones terapéuticas aprobadas. (Muller, 2006)

#### 4.4.1. Hepatitis B Crónica.

La hepatitis B es una infección vírica del hígado que puede dar lugar tanto a un cuadro agudo como a una enfermedad crónica. El virus se transmite por contacto con la sangre u otros líquidos corporales de una persona infectada. Se estima que hay 257 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis B (definidas como positivas al antígeno superficial del virus de la hepatitis B). En 2015, la hepatitis B ocasionó 887 000 muertes, la gran mayoría debido a sus complicaciones (incluida la cirrosis y el carcinoma hepatocelular). La hepatitis B representa un importante riesgo laboral para los profesionales sanitarios. La hepatitis B es prevenible con la vacuna actualmente disponible, que es segura y eficaz. (Organización Mundial de la Salud, 2017)

Los efectos del IFN- $\alpha$  son predominantemente inmunomoduladores, aunque esta citoquina también ejerce un efecto antiviral directo limitado sobre el VHB. El IFN- $\alpha$  se



une a su receptor celular y activa los mensajeros secundarios, lo que resulta en la producción de proteínas múltiples que son importantes para la defensa de la célula contra los virus. Los efectos inmunomoduladores del IFN- $\alpha$  incluyen la mejora de la presentación del antígeno al sistema inmune, la activación de las células asesinas naturales (NK) y otras células inmunitarias, y el aumento de la producción de citoquinas. Los efectos antivirales incluyen la degradación del ARNm viral, la inhibición de la síntesis de proteínas virales y la prevención de la infección de las células. (Rijckborst & Janssen, 2010)

#### **4.4.2. Hepatitis C Crónica.**

La hepatitis C es una enfermedad del hígado causada por el virus del mismo nombre; ese virus puede causar hepatitis, tanto aguda como crónica, cuya gravedad varía entre una dolencia leve que dura algunas semanas, y una enfermedad grave de por vida. El virus de la hepatitis C se transmite a través de la sangre, y la mayoría de las infecciones se producen por exposición a pequeñas cantidades de sangre a través del consumo de drogas inyectables, de prácticas de inyección o de atención sanitaria poco seguras y de la transfusión de sangre y productos sanguíneos sin analizar. Se estima que hay en el mundo 71 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C. Un número considerable de esas personas con infección crónica desarrollarán cirrosis o cáncer de hígado. Cada año mueren unas 399 000 personas debido a la hepatitis C, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular. Los antivíricos pueden curar más del 95% de los casos de infección por el virus de la hepatitis C, lo que reduce el riesgo de muerte por cáncer de hígado y cirrosis, pero el acceso al diagnóstico y el tratamiento es limitado. En la actualidad no existe ninguna vacuna contra la hepatitis C, pero la investigación en esa esfera continúa. (Organización Mundial de la Salud, 2017)

La hepatitis crónica C es la manifestación más frecuente de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). El tratamiento convencional de la hepatitis crónica C es el interferón pegilado durante 48 semanas para los genotipos 1, y 24 semanas para los genotipos 2-3. Es importante conocer y saber tratar los efectos secundarios del interferón para mejorar el cumplimiento terapéutico. La hepatitis aguda C se ha de tratar en los primeros tres meses del diagnóstico con interferón pegilado en monoterapia. (Pons Renedo, Revilla Negro, & Calleja Panero, 2008)

#### **4.4.3. Hepatitis D Crónica.**

El virus de la hepatitis D (VHD) es un virus RNA cuya replicación requiere la presencia del virus de la hepatitis B (VHB). La infección por el VHD ocurre simultáneamente con la infección por el VHB o como sobreinfección. El virus se transmite por contacto con la sangre u otros líquidos corporales de las personas infectadas. La transmisión vertical (de

la madre al hijo) es rara. En el mundo hay aproximadamente 15 millones de personas con coinfección crónica por el VHD y el VHB. Por el momento no hay tratamiento antivírico eficaz contra la hepatitis D. La infección por el VHD puede prevenirse mediante la vacunación contra la hepatitis B. (Organización Mundial de la Salud, 2017) La dosis alta de IFN $\alpha$  es el único agente eficaz con actividad limitada contra VHD y los pacientes pueden beneficiarse más con el tratamiento de IFN de larga duración, el objetivo principal de los tratamientos es la negatividad del ARN HDV y la persistencia del mismo durante el período de seguimiento. Los estudios demostraron que el IFN  $\alpha$  tiene efectos limitados sobre la hepatitis D. Parece que la prolongación de la duración del tratamiento tiene efectos positivos sobre la respuesta al tratamiento, por ello, realizar la terapia con Interferones Pegilados podrían tenerse en cuenta como complemento del tratamiento. (Keshvari, Alavian, Sharafi, Karimi, & Fesharaki, 2014)

#### **4.4.4. Carcinoma de células renales.**

El cáncer de células renales, también llamado adenocarcinoma renal o hipernefroma, a menudo se puede curar si se diagnostica y se trata cuando todavía está localizado en el riñón y el tejido circundante inmediato. El cálculo del número de casos nuevos asciende a los 65.340 y muertes por un total 14.970 reportes por cáncer de células renales en los Estados Unidos en 2018. La resección quirúrgica es el tratamiento principal para esta enfermedad. Aún en los pacientes con tumor diseminado, las formas de tratamiento loco regionales pueden desempeñar una función importante en la paliación de los síntomas del tumor primario o de la producción hormonal ectópica. El tratamiento sistémico solo ha mostrado una eficacia limitada. (Instituto Nacional del Cancer, 2018)

El IFN-alfa depara una tasa de respuesta del 6-15%, junto con una disminución del 25% del riesgo de progresión tumoral. El efecto positivo del IFN-alfa es especialmente importante en los pacientes con Carcinoma renal metastásico, la nefrectomía por tumor en combinación con interferón-alfa (IFN-alfa) mejora la supervivencia de los pacientes con Carcinoma renal metastásico. La monoterapia con IFN-alfa ya no se recomienda como tratamiento de primera línea, se complementa su uso con fármacos como sunitinib, bevacizumab o temsirolimus. (Quiroga Matamoros, y otros, 2016)

#### **4.4.5. Melanoma maligno.**

La forma más peligrosa de cáncer de piel, estos crecimientos cancerosos se desarrollan cuando el daño irreparable del ADN a las células de la piel desencadena mutaciones (defectos genéticos) que hacen que las células de la piel se multipliquen rápidamente y formen tumores malignos. Estos tumores se originan en los melanocitos productores de pigmento en la capa basal de la epidermis. Los melanomas a menudo se parecen a los lunares; algunos se desarrollan a partir de lunares. La mayoría de los melanomas son

negros o marrones, pero también pueden ser de color de piel, rosa, rojo, púrpura, azul o blanco. El melanoma es causado principalmente por la exposición intensa y ocasional a los rayos UV, especialmente en aquellos que están genéticamente predispuestos a la enfermedad. El melanoma mata a aproximadamente 10.130 personas en los EE. UU. Anualmente. Si el melanoma es reconocido y tratado temprano, casi siempre es curable, pero si no lo es, el cáncer puede avanzar y propagarse a otras partes del cuerpo, donde se vuelve difícil de tratar y puede ser fatal. Si bien no es el más común de los cánceres de piel, causa la mayoría de las muertes. En 2016, se estima que 76,380 de estos serán melanomas invasivos, con aproximadamente 46,870 en hombres y 29,510 en mujeres. (Skincancer Foundation, 2017)

En el tratamiento del melanoma maligno, el IFN- $\alpha$  se usa normalmente como terapia adyuvante después de la extirpación quirúrgica del tumor, con un margen de piel normal también eliminado. La extirpación quirúrgica de los ganglios linfáticos cercanos puede acompañar la extirpación del tumor. La radioterapia o la quimioterapia también pueden ser un tratamiento adicional para la terapia con IFN- $\alpha$ . El beneficio de la terapia con IFN- $\alpha$  sigue siendo controvertido porque las preocupaciones sobre la toxicidad han limitado su aplicación. El régimen de tratamiento con IFN- $\alpha$  actualmente más favorable es un régimen prolongado, que demuestra un beneficio significativo de recaída en algunos casos, pero muestra fuertes efectos adversos. (Muller, 2006)

#### **4.4.6. Sarcoma de Kaposi.**

El sarcoma de Kaposi (KS) es un cáncer que se desarrolla a partir de las células que recubren la linfa o los vasos sanguíneos. Por lo general, aparece como tumores en la piel o en las superficies de la mucosa, como el interior de la boca, pero los tumores también pueden desarrollarse en otras partes del cuerpo, como en los ganglios linfáticos, pulmones o tracto digestivo. Las células anormales de KS forman manchas púrpuras, rojas o marrones o tumores en la piel. Estas áreas afectadas se llaman lesiones. Las lesiones cutáneas de KS aparecen con mayor frecuencia en las piernas o la cara. Pueden verse mal, pero generalmente no causan síntomas. Algunas lesiones en las piernas o en el área de la ingle pueden hacer que las piernas y los pies se hinchen dolorosamente. El KS puede causar problemas graves o incluso poner en riesgo la vida cuando las lesiones se encuentran en los pulmones, el hígado o el tracto digestivo. El KS en el tracto digestivo, por ejemplo, puede causar hemorragia, mientras que los tumores en los pulmones pueden causar problemas para respirar. (American Cancer Society, 2016)

No existe una terapia estándar para el tratamiento del sarcoma de Kaposi. Además de la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, la inmunoterapia con IFN- $\alpha$  es una terapia muy efectiva, ya sea en monoterapia o en combinación, con zidovudina o paclitaxel. Con

los IFN, IFN- $\alpha$ 2a o - $\alpha$ 2b, es posible lograr una tasa de disminución para el sarcoma de Kaposi intermitente, así como para el KS relacionado con el SIDA. (Muller, 2006)

#### **4.4.7. Mieloma múltiple.**

El mieloma múltiple o enfermedad de Kahler es una hemopatía maligna caracterizada por una proliferación plasmocítica monoclonal que invade la médula ósea hematopoyética. La proliferación plasmocítica se acompaña de una inhibición de la linfopoyesis B normal, responsable de una disminución del nivel de inmunoglobulinas (Ig) policlonales y un aumento del riesgo infeccioso; una supresión de la hematopoyesis normal; un aumento de la reabsorción osteoclástica que causa las manifestaciones óseas de la enfermedad y de la hipercalcemia, regulada por citocinas que reciben el nombre de factor activador de osteoclastos como la interleucina 1-beta (IL1), el factor de necrosis tumoral (TNF), la IL6 o el ligando RANK; una inhibición de la actividad de los osteoblastos por efecto de citocinas secretadas por las células plasmáticas tumorales como Dickkopf-1 (DKK-1). Hay una correlación entre el nivel de DKK-1 y el número de lesiones óseas. Estas citocinas son dianas terapéuticas potenciales en proceso de evaluación. La causa del mieloma múltiple es desconocida y todavía no se ha identificado ningún factor de predisposición. El mieloma múltiple es la consecuencia de varios sucesos oncogénicos relativos a la serie linfocítica B. La aparición del mieloma se relaciona con procesos cromosómicos y moleculares. El mieloma representa el 1-2% de todos los cánceres y el 10-12% de las hemopatías malignas. Es la segunda hemopatía maligna en términos de prevalencia después de los linfomas. Se estima que en 2010 se diagnosticaron alrededor de 5.445 nuevos casos de mieloma múltiple. La enfermedad afecta un poco más a los varones (54%) que a las mujeres (46%). (Lambrecht, Salmon, Lemoussu, Brochot, & Eschard, 2012)

Los beneficios de la terapia con IFN siguen siendo controvertidos debido a los resultados discordantes de diferentes ensayos clínicos. Se han obtenidos datos de mejora moderada en la supervivencia libre de recaída de pacientes tratados con IFN versus no tratados. (Muller, 2006)

#### **4.4.8. Leucemia mielógena crónica**

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por un exceso de granulocitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos). Es un trastorno clonal que se origina en una célula madre hematopoyética de la médula ósea. La anomalía genética característica y de diagnóstico en la leucemia mieloide crónica es el cromosoma Filadelfia. La leucemia mieloide crónica tiene una incidencia anual mundial de 1 a 1.5 casos por 100,000 habitantes. Puede ocurrir a cualquier edad, pero la mitad de los casos se diagnostican en personas mayores de 65 años. Hay un ligero predominio masculino y

una mayor incidencia entre aquellos con exposición a la radiación. (Hanlon & Copland, 2017)

El IFN es la única sustancia que se ha demostrado consistentemente que prolonga la supervivencia y disminuye la carga tumoral, en comparación con la quimioterapia. La monoterapia con IFN- $\alpha$ 2a se asoció con una respuesta citogenética mayor al del grupo de quimioterapia. La terapia de combinación se considera ahora como un enfoque racional, ya que los estudios de investigación han demostrado la inhibición sinérgica del crecimiento de los progenitores mieloides leucémicos con la administración conjunta de IFN- $\alpha$  y Citarabina. Sin embargo, la introducción de Imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa ABL, ha revolucionado el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica y, en los últimos años, ha suplantado en gran medida la terapia con IFN- $\alpha$ . (Muller, 2006)

#### **4.4.9. Linfoma no Hodgkin.**

El linfoma es un cáncer de células sanguíneas del linaje de linfocitos. Los linfocitos pueden ser células B, células T o células NK. Los linfomas pueden desarrollarse a partir de cualquiera de estos linfocitos. Los linfomas no Hodgkin se producen en cualquier parte del cuerpo donde se acumulan los linfocitos. Los sitios más comunes para estos linfomas son los ganglios linfáticos, pero los linfomas también suelen afectar la sangre y la médula ósea (como leucemias), el bazo, el hígado, la piel, el tracto gastrointestinal, las glándulas salivales, las amígdalas, el cerebro y otros sitios. El linfoma es más común que la leucemia, con aproximadamente 72,000 nuevos casos en los EE. UU. En 2015. (Sabath, 2017)

El IFN puede inducir la reducción de tumores en algunos tipos de NHL. Se ha encontrado que los IFN son activos como agentes contra el linfoma folicular o el linfoma de células T. Sin embargo, aún no es seguros los beneficios de los IFN y existen dudas sobre su idoneidad en combinación con la quimioterapia. Los IFN generalmente son ineficaces como agentes únicos contra los linfomas de grado intermedio o alto. (Muller, 2006)

#### **4.4.10. Esclerosis múltiple.**

La esclerosis múltiple es una entidad desmielinizante, de etiología autoinmune, que afecta la mielina del sistema nervioso central. Produce un importante impacto negativo en quien la padece. El número de pacientes en el mundo es muy alto, en la actualidad puede haber aproximadamente 2.500.000 de personas afectadas. En Estados Unidos el número llega a 350.000. En nuestro medio aún no hay datos sobre incidencia y prevalencia. Suele afectar individuos en edad promedio de treinta años, en plena etapa productiva de su vida y aproximadamente 30% de ellos llega a tener discapacidad de

grado moderado a severo. Las razones lógicas para utilizar interferón beta en el tratamiento de la esclerosis múltiple se han ido reconociendo retrospectivamente, y actualmente están basadas en su acción antiinflamatoria e inmunoreguladora y en su capacidad para inhibir la acción del interferón gamma (Que produce actividad proinflamatoria). Los pacientes con esclerosis múltiple de forma crónica progresiva o con presentaciones muy benignas, no deben recibir tratamiento con interferones. Las opiniones se han dividido en dos grupos, de una parte, inicio temprano con interferón  $\beta$  y de otra, tratamiento tardío. Aquellos que tienen la primera posición aseveran que debe iniciarse el tratamiento tan pronto se haga el diagnóstico, o muy poco tiempo después de haberlo hecho. El principal argumento es que vale la pena intentar un tratamiento temprano que reduzca, aunque sea de manera discreta, la posibilidad de recurrencias que eventualmente pueden dejar lesiones irreversibles en el sistema nervioso. (Palacios, 2004)

#### **4.4.11. Clasificación Internacional de enfermedades (CIE).**

La CIE es un tipo de codificación el cual convierte los términos diagnósticos y de otros problemas de salud, de palabras a códigos alfanuméricos que permiten su fácil almacenamiento y posterior recuperación para el análisis de la información. La C.I.E. es un sistema de clasificación de ejes variables cuyo esquema debe servir a todos los propósitos prácticos y epidemiológicos. Este patrón puede ser identificado en los capítulos de la C.I.E. y hasta el momento es considerado como la estructura más útil que cualquiera de las alternativas que se han probado. La C.I.E. utiliza un código alfanumérico, con una letra en la 1° posición y números en la 2°, 3°, y 4° posición; el cuarto carácter sigue a un punto decimal, los códigos posibles van por lo tanto de A00.0 a Z99.9. (CIE10, 2018)

Acontinuación se describe la CIE para las Indicaciones aprobadas de los IFNs anteriormente descritas.

- Hepatitis viral tipo B crónica → **B180 → HEPATITIS VIRAL.**
- Hepatitis viral tipo C crónica → **B182 → HEPATITIS VIRAL.**
- Hepatitis viral tipo D crónica (Otras Hepatitis virales) → **B17 → HEPATITIS VIRAL.**
- Carcinoma de células renales (Carcinoma in situ de otros órganos urinarios y de los no especificados) → **D091 → TUMORES (NEOPLASIAS) IN SITU**
- Melanoma maligno (Melanoma maligno de piel, sitio no especificado) → **C439 → MELANOMA Y OTROS TUMORES MALIGNOS DE LA PIEL.**
- Sarcoma de Kaposi (Sarcoma de Kaposi de múltiples órganos) → **C468 → TUMORES MALIGNOS DE LOS TEJIDOS MASOTELIALES Y DE LOS TEJIDOS BLANDOS.**



- Mieloma multiple → **C900 → TUMORES MALIGNOS DEL TEJIDO LINFÁTICO, DE LOS ORGANOS HEMATOPOYÉTICOS Y DE TEJIDOS AFINES.**
- Leucemia mielógena crónica → **C921 → TUMORES MALIGNOS DEL TEJIDO LINFÁTICO, DE LOS ORGANOS HEMATOPOYÉTICOS Y DE TEJIDOS AFINES.**
- Linfoma No Hodgkin (Linfoma No Hodgkin indiferenciado (difuso)) → **C836 → TUMORES MALIGNOS DEL TEJIDO LINFÁTICO, DE LOS ORGANOS HEMATOPOYÉTICOS Y DE TEJIDOS AFINES.**
- Esclerosis múltiple → **G35 → ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. (CIE10, 2018)**

#### **4.5. Medicamentos Biologicos y Biotecnológicos en Colombia.**

Un medicamento biologico se obtienen a partir de organismos vivos o de sus tejidos y las fuentes y métodos de producción incluyen cultivos de células o de microorganismos o la extracción a partir de tejidos o de fluidos biológicos como la sangre explica INVIMA. Los Biotecnológicos son un subconjunto especial de los medicamentos de origen biológico que comprenden una amplia variedad de medicamentos que usan información genética y tecnologías especiales para que las células actúen como fábrica de sustancias para luego convertirlas en medicamentos. (INVIMA, 2016)

Los interferones seguirían la normativa correspondiente a medicamentos biológicos dado su fuente de extracción dado a partir de DNA humano y de algunos microorganismos y también seguirían normativa de medicamentos Biotecnológicos debido a las tecnologías de producción por tecnologías de DNA recombinante, purificación y extracción para su posterior comercialización. En consecuencia, se relaciona normativa como Resolución 5402 del 2015, Decreto 549 del 2001 y Decreto 162 del 2004 que corresponden a las Buenas Practicas de Manufactura de medicamentos, adicionalmente se relaciona la ICH y las diferentes monografías correspondiente a las farmacopeas vigentes y aprobadas para comprobar la estabilidad de los productos Biológicos y Biotecnológicos, en seguida el Decreto 677 de 1995, farmacopeas, Decreto 1782 de 2014 que corresponden a factores de calidad, seguridad y eficacia de productos biológicos y se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario. (INVIMA, 2016)

#### **4.6. Farmacovigilancia.**

La Farmacovigilancia es definida por la Organización mundial de la salud como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con ellos. (OPS,OMS, 2012)

##### **4.6.1. Principios de Farmacovigilancia.**

###### **4.6.1.1. Conceptos de Farmacovigilancia.**

- Algoritmo: Proceso sistematizado de decisión que consiste en una secuencia ordenada de pasos, cada uno de los cuales depende del resultado del precedente. El uso de algoritmos para tomar decisiones clínicas tiende a disminuir la variabilidad entre observadores. (OPS,OMS, 2010)
- Buenas prácticas de farmacovigilancia. Conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar: la autenticidad y la calidad de los datos recogidos para la evaluación en cada momento de los riesgos asociados a los medicamentos; la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas; y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta. (OPS,OMS, 2010)
- Causalidad: El resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa permite determinar una categoría de causalidad. (OPS,OMS, 2010)
- Efectividad: Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada. (OPS,OMS, 2010)
- Efecto adverso: Sinónimo de reacción adversa y efecto indeseado.
- Efecto colateral: Cualquier efecto no previsto de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normales utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Los elementos esenciales en esta definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no sea intencionado y que no exista sobredosis evidente. (OPS,OMS, 2010)
- Efecto placebo: Resultado de la aplicación o la administración de un placebo. Puede ser beneficioso o adverso. El efecto placebo también forma parte del efecto global de un medicamento activo y por extensión de cualquier intervención médica atribuido a éste. (OPS,OMS, 2010)



- Efecto secundario: Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción; por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral. (OPS,OMS, 2010)
- Eficacia: Grado en que determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado. La demostración de que un medicamento es capaz de modificar ciertas variables biológicas no es una prueba de eficacia clínica. (OPS,OMS, 2010)
- Eficiencia: Efectos o resultados alcanzados con determinada intervención, en lo que hace al esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo. (OPS,OMS, 2010)
- Evento adverso a Medicamento: Cualquier episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene relación causal necesaria con ese tratamiento. Aunque se observa coincidencia en el tiempo, no se sospecha que exista relación causal. (OPS,OMS, 2010)
- Factor de riesgo: Característica congénita, hereditaria o derivada de una exposición o del hábito de vida que se asocia a la aparición de una enfermedad. Condiciones sociales, económicas o biológicas, conductas o ambientes que están asociados con un aumento de la susceptibilidad a una enfermedad específica, una salud deficiente o lesiones, o los causan. (OPS,OMS, 2010)
- Fármaco: Cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para modificar una o más funciones fisiológicas. (Secretaría Distrital de Salud , 2013)
- Incidente: Evento o circunstancia que sucede en la atención clínica de un paciente, y que no le genera daño, pero en cuya ocurrencia se incorporan fallas en los procesos de atención. (Secretaría Distrital de Salud , 2013)
- Medicamento: Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado. (INVIMA, 1995)
- Problemas relacionados con medicamentos (PRM): Aquellas situaciones que en medio del proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de

un resultado negativo asociado a la medicación. (Secretaría Distrital de Salud , 2013)

- Reacción adversa a medicamentos (RAM): 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. (Secretaría Distrital de Salud , 2013)
- Resultados negativos asociados a la medicación (RNM): Se definen como resultados en la salud del paciente que son inadecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o el fallo en el uso de medicamentos. (Secretaría Distrital de Salud , 2013)

#### **4.6.1.2. Descriptores de los Eventos Adversos.**

Existen dos aproximaciones diferentes para los descriptores de los eventos adversos. El primero es el desarrollado por la Conferencia Internacional de armonización (ICH, por sus siglas en inglés), y el cual cuenta con el diccionario médico de reacciones adversas MedDRA. En segundo lugar, está la terminología de reacciones adversas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) WHOART.

##### **4.6.1.2.1. Descriptores WHOART.**

Derivan su nombre de la World Health Organization-Adverse Reaction Terminology. WHOART es una terminología altamente refinada para codificar información clínica en relación con la farmacoterapia, y es utilizada por los países miembros del Programa Mundial de Farmacovigilancia, y alrededor del mundo, por las compañías farmacéuticas y las organizaciones de investigación clínica. Sirve como base para la codificación racional de los términos de reacciones adversas. WHOART se basa en el inicio jerárquico de la clasificación inicial por el nivel de sistema-órgano del cuerpo como se muestra en la Tabla 4., que cuenta, a su vez, con la utilidad de ofrecer una amplia visión del problema presentado. Dentro de estas categorías se ubican los términos descriptores preferidos, los cuales permiten la identificación precisa del problema. el reporte de un evento adverso debe ser clasificado con el término del nivel sistema-órgano (clasificación) y con el término preferido (subclasificación); algunos incluyen también el término de alto nivel y el término incluido. (Secretaría Distrital de Salud , 2013)

**Tabla 4. Clasificación sistema-órgano WHOART.**

<b>Código</b>	<b>Clase Sistema/Órgano WHOART</b>
1	Alteraciones endocrinas
2	Alteraciones generales

3	Alteraciones psiquiátricas
4	Alteraciones del sistema gastrointestinal
5	Alteraciones fetales
6	Alteraciones del sistema nervioso central y periférico
7	Alteraciones de la visión
8	Alteraciones reproductivas de la mujer
9	Términos para eventos secundarios
10	Alteraciones de los mecanismos de resistencia
11	Alteraciones del sistema urinario
12	Alteraciones de la piel y anexos
13	Términos para envenenamiento específicos
14	Alteraciones metabólicas y nutricionales
15	Alteraciones del sistema musculoesquelético
16	Alteraciones cardiovasculares generales
17	Términos para envenenamientos específicos
18	Alteraciones en el sitio de administración
19	Alteraciones auditivas y vestibulares
20	Neoplasias
21	Alteraciones de las células blancas
22	Alteraciones del sistema respiratorio
23	Alteraciones de las plaquetas, el sangrado y la coagulación
24	Alteraciones del sistema hepatobiliar
25	Alteraciones de otros sentidos especiales
26	Alteraciones neonatales y de la infancia
27	Alteraciones vasculares (extra cardíacas)
28	Alteraciones de las células rojas
29	Alteraciones mioendopericárdicas y valvulares
30	Alteraciones reproductivas del hombre
31	Alteraciones del colágeno
32	Alteraciones del ritmo y de la frecuencia cardíacos
Tabla 4. Clasificación sistema-órgano WHOART. (Secretaría Distrital de Salud , 2013)	

#### 4.6.2. Reacciones adversas a medicamentos.

La reacción adversa a medicamentos (RAM) es definida como el efecto no deseado atribuible a la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar

cualquier función biológica. Implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición del efecto. (OPS,OMS, 2010)

#### 4.6.2.1. Gravedad de la sospecha de reacciones adversas a Medicamentos.

El análisis de las reacciones adversas debe iniciar por el análisis de la gravedad del caso, debido a que es indispensable priorizar aquellos casos que sean concluidos como graves, la clasificación de Gravedad puede ilustrarse en la Tabla 5.

**Tabla 5. Clasificación por gravedad del evento reportado.**

Tipo de Gravedad	Descripción
<b>Leves</b>	Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante, o no justifican suspender el tratamiento.
<b>Moderada</b>	Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata para la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas o la suspensión de tratamiento.
<b>Grave</b>	Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

Tabla 5. Clasificación por gravedad del evento reportado. (OPS,OMS, 2010)

Comúnmente se hace alusión a eventos serios (graves) y no serios (leves y moderados). (Secretaría Distrital de Salud , 2013)

#### 4.6.2.2. Causalidad de la sospecha de reacciones adversas a medicamentos.

Se define como el resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa, está permite determinar una categoría de causalidad. (OPS,OMS, 2010)

El análisis de causalidad debe realizarse a cada uno de los reportes y puede seguir diferentes algoritmos, el método adoptado por el centro colaborador de Uppsala de la OMS (Tabla 6.), puede ser utilizado, de igual forma es necesario informar que algoritmo o método se utilizó para destacar la causalidad del reporte. (Secretaría Distrital de Salud , 2013)

**Tabla 6. Categorías de Causalidad según Uppsala.**

Término de Causalidad	Criterio de Evaluación
<b>Definitiva</b>	Evento o anomalía de análisis de laboratorio, con relación plausible en el tiempo respecto a la toma del medicamento. No puede ser explicada por la enfermedad u otros medicamentos. Plausible respuesta a la retirada (farmacológica, patológica). Evento definitivo farmacológicamente o fenomenológicamente (por ejemplo: un desorden

	médico objetivo y específico o un fenómeno farmacológicamente reconocido). Reexposición satisfactoria, si es necesario.
<b>Probable</b>	Evento o anormalidad de análisis de laboratorio, con temporalidad razonable respecto a la toma del medicamento. No puede ser explicada por la enfermedad u otros medicamentos. Respuesta a la retirada clínicamente razonable. Reexposición no requerida.
<b>Posible</b>	Evento o anormalidad de análisis de laboratorio, con temporalidad razonable respecto a la toma del medicamento. Puede ser explicada también por la enfermedad u otros medicamentos. Información sobre la retirada del medicamento inexistente o no clara.
<b>Improbable</b>	Evento o anormalidad de análisis de laboratorio, con temporalidad respecto a la toma del medicamento que hace improbable (pero no imposible) la relación. Enfermedades u otros medicamentos pueden proveer explicaciones plausibles.
<b>Condicional</b>	Evento o anormalidad de análisis de laboratorio. Se requieren más datos para el correcto análisis. Los datos adicionales se encuentran bajo examen.
<b>Inclasificable</b>	Reporte que sugiere una reacción adversa. No puede ser evaluada, porque la información es insuficiente o contradictoria. Los datos no pueden ser complementados o verificados
Tabla 6. Categorías de Causalidad según Uppsala. (OPS,OMS, 2010)	

#### 4.6.2.3. Clasificación alfabética.

Las RAM han sido clasificadas alfabéticamente según Edwards y Aronson, quienes dispusieron las categorías A, B, C, D, E y F, de acuerdo con la inicial de la palabra inglesa que define cada tipo de reacción, en la Tabla 7., se logra una descripción detallada de cada una de ellas. (Edwards & Aronson, 2000)

**Tabla 7. Clasificación alfabética de las RAM.**

Tipo de RAM	Descripción
Reacciones adversas <b>tipo A</b> , o augmented (aumentadas)	Son reacciones dosis dependientes, y previsibles. Aparecen relativamente a menudo, y, en general, no revisten gravedad. Constituyen alrededor del 75% de todas las reacciones adversas de los fármacos y se manifiestan como un aumento del efecto farmacológico; en general, se deben a un exceso de concentración a la altura de su lugar de acción, por la alteración de procesos farmacocinéticos. Son más comunes en las personas mayores que en las jóvenes. Pueden estar ligadas al efecto principal del medicamento, o estarlo a una propiedad farmacológica del fármaco, pero que no es base de su aplicación terapéutica. Este tipo de reacciones se consideran de poca importancia y se relacionan con molestias gastrointestinales, cefaleas, cambios en el patrón del sueño, malestar, etc. Pero al paciente que las experimenta le preocupan, y pueden ser un problema importante para el buen cumplimiento del tratamiento.
Reacciones adversas <b>tipo B</b> , o bizarre (raras, anómalas)	No dependientes de la dosis, pueden producirse aun con dosis subterapéuticas y son más graves que las anteriores. Incluyen las reacciones idiosincráticas, debidas a las características específicas del paciente con un componente genético, y a las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad con un componente inmunológico; son reacciones imprevisibles, y la farmacovigilancia es de vital importancia para su conocimiento. Son reacciones cualitativamente anormales, muy heterogéneas en sus manifestaciones y que solo aparecen en determinadas personas
Reacciones adversas <b>tipo C</b> , o chronic (crónicas)	Aparecen a consecuencia de tratamientos prolongados, que pueden prolongarse por meses o, incluso, años. Aparecen a causa de la interacción permanente y mantenida de un fármaco con un órgano diana

Reacciones adversas <b>tipo D</b> , o delayed (demoradas, retrasadas)	Corresponden a las reacciones adversas que aparecen tiempo después de la administración del fármaco, y se diferencian de las anteriores en que la exposición puede ser ocasional, y no continuada.
Reacciones adversas <b>tipo E</b> , o end (end of use, al final del uso)	Ocurren al retirar la administración del medicamento. Su manejo consiste en reintroducir el medicamento y retirarlo lentamente.
Reacciones adversas <b>tipo F</b> , o failure (fallo inesperado de la terapia)	Son reacciones adversas relacionadas con la dosis, y a menudo ocasionadas por interacciones medicamentosas. Su manejo se hace incrementando la dosis o considerando efectos de otra terapia concomitante.
Tabla 7. Clasificación alfabética de las RAM. (Edwards & Aronson, 2000)	

#### 4.6.3. Problemas Relacionados con el medicamento.

Los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) son aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación. El Tercer Consenso de Granada ha listado algunos de los PRM como:

- Administración errónea del medicamento.
- Características personales.
- Conservación inadecuada.
- Contraindicación.
- Dosis, pauta o duración inadecuadas.
- Duplicidad.
- Errores en la dispensación.
- Errores en la prescripción.
- Incumplimiento.
- Interacciones.
- Otros problemas de salud que afectan el tratamiento.
- Probabilidad de efectos adversos.
- Problema de salud insuficientemente tratado.
- Otros. (COMITÉ DE CONSENSO, y otros, 2007)

#### 4.6.4. Resultados Negativos asociados a la medicación (RNM)

Los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) son resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos, estos se clasifican en tres grupos según la Tabla 8 tomada del Tercer Consenso de Granada. (COMITÉ DE CONSENSO, y otros, 2007)

**Tabla 8. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) Tercer consenso de Granada.**

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de presentación proyecto de grado

<b>NECESIDAD</b>	
<b>Problema de Salud no tratado</b>	El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
<b>Efecto de medicamento innecesario</b>	El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
<b>EFFECTIVIDAD</b>	
<b>Inefectividad no cuantitativa</b>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación
<b>Inefectividad cuantitativa</b>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
<b>SEGURIDAD</b>	
<b>Inseguridad no cuantitativa.</b>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento
<b>Inseguridad cuantitativa.</b>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.
Tabla 8. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) Tercer consenso de Granada. (COMITÉ DE CONSENSO, y otros, 2007)	

#### 4.6.5. Fallo terapéutico (FT).

El fallo terapéutico es considerado una reacción adversa, si se tiene en cuenta que la falta de eficacia no es deseable, y se la considera un daño, si se tiene en cuenta que no está ejerciendo la acción buscada. En la clasificación alfabética son reacciones adversas tipo F. Investigadores de la Universidad Nacional de Colombia han desarrollado un algoritmo para la evaluación de los fallos terapéuticos clasificándolos en una de las siguientes categorías (Vaca González , Martínez , López Gutiérrez , Sánchez Pedraza , & Figueras , 2013) (Ver anexo 2 Algoritmo de Fallo terapéutico):

- Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento.
- Posiblemente es la efectividad de la intervención.
- Notificación posiblemente inducida.
- Posiblemente asociado a un problema biofarmacéutico (calidad).
- No se cuenta con información suficiente para el análisis.



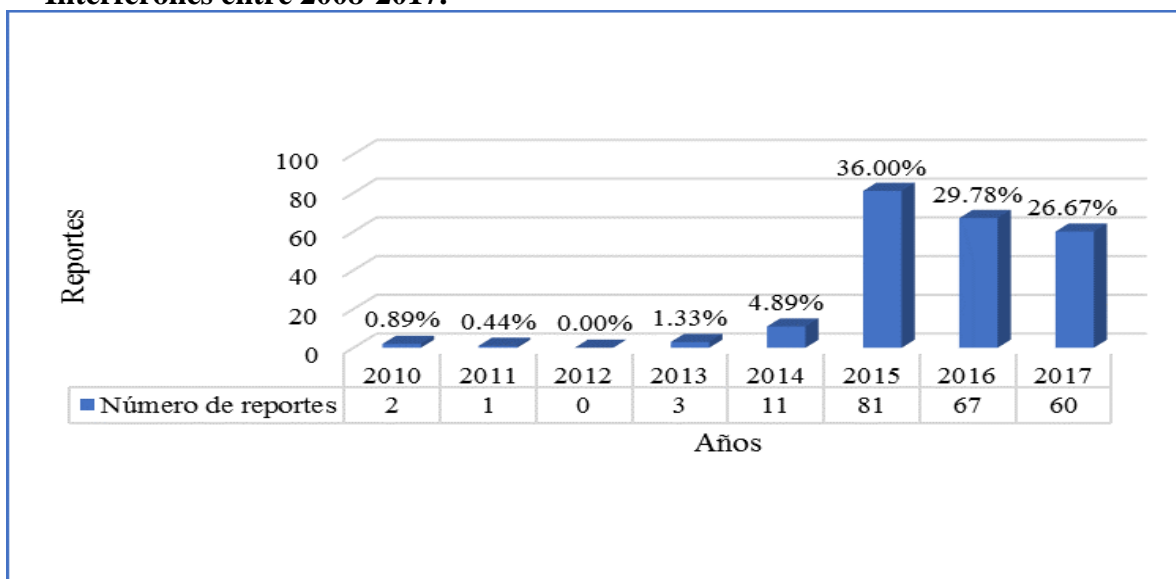
## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los reportes del programa distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C recibió un total de 233 reportes como objeto de estudio en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) teniendo como medicamento sospechoso Interferón; excluyendo 8 reportes por duplicados, diligenciados erróneamente, que no presentan la totalidad de la información necesaria y suficiente para su análisis, y que no correspondían con el medicamento objeto de estudio; para un total de análisis de 225 casos; siendo analizados a partir de diferentes variables como se muestra a continuación.

### 5.1. Año.

Teniendo en cuenta los reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) a los 225 reportes de objeto de análisis, se clasificaron dependiendo del año en el que se presentó el caso reportado. Obteniendo los siguientes datos: **2008:** 0 reportes (0,0%), **2009:** 0 (0,0%), **2010:** 2 reportes (0,89%), **2011:** 1 reporte (0,44%), **2012:** 0 (0,0%), **2013:** 3 reportes (1,33%), **2014:** 11 reportes (4,89%), **2015:** 81 reportes (36,0%), **2016:** 67 reportes (29,78%) y **2017:** 60 reportes (26,67%).

**Gráfica 1. Clasificación por Año de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**



Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá D.C. (2008-2017) Medicamento Sospechoso IFN.

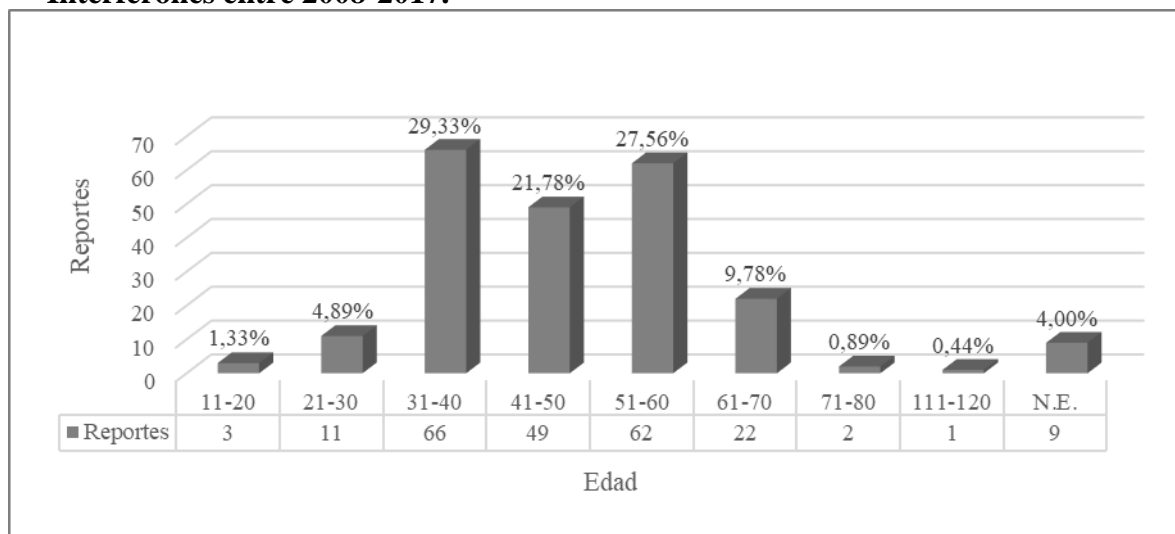


Se evidencia un notorio incremento en los casos reportados desde el año 2014 por un aumento importante en el uso de este tipo de productos para las diferentes patologías que fue diseñado como hepatitis B, hepatitis C, esclerosis múltiple, carcinomas, melanomas, sarcomas, entre otras. Además, este aumento también se puede deber a una mayor concientización en el ámbito educativo del reporte de reacciones adversas o diversos problemas relacionados al medicamento para así poder llevar a cabo una farmacovigilancia adecuada de los diferentes productos que se encuentran en el mercado. Previo al crecimiento de notificaciones mencionado en el 2014 también se aprecia un cambio en el 2010 y es que se presentaron los primeros reportes en el periodo analizado (2008-2017), esto se debe a que este tipo de tecnologías se empezaron a implementar con mayor frecuencia como tratamiento respecto a los años anteriores. (Instituto de evaluación tecnológica en salud, 2014)

## 5.2. Edad.

Llevando a cabo el análisis de la prevalencia de los casos por edades del paciente de 225 reportes relacionados con interferones notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017). Se puede observar en el grafico los siguientes resultados: **11-20**: 3 reportes, **21-30**: 11 reportes, **31-40**: 66 reportes, **41-50**: 49 reportes, **51-60**: 62 reportes, **61-70**: 22 reportes, **71-80**: 2 reportes, **81-90**: 0 reportes, **91-100**: 0 reportes, **101-110**: 0 reportes, **111-120**: 1 reportes, **No especifica**: 9 reportes.

**Gráfica 2. Clasificación por Edad de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**



**Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. (2008-2017) Medicamento Sospechoso IFN.**

Los resultados obtenidos muestran que la mayor parte de reportes se presentan en pacientes de edades comprendidas entre 31 a 60 años, esto se debe a que la enfermedad principalmente tratada por este grupo de productos es la esclerosis múltiple que se define como una enfermedad progresiva que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca cerebral, en las que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización), con preservación relativa de los axones en la fase precoz, aunque puede estar muy afectada en las fases finales. (Carretero Ares & Bowakim Dib, 2001)

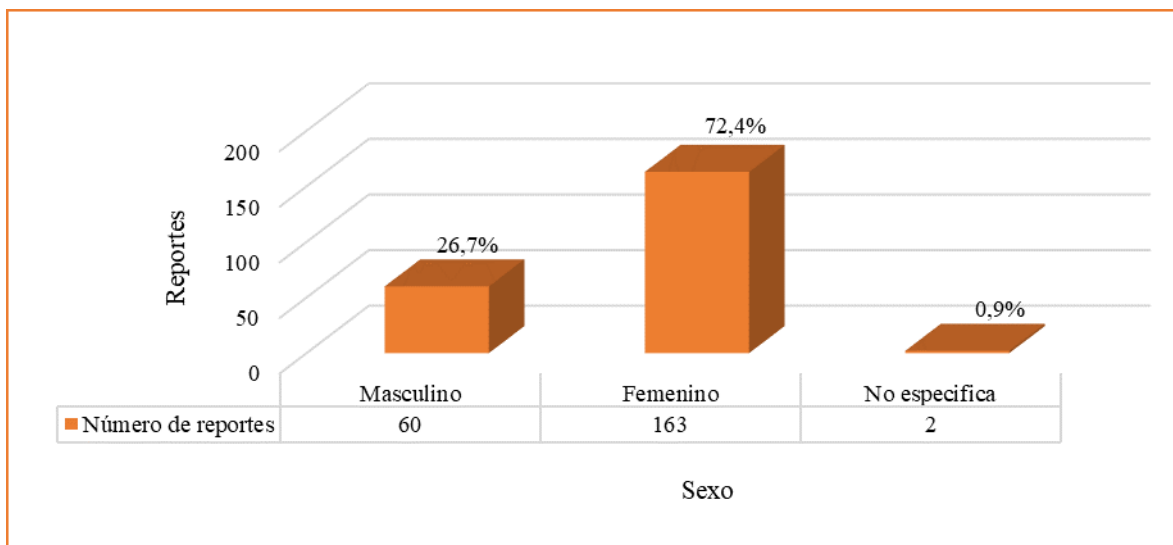
Teniendo en cuenta la definición enunciada previamente es de gran importancia destacar que es una patología de carácter degenerativo, es decir que empeora con el transcurrir del tiempo, por lo que puede ser una enfermedad que no se desarrolle principalmente a cortas edades. En un estudio realizado en México a una población total de 313 pacientes que determino que la media de edad de los pacientes fue de 41 años y la media de la edad al diagnóstico fue de 32 años; el intervalo más frecuente fue el de 21 a 30 años (32.9 %) y el de 31 a 40 años (34.5 %). (Bertado Cortes, Villamil Osorio, Carrera Pineda, & Martinez Cortes, 2016).

Desde un punto de vista teórico se dice que la mayoría de las personas empiezan a sentir los primeros síntomas de esclerosis múltiple entre las edades de 20 y 40 años, pero el diagnóstico frecuentemente tarda en hacerse. Esto se debe tanto a la naturaleza transitoria de la enfermedad como a la ausencia de una prueba diagnóstica específica. Antes de que pueda confirmarse el diagnóstico, han de desarrollarse una variedad de síntomas y cambios específicos en el cerebro. (Instituto nacional de desórdenes neurológicos y accidentes vasculares, 2002)

### **5.3. Sexo.**

Al realizar el análisis estadístico a los 225 reportes relacionados con interferones notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) siendo clasificados por género masculino y femenino obteniendo los siguientes resultados: **Masculino:** 60 reportes (26.7%), **Femenino:** 163 reportes (72,4%) y **No especifica:** 2 reportes (0,9%).

**Gráfica 3. Clasificación por Sexo de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**



**Fuente:** Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. (2008-2017) Medicamento Sospechoso IFN.

Según los resultados del análisis estadístico es notoria la mayor prevalencia de notificaciones de pacientes de género femenino respecto al género masculino. En una investigación realizada en Oslo, Noruega se expone que las causas puntuales del porque la prevalencia de esta patología es más alta en mujeres se desconoce, pero se explican posibles diferencias de género que pueden ser la razón de dicha prevalencia. La investigación relacionada con las discrepancias entre ambos sexos y la presencia de la EM se centran en analizar las diferencias entre los sistemas inmunes, la influencia de ciertas hormonas, las desemejanzas genéticas y las exposiciones ambientales entre los dos sexos:

**El sistema inmunológico:** Diversos estudios han demostrado que las mujeres presentan una mayor respuesta inmunológica ante varios estímulos o antígenos propios presentados en la periferia. De esta manera, las mujeres serían más susceptibles de desarrollar una respuesta anómala ante los mismos estímulos que los hombres.

**La influencia de las hormonas:** Hay evidencia científica de que las hormonas sexuales (estrógenos, progestágenos, testosterona) pueden afectar a la respuesta del sistema inmune y, por tanto, repercutir también en la EM. Por ejemplo, dosis altas de estrógenos promoverían una respuesta más reguladora sobre el sistema inmunológico, provocando que éste fuera menos agresivo. La progesterona también parece tener un papel importante en reprimir parte de la actividad inmune. De hecho, durante el embarazo, cuando estas dos hormonas presentan los niveles más altos, las mujeres afectadas de EM muestran menos síntomas y actividad de la enfermedad.

Dado el posible papel importante de las hormonas sexuales en el sistema inmune y la evolución de la EM, actualmente se están llevando a cabo una serie de ensayos clínicos donde se evalúa la eficacia del tratamiento hormonal para controlar la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento con dosis altas de estrógenos conlleva también algunos riesgos, por lo tanto, será necesario encontrar un buen balance riesgo-beneficio.

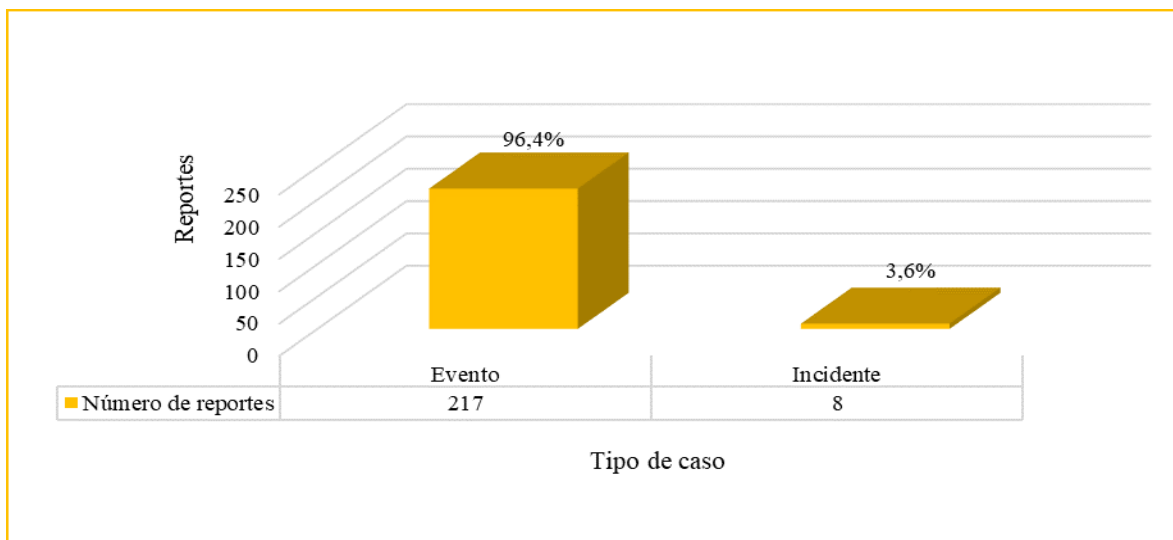
**Factores genéticos:** En el desarrollo de la esclerosis múltiple interviene un componente genético. Los estudios realizados hasta ahora no han detectado diferencias genéticas entre ambos géneros. Se cree que, posiblemente, la manera de expresar los diferentes genes involucrados en la enfermedad puede ser diferente entre hombres y mujeres, pero aún no se ha podido demostrar.

**Factores ambientales:** Otro componente importante en la causa de la EM son los factores ambientales. Una posible explicación a las diferencias observadas entre hombres y mujeres podría ser que alguno de estos factores actúe de manera diferente en los dos géneros. Recientemente, se ha descrito que la falta de vitamina D podría aumentar el riesgo de desarrollar EM, y varios estudios han demostrado que la influencia de la vitamina D en el sistema inmune y la EM es más importante en mujeres que en hombres. (Flinstad Harbo, Gold, & Tintoré, 2013)

#### **5.4. Tipo de caso.**

Se llevó a cabo el debido tratamiento estadístico para la clasificación por tipo de caso de los 225 reportes relacionados con interferones notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) y se obtuvieron los siguientes datos: **Evento:** 217 reportes (96,4%) **Incidente:** 8 reportes (3,6%).

**Gráfica 4. Clasificación por Tipo de Caso de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**



**Fuente:** Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. (2008-2017) Medicamento Sospechoso IFN.

Analizando los resultados se evidencia que la mayor cantidad de reportes realizados pertenecen al tipo de caso “evento”, que teniendo en cuenta la guía de fundamentos básicos de farmacovigilancia de la Secretaría Distrital de Salud se definen como:

**Evento adverso:** Resultado de una atención en salud que de manera no intencional produjo daño.

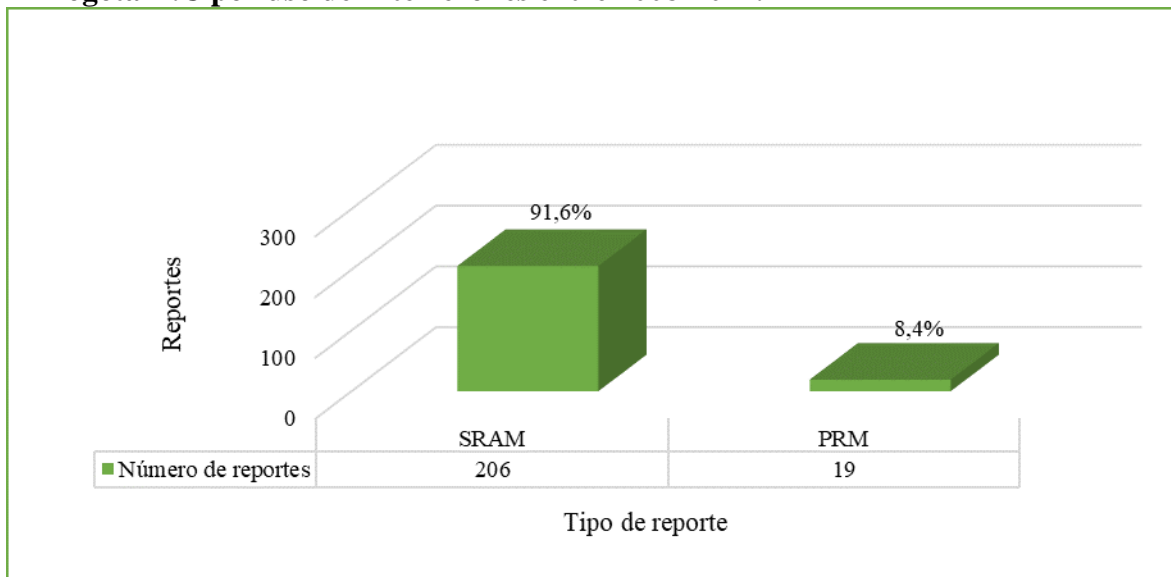
**Incidente:** Circunstancia que sucede en la atención clínica de un paciente, y que no le genera daño, pero en cuya ocurrencia se incorporan fallas en los procesos de atención. (Secretaría Distrital de Salud, 2013)

Basados en los conceptos de incidente y evento adverso como tipo de caso, se puede explicar la mayor presencia de notificaciones de tipo “evento” ya que incluye las reacciones propias o esperadas del medicamento a concentraciones normales, teniendo en cuenta que los interferones son fármacos que por su naturaleza generan gran número de estos efectos nocivos.

### 5.5. Tipo de reporte.

Los 225 reportes relacionados con interferones notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) fueron analizados con el fin de clasificarlos por tipo de reporte, los resultados obtenidos fueron: **SRAM:** 206 reportes (91,6%) y **PRM:** 19 reportes 8,4%).

**Gráfica 5. Clasificación por Tipo de Reporte de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**



**Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá D.C. (2008-2017) Medicamento Sospechoso IFN.**

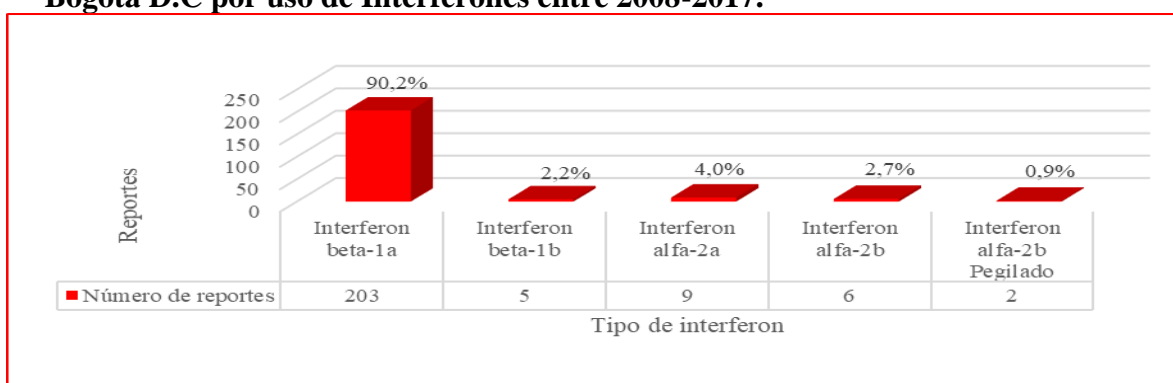
El análisis de las notificaciones dio como resultado mayor número de sospecha de reacción adversa a medicamentos que son una respuesta nociva a un medicamento y no intencionada, que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el organismo. (INVIMA, 2010) Teniendo en cuenta el anterior ítem “Tipo de caso” es posible soportar esta información con el hecho de que los interferones son medicamentos que pueden generar muchas reacciones no deseadas con su administración.

La presencia de SRAM también es superior debido a que los problemas relacionados al medicamento (PRM) que son aquellas situaciones que en medio del proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación, pueden ser: Administración errónea del medicamento, Características personales, Conservación inadecuada, Contraindicación, Dosis, pauta o duración inadecuadas, Duplicidad, Errores en la dispensación, Errores en la prescripción., Incumplimiento de la terapia, Interacciones medicamentosas, Otros problemas de salud que afectan el tratamiento, Probabilidad de efectos adversos, Problema de salud insuficientemente tratado, Otros. (Secretaria Distrital de Salud, 2013) Se presentan generalmente por aspectos ajenos al medicamento y su naturaleza, por lo que no son reacciones que se den normalmente por la administración del producto.

### 5.6. Tipo de interferón.

Del PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) se llevó a cabo el análisis de 225 reportes relacionados con el uso de interferones que al ser clasificados por el tipo de interferón utilizado los resultados fueron: **Interferón beta-1a:** 203 reportes (90,2%), **Interferón beta-1b:** 5 reportes (2,2%), **Interferón alfa-2a:** 9 reportes (4%), **Interferón alfa-2b:** 6 reportes (2,7%), **Interferón alfa-2b Pegilado:** 2 reportes (0,9%).

**Gráfica 6. Clasificación por Tipo de Interferón de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**



**Fuente:** Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá D.C. (2008-2017) Medicamento Sospechoso IFN.

Es muy notoria la superioridad del número de casos reportados del interferón beta-1a respecto a los demás, esto se debe a que el IFNb-1a, idéntico al IFNb humano, aunque se diferencian en la vía de administración (IM y SC, respectivamente) y en su posología.

Aunque ambos tipos de IFNb se producen mediante técnicas de ADN recombinante, la diferencia es que en la producción de IFNb-1b se emplean bacterias como célula hospedadora y el IFNb- 1a se produce en células de mamífero, concretamente en células de ovario de hámster chino (células CHO). (Zaragoza Garcia & Ibarra Lorente, 2002) A nivel estructural el IFN b- 1b puede presentar ciertas diferencias que le atribuyen características como menor dosis, pero mayor frecuencia de administración respecto al interferón beta-1b, pero desde un punto de vista terapéutico las similitudes en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple se mantienen. (Palacios, 2004)

Respecto a los interferones alfa, tienen una menos presencia en los casos reportados debido a que la gran mayoría son por diagnóstico de Esclerosis Múltiple que es tratada con los interferones beta, pero los interferones alfa son empleados en las siguientes patologías:



Hepatitis B crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN del virus de la hepatitis B [ADN-VHB] y antígeno de la hepatitis B [HBeAg]), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C crónica: Antes de comenzar el tratamiento con IntronA, se deben considerar los resultados de los ensayos clínicos que comparan IntronA con interferón pegilado.

Leucemia mieloide crónica: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por 34 % de células leucémicas Ph+ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es 34 %, pero 90 % de células Ph+ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP (combinación de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona).

La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso 10 %, pirexia 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión serosa o leucemia.



Tumor carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica). (European Medicines Agency, 2009)

### 5.7. Descriptores WHOART.

Los 225 reportes relacionados con interferones notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) presentan una gran cantidad de descriptores WHOART por la cantidad de reacciones adversas que los interferones provocan, por lo que se decidió realizar el análisis estadístico a los descriptores de mayor incidencia los cuales fueron: **Alteraciones del sistema nervioso central y periférico:** 127 reportes (30,8%), **Alteraciones de la visión:** 14 reportes (3.4%), **Alteraciones del sistema gastrointestinal:** 18 reportes (4.4%), **Alteraciones generales:** 135 reportes (32.8%), **Alteraciones de la piel y anexos:** 15 reportes (3.6%), **Alteraciones psiquiátricas:** 10 reportes (2.4%), **Alteraciones del sistema musculo-esquelético:** 24 reportes (7%), **Alteraciones del sistema respiratorio:** 13 reportes (3.2%).

**Tabla 9. Clasificación por Descriptores WHOART de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**

DESCRIPTORES WHOART	NÚMERO DE REPORTES	PORCENTAJE
Alteraciones mio-endo-pericardicas y valvulares	1	0,20%
Alteraciones de las células rojas	1	0,20%
Alteraciones reproductivas del hombre	1	0,20%
Alteraciones fetales	1	0,20%
Neoplasias	1	0,20%
Alteraciones del ritmo y la frecuencia cardiacas	1	0,20%
Alteraciones de las plaquetas, el sangrado y la coagulación	3	0,70%
Alteraciones vasculares (extra cardiacas)	3	0,70%
Alteraciones metabólicas y nutricionales	3	0,70%
Alteraciones del sistema hepato-biliar	3	0,70%
Alteraciones reproductivas de la mujer	4	1,00%
Alteraciones cardiovasculares generales	4	1,00%
Alteraciones de las células blancas	5	1,20%
Términos para eventos secundario	5	1,20%
Alteraciones en el sitio de administración	6	1,50%
Alteraciones del sistema urinario	9	2,20%
Alteraciones psiquiátricas	10	2,40%

Alteraciones del sistema respiratorio	13	3,20%
Alteraciones de la visión	14	3,40%
Alteraciones de la piel y anexos	15	3,60%
Alteraciones del sistema gastrointestinal	18	4,40%
Alteraciones del sistema musculo-esquelético	29	7,00%
Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	127	30,80%
Alteraciones generales	135	32,80%
<b>TOTAL, DE DESCRIPTORES</b>	<b>412</b>	<b>100,0%</b>
Tabla 9. Clasificación por Descriptores WHOART de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.		

La incidencia de las reacciones adversas por el uso de Interferones es de aproximadamente del 10 % de los pacientes a quienes se le ha indicado a tratamiento, y pueden llegar a presentar un grupo de efectos secundarios y reacciones adversas de diferentes intensidad y gravedad. (Roget, 2003)

La fatiga, astenia, anorexia, cefalea y fiebre son los síntomas generales más referidos en la literatura, con una incidencia aproximada entre el 30-56 %. Regularmente se presentan en diferentes etapas del tratamiento; al principio del tratamiento, luego, y de forma progresiva, existe una adaptación del organismo a dichos síntomas, de manera que puede estar asociado diferentes propiedades terapéuticas del fármaco.

Los principales efectos adversos encontrados, de tipo general, corresponden con los reportados al programa Distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C., en particular la fiebre con escalofríos, la cefalea, las artralgias y las mialgias. (Mulet Perez, Pulles Labadie, Gamez Escalona, Diaz Santos , & Infante Velazquez, 2011)

### 5.8. Descriptores WHOART SUB.

Tomando como base los descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al PDFV de la SDS de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) a los 225 reportes de objeto de análisis, se logró determinar un total de 412 Descriptores o referencias WHOART SUB, de los cuales se obtiene las alteraciones específicas que se presentan con mayor frecuencia en los reportes notificados, entre las cuales se destacan, **Cefalea** (50 referencias) (12,14% de las referencias totales de los reportes), **Fiebre** (22 ref.) (5,34%), **Malestar general** (20 ref.) (4,85%), **Vértigo** (14 ref.) (3,40%), **Enfermedad exacerbada** (13 ref.) (3,16%), **Síntomas de tipo Gripe** (13 ref.) (3,16%), **Dolor Articular** (11 ref.) (2,67%), **Mareo** (11 ref.) (2,67%) y **Escalofríos** (11ref.) (2,67%); cómo se puede observar en la gráfica 8. En cuanto al restante de referencias correspondientes a aquellos Descriptores WHOART SUB que se presentaron con menor frecuencia, se pueden apreciar en la Tabla 10.

**Tabla 10. Clasificación por Descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaría distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**

DESCRIPTORES WHOART SUB	CANTIDAD	%	DESCRIPTORES WHOART SUB	CANTIDAD	%
Abdomen inflamado	1	0,24%	Trombocitopenia	1	0,24%
Actividad motora retardada	1	0,24%	Urticaria	1	0,24%
Alergia	1	0,24%	Vaginal disorder	1	0,24%
Alopecia	1	0,24%	Visión, trastorno	1	0,24%
Amigdalitis	1	0,24%	Zona de inyección, dolor	1	0,24%
Amnesia	1	0,24%	Edema	2	0,48%
Anemia agravada	1	0,24%	Erupción cutánea	2	0,48%
Astenia	1	0,24%	Adormecimiento	2	0,49%
Bronquitis	1	0,24%	Artralgia agravada	2	0,49%
Calor, sensación de	1	0,24%	Caída	2	0,49%
Cansancio	1	0,24%	Calambres	2	0,49%
Celulitis	1	0,24%	Depresión	2	0,49%
Cerebrovascular, trastorno	1	0,24%	Diaphoresis	2	0,49%
Dacriocistitis nos	1	0,24%	Embarazo no deseado	2	0,49%
Debilidad generalizada	1	0,24%	Enfermedad empeorada	2	0,49%
Deshidratación	1	0,24%	Entumecimiento	2	0,49%
Disartria	1	0,24%	Espasticidad muscular	2	0,49%
Disfonía	1	0,24%	Fatiga	2	0,49%
Disnea	1	0,24%	Habla, trastorno	2	0,49%
Disuria	1	0,24%	Lengua aletargada	2	0,49%
Dolor de espalda	1	0,24%	Marcha, alteración	2	0,49%
Dolor de espalda agravado	1	0,24%	Medication error	2	0,49%
Dolor en los huesos agravado	1	0,24%	Musculo, dolor	2	0,49%
Drug ineffective	1	0,24%	Nasal sinus congestión	2	0,49%
Emesis	1	0,24%	Nettle rash	2	0,49%
Entumecimiento localizado	1	0,24%	Neuritis óptica	2	0,49%
Eritema	1	0,24%	Pecho, dolor	2	0,49%
Espalda, dolor	1	0,24%	Pérdida de fuerza	2	0,49%
Estómago, malestar	1	0,24%	Sincope	2	0,49%
Faringitis	1	0,24%	Tos	2	0,49%
Fenilcetonuria	1	0,24%	Transaminase nos increased	2	0,49%
Flebotrombosis	1	0,24%	Dolor	3	0,73%
Hematoma	1	0,24%	Dolor esquelético	3	0,73%
Hematuria	1	0,24%	Hipotensión	3	0,73%
Hemorragia uterina	1	0,24%	Insomnio	3	0,73%
Hemorragia vaginal	1	0,24%	Lumbar, dolor	3	0,73%
Hepatic function abnormal aggr.	1	0,24%	Marcha anormal	3	0,73%
Hipertensión	1	0,24%	Piernas doloridas	3	0,73%
Hormigueo	1	0,24%	Prurito	3	0,73%
Incontinencia urinaria	1	0,24%	Quiste nos	3	0,73%
Infarto de miocardio	1	0,24%	Debilidad muscular	4	0,97%
Irritación ocular	1	0,24%	Diarrea	4	0,97%
Leucocitosis	1	0,24%	Dolor corporal	4	0,97%
Lípidos séricos aumentados	1	0,24%	Garganta, dolor de	4	0,97%
Litiasis renal	1	0,24%	Hemiparesia	4	0,97%
Malestar corporal	1	0,24%	Ineffectiveness	4	0,97%
Memoria, perdida	1	0,24%	Leucopenia	4	0,97%
Mialgia	1	0,24%	Marcha, dificultad	4	0,97%
Mielitis	1	0,24%	Ojos, dolor	4	0,97%
Muerte	1	0,24%	Tembler	4	0,97%
Neuralgia del trigémino	1	0,24%	Zona de aplicación, reacción	4	0,97%
Neuritis	1	0,24%	Vómitos	4	0,98%

Ojos, alteración	1	0,24%	Infección vías urinarias	5	1,21%
Parálisis facial	1	0,24%	Migraña	5	1,21%
Pesadez de extremidades	1	0,24%	Visión borrosa	6	1,46%
Peso, pérdida	1	0,24%	Debilidad	7	1,70%
Piel, trastorno	1	0,24%	Effect, lack of	7	1,70%
Pierna, dolor	1	0,24%	Nauseas	8	1,94%
Plaquetas anormales	1	0,24%	Parestesia	9	2,18%
Prurito vaginal	1	0,24%	Dolor articular	11	2,67%
Quiste de mama	1	0,24%	Escalofríos	11	2,67%
Rash pruritic	1	0,24%	Mareo	11	2,67%
Respiración, dificultad	1	0,24%	Enfermedad exacerbada	13	3,16%
Rubefacción	1	0,24%	Gripe, síntomas tipo	13	3,16%
Sensibilidad, alteración	1	0,24%	Vértigo	14	3,40%
Taquicardia	1	0,24%	Malestar general	20	4,85%
Testículo, dolor	1	0,24%	Fiebre	22	5,34%
Tono muscular flácido	1	0,24%	Cefalea	50	12,14%

<b>TOTAL, DE DESCRIPTORES WHOART SUB</b>	<b>412</b>	<b>100%</b>
--	------------	-------------

Tabla 10. Clasificación por Descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.

Alteraciones específicas como Cefalea, fiebre, dolor articular, náuseas, mareos y síndrome Pseudogripal en cual se acentúa un cuadro clínico caracterizado por la aparición de fiebre, escalofríos, artromialgias y cefalea son las que se presentan con mayor frecuencia en los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la SDS de Bogotá D.C por uso de interferones entre 2008-2017 y son considerados alteraciones específicas de efectos adversos generados en el tratamiento con Interferones de tipo IFN  $\alpha$ , IFN  $\beta$  y IFN pegilados (García Samaniego, 2006).

En cuanto a aquellas referencias catalogadas como alteraciones de tipo Enfermedad exacerbada se refiere a aquellas manifestaciones clínicas, signos y síntomas marcadas de la esclerosis múltiple que representa el diagnostico principal de los reportes totales de objeto de estudio con un total de 205 reportes, es decir; el 91,11%, dentro de los cuales se encuentran manifestaciones clínicas, signos y síntomas como lesiones desmielinizantes en el SNC (periventriculares, nervio y quiasma óptico, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos, médula), dando lugar a debilidad, parestesias, alteración de la visión, diplopía, nistagmo, disartria, temblor intencional, ataxia, alteración de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, paraparesia, alteraciones emocionales, deterioro intelectual, fatiga, atrofia muscular, dolor local y generalizado, calambres, trastornos cognitivos, trastornos afectivos, crisis epilépticas, síntomas paroxísticos, narcolepsia, movimientos anormales, neuritis óptica, alteraciones esfinterianas, alteraciones sexuales entre otros (Fernández Fernández & Fernández, 2007).

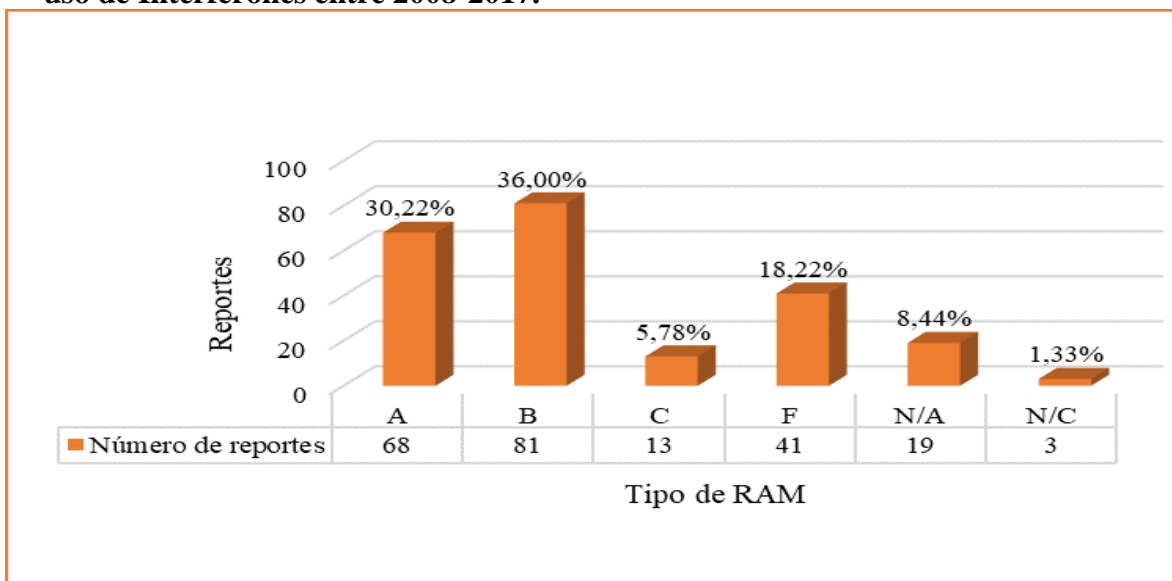
## 5.9. Tipo de RAM.

La clasificación por tipo de RAM se llevó a cabo de manera Alfabética para los 225 reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C, de los cuales corresponden a RAM **tipo A** (68 reportes) (30,22% de los reportes totales presentados), **tipo B** (81

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de presentación proyecto de grado

reportes) (36,00%), **tipo C** (13 reportes) (5,78%), **tipo F** (41 reportes) (18,22%), así como 19 reportes (8,44%) y 3 reportes (1,33%) que corresponden a reportes determinados como **No Aplicaban** y **No Clasificados** respectivamente como puede observarse en la gráfica 7.

**Gráfica 7. Clasificación por tipo de RAM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**



**Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá D.C. (2008-2017) Medicamento Sospechoso IFN.**

La incidencia en cuanto a la clasificación por tipo de RAM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017 se denota hacia las reacciones de tipo B o también denominadas bizarras (raras, anómalas) que son aquellas que no son dependientes de la dosis, pueden producirse aun con dosis subterapéuticas, además se incluyen las reacciones idiosincráticas, y a las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad con un componente inmunológico; son reacciones imprevisibles (OPS,OMS, 2010), como son reacciones de hipersensibilidad tipo urticaria, prurito, angioedema, alergias, eritemas, erupción cutánea, rubefacción y similares; e incluir aquellas reacciones idiosincráticas e imprevisibles como alopecia, dacriocistitis, deshidratación, fenilcetonuria, hemorragia vaginal, litiasis renal, entre otros. En seguida se encuentran las reacciones tipo A o también denominadas aumentadas que son reacciones dosis dependientes, y desde el punto de vista clínico son previsibles. Aparecen relativamente a menudo, y, en general, no revisten gravedad. Pueden estar ligadas al efecto principal del medicamento, o estarlo

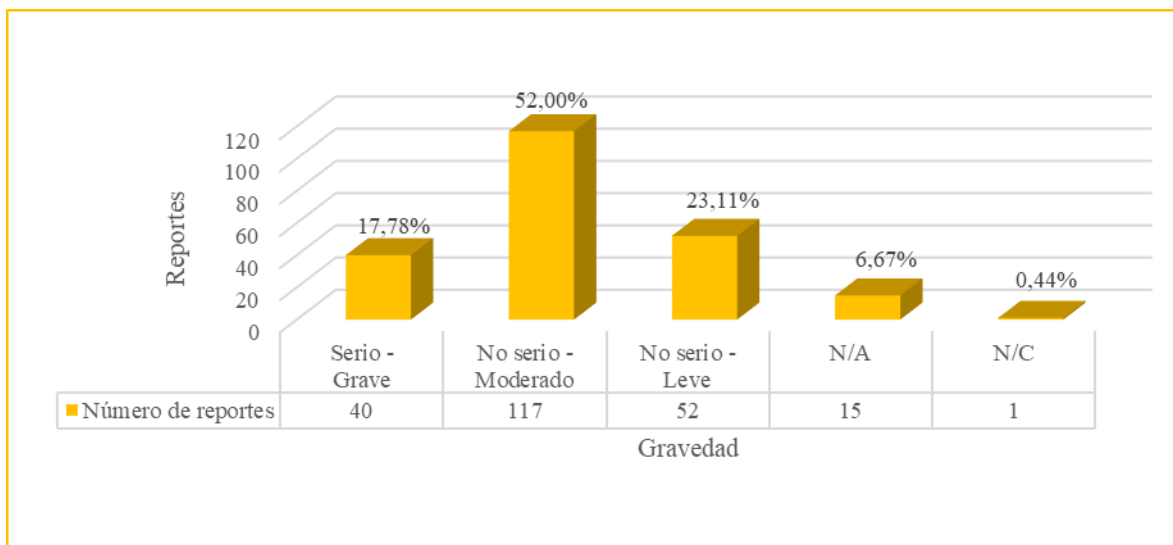
a una propiedad farmacológica del fármaco, pero que no es base de su aplicación terapéutica, a este tipo de reacciones se consideran de poca importancia y se relacionan con efectos como actividad motora retardada, cefalea, fiebre, náuseas, vértigo, dolor articular y generalizado, entre otros. A continuación, persiste las reacciones de Tipo F o llamadas fallo inesperado de la terapia relacionado con el Fallo terapéutico y es afín con aquellas reacciones adversas relacionadas con la dosis, y a menudo son ocasionadas por aspectos farmacocinéticos, condiciones clínicas del paciente, uso del medicamento, interacciones, competencia comercial, calidad del producto, entre otros como explica el algoritmo del Cimun proporcionando referencia a resultados que pueden explicar el fallo terapéutico y que puede observarse en el anexo 2, es importante destacar la inferencia de aspectos relacionados con la inmunogenicidad que puede afectar el efecto farmacológico por respuesta autoinmune hacia el fármaco disminuyendo su efectividad y así generar una subsecuente aparición de manifestaciones relacionadas con signos y síntomas de la patología diagnosticada., además relacionar la posible respuesta idiosincrática como principal factor de generación del fallo terapéutico. En seguida, se encuentran aquellas reacciones tipo C o crónicas que hacen referencia a aquellas que aparecen en consecuencia de tratamientos prolongados a causa de la interacción permanente y mantenida de un fármaco con un órgano diana (Secretaría Distrital de Salud , 2013). En seguida se encuentran las categorías No aplica y No Clasificada que hacen referencia a escenarios donde prevalecen los reportes clasificados como PRM, estado de embarazo; donde no se presenta un RAM específica y solo define esta condición del paciente, al igual que procedimientos quirúrgicos realizados a los pacientes y no relacionados con el diagnostico principal, y No clasificados como aquellos reportes en los que no se cuenta con la información suficiente para su análisis.

#### **5.10. Gravedad.**

Con el total de 225 reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017 se clasificaron según grado de Gravedad en las categorías correspondientes, se obtuvo 40 reportes clasificados como **Serio – Grave** que corresponden al 17,78% del total de los reportes presentados, 117 reportes (52,00%) que corresponden a **No serio – Moderado**, 52 reportes (23,11%) asignados a la categoría **No serio – Leve**, y por ultimo 16 reportes clasificados en la categoría de **No Aplica y No Clasificado** como puede observarse en la gráfica 8.

**Gráfica 8. Clasificación por Gravedad de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**





**Fuente:** Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. (2008-2017) Medicamento Sospechoso IFN.

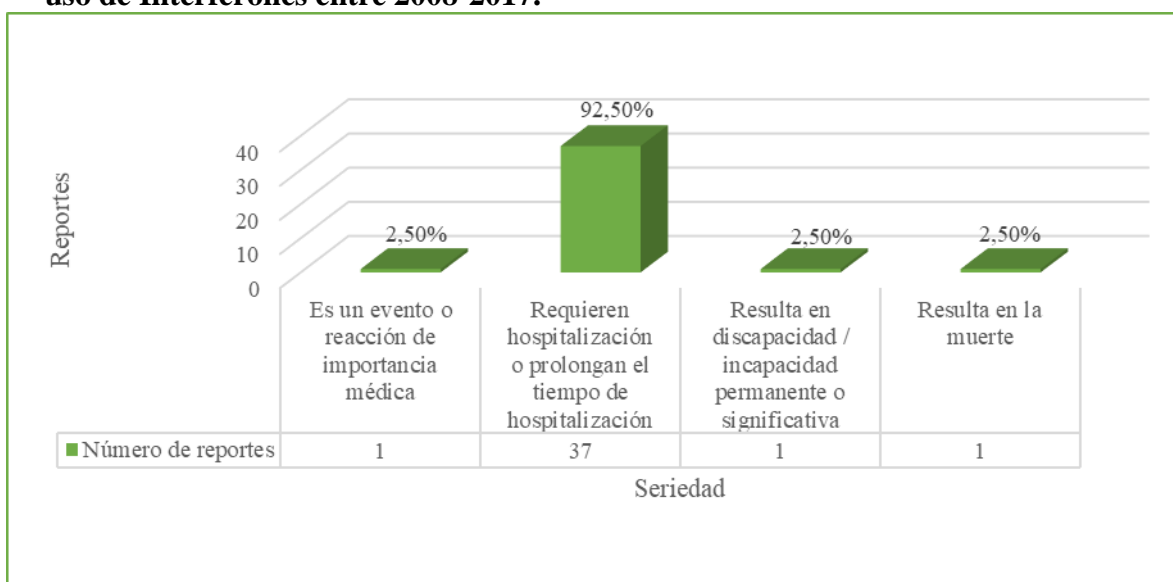
De acuerdo a la gráfica anterior en el cual el predominio de la categoría No serio – Moderado es evidente, debido a que los reportes exhiben manifestaciones clínicas importantes, que no son consideradas una amenaza inmediata para la vida del paciente, pero que requieren medidas terapéuticas o la suspensión de tratamiento como es la presencia de reacciones de hipersensibilidad, recaídas y manifestaciones que evidencian el empeoramiento de la enfermedad. En seguida se encuentra la categoría No serio – Leve que describe aquellas manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante como es la presencia de cefalea, mareos, vértigo, escalofríos y síntomas pseudogripales que no justifican suspender el tratamiento con el medicamento objeto de estudio. En orden, la categoría Serio – Grave que hace referencia a aquellos reportes donde se produce la muerte, hay una amenaza clara para la vida del paciente, producen algún tipo de incapacidad, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, o producen anomalías congénitas o procesos malignos; y por último se encuentra las categorías No aplica y No Clasificada que hacen referencia a escenarios donde prevalecen los reportes clasificados como PRM, condiciones del paciente como estado de embarazo, procedimientos quirúrgicos realizados a los pacientes y no relacionados con el diagnóstico principal, y No clasificados como aquellos reportes en los que no se cuenta con la información suficiente para su análisis.

### 5.11. Seriedad.

En cuanto a la clasificación de los reportes según grado de severidad, se toma como dato inicial los 40 reportes obtenidos en la clasificación de Gravedad correspondientes a la

categoría Serio – Grave, generando como resultados 37 reportes que corresponden al 92,50% del total de los reportes; clasificado en la categoría **“Requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización”**, 1 reporte (2,50%) clasificado en la categoría **“Es un evento o reacción de importancia médica”**, 1 reporte (2,50%) clasificado en la categoría **“Resulta en discapacidad/incapacidad permanente o significativa”** y 1 reporte (2,50%) clasificado en la categoría **“Resulta en la muerte”**, como puede apreciarse en la gráfica 9.

**Gráfica 9. Clasificación por Seriedad de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**



**Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá D.C. (2008-2017) Medicamento Sospechoso IFN.**

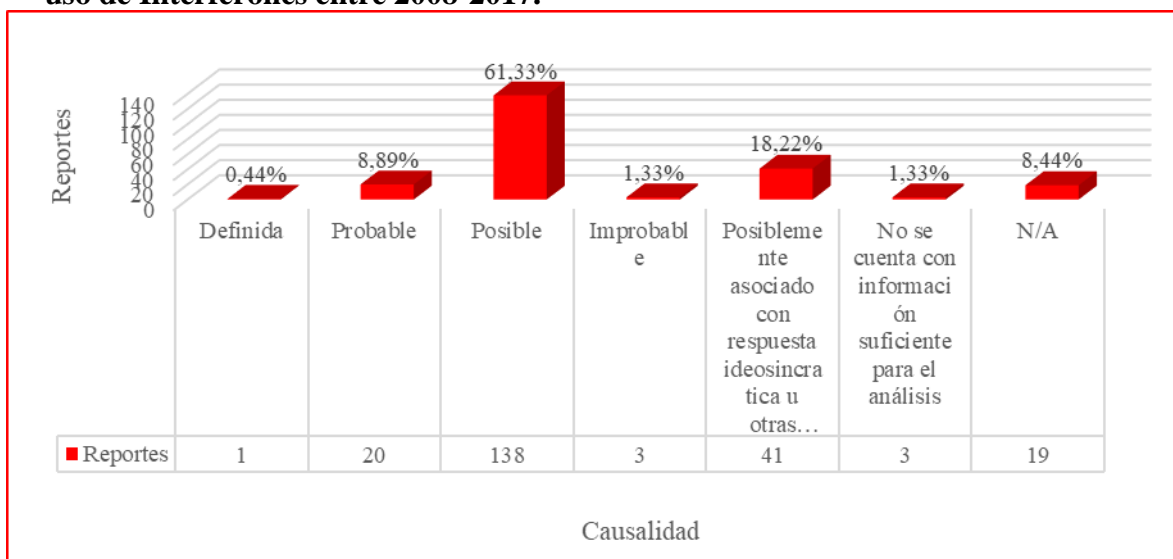
Con la información presentada en la gráfica anterior puede evidenciarse el predominio de la categoría **“Requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización”** donde se presenta recaídas, manifestaciones clínicas propias y acentuadas de la enfermedad Esclerosis múltiple, además de aquellas donde residía otras complicaciones no relacionadas con el diagnostico principal. En seguida se encuentran las categorías **“Es un evento o reacción de importancia médica”** donde el paciente atiende complicaciones de tipo respiratorias y cardiovasculares adicionales al diagnóstico principal, **“Resulta en discapacidad/incapacidad permanente o significativa”** debido a la generación de un cuadro clínico que le impide realizar desplazamientos, generando un grado mínimo de incapacidad motriz y **“Resulta en la muerte”** sin información que relacione la causa del deceso.



## 5.12. Causalidad.

La clasificación por Causalidad para los 225 reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C, de los cuales corresponden a Causalidad **Definida** (1 reporte) (0,44% de los reportes totales analizados), **Probable** (20 reportes) (8,89%), **Posible** (138 reportes) (61,33%), **Improbable** (3 reportes) (1,33%), **Posiblemente asociado con respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que puedan explicar el FT** (41 reportes) (18,22%), **No se cuenta con información suficiente para el análisis** (3 reportes) (1,33%), así como 19 reportes (8,44%) que corresponden a reportes determinados como **No Aplicaban** como puede observarse en la gráfica 10.

**Gráfica 10. Clasificación por Causalidad de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**



**Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá D.C. (2008-2017) Medicamento Sospechoso IFN.**

De acuerdo con la gráfica anterior, se destaca el predominio de la categoría “Posible” determinado en gran parte a las manifestaciones reportadas que pueden ser explicadas por la enfermedad diagnosticada en un gran número de reportes como es la esclerosis múltiple y la posible interacción y efectos inducidos por otros medicamentos producto de terapias farmacológicas combinadas como es la asociación de los IFN  $\alpha$  con Ribavirina, Telaprevir, Simeprevir en la Hepatitis B y C crónica (Martínez López, Aguilar Ramírez, & Aragón Flores, 2001), Metrotrexato, Carbamazepina, Teriflunomida, Fampridina con IFN  $\beta$  en Esclerosis Múltiple (Calabresi, y otros, 2002), además de aquellos pacientes polimedicados con alteraciones adicionales en la cual se

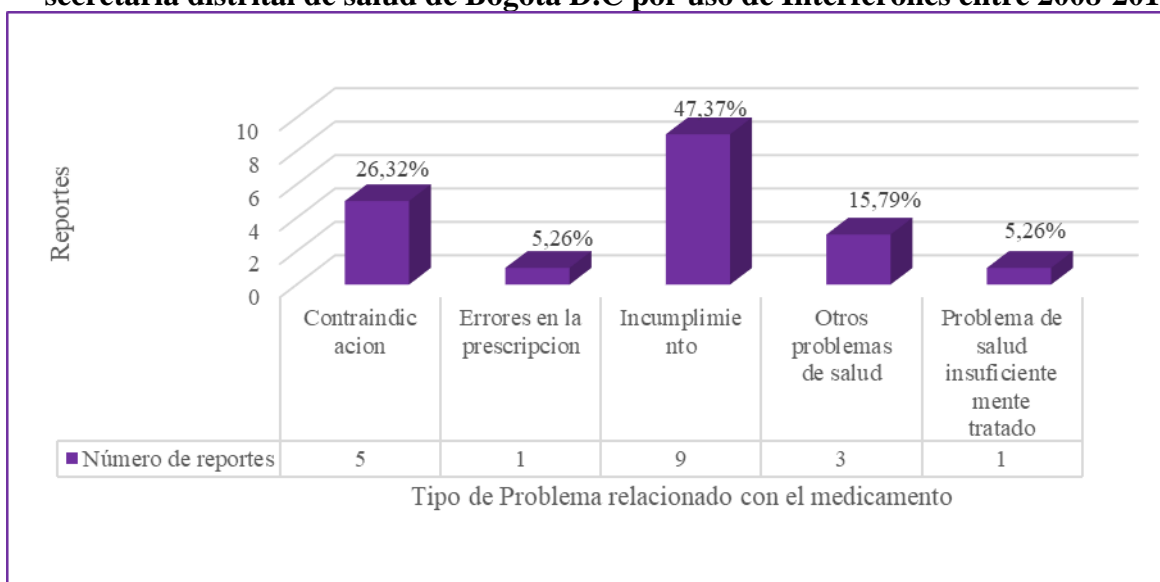
administraban concomitantemente fármacos tipo Antidepresivos triciclicos, Antihistaminicos, Analgesicos y Antiinflamatorios no esteroideos, entre otros. En seguida se encuentra la categoria “Posiblemente asociado con respuesta ideosincratica u otras razones no establecidas que puedan explicar el FT” dado por aquellas reacciones impredecibles que se observa en raras ocasiones en un pequeño porcentaje de la población en respuesta a un tratamiento o medicamento y si no se encuentra justificación diferente que explique el fallo terapéutico y se han descartado problemas biofarmacéuticos, puede estar relacionado con resistencia parcial, total, natural o adquirida a la terapia, tolerancia, refractariedad, taquifilaxia y resistencia documentada en la literatura según indica el Algoritmo para determinar fallo terapéutico del Cimun, e incluso relacionado con factores de inmunogenicidad donde el sistema inmunológico afecta la intervención farmacológica ejerciendo un fallo inesperado en la terapia farmacológica. La categoría subsecuente establecida como “Probable” es dada a aquellos escenarios donde los eventos poseen una temporalidad razonable respecto a la toma del medicamento, no puede ser explicada por la enfermedad u otros medicamentos y hay una respuesta a la retirada clínicamente razonable como establece la fuente de información de categorías de causalidad de Uppsala. En seguida se encuentran las categorías “Improbable” dado a que no existe una temporalidad razonable entre la administración y aparición del evento y las enfermedades como la esclerosis múltiple y Hepatitis C crónica u otros medicamentos pueden llegar a proveer explicaciones plausibles de los mismos eventos y la categoría “No se cuenta con información suficiente para el análisis” en la cual la falta de información impide el correcto análisis del reporte y así generar una evaluación de la imputabilidad del evento. Por último se encuentra las categorías “Definida” donde el evento tiene una relación plausible y razonable en el tiempo respecto a la toma del medicamento, se presenta una respuesta satisfactoria (farmacológica, patológica) a la retirada del medicamento y además hay una reexposición al medicamento que trasciende y exhibe efectivamente el evento y las categorías “No aplica” que hacen referencia a escenarios donde prevalecen los reportes clasificados como PRM, condiciones del paciente como estado de embarazo, procedimientos quirúrgicos realizados a los pacientes y no relacionados con el diagnostico principal.

### **5.13. Tipo de PRM.**

En cuanto a la clasificación de los reportes según Tipo de Problema Relacionado con el Medicamento PRM, se toma como dato inicial los 19 reportes obtenidos en la clasificación de Tipo de reporte correspondientes a la categoría PRM, generando como resultado 5 reportes que corresponden al 26,32% del total de los reportes; clasificado en

la categoría “**Contraindicación**”, 1 reporte (5,26%) clasificado en la categoría “**Errores en la prescripción**”, 9 reportes (47,37%) clasificado en la categoría “**Incumplimiento**”, 3 reportes (15,79%) clasificado en la categoría “**Otros problemas de salud**” y 1 reporte (5,26%) clasificado en la categoría “**Problema de salud insuficientemente tratado**”, como puede apreciarse en la gráfica 11.

**Gráfica 11. Clasificación por Tipo de Problema Relacionado con el Medicamento PRM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**



**Fuente:** Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. (2008-2017) Medicamento Sospechoso IFN.

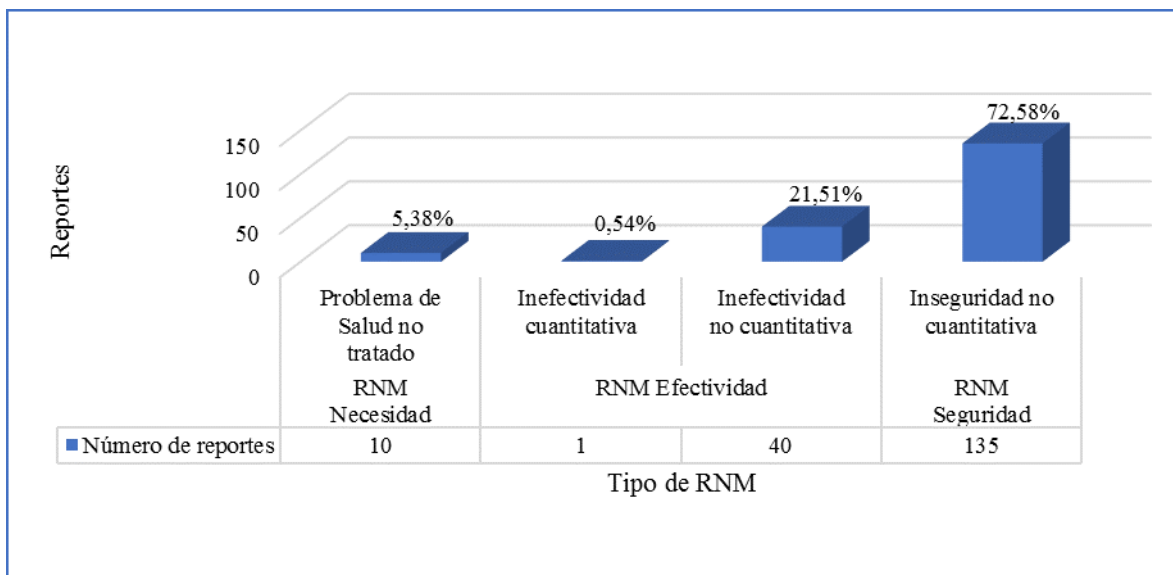
Durante el periodo de estudio (2008 – 2017) se analizaron 19 reportes que fueron catalogados como Problemas relacionados con medicamentos, de ellos predominó la categoría de “Incumplimiento” donde es notable la falta de la medicación que realza los signos y síntomas de la patología base, en la gran mayoría de los reportes la esclerosis múltiple, generando un deterioro a la salud del paciente, con la posterior generación de un resultado negativo asociado a la medicación. En seguida se encuentra la categoría “Contraindicación”, de la cual figura el estado de embarazo como eje principal de corte, según la FDA han clasificado a los IFNs en la categoría C de la clasificación del riesgo en cuanto al uso de fármacos durante el embarazo, en la cual se han descrito efectos adversos en el feto y su uso debe realizarse valorando la relación beneficio/riesgo y la ACPM (Comité Asesor sobre Medicamentos de Prescripción) establece a estos fármacos como sospechosos de causar efectos dañinos en el feto humano o neonato sin causar malformaciones, estos efectos pueden ser reversibles y son debidos a su efecto

farmacológico (Gallego Úbeda, Delgado Téllez de Cepeda, Campos Fernández de Sevilla, Lorenzo Pinto, & Tutau Gómez, 2014). La categoría sucesiva establecida como “Otros problemas de salud”, esta categoría refiere aquellos escenarios donde el paciente padece de otras complicaciones como Hipertensión arterial, bronquitis, artrosis, dolor crónico intratable, antecedentes de pérdida de visión, e infarto lo cual conlleva a un estado y deterioro de la salud y por lo tanto no es causal explícita del diagnóstico principal. En seguida se encuentran las categorías “Errores de prescripción” de la cual se establece un reporte que describe la aplicación del medicamento Avonex (Interferón  $\beta$ 1-a) cada 15 días en tratamiento de la esclerosis múltiple sin mejoría alguna, cuando la literatura establece para el tratamiento de la esclerosis múltiple mínimo una aplicación semanal (European Medicines Agency, 2010), y “Problema de salud insuficientemente tratado” debido a la presentación de recaídas producto de las manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple en etapa progresiva secundaria, la cual requiere de un tratamiento farmacológico combinado con otros agentes inmunomoduladores y en la cual solo se trata en monoterapia con IFN sin mejoría alguna. (Fernández Fernández & Fernández, 2007)

#### **5.14. Tipo de RNM.**

En cuanto a los Resultados Negativos asociados a la medicación se tomaron aquellos reportes que desembocaron en un Resultado que afecta la medicación y la terapia farmacológica en el paciente, con un total de 186 reportes, catalogados de la siguiente manera; 10 reportes que corresponden al 5,38% del total de los reportes; clasificado en la subcategoría “Problema de salud no tratado” de la categoría “RNM Necesidad”, 1 reporte (0,54%) clasificado en la subcategoría “Inefectividad cuantitativa” de la categoría “RNM Efectividad”, 40 reportes (21,51%) clasificado en la subcategoría “Inefectividad no cuantitativa” de la categoría “RNM Efectividad” y 135 reportes que corresponden al 72,58% clasificado en la subcategoría “Inseguridad no cuantitativa” de la categoría “RNM Seguridad”, como puede apreciarse en la gráfica 12.

**Gráfica 12. Clasificación por Tipo de Resultado Negativo a la Medicación RNM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaría distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.**



**Fuente: Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. (2008-2017) Medicamento Sospechoso IFN.**

En la gráfica anterior refiere a aquellos resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos, la categoría que predomina esta clasificación es “Inseguridad no cuantitativa”, la cual hace referencia a los reportes donde el paciente sufre un problema de salud que se refleja en la generación de reacciones adversas previsibles, no previsibles y aquellas que se presentan de forma crónica.

En la siguiente subcategoría “Inefectividad no cuantitativa” el cual hace referencia a aquellos reportes donde se presenta recaídas y agravamiento de las manifestaciones clínicas que corresponden a la patología diagnosticada (Esclerosis múltiple) y se asocia al fallo terapéutico, en seguida se encuentran la subcategoría “ Problema de salud no tratado” el cual hace referencia a aquellos reportes donde el paciente sufre un problema de salud determinado por agravamiento de los signos y síntomas de la patología diagnosticada que es determinado a un ineficiente tratamiento farmacológico, debido a que no se le administra la medicación asignada para esclerosis múltiple en etapas Progresivas secundarias y primarias que requieren tratamiento farmacológico combinado con otros inmunomoduladores y por último se encuentra la subcategoría correspondiente a “Inefectividad cuantitativa” el cual denota un agravamiento de los signos y síntomas de la patología diagnosticada asociado a un fallo terapéutico por la administración del fármaco sospechoso a dosis subterapéuticas.

Se anexan actividades adicionales al presente trabajo como lo es la pieza comunicativa (Ver Anexo 3) que se realizó con el fin de promover y facilitar la identificación, prevención, tratamiento y reporte de eventos adversos y problemas relacionados con medicamentos con una breve información adicional sobre los medicamentos biológicos realizando énfasis en los interferones, y un artículo (Ver Anexo 4) que contiene condensada toda la información obtenida a partir de la investigación realizada que puede ser punto de partida para posteriores investigaciones y ser sometido a publicación.

## 6. CONCLUSIONES.

- Se recibieron 225 reportes al Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C por el uso de medicamentos Interferones en el periodo objeto de estudio (2008-2017), de los cuales se clasificaron 206 como SRAM y 19 como PRM; estos análisis se clasificaron de acuerdo a variables como Año de reporte, edad, sexo, tipo de RAM, gravedad, seriedad, causalidad, clasificación por descriptores WHOART Y WHOART SUB, Tipo de PRM y RNM.
- El rango de edad de 31 a 40 años del sexo femenino es donde se presenta mayor incidencia de eventos adversos y problemas relacionados con medicamentos interferones.
- El Interferón Pegilado fue el tipo de IFN donde se obtuvo una menor cantidad de reportes al PDFV de las SDS de Bogotá D.C por uso de interferones siendo la mejor opción de prescripción en cuanto a seguridad se refiere.
- La relación estrecha entre las manifestaciones clínicas de las enfermedades diagnosticadas de los reportes y las posibles reacciones adversas documentadas con medicamentos interferones determino el tipo de causalidad Posible como el de mayor incidencia en los reportes generados al PDFV de las SDS de Bogotá D.C por uso de interferones en el periodo objeto de estudio.
- El Fallo terapéutico representa uno de los factores de mayor incidencia en la presentación de eventos adversos y PRM Interferones generando resultados negativos asociados a la posible efectividad de la intervención que influye en la recuperación del paciente.
- Se requiere mayor información al momento de diligenciar el formato de reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos - FOREAM para poder realizar un análisis más profundo, detallado y preciso del caso en mención.
- La presentación y socialización de la pieza comunicativa en entornos académicos y laborales favorece a la instrucción necesaria al momento de evidenciar un posible evento adverso o PRM y así mismo realizar la posterior notificación del mismo ante el ente sanitario correspondiente.
- Los resultados obtenidos de la investigación serán sometidos a publicación mediante la presentación del artículo anexo que será punto de partida para futuras investigaciones.

## **7. IMPACTO ESPERADO**

El desarrollo y realización de este trabajo acerca de los reportes obtenidos del programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. permitirá brindar información para ampliar el conocimiento acerca de las eventos adversos y problemas relacionados con Interferones y así promover estrategias que permitan mejorar la actividad de la terapia farmacológica y fomentar el uso adecuado del medicamento así mismo actuar positivamente sobre la calidad de vida de los pacientes, e incluso puede llegar a ser punto de partida para la profundización de investigaciones relacionadas.



## 8. GLOSARIO

**Biológico, medicamento:** Es aquel fármaco que se produce a partir de tejidos provenientes de seres vivos con fin de proveer un efecto terapéutico. (Asociación Española de bioempresas, 2011)

**Biosimilar:** Un biosimilar es un medicamento biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad a un medicamento biológico original, llamado producto de referencia. (INVIMA, 2016)

**Biotechnológico, medicamento:** Los medicamentos biotecnológicos son un subconjunto especial de los medicamentos de origen biológico y se usan información genética y tecnologías especiales para que las células actúen como fábrica de sustancias para luego convertirlas en medicamentos. (INVIMA, 2016)

**Centro de monitoreo de Uppsala:** Es un centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud para el Monitoreo Internacional de Medicamentos y trabaja recogiendo, evaluando y comunicando información de los centros nacionales de farmacovigilancia de los países miembros con respecto a los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los Medicamentos.

**Comité Internacional de armonización:** autoridades reguladoras y la industria farmacéutica para debatir sobre los aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos.

**Evento adverso:** Resultado de una atención en salud que de manera no intencional produjo daño. (Secretaría distrital de salud, 2013)

**Farmacodinamia:** Se define como los efectos que causa el fármaco al organismo en relación a su concentración plasmática. (Aguilera, 2004)

**Farmacocinética:** Es la relación que existe entre el fármaco y la concentración plasmática del mismo. lo cual implica diferentes etapas como absorción, distribución, biotransformación y eliminación. (Aguilera, 2004)

**Farmacovigilancia:** Ciencia y actividades relativas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos de los medicamentos o de cualquier otro problema relacionado con ellos. (Secretaría distrital de salud, 2013)

**Inmunogenicidad:** Se define como la capacidad de una determinada sustancia, en este caso los medicamentos biológicos, para generar respuestas inmunes. (Ministerio de salud y protección social, 2015)

**Interferón:** Son glicoproteínas que distintos tipos de células producen como respuesta a estímulos de organismos infecciosos (virus, bacterias, hongos y parásitos) y por células tumorales. (Chevaliez & Pawlotsky, 2009).

**Pegilación:** Es un proceso en el que los fármacos de naturaleza proteica se unen a polietilenglicol con un objetivo específico. (Azanza Perea , 2002)

**Incidente:** Evento o circunstancia que sucede en la atención clínica de un paciente, y que no le genera daño, pero en cuya ocurrencia se incorporan fallas en los procesos de atención- (Secretaría distrital de salud, 2013)

**Problemas relacionados con medicamentos:** Aquellas situaciones que en medio del proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación- (Secretaría distrital de salud, 2013)

**Reacción adversa 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. (Secretaría distrital de salud, 2013)

**Resultados negativos asociados a la medicación:** Se definen como resultados en la salud del paciente que son inadecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o el fallo en el uso de medicamentos. (Secretaría distrital de salud, 2013)

## 9. BIBLIOGRAFIA

- American Cancer Society. (Febrero de 2016). WHAT IS KAPOSI SARCOMA? Obtenido de <https://www.cancer.org/cancer/kaposi-sarcoma/about/what-is-kaposi-sarcoma.html>
- Avendaño Solà, C. (2006). INTERFERONES: TIPOS Y ACCIONES. Gastroenterología y Hepatología, 29(1), 125-128. doi:10.1157/13097645
- Azanza Perea, J. R. (2001). INTERFERONES PEGILADOS: REVISIÓN PRELIMINAR DE SUS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS. Revista Clínica Española, 201(4), 205-212. doi:10.1016/S0014-2565(01)70795-3
- Calabresi, P. A., Wilterdink, J. L., Rogg, J. M., Mills, P., Webb, A., & Whartenby, K. A. (2002). AN OPEN-LABEL TRIAL OF COMBINATION THERAPY WITH INTERFERON B-1A AND ORAL METHOTREXATE IN MS. Neurology, 58(2), 314-317.
- Chevaliez, S., & Pawlotsky, J. M. (2009). INTERFERONS AND THEIR USE IN PERSISTENT VIRAL INFECTIONS. Handb Exp Pharmacol, 2(189), 203-241. doi:10.1007/978-3-540-79086-0\_8
- COMITÉ DE CONSENSO, GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA (C, UNIVERSIDAD DE GRANADA (ESPAÑA), GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA (CTS-164), UNIVERSIDAD DE GRANADA (ESPAÑA), FUNDACIÓN PHARMACEUTICAL CARE ESPAÑA, & SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA COMUNITARIA (SEFaC). (2007). THIRD CONSENSUS OF GRANADA ON DRUG RELATED PROBLEMS (DRP) AND NEGATIVE OUTCOMES ASSOCIATED WITH MEDICATION (NOM). Ars Pharm, 48(1), 5-17. Obtenido de <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/374.pdf>
- Díaz Martín, D., Úbeda Cantera, M., & López Suárez, A. (2017). RESPUESTA INMUNE INNATA Y SUS IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12(24), 1388-1397. doi:10.1016/j.med.2016.12.009
- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). ADVERSE DRUG REACTIONS: DEFINITIONS, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT. THE LANCET, 356, 1255-1259. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9
- European Medicines Agency. (2010). FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO AVONEX. Obtenido de EMA: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf)

- Fernández Fernández, Ó., & Fernández, V. E. (2007). ESCLEROSIS MÚLTIPLE. CONCEPTO. ETIOPATOGENIA. FISIOPATOLOGÍA. MANIFESTACIONES CLÍNICAS. INVESTIGACIONES PARA CLÍNICAS. DIAGNÓSTICO. HISTORIA NATURAL,. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 9(76), 4867-4877. doi:10.1016/S0211-3449(07)75463-2
- Gallego Úbeda, M., Delgado Téllez de Cepeda, L., Campos Fernández de Sevilla, M. A., Lorenzo Pinto, A., & Tutau Gómez, F. (2014). ACTUALIZACIÓN DEL USO DE FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO: CATEGORÍAS DE RIESGO. Farmacia Hospitalaria, 38(4), 364-378.
- García Samaniego, J. (2006). MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN LA HEPATITIS C CRÓNICA. Gastroenterol Hepatol, 29(1), 31-36.
- Hanlon, K., & Copland, M. (2017). CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA. Medicine, 45(5), 287-291. doi:10.1016/j.mpmed.2017.02.004
- Instituto Nacional del Cancer. (Enero de 2018). TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉLULAS RENALES (PDQ®)–VERSIÓN PARA PROFESIONALES DE SALUD. Obtenido de NIH: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/rinon/pro/tratamiento-rinon-pdq>
- INVIMA. (1995). DECRETO 677/1995 . Obtenido de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto\\_677\\_1995.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto_677_1995.pdf)
- INVIMA. (2012). OBJETIVOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA. Obtenido de <https://www.invima.gov.co/component/content/article/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/756-objetivos-de-la-farmacovigilancia.html>
- Keshvari, M., Alavian, S. M., Sharafi, H., Karimi, G., & Fesharaki, M. G. (2014). INTERFERON ALPHA-2B THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS DELTA. International Monthly Journal in the field of Hepatology, 14(3), 1-5. doi:10.5812/hepatmon.15729
- Lambrecht, I. C., Salmon, J. H., Lemoussu, L. G., Brochot, P., & Eschard, J. P. (2012). MIELOMA MÚLTIPLE. EMC - Aparato Locomotor, 45(1), 1-13. doi:10.1016/S1286-935X(12)60820-X
- Martínez López, H., Aguilar Ramírez, J. R., & Aragón Flores, M. (2001). TERAPIA COMBINADA INTERFERÓN ALFA 2B-RIBAVIRINA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C. Sanidad Militar, 55(6), 235-242.
- Monserrat Sanz, J., Gómez Lahoz, A. M., & Sosa Rei, M. D. (2017). INTRODUCCIÓN AL SISTEMA INMUNE. COMPONENTES CELULARES DEL

- SISTEMA INMUNE INNATO. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1369-1378. doi:10.1016/j.med.2016.12.006
- Muller, F. (2006). OVERVIEW OF CLINICAL APPLICATIONS OF TYPE I INTERFERONS. En A. Meager, *THE INTERFERONS: CHARACTERIZATION AND APPLICATION* (págs. 277-308). doi:10.1002/3527608206.ch10
  - OPS,OMS. (2010). BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA PARA LAS AMÉRICAS. Obtenido de Red PARF Documento Técnico No. 5: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
  - OPS,OMS. (2012). FARMACOVIGILANCIA. Obtenido de [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=7895%3A2012-pharmacovigilance&catid=1268%3Arational-use-medicines-health-technologies&Itemid=0&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7895%3A2012-pharmacovigilance&catid=1268%3Arational-use-medicines-health-technologies&Itemid=0&lang=es)
  - Organización Mundial de la Salud. (Julio de 2017). HEPATITIS B. Obtenido de OMS: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>
  - Organización Mundial de la Salud. (Octubre de 2017). HEPATITIS C. Obtenido de OMS: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
  - Organización Mundial de la Salud. (Julio de 2017). HEPATITIS D. Obtenido de OMS: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/hepatitis-d/es/>
  - Palacios, L. (2004). INTERFERONES: SU LUGAR EN EL ARMAMENTARIO TERAPÉUTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. *ACN*, 57-63.
  - Platis, D., & Foster, G. R. (2006). INTERFERON PROTEINS: STRUCTURE, PRODUCTION AND PURIFICATION. En A. Meager, *THE INTERFERONS: CHARACTERIZATION AND APPLICATION* (págs. 73-83). doi:10.1002/3527608206
  - Pons Renedo, F., Revilla Negro, J., & Calleja Panero, J. L. (2008). FARMACOLOGÍA DEL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR EL VIRUS C Y B DE LA HEPATITIS. INTERFERONES. ANTIVIRALES. *Gastroenterología y Hepatología*, 10(9), 555-562.
  - Prieto Martín, A., Barbarroja Escudero, J., & Haro, S. (2017). RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA Y SUS IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1398-1407. doi:10.1016/j.med.2016.12.008
  - Quiroga Matamoros, W., Fernandez, F., Citarella Otero, D., Rangel, J., Estrada Guerrero, A., & Patiño, I. D. (2016). GUÍA DE MANEJO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES. *Urología Colombiana*, 25(2), 169-189. doi:10.1016/j.uroco.2016.03.002

- Ramos Bello, D., & Ramos Niembro, F. (2008). INTERFERÓN: 50 AÑOS DESPUÉS (1957-2007). *Gaceta médica de México*, 1(144), 55-65.
- Rijckborst, V., & Janssen, H. L. (2010). THE ROLE OF INTERFERON IN HEPATITIS B THERAPY. *Current Hepatitis Reports*, 9(4), 231-238. doi:10.1007/s11901-010-0055-1
- Sabath, D. E. (2017). NON-HODGKIN LYMPHOMA. In *Reference Module in Life Sciences Elsevier*, 1. doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.06805-9
- Secretaría Distrital de Salud . (2013). FUNDAMENTOS DE LA FARMACOVIGILANCIA. Obtenido de [http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img\\_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS\\_FARMACOVIG.pdf](http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS_FARMACOVIG.pdf)
- Skincancer Foundation. (2017). MELANOMA MALIGNO. Obtenido de <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/melanoma>
- Toche P, P. (2012). Panoramic vision of the immune system. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 446-457. doi:10.1016/S0716-8640(12)70335-8
- Vaca González , C. P., Martínez , R. P., López Gutiérrez , J. J., Sánchez Pedraza , R., & Figueras , A. (2013). ALGORITHM FOR THE EVALUATION OF THERAPEUTIC FAILURE REPORTS--PROPOSAL AND PILOT ANALYSIS. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 22(2), 199-206. doi:10.1002/pds.3355







## Anexo 2. Algoritmo para establecer Fallo terapéutico Vaca-delassalas.

### ALGORITMO DE FALLO TERAPÉUTICO VACA-DELAASSALAS

Cada pregunta puede valorarse con una de las siguientes respuestas: "Sí", "No" o "No se sabe (NS)".

Evaluación Notificación Fallo Terapéutico como Evento Adverso				
FACTORES	PREGUNTAS	SÍ	NO	NS
<b>1. Farmacocinética</b>	1. ¿El FT se refiere a un fármaco de cinética compleja? <sup>1</sup>			
<b>2. Condiciones clínicas del paciente</b>	2. ¿El paciente presenta condiciones clínicas que alteren la farmacocinética? <sup>2</sup>			
<b>3. Uso del medicamento</b>	3. ¿El medicamento se prescribió de manera inadecuada? <sup>3</sup>			
	4. ¿El medicamento se usó de manera inadecuada? <sup>4</sup>			
	5. ¿El medicamento requiere un método específico de administración que requiere entrenamiento en el paciente? <sup>5</sup>			
<b>4. Interacciones</b>	6. ¿Existen potenciales interacciones? <sup>6</sup>			
<b>5. Competencia Comercial</b>	7. ¿La notificación de FT se refiere explícitamente al uso de un medicamento genérico o una marca comercial específica? <sup>7</sup>			
<b>6. Calidad</b>	8. ¿Existe algún problema biofarmacéutico estudiado? <sup>8</sup>			
	9. ¿Existen deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento? <sup>9</sup>			
<b>7. Factores idiosincráticos u otros no establecidos</b>	10. ¿Existen otros factores asociados asociados que pudieran explicar el FT? <sup>10</sup>			
<b>8. Información insuficiente</b>				

**1. Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento.**  
Si la notificación se refiere a un fármaco de cinética compleja, estrecho margen terapéutico y manejo especial y/o se logra documentar su uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética y/o se logra documentar interacciones farmacocinética (F-F, F-A, F-PFT) y/o farmacodinámica y/o incompatibilidad fisicoquímica. Estas interacciones pueden ser Fármaco-Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico. Si una o más respuestas de las preguntas de los factores 1, 2, 3 y 4 es afirmativa.

**2. Notificación posiblemente inducida.**  
Si la notificación se refiere explícita y exclusivamente al uso de un medicamento genérico y/o si existen notificaciones similares de un mismo medicamento y/o de una misma institución y ninguna de las respuestas de los factores 1, 2, 3 y 4 es afirmativa.

**3. Posiblemente asociado a un problema biofarmacéutico (calidad).**  
Si habiendo descartado uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética e interacciones; se encuentran análisis de calidad con no conformidades, estudios de biodisponibilidad para fármacos con cinética compleja, y/o alerta de agencias regulatoria, se establecen deficiencias en los sistemas de almacenamiento y/o se tienen dudas sobre falsificación o adulteración. Una o más respuestas de las preguntas de los factores 1, 2, 3 y 4 es negativa y por lo menos una de las respuestas a las preguntas del factor 6 es afirmativa.

**4. Posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el FT.** Si no se encuentra justificación diferente que explique el fallo terapéutico y se han descartado problemas biofarmacéuticos. Puede estar relacionado con resistencia parcial, total, natural o adquirida a la terapia, tolerancia, refractariedad, taquifilaxia y resistencia documentada en la literatura.

**5. No se cuenta con información suficiente para el análisis.** Si el caso de Fallo Terapéutico no cuenta con la información suficiente para el análisis.

<sup>1</sup> Si el fármaco tiene: estrecho margen terapéutico, circulación enterohepática, cinética de orden cero u otra característica farmacocinética especial, incluido el polimorfismo genético de la isoenzima CYP2D6 y otros.

<sup>2</sup> Si el paciente presenta alteraciones en la función Hepática y/o renal, obesidad, desnutrición, deshidratación, edema, quemaduras o cirugía de resección gástrica y/o duodenal, alteraciones y/o enfermedad gastrointestinal, embarazo, edades extremas o cualquier condición que altere el ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) del fármaco.

<sup>3</sup> Si el medicamento tuvo: una indicación adecuada, dosis adecuada y/o ajustes de dosis, vía de administración adecuada y si se administró durante el tiempo indicado.

<sup>4</sup> Si se usó adecuadamente en dosis e intervalos recomendados y si se administró de manera adecuada y durante el tiempo indicado, para lo cual se debe tener en cuenta si hubo adherencia, si se maceró o trituró y si se administró con agua u otro líquido.

<sup>5</sup> Si el medicamento requiere de una intervención específica y/o entrenamiento específico para su uso y administración.

<sup>6</sup> Cuando el paciente consume por lo menos dos medicamentos, y se documenta potencial interacción farmacocinética (cualquier condición que altere el ADME - Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción- del fármaco) y/o farmacodinámica (relacionada con la disminución de la acción farmacológica) y/o incompatibilidad fisicoquímica (estas son reacciones que se producen in vitro, antes de la administración del medicamento y producen inactivación de los fármacos a administrar). Estas interacciones pueden ser Fármaco-Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico (F-F, F-A, F-PFT).

<sup>7</sup> Se sugiere en este caso indagar información adicional como cambio de proveedor en una institución particular, normas de adquisición que establezcan sanciones por notificación o ingreso al mercado de un nuevo competidor, notificaciones de FT de un mismo sitio y/o que se refieran a un mismo medicamento de un productor particular.

<sup>8</sup> Cuando al medicamento se le han realizado pruebas y/o se han divulgado alertas de calidad (por agencias regulatorias), pruebas de biodisponibilidad y/o se tienen dudas sobre falsificación (medicamento falsificado es todo aquel producto etiquetado indebidamente, de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad o fuente, para este caso se caracteriza por la ausencia de principios activos terapéuticos) o adulteración (esta se caracteriza por envases apócrifos y/o ingredientes incorrectos o bien, principios activos en dosis insuficientes). También cuando se sospecha que el medicamento tuvo una inadecuada formulación (diseño y producción).

<sup>9</sup> No se cumplen condiciones de temperatura, humedad, iluminación, cadena de frío.

<sup>10</sup> Si el fármaco es un opioide u otro que en la literatura reporte tolerancia. Si el fármaco es un anestésico u otro que en la literatura reporte taquifilaxia. Si el fármaco es un anticonvulsivante u otro que en la literatura reporte refractariedad. Si se trata de resistencia celular, de microorganismos (a antiviral, antirretroviral, antibiótico, antimicobacteriano, antiparasitario, antimalárico, antimicótico) o células del cuerpo humano que generan resistencia a biotecnológicos o quimioterapéuticos (p.e. cáncer con quimioterapéuticos, diabetes con insulina).

### Anexo 3. Pieza Comunicativa para la identificación, prevención, tratamiento y reporte de eventos adversos y problemas relacionados con interferones.

<p><b>GUÍA PRÁCTICA SOBRE EL REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS E INTRODUCCIÓN A MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS DE TIPO INTERFERONES</b></p> <p><b>Un evento adverso es</b> Cualquier episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero no tiene relación causal necesaria con ese tratamiento; si bien se observa coincidencia en el tiempo, no se sospecha que exista relación causal.</p> <p>¿Cómo reportar eventos adversos a medicamentos?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificar el evento o incidente que aqueja al paciente.</li> <li>- Informar el evento adverso.</li> <li>- Atender el evento por el personal de salud responsable.</li> <li>- Diligenciar el formato FOREAM – Formato reporte de evento adverso a medicamentos disponible en la página web del INVIMA. (Seguir atentamente las instrucciones al respaldo del formato y registrar con la información clara y detallada posible)</li> </ul> 	<p>Importante diligenciar los siguientes campos...</p> <p>Datos de origen del reporte (Institución, servicio, etc.)</p> <p>Información detallada del paciente.</p> <p>Descripción del evento.</p> <p>Información de los medicamentos sospechosos y administrados concomitantemente.</p> <p>Manejo del evento y su posterior desenlace.</p> <p>Información del notificante.</p> <p>Puede realizar el reporte en línea directamente en la página web del INVIMA o si desea imprimirlo puede enviarlo a la dirección Cra. 10 no. 64-28 Bogotá D.C Colombia, Grupo de programas especiales farmacovigilancia, Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos INVIMA.</p> <p><b>Medicamentos Biológicos: es un producto a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos usado con fines terapéuticos, dentro de estos se encuentran las vacunas, alérgenos, antígenos, hormonas, citocinas, enzimas, derivados de la sangre, sueros inmunes, inmunoglobulinas, anticuerpos, entre otros.</b></p>	<p>Los interferones que son citocinas tipo glicoproteínas que distintos tipos de células producen como respuesta a estímulos diversos como las infecciones víricas. Existen 3 subtipos.</p> <div data-bbox="1023 609 1347 808">  </div> <p>Los principales efectos adversos asociados a la administración de IFN son la aparición de cuadros pseudogripales, malestar, molestias gastrointestinales, elevación de las transaminasas, leucopenia o reacciones locales en el punto de administración. Los IFN se usan ampliamente en patologías como Esclerosis múltiple, Leucemia mieloide crónica, hepatitis C y B, Sarcomas, Melanomas, entre otros.</p> <div data-bbox="1039 1134 1315 1260">  <p>UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES <b>U.D.C.A</b></p> </div> <p>DAVID ORLANDO QUINTERO JOHN ALEJANDRO RUIZ Química Farmacéutica</p>
---	---	--

#### **Anexo 4. Artículo sobre Eventos adversos y problemas relacionados con medicamentos interferones en Bogotá D.C en 2008-2017.**

### **EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS INTERFERONES REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. 2008 – 2017.**

**Autores:** Quintero Sarmiento David Orlando, Ruiz Pedraza John Alejandro, Sabogal Carmona Juan Sebastián

*Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, UDCA, Facultad de Ciencias.*

*Química Farmacéutica, Avenida Boyacá N°66 A – 61, Teléfono: 668 4700*

*Correo electrónico: daviquintero@udca.edu.co*

*Correo electrónico: joruiz@udca.edu.co*

#### **RESUMEN**

Los interferones son glicoproteínas que distintos tipos de células producen como respuesta a estímulos diversos como las infecciones víricas. Se distinguen tres clases de interferones según sus características estructurales y biológicas; interferón  $\alpha$  (alfa) o tipo leucocitario, interferón  $\beta$  (Beta) o tipo fibroblástico e interferón  $\gamma$  (Gamma) o tipo inmune, producido por linfocitos T y células NK (Natural Killer). Estas proteínas poseen propiedades antivíricas, antiproliferativas e inmunomoduladoras, actualmente están disponibles como medicamentos los interferones  $\alpha$  obtenidos por tecnología de DNA Recombinante; interferón  $\alpha$ -2b e interferón  $\alpha$ -2a. Estos medicamentos son indicados para el tratamiento de diferentes patologías como Hepatitis B, Hepatitis C co-infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tratamiento de Leucemia mielógena crónica, tratamiento adyuvante de melanomas e incluso se ha indicado como tratamiento coadyuvante en lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple. Según datos estadísticos reportados por la organización mundial de la salud (OMS), cerca de 887.000 y 399.000 muertes a nivel mundial son causadas por virus de Hepatitis B y Hepatitis C respectivamente. En Colombia de acuerdo al reporte entregado por el instituto nacional de salud en el periodo 2012-2013 se obtuvo un reporte con un total de 4.244 casos de Hepatitis B; en cuanto al virus de Hepatitis C se reportaron un total de 155 casos para el año 2013, siendo Bogotá D.C la ciudad con mayor índice de reportes. El análisis de eventos adversos y problemas relacionados con Interferones permitiera determinar la incidencia de las reacciones adversas para favorecer así a la detección, valoración y prevención de las mismas y de esta manera ampliar la información en cuanto a seguridad y uso seguro y adecuado de estos medicamentos, con el fin de afianzar un conocimiento real del perfil de seguridad de los interferones comercializados en Colombia.

Palabras clave: Interferones, farmacovigilancia, eventos adversos, problemas relacionados con el medicamento, esclerosis múltiple, reacciones adversas.

#### **SUMMARY**

Interferons are glycoproteins that different types of cells produce in response to various stimuli such as viral infections. Three classes of interferons are distinguished according to their structural and



biological characteristics; interferon  $\alpha$  (alpha) or leukocyte type, interferon  $\beta$  (Beta) or fibroblastic type and interferon  $\gamma$  (gamma) or immune type, produced by T lymphocytes and NK cells (Natural Killer). These proteins have antiviral, antiproliferative and immunomodulatory properties;  $\alpha$ -interferons obtained by Recombinant DNA technology are currently available as drugs; interferon  $\alpha$ -2b and interferon  $\alpha$ -2a. These medications are indicated for the treatment of different diseases such as Hepatitis B, Hepatitis C co-infected with human immunodeficiency virus (HIV), treatment of chronic myelogenous leukemia, adjuvant treatment of melanomas and has even been indicated as adjuvant treatment in systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. According to statistical data reported by the World Health Organization (WHO), about 887,000 and 399,000 deaths worldwide are caused by Hepatitis B and Hepatitis C viruses respectively. In Colombia, according to the report delivered by the national health institute in the 2012-2013 period, a report was obtained with a total of 4,244 cases of Hepatitis B; Regarding the Hepatitis C virus, a total of 155 cases were reported for the year 2013, with Bogotá D.C being the city with the highest index of reports. The analysis of adverse events and problems related to interferon will allow to determine the incidence of adverse reactions to favor the detection, assessment and prevention of them and thus expand the information regarding safety and safe and proper use of these drugs, in order to strengthen a real knowledge of the safety profile of interferons marketed in Colombia.

Key words: Interferons, pharmacovigilance, adverse events, problems related to the drug, multiple sclerosis, adverse reactions.

## INTRODUCCION

El uso de los medicamentos permite una mejora satisfactoria para el paciente, proporcionando un tratamiento, cura o uso en el diagnóstico de alguna patología además de otras aplicaciones, sin embargo, su uso se ve amenazado debido a la presencia de eventos que pueden afectar la salud del mismo paciente, como la aparición de reacciones adversas; que se definen como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que es producida a dosis normalmente usadas por el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento, explica la OMS. Las reacciones adversas pueden estar relacionadas con diferentes aspectos del medicamento y cada vez se hacen más frecuentes, motivo por el cual se hace necesario la implementación de un programa que permita registrar y notificar cualquier efecto adversos inesperado o esperado que pueda conllevar por medio del estudio a la detección de problemas

futuros y así generar fuentes de información para determinar un uso más responsable del mismo. Por tal motivo se crea el Programa Nacional de Farmacovigilancia el cual tiene como objetivo principal realizar vigilancia a los medicamentos luego que estos están siendo comercializados para determinar la seguridad de los mismos. La farmacovigilancia es el pilar fundamental para determinar realmente el perfil de seguridad de los medicamentos, de esta forma se pueden detectar entre otras; reacciones adversas, usos inapropiados, complicaciones no detectadas durante la etapa de investigación de los medicamentos. Además, se encarga de ampliar los procesos de detección, valoración, entendimiento y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema asociado al uso de medicamentos, de forma tal que los factores predisponentes sean identificados a tiempo y las intervenciones que se lleven a cabo por parte de la agencia reguladora conduzcan al

conocimiento real del perfil de seguridad de los medicamentos fomentando el uso racional de los mismos (INVIMA, 2012).

Un medicamento Biológico es un producto a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos usado con fines terapéuticos, dentro de estos se encuentran las vacunas, alérgenos, antígenos, hormonas, citocinas, enzimas, derivados de la sangre, sueros inmunes, inmunoglobulinas, anticuerpos, entre otros; dentro de estos se encuentran los interferones que son citocinas tipo glicoproteínas que distintos tipos de células producen como respuesta a estímulos diversos como las infecciones víricas.

El trabajo que se describe a continuación pretende realizar un análisis y caracterización de los de los eventos adversos y problemas relacionados con medicamentos Interferones en el periodo comprendido entre 2008 y 2017, teniendo en cuenta las diferentes variables correspondientes a un estudio de detección, valoración, entendimiento y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema asociado al uso del medicamento.

## **METODOLOGÍA**

El presente trabajo posee un enfoque de investigación cuantitativo con características procedentes a una recolección de datos para probar hipótesis con base a la medición y análisis estadístico y se estableció unos patrones de comportamiento. En cuanto al tipo de investigación se determinó un alcance Descriptivo debido a la capacidad de búsqueda para especificar propiedades, características y rasgos importantes del objeto de investigación describiendo las tendencias de un grupo o población. (Hernández Sampieri, Fernández Collado, & Baptista Lucio, 2010)

En cuanto al diseño de la investigación se realizó un análisis de la base de datos del

programa distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de Salud de Bogotá D.C. del año 2008 al 2017, en la cual se obtuvo una serie de reportes que son diligenciados en el FOREAM (Formato sospecha de eventos adversos a medicamentos) asociados al uso de Interferones notificados por el ente regulatorio correspondiente y diligenciado por el profesional de la salud responsable.

Para la selección de la muestra se tomaron en cuenta los reportes del Programa Distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C que tuvieran relación con Interferones como medicamento sospechoso en el periodo comprendido entre el año 2008 al 2017.

Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta los reportes del Programa Distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C de interferones asociados a los Medicamentos sospechosos que posean como principio activo Interferón  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , Pegilado y/o cualquier combinación respectiva. Como criterios de Exclusión no se incluyeron aquellos reportes del Programa Distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C de interferones que no pertenecen al periodo estipulado de análisis (2008-2017) además de aquellos reportes duplicados, diligenciados erróneamente y que no presenten la totalidad de la información necesaria y suficiente para su análisis.

Las variables que se tuvieron en cuenta para la investigación fueron Año, Edad, Sexo, Tipo de Caso, Tipo de reporte, Tipo de Interferón, Descriptores WHOART, Descriptores WHOART SUB, Tipo de RAM, Gravedad, Seriedad, Causalidad, Tipo de PRM, Tipo de RNM.

La divulgación de los resultados perteneciente al análisis de los casos reportados se llevó a cabo mediante herramientas ofimáticas como

Microsoft Excel 2016 y se presentó bajo Gráficas y tablas que permiten el análisis de forma clara y concisa.

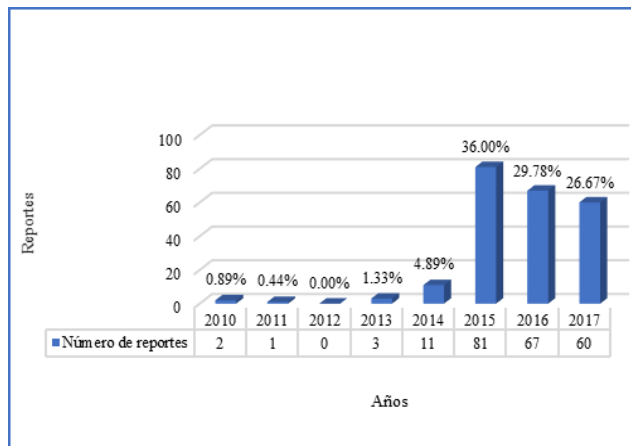
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los reportes del programa distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C recibió un total de 233 reportes como objeto de estudio en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) teniendo como medicamento sospechoso Interferón; excluyendo 8 reportes por duplicados, diligenciados erróneamente, que no presentan la totalidad de la información necesaria y suficiente para su análisis, y que no correspondían con el medicamento objeto de estudio; para un total de análisis de 225 casos; siendo analizados a partir de diferentes variables como se muestra a continuación.

### Año.

Teniendo en cuenta los reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) a los 225 reportes de objeto de análisis, se clasificaron dependiendo del año en el que se presentó el caso reportado. Obteniendo los siguientes datos: **2008:** 0 reportes (0,0%), **2009:** 0 (0,0%), **2010:** 2 reportes (0,89%), **2011:** 1 reporte (0,44%), **2012:** 0 (0,0%), **2013:** 3 reportes (1,33%), **2014:** 11 reportes (4,89%), **2015:** 81 reportes (36,0%), **2016:** 67 reportes (29,78%) y **2017:** 60 reportes (26,67%).

Gráfica 1. Clasificación por Año de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.



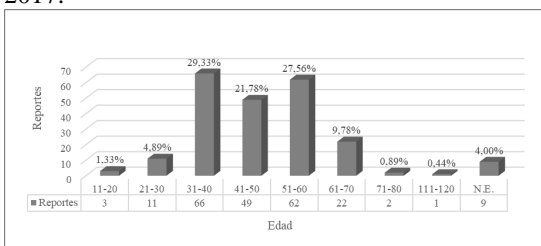
Se evidencia un notorio incremento en los casos reportados desde el año 2014 por un aumento importante en el uso de este tipo de productos para las diferentes patologías que fue diseñado como hepatitis B, hepatitis C, esclerosis múltiple, carcinomas, melanomas, sarcomas, entre otras. Además, este aumento también se puede deber a una mayor concientización en el ámbito educativo del reporte de reacciones adversas o diversos problemas relacionados al medicamento para así poder llevar a cabo una farmacovigilancia adecuada de los diferentes productos que se encuentran en el mercado. Previo al crecimiento de notificaciones mencionado en el 2014 también se aprecia un cambio en el 2010 y es que se presentaron los primeros reportes en el periodo analizado (2008-2017), esto se debe a que este tipo de tecnologías se empezaron a implementar con mayor frecuencia como tratamiento respecto a los años anteriores. (Instituto de evaluación tecnologica en salud, 2014)

### Edad.

Llevando a cabo el análisis de la prevalencia de los casos por edades del paciente de 225 reportes relacionados con interferones notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C

por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017). Se puede observar en el grafico los siguientes resultados: **0-10:** 1 reporte, **11-20:** 3 reportes, **21-30:** 11 reportes, **31-40:** 66 reportes, **41-50:** 49 reportes, **51-60:** 62 reportes, **61-70:** 22 reportes, **71-80:** 2 reportes, **81-90:** 0 reportes, **91-100:** 0 reportes, **101-110:** 0 reportes, **111-120:** 1 reportes, **No especifica:** 8 reportes.

Gráfica 2. Clasificación por Edad de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.



Los resultados obtenidos muestran que la mayor parte de reportes se presentan en pacientes de edades entre 31 a 60 años, esto se debe a que la enfermedad principalmente tratada por este grupo de productos es la esclerosis múltiple que se define como una enfermedad progresiva que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca cerebral, en las que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización), con preservación relativa de los axones en la fase precoz, aunque puede estar muy afectada en las fases finales. (Carretero Ares & Bowakim Dib, 2001)

Teniendo en cuenta la definición enunciada previamente es de gran importancia destacar que es una patología de carácter degenerativo, es decir que empeora con el transcurrir del tiempo, por lo que puede ser una enfermedad que no se desarrolle principalmente a cortas

edades. En un estudio realizado en México a una población total de 313 pacientes que determino que la media de edad de los pacientes fue de 41 años y la media de la edad al diagnóstico fue de 32 años; el intervalo más frecuente fue el de 21 a 30 años (32.9 %) y el de 31 a 40 años (34.5 %). (Bertado Cortes, Villamil Osorio, Carrera Pineda , & Martinez Cortes, 2016).

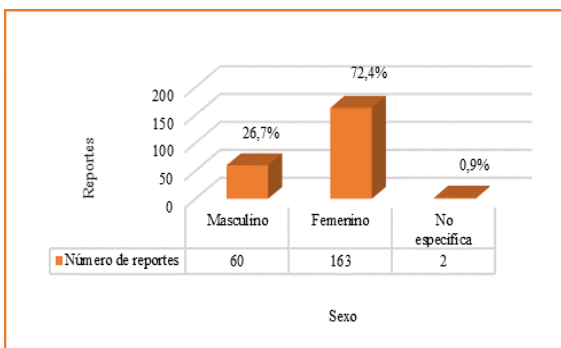
Desde un punto de vista teórico se dice que la mayoría de las personas empiezan a sentir los primeros síntomas de esclerosis múltiple entre las edades de 20 y 40 años, pero el diagnóstico frecuentemente tarda en hacerse. Esto se debe tanto a la naturaleza transitoria de la enfermedad como a la ausencia de una prueba diagnóstica específica. Antes de que pueda confirmarse el diagnóstico, han de desarrollarse una variedad de síntomas y cambios específicos en el cerebro. (Instituto nacional de desórdenes neurológicos y accidentes vasculares, 2002)

### Sexo.

Al realizar el análisis estadístico a los 225 reportes relacionados con interferones notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) siendo clasificados por género masculino y femenino obteniendo los siguientes resultados: **Masculino:** 60 reportes (26.7%), **Femenino:** 163 reportes (72.4%) y **No especifica:** 2 reportes (0.9%).

Gráfica 3. Clasificación por Sexo de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.





Según los resultados del análisis estadístico es notoria la mayor prevalencia de notificaciones de pacientes de género femenino respecto al género masculino. En una investigación realizada en Oslo, Noruega se expone que las causas puntuales del porque la prevalencia de esta patología es más alta en mujeres se desconoce, pero se explican posibles diferencias de género que pueden ser la razón de dicha prevalencia. La investigación relacionada con las discrepancias entre ambos sexos y la presencia de la EM se centran en analizar las diferencias entre los sistemas inmunes, la influencia de ciertas hormonas, las desemejanzas genéticas y las exposiciones ambientales entre los dos sexos:

**El sistema inmunológico:** Diversos estudios han demostrado que las mujeres presentan una mayor respuesta inmunológica ante varios estímulos o antígenos propios presentados en la periferia. De esta manera, las mujeres serían más susceptibles de desarrollar una respuesta anómala ante los mismos estímulos que los hombres.

**La influencia de las hormonas:** Hay evidencia científica de que las hormonas sexuales (estrógenos, progestágenos, testosterona) pueden afectar a la respuesta del sistema inmune y, por tanto, repercutir también en la EM. Por ejemplo, dosis altas de estrógenos promoverían una respuesta más

reguladora sobre el sistema inmunológico, provocando que éste fuera menos agresivo. La progesterona también parece tener un papel importante en reprimir parte de la actividad inmune. De hecho, durante el embarazo, cuando estas dos hormonas presentan los niveles más altos, las mujeres afectadas de EM muestran menos síntomas y actividad de la enfermedad.

Dado el posible papel importante de las hormonas sexuales en el sistema inmune y la evolución de la EM, actualmente se están llevando a cabo una serie de ensayos clínicos donde se evalúa la eficacia del tratamiento hormonal para controlar la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento con dosis altas de estrógenos conlleva también algunos riesgos, por lo tanto, será necesario encontrar un buen balance riesgo-beneficio.

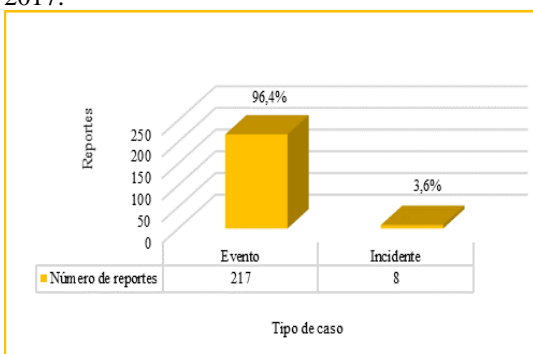
**Factores genéticos:** En el desarrollo de la esclerosis múltiple interviene un componente genético. Los estudios realizados hasta ahora no han detectado diferencias genéticas entre ambos géneros. Se cree que, posiblemente, la manera de expresar los diferentes genes involucrados en la enfermedad puede ser diferente entre hombres y mujeres, pero aún no se ha podido demostrar.

**Factores ambientales:** Otro componente importante en la causa de la EM son los factores ambientales. Una posible explicación a las diferencias observadas entre hombres y mujeres podría ser que alguno de estos factores actúe de manera diferente en los dos géneros. Recientemente, se ha descrito que la falta de vitamina D podría aumentar el riesgo de desarrollar EM, y varios estudios han demostrado que la influencia de la vitamina D en el sistema inmune y la EM es más importante en mujeres que en hombres. (Flinstad Harbo, Gold, & Tintoré, 2013)

### Tipo de caso.

Se llevó a cabo el debido tratamiento estadístico para la clasificación por tipo de caso de los 225 reportes relacionados con interferones notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) y se obtuvieron los siguientes datos: **Evento:** 217 reportes (96,4%) **Incidente:** 8 reportes (3,6%).

Gráfica 4. Clasificación por Tipo de Caso de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.



Analizando los resultados se evidencia que la mayor cantidad de reportes realizados pertenecen al tipo de caso “evento”, que teniendo en cuenta la guía de fundamentos básicos de farmacovigilancia de la Secretaria Distrital de Salud se definen como:

**Evento adverso:** Resultado de una atención en salud que de manera no intencional produjo daño.

**Incidente:** Circunstancia que sucede en la atención clínica de un paciente, y que no le genera daño, pero en cuya ocurrencia se incorporan fallas en los procesos de atención. (Secretaria Distrital de Salud, 2013)

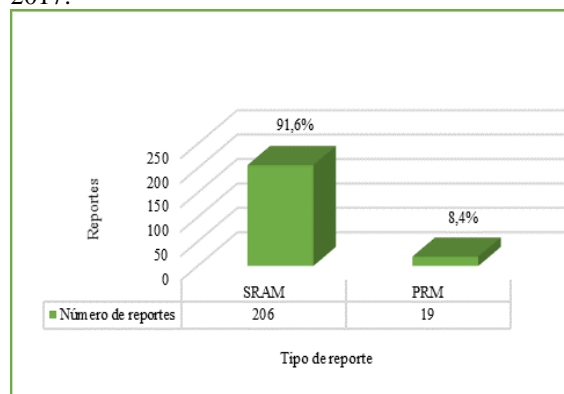
Basados en los conceptos de incidente y evento adverso como tipo de caso, se puede explicar la mayor presencia de notificaciones de tipo

“evento” ya que incluye las reacciones propias o esperadas del medicamento a concentraciones normales, teniendo en cuenta que los interferones son fármacos que por su naturaleza generan gran número de estos efectos nocivos.

### Tipo de reporte.

Los 225 reportes relacionados con interferones notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) fueron analizados con el fin de clasificarlos por tipo de reporte, los resultados obtenidos fueron: **SRAM:** 206 reportes (91,6%) y **PRM:** 19 reportes (8,4%).

Gráfica 5. Clasificación por Tipo de Reporte de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.



El análisis de las notificaciones dio como resultado mayor número de sospecha de reacción adversa a medicamentos que son una respuesta nociva a un medicamento y no intencionada, que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el organismo. (INVIMA, 2010) Teniendo en cuenta el anterior ítem “Tipo de caso” es posible soportar esta información con el hecho de que

los interferones son medicamentos que pueden generar muchas reacciones no deseadas con su administración.

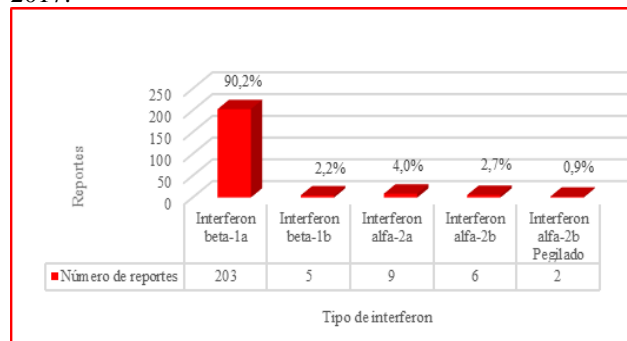
La presencia de SRAM también es superior debido a que los problemas relacionados al medicamento (PRM) que son aquellas situaciones que en medio del proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación, pueden ser: Administración errónea del medicamento, Características personales, Conservación inadecuada, Contraindicación, Dosis, pauta o duración inadecuadas, Duplicidad, Errores en la dispensación, Errores en la prescripción., Incumplimiento de la terapia, Interacciones medicamentosas, Otros problemas de salud que afectan el tratamiento, Probabilidad de efectos adversos, Problema de salud insuficientemente tratado, Otros. (Secretaría Distrital de Salud, 2013) Se presentan generalmente por aspectos ajenos al medicamento y su naturaleza, por lo que no son reacciones que se den normalmente por la administración del producto.

### Tipo de interferón.

Del PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) se llevó a cabo el análisis de 225 reportes relacionados con el uso de interferones que al ser clasificados por el tipo de interferón utilizado los resultados fueron: **Interferón beta-1a:** 203 reportes (90,2%), **Interferón beta-1b:** 5 reportes (2,2%), **Interferón alfa-2a:** 9 reportes (4%), **Interferón alfa-2b:** 6 reportes (2,7%), **Interferón alfa-2b Pegilado:** 2 reportes (0,9%).

Gráfica 6. Clasificación por Tipo de Interferón de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud

de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.



Es muy notoria la superioridad del número de casos reportados del interferón beta-1a respecto a los demás, esto se debe a que el IFNb-1a, idéntico al IFNb humano, aunque se diferencian en la vía de administración (IM y SC, respectivamente) y en su posología.

Aunque ambos tipos de IFNb se producen mediante técnicas de ADN recombinante, la diferencia es que en la producción de IFNb-1b se emplean bacterias como célula hospedadora y el IFNb- 1 a se produce en células de mamífero, concretamente en células de ovario de hámster chino (células CHO). (Zaragoza Garcia & Ibarra Lorente, 2002) A nivel estructural el IFN b- 1b puede presentar ciertas diferencias que le atribuyen características como menor dosis, pero mayor frecuencia de administración respecto al interferón beta-1b, pero desde un punto de vista terapéutico las similitudes en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple se mantienen. (Palacios, 2004)

Respecto a los interferones alfa, tienen una menos presencia en los casos reportados debido a que la gran mayoría son por diagnóstico de Esclerosis Múltiple que es tratada con los interferones beta, pero los interferones alfa son empleados en las siguientes patologías:

Hepatitis B crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con

evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN del virus de la hepatitis B [ADN-VHB] y antígeno de la hepatitis B [HBeAg]), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C crónica: Antes de comenzar el tratamiento con IntronA, se deben considerar los resultados de los ensayos clínicos que comparan IntronA con interferón pegilado.

Leucemia mieloide crónica: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por 34 % de células leucémicas Ph+ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es 34 %, pero 90 % de células Ph+ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso 10 %, pirexia 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión serosa o leucemia.

Tumor carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoides con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica). (European Medicines Agency, 2009)

### **Descriptores WHOART.**

Los 225 reportes relacionados con interferones notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) presentan una gran cantidad de descriptores WHOART por la cantidad de reacciones adversas que los interferones provocan, por lo que se decidió realizar el análisis estadístico a los descriptores de mayor incidencia los cuales fueron: **Alteraciones del sistema nervioso central y periférico:** 127 reportes (30,8%), **Alteraciones de la visión:** 14 reportes (3,4%),

**Alteraciones del sistema gastrointestinal:** 18 reportes (4.4%), **Alteraciones generales:** 135 reportes (32.8%), **Alteraciones de la piel y anexas:** 15 reportes (3.6%), **Alteraciones**

**psiquiátricas:** 10 reportes (2.4%), **Alteraciones del sistema musculoesquelético:** 24 reportes (7%), **Alteraciones del sistema respiratorio:** 13 reportes (3.2%).

Tabla 1. Clasificación por Descriptores WHOART de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.

DESCRIPTORES WHOART	NÚMERO DE REPORTES	PORCENTAJE
Alteraciones mio-endo-pericardicas y valvulares	1	0,20%
Alteraciones de las células rojas	1	0,20%
Alteraciones reproductivas del hombre	1	0,20%
Alteraciones fetales	1	0,20%
Neoplasias	1	0,20%
Alteraciones del ritmo y la frecuencia cardiacas	1	0,20%
Alteraciones de las plaquetas, el sangrado y la coagulación	3	0,70%
Alteraciones vasculares (extra cardiacas)	3	0,70%
Alteraciones metabólicas y nutricionales	3	0,70%
Alteraciones del sistema hepato-biliar	3	0,70%
Alteraciones reproductivas de la mujer	4	1,00%
Alteraciones cardiovasculares generales	4	1,00%
Alteraciones de las células blancas	5	1,20%
Términos para eventos secundario	5	1,20%
Alteraciones en el sitio de administración	6	1,50%
Alteraciones del sistema urinario	9	2,20%
Alteraciones psiquiátricas	10	2,40%
Alteraciones del sistema respiratorio	13	3,20%
Alteraciones de la visión	14	3,40%
Alteraciones de la piel y anexas	15	3,60%
Alteraciones del sistema gastrointestinal	18	4,40%
Alteraciones del sistema musculo-esquelético	29	7,00%
Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	127	30,80%
Alteraciones generales	135	32,80%
<b>TOTAL, DE DESCRIPTORES</b>	<b>412</b>	<b>100,0%</b>

Tabla 1. Clasificación por Descriptores WHOART de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.

La incidencia de las reacciones adversas por el uso de Interferones es de aproximadamente del 10 % de los pacientes a quienes se le ha indicado a tratamiento, y pueden llegar a presentar un grupo de efectos secundarios y reacciones adversas de diferentes intensidad y gravedad. (Roget, 2003)

La fatiga, astenia, anorexia, cefalea y fiebre son los síntomas generales más referidos en la

literatura, con una incidencia aproximada entre el 30-56 %. Regularmente se presentan en diferentes etapas del tratamiento; al principio del tratamiento, luego, y de forma progresiva, existe una adaptación del organismo a dichos síntomas, de manera que puede estar asociado diferentes propiedades terapéuticas del fármaco.



Los principales efectos adversos encontrados, de tipo general, corresponden con los reportados al programa Distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C., en particular la fiebre con escalofríos, la cefalea, las artralgias y las mialgias. (Mulet Perez, Pulles Labadie, Gamez Escalona, Diaz Santos , & Infante Velazquez, 2011)

### Descriptores WHOART SUB.

Tomando como base los descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al PDFV de la SDS de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones en el periodo comprendido entre los años (2008-2017) a los 225 reportes de objeto de análisis, se logró determinar un total de 412 Descriptores o referencias

WHOART SUB, de los cuales se obtiene las alteraciones específicas que se presentan con mayor frecuencia en los reportes notificados, entre las cuales se destacan, **Cefalea** (50 referencias) (12,14% de las referencias totales de los reportes), **Fiebre** (22 ref.) (5,34%), **Malestar general** (20 ref.) (4,85%), **Vértigo** (14 ref.) (3,40%), **Enfermedad exacerbada** (13 ref.) (3,16%), **Síntomas de tipo Gripe** (13 ref.) (3,16%), **Dolor Articular** (11 ref.) (2,67%), **Mareo** (11 ref.) (2,67%) y **Escalofríos** (11ref.) (2,67%); cómo se puede observar en la gráfica 8. En cuanto al restante de referencias correspondientes a aquellos Descriptores WHOART SUB que se presentaron con menor frecuencia, se pueden apreciar en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación por Descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.

DESCRIPTORES WHOART SUB	CANTIDAD	%	DESCRIPTORES WHOART SUB	CANTIDAD	%
abdomen inflamado	1	0,24%	trombocitopenia	1	0,24%
actividad motora retardada	1	0,24%	urticaria	1	0,24%
alergia	1	0,24%	vaginal disorder	1	0,24%
alopecia	1	0,24%	visión, trastorno	1	0,24%
amigdalitis	1	0,24%	ona de inyección, dolor	1	0,24%
amnesia	1	0,24%	dema	2	0,48%
anemia agravada	1	0,24%	rupción cutánea	2	0,48%
astenia	1	0,24%	dormecimiento	2	0,49%
bronquitis	1	0,24%	artralgia agravada	2	0,49%
calor, sensación de	1	0,24%	caída	2	0,49%
ansancio	1	0,24%	calambres	2	0,49%
celulitis	1	0,24%	epresión	2	0,49%
erebrovascular, trastorno	1	0,24%	diaforesis	2	0,49%
ericiocistitis nos	1	0,24%	embarazo no deseado	2	0,49%
ebilidad generalizada	1	0,24%	enfermedad empeorada	2	0,49%
eshidratación	1	0,24%	entumecimiento	2	0,49%
isartria	1	0,24%	spasticidad muscular	2	0,49%
isfonía	1	0,24%	atiga	2	0,49%
isnea	1	0,24%	abla, trastorno	2	0,49%
isuria	1	0,24%	engua aletargada	2	0,49%
olor de espalda	1	0,24%	farfucha, alteración	2	0,49%
olor de espalda agravado	1	0,24%	edication error	2	0,49%
olor en los huesos agravado	1	0,24%	fuscado, dolor	2	0,49%
rug ineffective	1	0,24%	asal sinus congestión	2	0,49%
mesis	1	0,24%	ettle rash	2	0,49%
ntumecimiento localizado	1	0,24%	euritis óptica	2	0,49%
ritema	1	0,24%	echo, dolor	2	0,49%
spalda, dolor	1	0,24%	érdida de fuerza	2	0,49%

stómago, malestar	1	0,24%	lincope	2	0,49%
aringitis	1	0,24%	os	2	0,49%
enilcetonuria	1	0,24%	ransaminase nos increased	2	0,49%
lebotrombosis	1	0,24%	olor	3	0,73%
ematoma	1	0,24%	olor esquelético	3	0,73%
ematuria	1	0,24%	ipotensión	3	0,73%
emorragia uterina	1	0,24%	insomnio	3	0,73%
emorragia vaginal	1	0,24%	umbar, dolor	3	0,73%
epatic function abnormal aggr.	1	0,24%	larcha anormal	3	0,73%
ipertensión	1	0,24%	iernas doloridas	3	0,73%
ormiguelo	1	0,24%	urrito	3	0,73%
continencia urinaria	1	0,24%	uiste nos	3	0,73%
nfarto de miocardio	1	0,24%	ebilidad muscular	4	0,97%
ritación ocular	1	0,24%	iarrea	4	0,97%
eucocitosis	1	0,24%	olor corporal	4	0,97%
ípidos séricos aumentados	1	0,24%	arganta, dolor de	4	0,97%
itiasis renal	1	0,24%	emiparesia	4	0,97%
malestar corporal	1	0,24%	heffectiveness	4	0,97%
memoria, perdida	1	0,24%	ucopenia	4	0,97%
mialgia	1	0,24%	larcha, dificultad	4	0,97%
mielitis	1	0,24%	ojos, dolor	4	0,97%
fuerte	1	0,24%	emblor	4	0,97%
neuralgia del trigémino	1	0,24%	ona de aplicación, reacción	4	0,97%
neuritis	1	0,24%	ómitos	4	0,98%
ojos, alteración	1	0,24%	nfeción vías urinarias	5	1,21%
arálisis facial	1	0,24%	figraña	5	1,21%
esadez de extremidades	1	0,24%	isión borrosa	6	1,46%
eso, perdida	1	0,24%	ebilidad	7	1,70%
iel, trastorno	1	0,24%	ffect, lack of	7	1,70%
ierna, dolor	1	0,24%	auseas	8	1,94%
laquetas anormales	1	0,24%	arestesia	9	2,18%
urrito vaginal	1	0,24%	olor articular	11	2,67%
uiste de mama	1	0,24%	scalofríos	11	2,67%
ash pruritic	1	0,24%	fareo	11	2,67%
espiración, dificultad	1	0,24%	nfermedad exacerbada	13	3,16%
ubefacción	1	0,24%	ripe, síntomas tipo	13	3,16%
ensibilidad, alteración	1	0,24%	értigo	14	3,40%
aquicardia	1	0,24%	malestar general	20	4,85%
estículo, dolor	1	0,24%	iebre	22	5,34%
ono muscular flácido	1	0,24%	efalea	50	12,14%
<b>TOTAL, DE DESCRIPTORES WHOART SUB</b>		<b>412</b>	<b>100%</b>		

Tabla 2. Clasificación por Descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaría distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.

Alteraciones específicas como Cefalea, fiebre, dolor articular, náuseas, mareos y síndrome Pseudogripal en cual se acentúa un cuadro clínico caracterizado por la aparición de fiebre, escalofríos, artromialgias y cefalea son las que se presentan con mayor frecuencia en los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la SDS de Bogotá D.C por uso de interferones entre 2008-2017 y son considerados alteraciones específicas de

efectos adversos generados en el tratamiento con Interferones de tipo IFN  $\alpha$ , IFN  $\beta$  y IFN pegilados (García Samaniego, 2006).

En cuanto a aquellas referencias catalogadas como alteraciones de tipo Enfermedad exacerbada se refiere a aquellas manifestaciones clínicas, signos y síntomas marcadas de la esclerosis múltiple que representa el diagnostico principal de los reportes totales de objeto de estudio con un

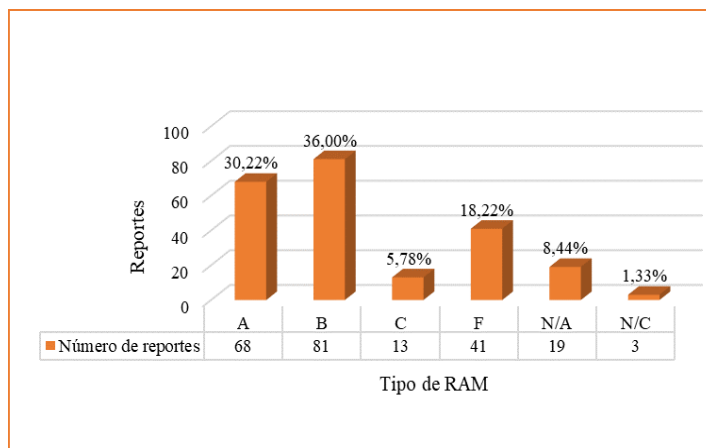


total de 205 reportes, es decir; el 91,11%, dentro de los cuales se encuentran manifestaciones clínicas, signos y síntomas como lesiones desmielinizantes en el SNC (periventriculares, nervio y quiasma óptico, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos, médula), dando lugar a debilidad, parestesias, alteración de la visión, diplopía, nistagmo, disartria, temblor intencional, ataxia, alteración de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, paraparesia, alteraciones emocionales, deterioro intelectual, fatiga, atrofia muscular, dolor local y generalizado, calambres, trastornos cognitivos, trastornos afectivos, crisis epilépticas, síntomas paroxísticos, narcolepsia, movimientos anormales, neuritis óptica, alteraciones esfinterianas, alteraciones sexuales entre otros (Fernández Fernández & Fernández, 2007).

### Tipo de RAM.

La clasificación por tipo de RAM se llevó a cabo de manera Alfabética para los 225 reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C, de los cuales corresponden a RAM **tipo A** (68 reportes) (30,22% de los reportes totales presentados), **tipo B** (81 reportes) (36,00%), **tipo C** (13 reportes) (5,78%), **tipo F** (41 reportes) (18,22%), así como 19 reportes (8,44%) y 3 reportes (1,33%) que corresponden a reportes determinados como **No Aplicaban** y **No Clasificados** respectivamente como puede observarse en la gráfica 7.

Gráfica 7. Clasificación por tipo de RAM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.



La prevalencia en cuanto a la clasificación por tipo de RAM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017 se denota hacia las reacciones de tipo B o también denominadas bizarras (raras, anómalas) que son aquellas que no son dependientes de la dosis, pueden producirse aun con dosis subterapéuticas, además se incluyen las reacciones idiosincráticas, y a las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad con un componente inmunológico; son reacciones imprevisibles (OPS,OMS, 2010), como son reacciones de hipersensibilidad tipo urticaria, prurito, angioedema, alergias, eritemas, erupción cutánea, rubefacción y similares; e incluir aquellas reacciones idiosincráticas e imprevisibles como alopecia, dacriocistitis, deshidratación, fenilketonuria, hemorragia vaginal, litiasis renal, entre otros. En seguida se encuentran las reacciones tipo A o también denominadas aumentadas que son reacciones dosis dependientes, y desde el punto de vista clínico son previsibles. Aparecen relativamente a menudo, y, en general, no revisten gravedad. Pueden estar ligadas al efecto principal del medicamento, o estarlo a una propiedad farmacológica del fármaco, pero que no es base de su aplicación terapéutica, a este tipo de

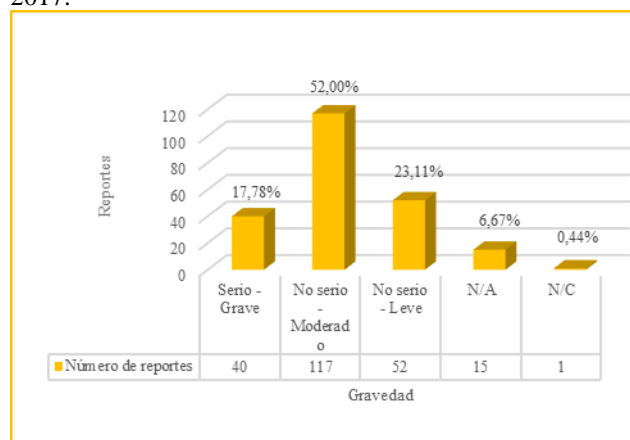
reacciones se consideran de poca importancia y se relacionan con efectos como actividad motora retardada, cefalea, fiebre, náuseas, vértigo, dolor articular y generalizado, entre otros. A continuación, persiste las reacciones de Tipo F o llamadas fallo inesperado de la terapia relacionado con el Fallo terapéutico y es afín con aquellas reacciones adversas relacionadas con la dosis, y a menudo son ocasionadas por aspectos farmacocinéticos, condiciones clínicas del paciente, uso del medicamento, interacciones, competencia comercial, calidad del producto, entre otros como explica el algoritmo del Cimun proporcionando referencia a resultados que pueden explicar el fallo terapéutico y que puede observarse en el anexo 2. En seguida, se encuentran aquellas reacciones tipo C o crónicas que hacen referencia a aquellas que aparecen en consecuencia de tratamientos prolongados a causa de la interacción permanente y mantenida de un fármaco con un órgano diana (Secretaría Distrital de Salud, 2013). En seguida se encuentran las categorías No aplica y No Clasificada que hacen referencia a escenarios donde prevalecen los reportes clasificados como PRM, estado de embarazo; donde no se presenta un RAM específica y solo define esta condición del paciente, al igual que procedimientos quirúrgicos realizados a los pacientes y no relacionados con el diagnóstico principal, y No clasificados como aquellos reportes en los que no se cuenta con la información suficiente para su análisis.

### Gravedad.

Con el total de 225 reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017 se clasificaron

según grado de Gravedad en las categorías correspondientes, se obtuvo 40 reportes clasificados como **Serio – Grave** que corresponden al 17,78% del total de los reportes presentados, 117 reportes (52,00%) que corresponden a **No serio – Moderado**, 52 reportes (23,11%) asignados a la categoría **No serio – Leve**, y por ultimo 16 reportes clasificados en la categoría de **No Aplica y No Clasificado** como puede observarse en la gráfica 8.

Gráfica 8. Clasificación por Gravedad de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.



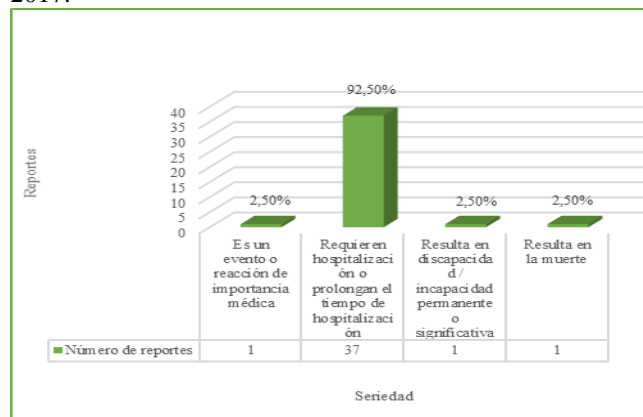
De acuerdo a la gráfica anterior en el cual el predominio de la categoría No serio – Moderado es evidente, debido a que los reportes exhiben manifestaciones clínicas importantes, que no son consideradas una amenaza inmediata para la vida del paciente, pero que requieren medidas terapéuticas o la suspensión de tratamiento como es la presencia de reacciones de hipersensibilidad, recaídas y manifestaciones que evidencian el empeoramiento de la enfermedad. En seguida se encuentra la categoría No serio – Leve que describe aquellas manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no

requieren ninguna medida terapéutica importante como es la presencia de cefalea, mareos, vértigo, escalofríos y síntomas pseudogripales que no justifican suspender el tratamiento con el medicamento objeto de estudio. En orden, la categoría Serio – Grave que hace referencia a aquellos reportes donde se produce la muerte, hay una amenaza clara para la vida del paciente, producen algún tipo de incapacidad, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, o producen anomalías congénitas o procesos malignos; y por último se encuentra las categorías No aplica y No Clasificada que hacen referencia a escenarios donde prevalecen los reportes clasificados como PRM, condiciones del paciente como estado de embarazo, procedimientos quirúrgicos realizados a los pacientes y no relacionados con el diagnóstico principal, y No clasificados como aquellos reportes en los que no se cuenta con la información suficiente para su análisis.

### Seriedad.

En cuanto a la clasificación de los reportes según grado de severidad, se toma como dato inicial los 40 reportes obtenidos en la clasificación de Gravedad correspondientes a la categoría Serio – Grave, generando como resultados 37 reportes que corresponden al 92,50% del total de los reportes; clasificado en la categoría **“Requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización”**, 1 reporte (2,50%) clasificado en la categoría **“Es un evento o reacción de importancia médica”**, 1 reporte (2,50%) clasificado en la categoría **“Resulta en discapacidad/incapacidad permanente o significativa”** y 1 reporte (2,50%) clasificado en la categoría **“Resulta en la muerte”**, como puede apreciarse en la gráfica 9.

Gráfica 9. Clasificación por Seriedad de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.

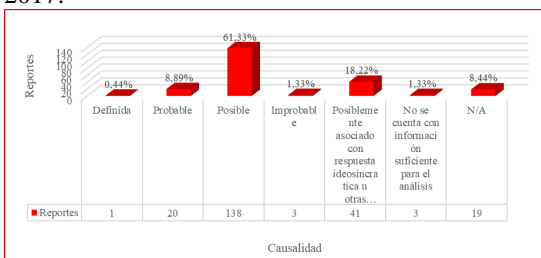


Con la información presentada en la gráfica anterior puede evidenciarse el predominio de la categoría **“Requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización”** donde se presenta recaídas, manifestaciones clínicas propias y acentuadas de la enfermedad Esclerosis múltiple, además de aquellas donde residía otras complicaciones no relacionadas con el diagnóstico principal. En seguida se encuentran las categorías **“Es un evento o reacción de importancia médica”** donde el paciente atiende complicaciones de tipo respiratorias y cardiovasculares adicionales al diagnóstico principal, **“Resulta en discapacidad/incapacidad permanente o significativa”** debido a la generación de un cuadro clínico que le impide realizar desplazamientos, generando un grado mínimo de incapacidad motriz y **“Resulta en la muerte”** sin información que relacione la causa del deceso.

### Causalidad.

La clasificación por Causalidad para los 225 reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C, de los cuales corresponden a Causalidad **Definida** (1 reporte) (0,44% de los reportes totales analizados), **Probable** (20 reportes) (8,89%), **Posible** (138 reportes) (61,33%), **Improbable** (3 reportes) (1,33%), **Posiblemente asociado con respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que puedan explicar el FT** (41 reportes) (18,22%), **No se cuenta con información suficiente para el análisis** (3 reportes) (1,33%), así como 19 reportes (8,44%) que corresponden a reportes determinados como **No Aplicaban** como puede observarse en la gráfica 10.

Gráfica 10. Clasificación por Causalidad de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.



De acuerdo con la gráfica anterior, se destaca el predominio de la categoría “Posible” determinado en gran parte a las manifestaciones reportadas que pueden ser explicadas por la enfermedad diagnosticada en un gran número de reportes como es la esclerosis múltiple y la posible interacción y efectos inducidos por otros medicamentos producto de terapias farmacológicas combinadas como es la asociación de los IFN con Ribavirina en la Hepatitis C crónica (Martínez López, Aguilar Ramírez, & Aragón Flores, 2001), Metrotrexato con IFN  $\beta$  en

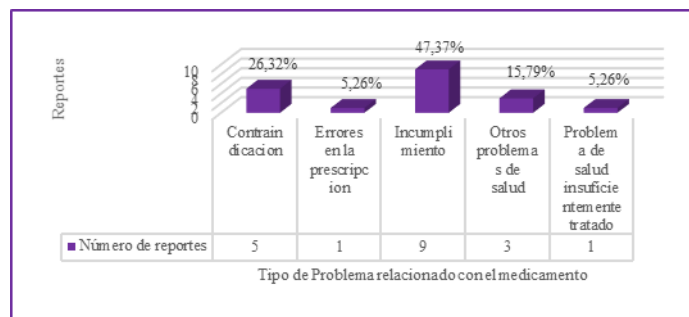
Esclerosis Múltiple (Calabresi, y otros, 2002), además de aquellos pacientes polimedicados con complicaciones múltiples. En seguida se encuentra la categoría “Posiblemente asociado con respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que puedan explicar el FT” dado por aquellas reacciones impredecibles que se observa en raras ocasiones en un pequeño porcentaje de la población en respuesta a un tratamiento o medicamento y si no se encuentra justificación diferente que explique el fallo terapéutico y se han descartado problemas biofarmacéuticos. Puede estar relacionado con resistencia parcial, total, natural o adquirida a la terapia, tolerancia, refractariedad, taquifilaxia y resistencia documentada en la literatura según indica el Algoritmo para determinar fallo terapéutico del Cimun. La categoría subsecuente establecida como “Probable” es dada a aquellos escenarios donde los eventos poseen una temporalidad razonable respecto a la toma del medicamento, no puede ser explicada por la enfermedad u otros medicamentos y hay una respuesta a la retirada clínicamente razonable como establece la fuente de información de categorías de causalidad de Uppsala. En seguida se encuentran las categorías “Improbable” dado a que no existe una temporalidad razonable entre la administración y aparición del evento y las enfermedades como la esclerosis múltiple y Hepatitis C crónica u otros medicamentos pueden llegar a proveer explicaciones plausibles de los mismos eventos y la categoría “No se cuenta con información suficiente para el análisis” con igual número de referencias. Por último se encuentra las categorías “Definida” donde el evento tiene una relación plausible y razonable en el tiempo respecto a la toma del medicamento, se presenta una respuesta satisfactoria (farmacológica, patológica) a la retirada del medicamento y

además hay una reexposición al medicamento que trasciende y exhibe efectivamente el evento y las categorías “No aplica” y “No Clasificada” que hacen referencia a escenarios donde prevalecen los reportes clasificados como PRM, condiciones del paciente como estado de embarazo, procedimientos quirúrgicos realizados a los pacientes y no relacionados con el diagnóstico principal, y No clasificados como aquellos reportes en los que no se cuenta con la información suficiente para su análisis.

### Tipo de PRM.

En cuanto a la clasificación de los reportes según Tipo de Problema Relacionado con el Medicamento PRM, se toma como dato inicial los 19 reportes obtenidos en la clasificación de Tipo de reporte correspondientes a la categoría PRM, generando como resultado 5 reportes que corresponden al 26,32% del total de los reportes; clasificado en la categoría “**Contraindicación**”, 1 reporte (5,26%) clasificado en la categoría “**Errores en la prescripción**”, 9 reportes (47,37%) clasificado en la categoría “**Incumplimiento**”, 3 reportes (15,79%) clasificado en la categoría “**Otros problemas de salud**” y 1 reporte (5,26%) clasificado en la categoría “**Problema de salud insuficientemente tratado**”, como puede apreciarse en la gráfica 11.

Gráfica 11. Clasificación por Tipo de Problema Relacionado con el Medicamento PRM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.



Durante el periodo de estudio (2008 – 2017) se analizaron 19 reportes que fueron catalogados como Problemas relacionados con medicamentos, de ellos predominó la categoría de “Incumplimiento” donde es notable la falta de la medicación que realza los signos y síntomas de la patología base, en la gran mayoría de los reportes la esclerosis múltiple, generando un deterioro a la salud del paciente, con la posterior generación de un resultado negativo asociado a la medicación. En seguida se encuentra la categoría “Contraindicación”, de la cual figura el estado de embarazo como eje principal de corte, según la FDA han clasificado a los IFNs en la categoría C de la clasificación del riesgo en cuanto al uso de fármacos durante el embarazo, en la cual se han descrito efectos adversos en el feto y su uso debe realizarse valorando la relación beneficio/riesgo y la ACPM (Comité Asesor sobre Medicamentos de Prescripción) establece a estos fármacos como sospechosos de causar efectos dañinos en el feto humano o neonato sin causar malformaciones, estos efectos pueden ser reversibles y son debidos a su efecto farmacológico (Gallego Úbeda, Delgado Téllez de Cepeda, Campos Fernández de Sevilla, Lorenzo Pinto, & Tutau Gómez, 2014). La categoría sucesiva establecida como “Otros problemas de salud”, esta categoría refiere aquellos escenarios donde el paciente padece de otras complicaciones como Hipertensión

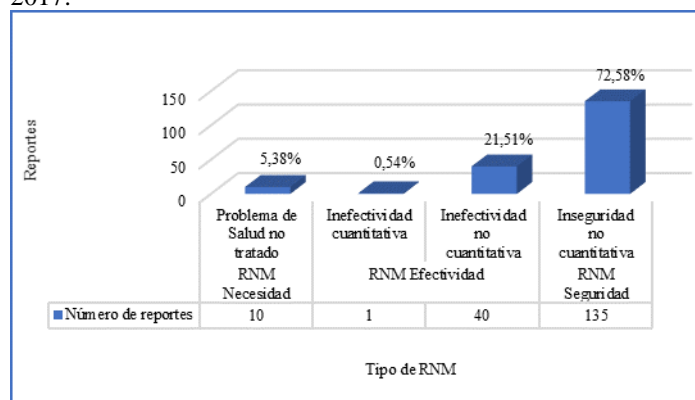


arterial, bronquitis, artrosis, dolor crónico intratable, antecedentes de pérdida de visión, e infarto lo cual conlleva a un estado y deterioro de la salud y por lo tanto no es causal explícita del diagnóstico principal. En seguida se encuentran las categorías “Errores de prescripción” de la cual se establece un reporte que describe la aplicación del medicamento Avonex (Interferón  $\beta 1$ -a) cada 15 días en tratamiento de la esclerosis múltiple sin mejoría alguna, cuando la literatura establece para el tratamiento de la esclerosis múltiple mínimo una aplicación semanal (European Medicines Agency, 2010), y “Problema de salud insuficientemente tratado” debido a la presentación de recaídas producto de las manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple con un tratamiento prolongado de sin mejoría alguna.

### Tipo de RNM.

En cuanto a los Resultados Negativos asociados a la medicación se tomaron aquellos reportes que desembocaron en un Resultado que afecta la medicación y la terapia farmacológica en el paciente, con un total de 186 reportes, catalogados de la siguiente manera; 10 reportes que corresponden al 5,38% del total de los reportes; clasificado en la subcategoría “Problema de salud no tratado” de la categoría “RNM Necesidad”, 1 reporte (0,54%) clasificado en la subcategoría “Inefectividad cuantitativa” de la categoría “RNM Efectividad”, 40 reportes (21,51%) clasificado en la subcategoría “Inefectividad no cuantitativa” de la categoría “RNM Efectividad” y 135 reportes que corresponden al 72,58% clasificado en la subcategoría “Inseguridad no cuantitativa” de la categoría “RNM Seguridad”, como puede apreciarse en la gráfica 12.

Gráfica 12. Clasificación por Tipo de Resultado Negativo a la Medicación RNM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Interferones entre 2008-2017.



En la gráfica anterior refiere a aquellos resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos, la categoría que predomina esta clasificación es “Inseguridad no cuantitativa”, la cual hace referencia a los reportes donde el paciente sufre un problema de salud que se refleja en la generación de reacciones adversas previsibles, no previsibles y aquellas que se presentan de forma crónica.

En la siguiente subcategoría “Inefectividad no cuantitativa” el cual hace referencia a aquellos reportes donde se presenta recaídas y agravamiento de las manifestaciones clínicas que corresponden a la patología diagnosticada (Esclerosis múltiple) y se asocia al fallo terapéutico, en seguida se encuentran la subcategoría “Problema de salud no tratado” el cual hace referencia a aquellos reportes donde el paciente sufre un problema de salud determinado por agravamiento de los signos y síntomas de la patología diagnosticada que es determinado a un ineficiente tratamiento

farmacológico, debido a que no se le administra la medicación asignada y por último se encuentra la subcategoría correspondiente a “Inefectividad cuantitativa” el cual denota un agravamiento de los signos y síntomas de la patología diagnosticada asociado a un fallo terapéutico por la administración del fármaco sospechoso a dosis subterapéuticas.

### CONCLUSIONES.

- Se recibieron 225 reportes al Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C por el uso de medicamentos Interferones en el periodo objeto de estudio (2008-2017), de los cuales se clasificaron 206 como SRAM y 19 como PRM; estos análisis se clasificaron de acuerdo a variables como Año de reporte, edad, sexo, tipo de RAM, gravedad, seriedad, causalidad, clasificación por descriptores WHOART Y WHOART SUB, Tipo de PRM y RNM.
- El rango de edad de 31 a 40 años del sexo femenino es donde se presenta mayor incidencia de eventos adversos y problemas relacionados con medicamentos interferones.
- El Interferón Pegilado fue el tipo de IFN donde se obtuvo una menor cantidad de reportes al PDFV de las SDS de Bogotá D.C por uso de interferones siendo la mejor opción de prescripción en cuanto a seguridad se refiere.
- La relación estrecha entre las manifestaciones clínicas de las enfermedades diagnosticadas de los reportes y las posibles reacciones adversas documentadas con medicamentos interferones determino el tipo de causalidad Posible como el de mayor incidencia en los reportes generados al PDFV de las SDS de Bogotá D.C por uso de interferones en el periodo objeto de estudio.
- El Fallo terapéutico representa uno de los factores de mayor incidencia en la presentación

de eventos adversos y PRM Interferones generando resultados negativos asociados a la posible efectividad de la intervención que influye en la recuperación del paciente.

- Se requiere mayor información al momento de diligenciar el formato de reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos - FOREAM para poder realizar un análisis más profundo, detallado y preciso del caso en mención.

### BIBLIOGRAFIA

- American Cancer Society. (Febrero de 2016). WHAT IS KAPOSI SARCOMA? Obtenido de <https://www.cancer.org/cancer/kaposi-sarcoma/about/what-is-kaposi-sarcoma.html>
- Avendaño Solà, C. (2006). INTERFERONES: TIPOS Y ACCIONES. Gastroenterología y Hepatología, 29(1), 125-128. doi:10.1157/13097645
- Azanza Perea, J. R. (2001). INTERFERONES PEGILADOS: REVISIÓN PRELIMINAR DE SUS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS. Revista Clínica Española, 201(4), 205-212. doi:10.1016/S0014-2565(01)70795-3
- Calabresi, P. A., Wilterdink, J. L., Rogg, J. M., Mills, P., Webb, A., & Whartenby, K. A. (2002). AN OPEN-LABEL TRIAL OF COMBINATION THERAPY WITH INTERFERON B-1A AND ORAL METHOTREXATE IN MS. Neurology, 58(2), 314-317.
- Chevaliez, S., & Pawlotsky, J. M. (2009). INTERFERONS AND THEIR USE IN PERSISTENT VIRAL INFECTIONS. Handb Exp Pharmacol, 2(189), 203-241. doi:10.1007/978-3-540-79086-0\_8
- COMITÉ DE CONSENSO, GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA (C, UNIVERSIDAD DE



- GRANADA (ESPAÑA), GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA (CTS-164), UNIVERSIDAD DE GRANADA (ESPAÑA), FUNDACIÓN PHARMACEUTICAL CARE ESPAÑA, & SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA COMUNITARIA (SEFaC). (2007). THIRD CONSENSUS OF GRANADA ON DRUG RELATED PROBLEMS (DRP) AND NEGATIVE OUTCOMES ASSOCIATED WITH MEDICATION (NOM). *Ars Pharm*, 48(1), 5-17. Obtenido de <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/374.pdf>
- Díaz Martín, D., Úbeda Cantera, M., & López Suárez, A. (2017). RESPUESTA INMUNE INNATA Y SUS IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1388-1397. doi:10.1016/j.med.2016.12.009
  - Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). ADVERSE DRUG REACTIONS: DEFINITIONS, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT. *THE LANCET*, 356, 1255-1259. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9
  - European Medicines Agency. (2010). FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO AVONEX. Obtenido de EMA: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf)
  - Fernández Fernández, Ó., & Fernández, V. E. (2007). ESCLEROSIS MÚLTIPLE. CONCEPTO. ETIOPATOGENIA. FISIOPATOLOGÍA. MANIFESTACIONES CLÍNICAS. INVESTIGACIONES PARA CLÍNICAS. DIAGNÓSTICO. HISTORIA NATURAL,. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(76), 4867-4877. doi:10.1016/S0211-3449(07)75463-2
  - Gallego Úbeda, M., Delgado Téllez de Cepeda, L., Campos Fernández de Sevilla, M. A., Lorenzo Pinto, A., & Tutau Gómez, F. (2014). ACTUALIZACIÓN DEL USO DE FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO: CATEGORÍAS DE RIESGO. *Farmacia Hospitalaria*, 38(4), 364-378.
  - García Samaniego, J. (2006). MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN LA HEPATITIS C CRÓNICA. *Gastroenterol Hepatol*, 29(1), 31-36.
  - Hanlon, K., & Copland, M. (2017). CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA. *Medicine*, 45(5), 287-291. doi:10.1016/j.mpmed.2017.02.004
  - Instituto Nacional del Cancer. (Enero de 2018). TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉLULAS RENALES (PDQ®)–VERSIÓN PARA PROFESIONALES DE SALUD. Obtenido de NIH: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/rinon/pro/tratamiento-rinon-pdq>
  - INVIMA. (1995). DECRETO 677/1995 . Obtenido de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto\\_677\\_1995.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto_677_1995.pdf)
  - INVIMA. (2012). OBJETIVOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA. Obtenido de <https://www.invima.gov.co/component/content/article/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/756-objetivos-de-la-farmacovigilancia.html>
  - Keshvari, M., Alavian, S. M., Sharafi, H., Karimi, G., & Fesharaki, M. G. (2014). INTERFERON ALPHA-2B THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS DELTA. *International Monthly Journal in the field of Hepatology*, 14(3), 1-5. doi:10.5812/hepatmon.15729

- Lambrecht, I. C., Salmon, J. H., Lemoussu, L. G., Brochot, P., & Eschard, J. P. (2012). MIELOMA MÚLTIPLE. EMC - Aparato Locomotor, 45(1), 1-13. doi:10.1016/S1286-935X(12)60820-X
- Martínez López, H., Aguilar Ramírez, J. R., & Aragón Flores, M. (2001). TERAPIA COMBINADA INTERFERÓN ALFA 2B-RIBAVIRINA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C. Sanidad Militar, 55(6), 235-242.
- Monserrat Sanz, J., Gómez Lahoz, A. M., & Sosa Rei, M. D. (2017). INTRODUCCIÓN AL SISTEMA INMUNE. COMPONENTES CELULARES DEL SISTEMA INMUNE INNATO. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12(24), 1369-1378. doi:10.1016/j.med.2016.12.006
- Muller, F. (2006). OVERVIEW OF CLINICAL APPLICATIONS OF TYPE I INTERFERONS. En A. Meager, THE INTERFERONS: CHARACTERIZATION AND APPLICATION (págs. 277-308). doi:10.1002/3527608206.ch10
- OPS,OMS. (2010). BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA PARA LAS AMÉRICAS. Obtenido de Red PARF Documento Técnico No. 5: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
- OPS,OMS. (2012). FARMACOVIGILANCIA. Obtenido de [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=7895%3A2012-pharmacovigilance&catid=1268%3A2012-pharmacovigilance-health-technologies&Itemid=0&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7895%3A2012-pharmacovigilance&catid=1268%3A2012-pharmacovigilance-health-technologies&Itemid=0&lang=es)
- Organización Mundial de la Salud. (Julio de 2017). HEPATITIS B. Obtenido de OMS: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>
- Organización Mundial de la Salud. (Octubre de 2017). HEPATITIS C. Obtenido de OMS: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
- Organización Mundial de la Salud. (Julio de 2017). HEPATITIS D. Obtenido de OMS: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/hepatitis-d/es/>
- Palacios, L. (2004). INTERFERONES: SU LUGAR EN EL ARMAMENTARIO TERAPÉUTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ACN, 57-63.
- Platis, D., & Foster, G. R. (2006). INTERFERON PROTEINS: STRUCTURE, PRODUCTION AND PURIFICATION. En A. Meager, THE INTERFERONS: CHARACTERIZATION AND APPLICATION (págs. 73-83). doi:10.1002/3527608206
- Pons Renedo, F., Revilla Negro, J., & Calleja Panero, J. L. (2008). FARMACOLOGÍA DEL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR EL VIRUS C Y B DE LA HEPATITIS. INTERFERONES. ANTIVIRALES. Gastroenterología y Hepatología, 10(9), 555-562.
- Prieto Martín, A., Barbarroja Escudero, J., & Haro, S. (2017). RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA Y SUS IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12(24), 1398-1407. doi:10.1016/j.med.2016.12.008
- Quiroga Matamoros, W., Fernandez, F., Citarella Otero, D., Rangel, J., Estrada Guerrero, A., & Patiño, I. D. (2016). GUÍA DE MANEJO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES. Urología Colombiana, 25(2), 169-189. doi:10.1016/j.uroco.2016.03.002
- Ramos Bello, D., & Ramos Niembro, F. (2008). INTERFERÓN: 50 AÑOS DESPUÉS

- (1957-2007). Gaceta médica de México, 1(144), 55-65.
- Rijckborst, V., & Janssen, H. L. (2010). THE ROLE OF INTERFERON IN HEPATITIS B THERAPY. Current Hepatitis Reports, 9(4), 231-238. doi:10.1007/s11901-010-0055-1
  - Sabath, D. E. (2017). NON-HODGKIN LYMPHOMA. In Reference Module in Life Sciences Elsevier, 1. doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.06805-9
  - Secretaría Distrital de Salud . (2013). FUNDAMENTOS DE LA FARMACOVIGILANCIA. Obtenido de [http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img\\_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS\\_FARMACOVIG.pdf](http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS_FARMACOVIG.pdf)
  - Skincancer Foundation. (2017). MELANOMA MALIGNO. Obtenido de <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/melanoma>
  - Toche P, P. (2012). Panoramic vision of the immune system. Revista Médica Clínica Las Condes, 23(4), 446-457. doi:10.1016/S0716-8640(12)70335-8
  - Vaca González , C. P., Martínez , R. P., López Gutiérrez , J. J., Sánchez Pedraza , R., & Figueras , A. (2013). ALGORITHM FOR THE EVALUATION OF THERAPEUTIC FAILURE REPORTS--PROPOSAL AND PILOT ANALYSIS. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 22(2), 199-206. doi:10.1002/pds.3355