

UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica



Farmacovigilancia en un servicio ambulatorio de un hospital pediátrico de alta complejidad

Informe de internado en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica
Para optar al Título de Químico Farmacéutico

JUAN PABLO CASTRO ELGUETA

Patrocinadora y directora:
Profesora Elena María Vega

Codirector:
QF Clínico Claudio González M.

Santiago, 2018

Índice general:

Índice de tablas	iv
Índice de figuras	v
I. Resumen	vi
II. Abstract	viii
III. Introducción	1
III.1 Objetivos	7
IV. Métodos	8
IV.1 Diseño del estudio y contexto	8
IV.2 Participantes	9
IV.3 Variables	9
IV.4 Fuentes de datos y medidas	9
IV.4.1 Recolección de datos	9
IV.4.2 Medidas	12
IV.4.3 Sesgos.....	18
IV.4.4 Métodos estadísticos	19
IV.4.5 Implicancias éticas.....	19
V. Resultados	20
V.1 Caracterización de pacientes con sospechas de RAM.....	20

V.1.1	Grupo etario y sexo.....	20
V.1.2	Servicio de procedencia.....	20
V.2	Caracterización de reacciones adversas a medicamentos.....	22
V.2.1	Medicamentos involucrados	22
V.2.2	Causalidad	24
V.2.3	Preventabilidad	25
V.2.4	Gravedad	25
V.2.5	<i>System organ class</i> afectado	25
V.3	Reacciones de infusión a asparaginasa y pegaspargasa.....	29
V.4	Optimización del sistema de farmacovigilancia	31
V.4.1	Pesquisa por farmacovigilancia activa	31
V.4.2	Nexos con equipos de salud para la implementación de un sistema de farmacovigilancia.....	32
V.4.3	Aplicación de un modelo integral de farmacovigilancia.....	34
VI.	Discusión	36
VI.1	Impacto en los resultados de la re-administración de fármacos involucrados en reacciones adversas a medicamentos	37
VI.2	Uso de la terminología de reacciones adversas a medicamentos	40
VI.3	Predominancia de agentes antineoplásicos e inmunosupresores.....	41
VI.4	Reacciones de infusión a asparaginasa.....	42

VI.5	Farmacovigilancia activa y <i>triggers</i> modificados	42
VII.	Conclusiones	46
VIII.	Bibliografía.....	47

Índice de tablas

Tabla 1 Pacientes y reacciones adversas a medicamentos acontecidas por grupo etario.....	20
Tabla 2 Número de pacientes con RAM por servicio de procedencia, medicamento involucrado y porcentaje de RAM por servicio.....	21
Tabla 3 Medicamentos involucrados en las reacciones adversas y número de reacciones adversas a medicamentos.....	22
Tabla 4 Distribución de RAM detectadas según ATC en dos niveles de medicamentos sospechosos.....	23
Tabla 5 Medicamentos pertenecientes al ATC nivel 2 L01-Agentes antineoplásicos y N° de RAM en los que estuvieron involucrados.....	23
Tabla 6 Fármacos pertenecientes al ATC nivel 2 L04-Inmunosupresores y N° de RAM en los que estuvieron involucrados.....	24
Tabla 7 Identificación y porcentaje de reacciones adversas por SOC afectado junto con medicamentos involucrados.....	26
Tabla 8 Cantidad de cada tipo de reacción adversa a medicamento (n=54*) por cada System Organ Class afectado.....	28
Tabla 9 Caracterización de reacciones de infusión a asparaginasa y pegaspargasa...29	
Tabla 10 Método de pesquisa de las reacciones de hipersensibilidad a asparaginasa o peg-aspargasa, fecha de RAM, y sintomatología asociada.....	30
Tabla 11 Reacciones pesquisadas mediante herramienta de alertas, denominadas acorde a Common Terminology Criteria for Adverse Events y por denominación en literatura científica.....	32

Índice de figuras

Figura 1. Pesquisa de reacciones adversas a medicamentos.....	12
Figura 2: Distribución de las reacciones adversas a medicamentos por causalidad (n=54)	24
Figura 3 : Distribución de las reacciones adversas a medicamentos por gravedad (n=54)	25
Figura 4: Diagrama de un modelo integral de farmacovigilancia aplicado en el CAE del HEGC.....	35

I. Resumen

Introducción. Los pacientes pediátricos son un grupo vulnerable para presentar reacciones adversas a medicamentos (RAM). La caracterización de RAM en el ámbito ambulatorio es escasa por limitaciones importantes, entre ellas, el poco tiempo entre el profesional médico con el paciente. Debido a lo anterior, se genera un problema de sub-notificación que puede ser subsanado mediante un método que no dependa del reporte espontáneo, lo que se denomina como farmacovigilancia (FV) activa. La FV activa puede complementarse con el reporte espontáneo para caracterizar las RAM de pacientes pediátricos ambulatorios.

Objetivo. Detectar, caracterizar y notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos en un servicio ambulatorio de un hospital pediátrico de alta complejidad.

Metodología. Estudio observacional transversal, se incluyeron pacientes pediátricos que se atendieron en el Consultorio Adosado de Especialidades (CAE), el servicio ambulatorio del Hospital Dr. Exequiel González Cortés, que hayan presentado al menos una sospecha de RAM entre el 01 de enero de 2017 y el 01 de abril de 2018. Un modelo que abarca la farmacovigilancia activa y el reporte espontáneo se implementó. Las RAM se pesquisaron mediante el fomento del reporte espontáneo en los despachos de atención de los médicos del CAE y mediante el uso del método de farmacovigilancia activa *trigger tool* (o herramienta de gatillos), modificado para este trabajo.

El método de herramienta de gatillos consiste en la revisión de fichas clínicas en pacientes con “alertas”, en este trabajo, despacho de ciertos medicamentos que pueden dar cuenta de una RAM.

Finalmente, se realizó la caracterización de las sospechas de RAM según fármaco involucrado (clasificación *Anatomical, Therapeutic, Chemical*) causalidad (algoritmo de

Naranjo), preventibilidad (cuestionario de Schumock y Thornton), sistema fisiológico afectado (*System Organ Classes*), terminología y gravedad (según *Common Terminology Criteria* versión 5.0).

Resultados. Un total de 54 sospechas de RAM se pesquisaron y notificaron. Los adolescentes presentaron más RAM (15 pacientes, 26 RAM). De los 23 fármacos sospechosos, predominaron los agentes antineoplásicos (33,3%) y los inmunosupresores (18,5%). La caracterización de las RAM arrojó que la mayoría de las reacciones adversas son probables (56%), no prevenibles (76%), y leves (42%). Los sistemas fisiológicos mayormente afectados según SOC corresponden a “Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos” (37%) y “Trastornos gastrointestinales” (18,5%). En total, 10 RAM (18,5%) se pesquisaron mediante *trigger tool* modificado, siendo el más exitoso la pesquisa de reacciones de infusión a asparaginasa por el despacho de pegaspargasa (8 RAM).

Conclusiones. La farmacovigilancia activa puede complementar el reporte espontáneo para entregar información relevante acerca de RAM específicas para poder establecer estrategias de detección, manejo y prevención.

II. Abstract

Introduction. Pediatric patients are a vulnerable group to present adverse drug reactions (ADRs). The characterization of ADR in the outpatient setting is limited due to important limitations, among them, the short time between the medical professional and the patient. Due to the above, a sub notification problem is generated that can be corrected by a method that does not depend on spontaneous reporting, which is called active pharmacovigilance (PV). Active PV can be complemented with spontaneous reporting to characterize ADRs in the pediatric outpatients.

Objective. Detect, characterize and report suspicions of ADRs in the ambulatory service of a high complexity pediatric hospital.

Methodology. Cross-sectional observational study, pediatric patients were included in the Consultorio Adosado de Especialidades (CAE), the outpatient care center of the Dr. Exequiel González Cortés Hospital, who presented at least one suspicion of ADR between January 1, 2017 and April 1, 2018. A model that encompasses active pharmacovigilance and spontaneous reporting was implemented. The ADRs were investigated by encouraging spontaneous reporting in the care offices of CAE physicians and by using the active pharmacovigilance method trigger tool modified for this work.

The trigger tool method consists of the review of clinical records in patients with "alerts", in this work, dispensation of certain medications that can account for an ADR.

Finally, the ADRs were characterized according to the drug involved (Anatomical classification, Therapeutic, Chemical) causality (Naranjo algorithm), preventability (Schumock and Thornton questionnaire), affected organ system (System Organ

Classes), terminology and severity (according to Common Terminology Criteria version 5.0).

Results A total of 54 suspicions of RAM were investigated and reported. The adolescents presented more RAM (15 patients, 26 RAM). Of the 23 suspected drugs, antineoplastic agents (33.3%) and immunosuppressants (18.5%) predominated. The characterization of the ADRs showed that the majority of the adverse reactions are probable (56%), not preventable (76%), and mild (42%). The physiological systems most affected according to SOC correspond to "Traumatic injuries, intoxications and complications of therapeutic procedures" (37%) and "Gastrointestinal disorders" (18.5%). In total, 10 RAM (18.5%) were investigated by modified trigger tool, the most successful being the investigation of infusion reactions to asparaginase by the pegaspargasa dispatch (8 RAM).

Conclusions Active pharmacovigilance can complement spontaneous reporting to deliver relevant information about specific ADR in order to establish detection, management and prevention strategies.

III. Introducción

Una Reacción Adversa a Medicamento (RAM) es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “todo efecto nocivo, no intencionado e indeseable que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis habitualmente utilizadas en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica” ⁽¹⁾, y representa una causa importante de morbimortalidad en la población ⁽²⁾.

Los pacientes pediátricos pertenecen a un grupo etario con diversos factores de riesgo que los hacen propensos a desarrollar RAM. Primeramente, presentan particularidades anatómicas, fisiológicas y bioquímicas que afectan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos; los mecanismos de acción de estos; y la producción y distribución de los receptores ⁽³⁻⁵⁾.

Por otra parte, los ensayos clínicos adecuados en pacientes pediátricos son escasos principalmente por un tema de costo, responsabilidad y regulaciones que frecuentemente terminan siendo obstáculos mayores ^(6,7). Esto resulta en la falta de opciones terapéuticas disponibles y de datos que sustenten el uso de muchos medicamentos en este grupo etario, lo que obliga a los médicos a prescribir medicamentos para indicaciones, dosis o vías de administración distintas a las aprobadas por la autoridad regulatoria.

Dicha prescripción se denomina prescripción *off-label* y varía ampliamente entre pacientes ambulatorios y hospitalizados. Justamente, una revisión de 27 estudios reveló que la tasa de prescripción *off-label* para los pacientes ambulatorios fue entre un 3,3 - 13,5% de las prescripciones, en cambio, para los pacientes en un entorno hospitalario, ésta fue entre 33,2 - 46,5% ⁽⁸⁾. Si se considera que la prescripción *off-label* podría

incrementar dos veces el riesgo de RAM ⁽⁹⁾, es esperable que se presenten RAM en los pacientes pediátricos ambulatorios.

Una revisión sistemática de estudios prospectivos en pacientes pediátricos ambulatorios entre los años 2001 y 2007 determinó que la incidencia de RAM corresponde al 1% ⁽¹⁰⁾, mientras que un metaanálisis de 17 estudios prospectivos realizados entre los años 1988 y 2000 determinó que la incidencia de RAM en este mismo tipo de pacientes corresponde al 1,46% ⁽⁶⁾.

Cabe destacar que en el Hospital Exequiel González Cortés (HEGC) durante el año 2016 se registraron 124 sospechas de RAM, 44 de las cuales fueron notificadas al Instituto de Salud Pública (ISP) por el farmacéutico encargado de farmacovigilancia del hospital. En contraste, en el policlínico ambulatorio perteneciente al mismo hospital, llamado Centro Adosado de Especialidades (CAE), durante los años 2015 y 2016 no hubo reportes de RAM, escenario que cambió para el primer trimestre de 2017 cuando una estudiante en práctica inició un proyecto de implementación del programa de FV multidisciplinario en dicha sección (hasta ahora activo), aumentando de 0 a 25 los reportes¹. Esto sugiere que la anterior ausencia de notificaciones no fue por la ausencia de RAM sino por la dificultad de notificarlas.

La Farmacovigilancia (FV) es el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos acorde al Decreto Supremo 3 del año 2010 ⁽¹¹⁾, añadiéndose cualquier otro problema relacionado a medicamentos según la definición de la Organización Mundial de la Salud ⁽¹²⁾. El adecuado reporte de las RAM se enmarca en la exigencia de

1. Datos internos del Hospital Exequiel González Cortés

la Norma General Técnica N° 140 sobre el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano ⁽¹³⁾.

La FV puede ser activa o pasiva. El reporte espontáneo se utiliza como sinónimo de FV pasiva, y se refiere a la alerta, por parte del equipo médico que tiene contacto directo con el paciente, al encargado de farmacovigilancia del hospital (quien se encarga de realizar la notificación a la autoridad sanitaria) o a la misma autoridad sanitaria, siendo las principales desventajas de este método la dependencia en la voluntad del que reporta y la sub-notificación ⁽¹⁴⁾.

Aquellos métodos que no se basen en el reporte espontáneo (o el fomento de éste) son considerados como farmacovigilancia activa y buscan enmendar las desventajas del primero. Entre estos métodos se encuentran la utilización de Sitios Centinela, Monitoreo de eventos, Monitoreo de Evento de Cohorte ⁽¹⁴⁾ y *trigger tool*. Los tres primeros mencionados consisten en métodos donde los pacientes son seleccionados y monitorizados. La utilización de *trigger tool* se abordará más adelante.

Las dificultades para la notificación de RAM en un contexto ambulatorio se acentúan al utilizar un sistema basado en el reporte espontáneo debido a los pocos recursos disponibles para los profesionales de la salud al momento de la visita del paciente. Los recursos que escasean son, entre otros, el tiempo permitido para atender cada paciente; las herramientas de diagnóstico disponibles; el acceso a un sistema electrónico para anotar y reportar las RAM; y la disposición cultural para discutir las ⁽¹⁵⁾, por lo que también es necesaria la evaluación de distintos métodos de reporte para su posterior aplicación.

Entre los métodos de farmacovigilancia activa aplicables en la práctica clínica cotidiana, con el fin de subsanar tanto el sesgo de los reportes como la sub-notificación, está el

denominado *global trigger-tool*, de ahora en adelante, también referido como herramienta global de gatillos.

El *global trigger tool* consiste en la detección metodológica y retrospectiva de reacciones adversas mediante un “*trigger*”, que se define como una “ocurrencia, aviso, o alarma encontrada en la revisión de la información clínica del paciente (ficha clínica, exámenes de laboratorio, etc) que ‘gatilla’ (el significado de la palabra *trigger* en inglés) más investigación para determinar la presencia o ausencia de un evento adverso”^(16,17).

En el año 1999 el *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) desarrolló el uso de alertas para la pesquisa mediante la revisión azarosa y manual de las fichas clínicas para pacientes hospitalizados, pensado de manera específica para cuidados intensivos, lo que posteriormente conlleva a la elaboración del IHI *Global Trigger Tool* (con primera edición el año 2003 y segunda edición el año 2009) que corresponde a una metodología detallada del uso de las alertas⁽¹⁷⁾.

La metodología del IHI *Global Trigger Tool* consiste en la revisión azarosa de fichas clínicas, idealmente electrónicas, durante un período de tiempo por un equipo multidisciplinario. La revisión tiene por objetivo pesquisar eventos adversos, específicamente para medir daño. La metodología sugiere que el equipo esté compuesto por dos revisores de fichas clínicas, que pueden ser profesional médico, enfermero o farmacéutico; y un médico que lleva a consenso la información recabada por los dos revisores⁽¹⁷⁾.

La muestra por revisar no puede sobrepasar las 20 fichas mensuales y cada revisión no puede sobrepasar los 20 minutos, lo que obliga y justifica la pesquisa de eventos adversos asociados específicamente a las alertas predefinidas, frente a la imposibilidad de pesquisar todos los eventos adversos en el periodo de 20 minutos de revisión⁽¹⁷⁾.

Algunas de las alertas utilizadas respecto al uso de medicamentos son la administración de vitamina K que da cuenta de sangrado como posible evento adverso, la administración de difenhidramina que da cuenta de reacciones de hipersensibilidad, entre muchas otras ⁽¹⁷⁾.

La metodología descrita se originó para pacientes adultos hospitalizados, validándose el año 2014 en Suecia para pacientes pediátricos conocido como *Pediatric trigger tool* (PTT) con una lista de 88 alertas que se aplicaron en 600 pacientes hospitalizados ⁽¹⁸⁾. En contraste, un estudio holandés generó un halo de duda respecto a la utilidad de la herramienta de alertas en comparación con el reporte espontáneo en este grupo etario ⁽¹⁹⁾, al pasar desapercibidas RAM graves que fueron pesquisadas mediante reporte espontáneo. No se encontraron estudios utilizando la herramienta de alertas en pacientes pediátricos ambulatorios.

El uso de esta metodología en pacientes ambulatorios tiene sus dificultades: los pacientes no están en constante observación, siendo limitado el tiempo entre médico tratante y paciente; el reporte de las reacciones adversas y los errores de medicación subestima la ocurrencia real de éstos; y, por último, la revisión extensiva de fichas clínicas no sólo es costosa y subjetiva, sino que también ineficiente y demorosa ⁽²⁰⁾.

Junto con la caracterización de las RAM notificadas en el período de estudio, el presente trabajo pretende optimizar el programa de FV existente aplicando una metodología de pesquisa activa en el CAE, y que converja con el reporte espontáneo formando un modelo integral de FV. Justamente por la escasez de estudios dirigidos a la búsqueda activa de RAM en pacientes pediátricos ambulatorios, el presente trabajo puede dar pie a la exploración de distintas maneras en que se pueden aprovechar los

recursos disponibles en un hospital de alta complejidad para aumentar la pesquisa de RAM hasta acercarse a la prevalencia real de éstas.

III.1 Objetivos

Objetivo General

Evaluar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) presentadas en pacientes ambulatorios pediátricos atendidos en el consultorio de un hospital de alta complejidad.

Específicos

- Caracterizar a los pacientes ambulatorios que presenten sospechas de RAM según sexo, edad y servicio de procedencia.
- Caracterizar las sospechas de RAM según clasificación farmacoterapéutica de los medicamentos involucrados, principales sistemas afectados, gravedad, preventabilidad y causalidad.
- Caracterizar las sospechas de RAM más frecuentes según gravedad, preventabilidad, causalidad y método de pesquisa.
- Optimizar el sistema de farmacovigilancia existente en el CAE del HEGC.

IV. Métodos

IV.1 Diseño del estudio y contexto

El presente estudio, de tipo observacional de corte transversal, se realizó en el CAE del HEGC. El estudio registró las sospechas de RAM ocurridas entre el 01 de enero de 2017 y el 01 de abril de 2018. Las alertas (tanto por reporte espontáneo como FV activa) de sospechas de RAM ocurrieron entre el 15 de septiembre de 2017 y el 01 de abril de 2018.

El HEGC es un establecimiento asistencial docente, autogestionado, acreditado en calidad y seguridad del paciente, ubicado en la comuna de San Miguel siendo uno de los siete hospitales del Servicio de Salud Metropolitano Sur (SSMS).

El CAE corresponde a un policlínico de especialidades médicas donde los pacientes pediátricos de las comunas que abarca el SSMS pueden atenderse de manera ambulatoria en sus correspondientes especialidades, que incluyen oncología, inmuno-reumatología, entre otras. En el centro cada médico cuenta con un box con computador con acceso a las fichas electrónicas de los pacientes.

El estudio consistió en la continuación y optimización del programa de farmacovigilancia multidisciplinario iniciado el primer trimestre del año 2017 mediante pesquisa espontánea (farmacovigilancia pasiva) y activa (farmacovigilancia activa), durante el período de estudio, de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que se dieron en fechas posteriores al 01 de enero de 2017.

Las RAM pesquisadas fueron evaluadas por un equipo multidisciplinario de farmacovigilancia conformado por dos Químicos Farmacéuticos (QF), una médico pediatra y un estudiante de Química y Farmacia. Luego de la evaluación (detallada en la sección II.3 Variables) se notificaron las RAM al Centro Nacional de Información de

Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF) mediante el formulario electrónico disponible en la página web del ISP, y para los casos que el equipo de FV considerara más importantes (en caso de petición expresa de los profesionales de la salud del CAE, de RAM preponderantes, o de aquellas cuya ocurrencia fuese desconocida previamente por el equipo de FV) se generó documentación de retroalimentación al equipo de salud que dio aviso de la RAM al equipo de Farmacovigilancia.

IV.2 Participantes

Los pacientes del CAE con al menos una sospecha de RAM, de la cual se haya podido recolectar la información suficiente para su notificación al ISP, que haya ocurrido desde el 01 de enero de 2017 al 01 de abril de 2018 se incluyeron en el estudio.

IV.3 Variables

La variable principal fue el número de sospechas de RAM, las cuales fueron caracterizadas según medicamento involucrado, causalidad, severidad, preventabilidad, gravedad, *System Organ Class* afectado y método de pesquisa. Los métodos utilizados para cada caracterización se detallan en la sección II.4.2 Medidas.

Además, se registró el número total de pacientes con sospechas de RAM y el número de pacientes por grupo etario, sexo y servicio de procedencia.

IV.4 Fuentes de datos y medidas

IV.4.1 Recolección de datos

Las RAM se pesquisaron mediante farmacovigilancia activa y reporte espontáneo.

Para el fomento del reporte espontáneo, se utilizó un formulario basado en los reportes a CENIMEF que fue entregado en los box del CAE en formato físico y digital, disponible en el anexo 1. El estudiante de Química y Farmacia de la Universidad de Chile, quien

es el investigador principal de este estudio, visitó los box para la entrega del formulario y realizó una breve presentación del programa de farmacovigilancia y del presente trabajo al equipo de salud, fomentando de esta manera la alerta al equipo de FV de las RAM que presenciasen en el trato directo con el paciente.

El formulario tenía un formato tal que el tiempo de llenado no fuese demoroso, además de incluir los números de los teléfonos móviles de los miembros del equipo y un correo electrónico al cual dar aviso en caso de presentarse una RAM.

Una vez recibida la alerta, el investigador junto con la médico pediatra y uno de los QF clínicos salían a recabar más información mediante entrevista al médico tratante y estudio de la ficha clínica física y/o electrónica. Los datos mínimos para poder realizar el reporte al ISP correspondían a:

- Detalle de la reacción adversa en la ficha clínica (inicio, duración, recuperación)
- Peso y talla del paciente (para cálculo de dosis)
- Dosis del medicamento sospechoso
- Vía de administración
- Medicamentos concomitantes
- Fecha de diagnóstico de la enfermedad
- Inicio de tratamiento con los medicamentos sospechosos y concomitantes

De haber suficiente información, se realizaba la notificación al ISP para luego evaluar las características de la RAM.

Para la pesquisa mediante farmacovigilancia activa se utilizó el concepto de *trigger* (también referido como gatillo) con su definición modificada para esta investigación, quedando definido como el registro del despacho de un medicamento en ciertas

circunstancias que gatilla más investigación para determinar la presencia o ausencia de una RAM.

Dicha modificación determina que la “herramienta de gatillos” consista en primero identificar al paciente, expuesto a ciertas circunstancias, con potencial RAM. Dicha identificación se realiza mediante la observación del registro electrónico del despacho de medicamentos, para luego revisar su ficha clínica para determinar la presencia o ausencia de una RAM.

Antes del análisis del registro de despacho de medicamentos, se definieron los tipos de *trigger* y los utilizados para cada tipo, como se detalla a continuación. Los tipos difieren entre uno y otro según la circunstancia en el cual se aplicaron.

Tipo 1. Despacho de un medicamento (*trigger*) como alternativa a otro al cual el paciente presentó una RAM. Se utilizó:

- Despacho de pegaspargasa (*trigger*) como alternativa a la reacción de infusión a asparaginasa.

Tipo 2. Asociación medicamento-medicamento que da cuenta de la prescripción de uno de los medicamentos (*trigger*) para tratar una RAM producida por el otro (circunstancia).

Se utilizó:

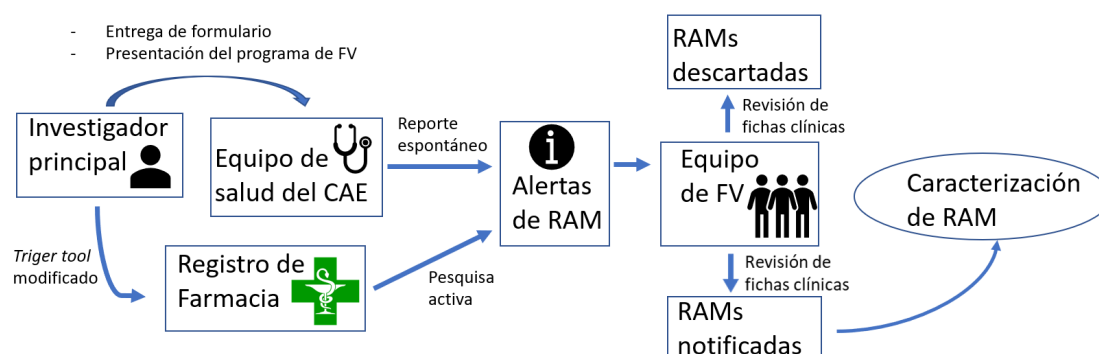
- Despacho de levotiroxina (*trigger*) para tratar hipotiroidismo subclínico por ácido valproico (circunstancia).
- Despacho de insulina (*trigger*) para tratar diabetes (RAM) inducida por tacrolimus (circunstancia).
- Despacho de domperidona (*trigger*) para tratar intolerancia gastrointestinal (RAM) a metotrexato (circunstancia).

Tipo 3. Asociación diagnóstico-medimento. A través del despacho de un medicamento, en ciertos pacientes, se busca una RAM producida por el tratamiento de una patología específica. Se utilizó:

- Despacho de gabapentina (*trigger*) en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, para detectar neuropatías provocadas por vincristina, un quimioterápico presente en los protocolos para tratar esta enfermedad.

La figura 1 esquematiza la recolección de datos en el presente trabajo, ilustrándose los métodos para la generación de alertas de RAM medidas en este estudio y su posterior caracterización por el equipo multidisciplinario de FV.

Figura 1. Pesquisa de reacciones adversas a medicamentos



IV.4.2 Medidas

IV.4.2.1 Grupo etario y sexo

El grupo etario se caracterizó acorde a la edad del paciente al momento de la RAM, según la siguiente clasificación ⁽²¹⁾:

- Neonatos: es el recién nacido hasta los 27 días de vida.
- Lactante: desde los 28 días de vida hasta y los 23 meses.
- Preescolar: desde los 2 años hasta los 5 años.
- Escolar: desde los 6 años hasta los 11 años.

– Adolescente: desde los 12 años hasta los 18 años.

El número de RAM por cada grupo etario se dividió por la cantidad de pacientes del mismo grupo etario, consiguiéndose la razón RAM/paciente.

La variable sexo se categorizó en masculino y femenino.

IV.4.2.2 Servicio de procedencia

Por cada servicio desde el cual se prescribió el medicamento sospechoso se determinó el número de pacientes con RAM y el número de RAM, junto con la frecuencia de ésta última expresada en porcentaje. También, se nombraron los medicamentos involucrados en las RAM de cada servicio y el diagnóstico principal asociado a su uso.

IV.4.2.3 Medicamentos involucrados

Los medicamentos se identificaron según Denominación Común Internacional (DCI) y hasta el segundo nivel de la clasificación anatómica, terapéutica y química ⁽²²⁾ (ATC), ajustándose esta última al contexto clínico en que se utilizó el medicamento.

En caso de haber más de un medicamento sospechoso en una RAM, se consideró aquel con mayor puntaje de causalidad al ser evaluado por el equipo multidisciplinario, como se detalla a continuación.

IV.4.2.4 Causalidad

La determinación de la causalidad de cada RAM se llevó a cabo mediante el algoritmo de Naranjo ⁽²³⁾ por parte del investigador principal, quien fue capacitado por el resto del equipo de FV para su utilización. La pediatra del equipo de FV determinaba la existencia de causas alternativas que podrían haber causado la reacción. El algoritmo de Naranjo corresponde a un cuestionario compuesto por 10 preguntas, donde se asigna puntaje a cada respuesta en un rango de 1 a +2.

Las preguntas son las siguientes:

- ¿Existen notificaciones previas concluyentes sobre esta reacción?
Sí: +1 No: 0 No se hizo/ No se sabe: 0
- ¿Se produjo la RAM después de administrar el fármaco sospechoso?
Sí: +2 No: -1 No se hizo/ No se sabe: 0
- ¿Mejóro la RAM tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?
Sí: +1 No: 0 No se hizo/ No se sabe: 0
- ¿Reapareció la reacción adversa cuando el fármaco fue administrado?
Sí: +2 No: -1 No se hizo/ No se sabe: 0
- ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?
Sí: -1 No: +2 No se hizo/ No se sabe: 0
- ¿Reapareció la RAM tras administrar placebo?
Sí: -1 No: +1 No se hizo/ No se sabe: 0
- ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?
Sí: +1 No: 0 No se hizo/ No se sabe: 0
- ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?
Sí: +1 No: 0 No se hizo/ No se sabe: 0
- ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?
Sí: +1 No: 0 No se hizo/ No se sabe: 0
- ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?

Sí: +1 No: 0 No se hizo/ No se sabe: 0

La RAM es segura, con un puntaje > 9; probable, si el puntaje se encuentra entre 5-8; posible, cuando está entre 1-4; o dudoso si la puntuación es 0.

IV.4.2.5 Preventabilidad

La determinación de la preventabilidad de cada RAM se llevó a cabo mediante el cuestionario de Schumock y Thornton ⁽²⁴⁾. Las RAM se categorizan en prevenibles o no prevenibles. Si una de las preguntas es respondida de manera afirmativa, se categoriza la reacción como prevenible. Las preguntas son las siguientes:

- ¿Hay historia de alergia o reacción previa al medicamento sospechoso?
- ¿El medicamento sospechoso era inapropiado para la condición clínica del paciente?
- ¿Fue la dosis, ruta, o frecuencia de administración inapropiado para la edad, peso o estado de enfermedad del paciente?
- ¿Fue requerido monitoreo terapéutico u otros exámenes de laboratorio que no fueron llevado a cabo?
- ¿Hubo alguna interacción medicamentos relacionada en la RAM?
- ¿Hubo falla de adherencia relacionada con la RAM?
- ¿Se documentó concentración sérica (u otro examen de monitoreo) tóxica del medicamento?

IV.4.2.6 Gravedad, sistema fisiológico afectado y terminología de RAM

El sistema fisiológico afectado se determinó mediante el *System Organ Classes (SOC)* que corresponde a la jerarquía MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) de más alto nivel ⁽²⁵⁾. Los SOC están categorizados por sistemas anatómicos o

fisiológicos (por ejemplo, desórdenes gastrointestinales), por etiología (por ejemplo, infecciones e infestaciones), o por objetivo (por ejemplo, procedimientos médicos y quirúrgicos) ⁽²⁶⁾.

Para la terminología de las RAM se utilizó el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versión 5.0 (CTCAE v.5.0) ⁽²⁷⁾, donde los términos se encuentran agrupados por SOC. Algunos términos contienen un apartado que recibe el nombre de *navigational note* (de ahora en adelante, nota de navegación), que consiste en una instrucción condicional que, de cumplirse, deriva a otra terminología que puede pertenecer a otro SOC.

Cada reacción adversa tiene adosado el grado de severidad, que va desde grado 1 a grado 4 ⁽²⁷⁾. Al principio del documento existe una definición general para cada grado, que indica:

- Grado 1: Leve; asintomático o síntomas leves; sólo observaciones clínicas o diagnósticas; no está indicada intervención.
- Grado 2: Moderado; indicada intervención local o no invasiva; limita las actividades cotidianas instrumentales apropiadas a la edad. El término de actividades cotidianas instrumentales se refiere a actividades como preparar comidas, usar el teléfono, manejar dinero, comprar mercadería o ropa, etc.
- Grado 3: Severo o medicamento significativo, pero no inmediatamente mortal; se indica hospitalización o prolongación de la hospitalización; incapacitante; limita las actividades cotidianas de autocuidado. El término de actividades cotidianas de autocuidado se refiere a actividades como bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el inodoro, tomar medicamentos y no estar postrado en cama.
- Grado 4: Consecuencias mortales; se indica intervención urgente.

La elección de la terminología más apropiada para cada RAM y su gravedad se llevó a cabo siguiendo los pasos a continuación:

1. Buscar el SOC afectado acorde al contexto clínico.
2. Buscar la terminología que mejor defina la sintomatología según consenso del equipo de farmacovigilancia, y otorgarle la gravedad correspondiente utilizando las definiciones adjuntas al término escogido.
3. Si en el punto 2 no hay nota de navegación, se utiliza la terminología escogida. De existir, utilizar la terminología según la instrucción dada en dicha nota. Al ocupar la terminología nueva, puede cambiar el SOC afectado.
4. Determinar la gravedad acorde a la terminología a la cual llevó la nota de navegación de la RAM inicial. Puede que la gravedad resulte de un grado distinto a la determinada con la terminología inicial.

IV.4.2.7 Caracterización de reacciones adversas a medicamentos más frecuentes

La terminología de una RAM acorde al CTCAE v.5.0, que agrupara más del 20% de las sospechas de RAM pesquisadas, se determinó como la más recurrente. De las RAM agrupadas en dicha terminología, se caracterizaron aquellas cuyo medicamento involucrado, o derivado de éste, fuese la mayoría. Dichas reacciones se caracterizaron acorde a causalidad, preventibilidad, gravedad y método de pesquisa.

IV.4.2.8 Optimización del sistema de farmacovigilancia

La optimización corresponde a actividades realizadas con el fin de aumentar la detección de RAM. Las actividades se pueden agrupar en: fomento de la farmacovigilancia, farmacovigilancia activa y nexos con los equipos de salud.

El fomento de la farmacovigilancia se realizó mediante visitas reiteradas en los boxes del CAE para comunicar el programa de FV; la entrega del formulario impreso y traspaso digital del mismo a los computadores de cada box, que se puede apreciar en el anexo 1.

La farmacovigilancia activa se llevó a cabo mediante gatillos modificados, como se detalla en la sección II.4.1 Recolección de datos.

El nexos con los equipos de salud se concretó mediante las siguientes actividades:

- Presentaciones relacionadas a RAM a los equipos clínicos, que se realizaban cuando miembros de éste lo requerían expresamente al equipo de FV. Dichas presentaciones podían ir con documentos asociados.
- Preparación de documentación pertinente a RAM de interés. La documentación se hizo a partir de petición expresa de uno de los QFs clínicos del equipo de FV o de la petición de los equipos de salud. También, a partir de la ocurrencia de RAM de las cuales no se haya tenido conocimiento previo de su posible ocurrencia en el CAE por parte del equipo de FV.

De las actividades descritas, sólo se midió la utilidad de la

IV.4.3 Sesgos

El mayor sesgo presente en este estudio deriva de un tipo de sesgo de selección llamado “sesgo de no respuesta”, también conocido como de autoselección o de efecto del voluntario ⁽²⁸⁾.

Este sesgo se genera a partir de del instrumento de medición que, en este caso, corresponde al reporte espontáneo y a la pesquisa activa; y se produce “cuando el grado de motivación de un sujeto que participa voluntariamente en una investigación

puede variar sensiblemente en relación con otros sujetos; ya sea por sobre o infra reporte” (28).

Al basarse la selección en el reporte espontáneo por parte del equipo de salud, los servicios en los cuales se concentre la mayor cantidad de pacientes con RAM notificadas no son necesariamente los que presenten la mayor cantidad de éstas, sino que representan los servicios donde el equipo de farmacovigilancia tiene mejor llegada. Para contrarrestar este sesgo, se visitaron todos los servicios clínicos del CAE entregando el formulario de reporte (ver anexo 1) y promoviendo el programa de FV.

IV.4.4 Métodos estadísticos

Se utilizó estadística descriptiva para determinar la frecuencia de RAM por cada servicio.

IV.4.5 Implicancias éticas

El estudio cuenta con aprobación del Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur. Lo datos de los pacientes fueron codificados durante el análisis de datos, evitando su individualización.

V. Resultados

En el presente estudio se pesquisaron 54 RAM en 39 pacientes con edades entre 1 y 18 años. Los fármacos implicados en las RAM sumaron 23.

V.1 Caracterización de pacientes con sospechas de RAM

V.1.1 Grupo etario y sexo

La mayor cantidad de pacientes que presentaron a lo menos una sospecha RAM eran adolescentes, y es el grupo etario que tuvo la mayor cantidad de RAM por pacientes, 1,63 RAM por paciente (Tabla 1).

Tabla 1 Pacientes y reacciones adversas a medicamentos acontecidas por grupo etario

Grupo etario	Pacientes	RAM	RAM/paciente	Sexo	
				Femenino	Masculino
Lactante	1	1	1	1	0
Pre-escolar	7	7	1	3	4
Escolar	16	20	1,25	8	8
Adolescente	15	26	1,63	9	6
Total:	39	54	Total:	21	18

V.1.2 Servicio de procedencia

Los servicios de procedencia de la mayor cantidad de RAM fueron los de oncología con 37,0 % del total de RAM, seguido por el de inmunología con 27,8 %.

Tabla 2 Número de pacientes con RAM por servicio de procedencia, medicamento involucrado y porcentaje de RAM por servicio

Servicio	Indicación terapéutica	Fármaco sospechoso	N° pacientes	N° RAM	% RAM
Broncopulmonar	Tuberculosis (Profilaxis)	Isoniazida	1	1	1,9
Endocrinología	Hiperplasia suprarrenal congénita	Hidrocortisona	1	1	3,7
	Post-operatorio hernia inguinal	Hidrocortisona	1	1	
Infectología	Infección VIH	Abacavir	1	2	5,6
		Zidovudina			
	Infección urinaria febril	Ceftriaxona	1	1	
Inmunología	Artritis Idiopática Juvenil	Adalimumab	9	13	27,8
		Carbonato de Calcio			
		Etanercept			
		Ibuprofeno			
		Indometacina			
	Metotrexato				
	Inmunodeficiencia primaria	IgG humana	1	1	
Síndrome hiper IgM	1		1		
Nefro-urología	Anemia	Sulfato ferroso	1	1	13,0
	Hemodiálisis	Fierro sacarosa	1	4	
	Púrpura de Schönlein-Henoch	Prednisona	1	1	
	Proteinuria	Espirinolactona	1	1	
Neurología	Epilepsia	Ácido Valproico	5	5	11,1
		Levetiracetam			
	Procedimiento	Hidrato de cloral	1	1	
Oncología	Leucemia Linfoblástica Aguda	Asparaginasa	11	18	37,0
		Levetiracetam			
		Metotrexato			
		Pegaspargasa			
	Leucemia Mieloide Aguda	Anfotericina liposomal	1	1	
Tumor de Wilms	Vincristina	1	1		
TOTAL:			39	54	100 %

V.2 Caracterización de reacciones adversas a medicamentos

Las 54 RAM pesquisadas se caracterizaron acorde al medicamento involucrado, causalidad, preventibilidad, gravedad y SOC afectado.

V.2.1 Medicamentos involucrados

Hubo 23 fármacos involucrados en las 54 reacciones adversas reportadas. El mismo medicamento puede tener más de una Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC, sigla en inglés) acorde al contexto clínico en el cual se utiliza. Por ejemplo, metotrexato como inmunosupresor (L04) o como antineoplásico (L01).

Los medicamentos predominantes en la generación de RAM fueron asparaginasa, metotrexato, pegaspargasa y ácido valproico (Tabla 3).

Tabla 3: Medicamentos involucrados en las reacciones adversas y número de reacciones adversas a medicamentos

Medicamento	N° de RAM	Medicamento	N° de RAM
Asparaginasa	12	Ceftriaxona	1
Metotrexato	9	Espirinolactona	1
Ácido Valproico	4	Etanercept	1
Fierro sacarosa	4	Hidrato de cloral	1
Pegaspargasa	4	Ibuprofeno	1
Hidrocortisona	2	Indometacina	1
Inmunoglobulina	2	Isoniazida	1
Levetiracetam	2	Prednisona	1
Amfotericina liposomal	1	Sulfato ferroso	1
Abacavir	1	Vincristina	1
Adalimumab	1	Zidovudina	1
Carbonato de Calcio	1		

Los medicamentos que generaron mayor cantidad de RAM fueron los del ATC L01-Agentes antineoplásicos, generando 18 RAM, y los del ATC L04-Inmunosupresores, generando 10 RAM (Tabla 4).

Tabla 4: Distribución de RAM detectadas según ATC en dos niveles de medicamentos sospechosos

Clasificación anatómica, terapéutica y química	N° de RAM	Clasificación anatómica, terapéutica y química	N° de RAM
L01-Agentes antineoplásicos	18	M01-Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	2
L04-Inmunosupresores	10	A12-Suplementos minerales	1
N03-Antiepilépticos	6	C03-Diuréticos	1
B03-Antianémicos	5	J01-Antibacterianos de uso sistémico	1
H02-Corticosteroides de uso sistémico	3	J02-Antimicóticos de uso sistémico	1
J05-Antivirales de uso sistémico	2	J04-Antiifecciosos para micobacterias	1
J06-Sueros inmunes e inmunoglobulinas	2	N05-Psicolépticos	1

14 de las 18 RAM generadas por los medicamentos pertenecientes al ATC L01-Agentes antineoplásicos corresponden a reacciones de infusión por asparaginasa o pegaspargasa, como se puede observar en la Tabla 5. Cabe destacar que las reacciones de infusión corresponden a reacciones de hipersensibilidad.

Tabla 5: Medicamentos pertenecientes al ATC nivel 2 L01-Agentes antineoplásicos y n° de RAM en los que estuvieron involucrados

Medicamento	N° RAM	Reacción de infusión	Pancreatitis	Infarto	Encefalopatía	Neuropatía periférica motora
Asparaginasa	12	10	1	1	-	-
Pegaspargasa	4	4	-	-	-	-
Metotrexato	1	-	-	-	1	-
Vincristina	1	-	-	-	-	1
Total	18	14	1	1	1	1

8 de las 10 RAM generadas por los medicamentos pertenecientes al ATC L-04 - Inmunosupresores corresponden a RAM generadas por metotrexato, de las cuales 4 corresponden a trastornos gastrointestinales (vómitos y dolor abdominal).

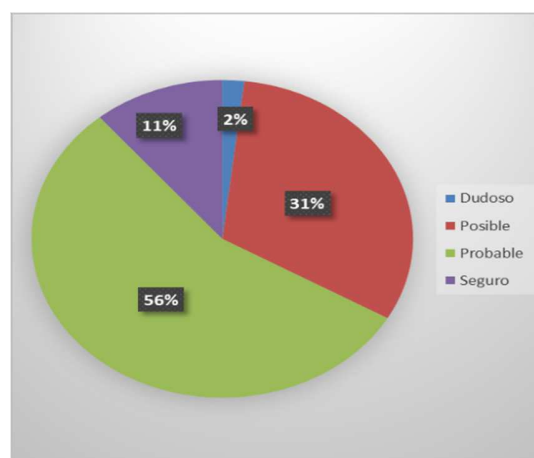
Tabla 6: Fármacos pertenecientes al ATC nivel 2 L04-Inmunosupresores y N° de RAM en los que estuvieron involucrados.

Fármaco	N° de RAM	Cefalea	Dolor abdominal	Dolor Cervical	Rash maculopapular	Reacción en sitio de punción	Vómitos
Metotrexato	8	1	1	1	1	1	3
Etanercept	1	-	-	-	-	1	-
Adalimumab	1	-	-	-	-	1	-
Total	10	1	1	1	1	3	3

V.2.2 Causalidad

En el análisis según causalidad, utilizando el algoritmo de Naranjo, predominan las RAM “probable”. (Figura 2)

Figura 2: Distribución de las reacciones adversas a medicamentos por causalidad (n=54)



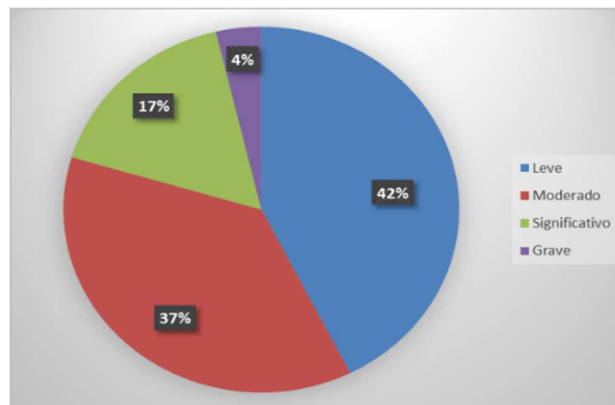
V.2.3 Preventabilidad

La preventabilidad, según el cuestionario de Schumock y Thornton, resultó en que, de las 54 RAM reportadas, 18 (33%) resultaron prevenibles y 36 (67%) no prevenibles.

V.2.4 Gravedad

La gravedad de las RAM, caracterizada acorde a la terminología CTCAE, arrojó que predominaron las reacciones leves. (Figura 3)

Figura 3 : Distribución de las reacciones adversas a medicamentos por gravedad (n=54)



V.2.5 System organ class afectado

El SOC principalmente afectado, en un 37% de las RAM notificadas, corresponden a “Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos” y la totalidad de las RAM que afectaron el mencionado SOC eran reacciones de infusión.

Mientras que, el SOC afectado en un 5,6% de las RAM, es “Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración”, y corresponde a reacciones en el sitio de punción.

Tabla 7: Identificación y porcentaje de reacciones adversas por SOC afectado junto con medicamentos involucrados

Sistema afectado por SOC	Reacciones adversas CTCAE v.5.0	Medicamentos involucrados	Pacientes (n=39)	Eventos (n=54)	% de RAM
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción a infusión	Asparaginasa Pegaspargasa Fierro sacarosa IgG humana	13	20	37,0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Sulfato ferroso	1	1	18,5
	Distensión abdominal	Abacavir	1	1	
	Dolor abdominal	Metotrexato	1	1	
	Náuseas	Carbonato de calcio	1	1	
	Pancreatitis	Asparaginasa	1	1	
	Úlcera duodenal hemorrágica	Hidrocortisona	1	1	
	Vómitos	Metotrexato Hidrato de cloral	4	4	
Exámenes de laboratorio	Elevación de TSH	Ácido Valproico	1	1	11,1
	Elevación de alanina aminotransferasa	Ácido valproico Isoniazida Levetiracetam	3	3	
	Disminución de conteo de neutrófilos	Zidovudina	1	1	
	Disminución de conteo de plaquetas	Indometacina	1	1	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Metotrexato	1	1	7,4
	Encefalopatía	Metotrexato	1	1	
	Accidente cerebro vascular	Asparaginasa	1	1	
	Neuropatía periférica motora	Vincristina	1	1	
Trastornos endocrinos	Cushing	Prednisona	1	1	7,4
	Hipotiroidismo	Ácido valproico	2	2	
	Insuficiencia adrenal	Hidrocortisona	1	1	

(continuación tabla 7)

Sistema afectado por SOC	Reacciones adversas CTCAE v.5.0	Medicamentos involucrados	Pacientes (n=39)	Eventos (n=54)	% de RAM
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Púrpura	Ibuprofeno	1	1	5,6
	Rash maculo-papular	Metotrexato Ceftriaxona	2	2	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en sitio de punción	Adalimumab Etanercept Metotrexato	3	3	5,6
Trastornos psiquiátricos	Agitación	Levetiracetam	1	1	1,9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor cervical	Metotrexato	1	1	1,9
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda	Anfotericina liposomal	1	1	1,9
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia	Espirinolactona	1	1	1,9

Alrededor del 50% de las RAM probables fueron reacciones de infusión, y a su vez, de las 20 reacciones de infusión, que son la totalidad de RAM que pertenecen al SOC “complicaciones de procedimientos terapéuticos”, sólo 1 fue caracterizada como “posible” y ninguna como “dudosa”.

Respecto a la preventabilidad, el 50 % de las reacciones adversas asociadas a la infusión resultaron prevenibles, mientras que la tendencia global muestra que un tercio de todas las RAM resultaron prevenibles.

Por último, 14 de las 20 reacciones de infusión resultaron ser de Grado 2, mientras que, a nivel global, la mayoría de las RAM eran de Grado 1 (23 de las 54 RAM).

Tabla 8: Cantidad de cada tipo de reacción adversa a medicamento (n=54*) por cada System Organ Class afectado.

System Organ Class (SOC)	Causalidad				Prevenible		Gravedad			
	Dudoso	Posible	Probable	Seguro	Sí	No	G.1	G.2	G.3	G.4
Complicaciones de procedimientos terapéuticos	-	1	16	3	9	11	5	14	1	-
T. gastrointestinales	-	4	5	1	6	4	5	3	2	-
Exámenes de laboratorio	1	3	1	1	-	6	2	1	2	1
T. sistema nervioso	-	2	2	-	-	4	1	-	2	1
T. endocrinos	-	1	2	1	-	4	3	1	-	-
T. de la piel y tejido subcutáneo	-	3	-	-	1	2	2	1	-	-
T. generales y alteración en el lugar de administración	-	1	2	-	1	2	3	-	-	-
T. psiquiátricos	-	1	-	-	-	1	-	-	1	-
T. musculoesqueléticos y del tejido	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-
T. renales y urinarios	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-
T. del aparato reproductor y de la mama	-	-	1	-	-	1	1	-	-	-
Criterio	Causalidad				Prevenible		Gravedad			
	Dudoso	Posible	Probable	Seguro	Sí	No	G.1	G.2	G.3	G.4
TOTAL:	1	17	30	6	18	36	23	20	9	2

* Se sombrea aquellos ítems que abarcaron más de un 10% del total de reacciones del estudio. T.: trastornos

V.3 Reacciones de infusión a asparaginasa y pegaspargasa

Las reacciones de infusión a asparaginasa y pegaspargasa eran las más recurrentes y reportadas en el período de estudio.

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda comprende 104 semanas y se divide en inducción (que se divide en IA, inducción, y IB, intensificación) de 92 días; consolidación, de 56 días y que comienza 2 semanas después de finalizada la inducción; reinducción, de 49 días que comienza 2 semanas después de la finalización de la consolidación; y mantención, hasta finalizar las 104 semanas ⁽²⁹⁾. Sólo se administra asparaginasa en el tratamiento de inducción (5000 U/m²/dosis) y en el de reinducción (10000 U/m²/dosis).

Tabla 9: Caracterización de reacciones de infusión a asparaginasa y pegaspargasa.

Criterio evaluado		RAM asparaginasa (n=10)	RAM peg-aspargasa (n=4)	Total
Causalidad	Probable	9	1	10
	Segura	1	3	4
Total		10	4	14
Preventibilidad	Prevenible	3	2	5
	No prevenible	7	2	9
Total		10	4	14
Tratamiento	Reinducción	4	2	6
	Inducción	6	2	8
Total		10	4	14
Pesquisa	Espontánea	4	2	6
	Activa (<i>Trigger tool</i>)	6	2	8
Total:		10	4	14
Gravedad	Grado 1	2	0	2
	Grado 2	8	4	12
Total:		10	4	14

El total de las RAM ocurridas durante el protocolo de re-inducción se produjeron con la primera dosis de asparaginasa o peg-asparaginasa correspondiente a ese protocolo.

Ocho de las 14 reacciones reportadas fueron pesquisadas con farmacovigilancia activa mediante “*trigger tool*” modificado. El total de las reacciones que se pesquisaron por farmacovigilancia activa ocurrieron antes del 15 de septiembre de 2017 (fecha de inicio de la investigación) y no habían sido notificadas, incluyéndose en el estudio sólo aquellas RAM que ocurrieron después del 01 de enero de 2017.

Las reacciones de infusión se presentaron con distintas sintomatologías que incluyen dificultad respiratoria, tos, odinofagia, eritema, angioedema, hipotensión, diaforesis, etc.

Tabla 10: Método de pesquisa de las reacciones de hipersensibilidad a asparaginasa o peg-asparaginasa, fecha de RAM, y sintomatología asociada

Fecha de RAM y fármaco involucrado	Sintomatología descrita en ficha clínica	Método de pesquisa
10-03-2017 Asparaginasa	Dificultad respiratoria, dolor torácico, eritema facial y leve edema palpebral	<i>Trigger tool</i>
30-05-2017 Asparaginasa	Odinofagia, dolor subcostal	<i>Trigger tool</i>
01-06-2017 Asparaginasa	Sensación subjetiva de "tragar algo grande", sentir labios hinchados, pero que médico tratante descarta tras evaluación	<i>Trigger tool</i>
03-06-2017 Asparaginasa	Eritema de cara y cuello con angioedema de labios sin dificultad respiratoria	<i>Trigger tool</i>
09-06-2017 Pegaspargasa	Sensación de ahogo y presiones en zona del tórax	<i>Trigger tool</i>
09-06-2017 Pegaspargasa	Palidez intensa, sensación de ahogo, diaforesis intensa, náuseas y vómito en una oportunidad. Sin dificultad respiratoria ni hipotensión	<i>Trigger tool</i>
09-08-2017 Asparaginasa	Tos, rubicundez facial y cianosis peribucal	<i>Trigger tool</i>
30-08-2017 Asparaginasa	Presenta rash facial y en extremidades superiores, además de odinofagia	<i>Trigger tool</i>

(continuación Tabla 10)

Fecha de RAM y fármaco involucrado	Sintomatología descrita en ficha clínica	Método de pesquisa
05-10-2017 Asparaginasa	Rash facial, dificultad respiratoria	Espontánea
12-10-2017 Pegaspargasa	Tos seca, dificultad respiratoria, prurito intenso sin eritema luego de la readministración	Espontánea
20-01-2018 Asparaginasa	Dolor en extremidades inferiores, escalofríos, se siente temblorosa, con cefalea y malestar general	Espontánea
26-01-2018 Pegaspargasa	Tos junto con eritema facial y en extremidades superiores	Espontánea
22-03-2018 Asparaginasa	Prurito en extremidades inferiores sin rash cutáneo asociado, se detiene asparaginasa. Luego, con lesiones habonosas y pruriginosas en dorso de tórax y eritema facial leve	Espontánea
28-03-2018 Asparaginasa	Dolor abdominal, náuseas, eritema facial, tos y sensación de ahogo.	Espontánea

V.4 Optimización del sistema de farmacovigilancia

V.4.1 Pesquisa por farmacovigilancia activa

Los *triggers* modificados del tipo 1, tipo 2 y tipo 3 se aplicaron con distinto éxito dependiendo del tipo de reacción. En total se pesquisaron 10 RAM de manera activa, correspondiendo al 18,5% del total de RAM.

Tabla 11: Reacciones pesquisadas mediante herramienta de alertas, denominadas acorde a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* y por denominación en literatura científica

RAM en terminología CTCAE	Nombre de RAM en literatura científica	Fármaco sospechoso	Trigger utilizado (Tipo utilizado)	Nº de RAM
Neuropatía periférica motora	Neuropatía periférica ⁽³⁰⁾	Vincristina	Gabapentina-LLA* (Tipo 3)	1
Hipotiroidismo [#]	Hipotiroidismo subclínico ⁽³¹⁾	Ácido valproico	Ácido valproico – levotiroxina (Tipo 2)	1
Reacción a infusión	Hipersensibilidad ⁽³²⁾	Asparaginasa	Pegaspargasa (Tipo 1)	8

*Leucemia Linfoblástica Aguda # Según CTCAE se define como hipotiroidismo cuando se inicia una intervención por el aumento de TSH, incluso cuando es asintomático.

No se encontraron RAM aplicando los *trigger* insulina para pesquisar diabetes inducida por tacrolimus ni domperidona para pesquisar intolerancia gástrica a metotrexato.

V.4.2 Nexos con equipos de salud para la implementación de un sistema de farmacovigilancia

Las actividades que se detallan a continuación corresponden a los documentos generados por petición directa, disponibles en el anexo 2.

1. Presentación al equipo de nefro-urología de la utilidad de la medición de los niveles de metabolitos de azatioprina para la prevención de RAM con énfasis en la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante en pacientes pediátricos con trasplante renal. Dicha presentación fue llevada a cabo en la reunión clínica por petición expresa, y verbal, de una médico nefróloga. La presentación también fue llevada a cabo en una reunión clínica del equipo de gastroenterología, y se asocia una revisión bibliográfica disponible en el Anexo N°3. No se reportaron RAM de manera

espontánea por parte de dichos equipos en el transcurso del presente estudio, por lo que el impacto de dicha intervención no es medible en este trabajo.

2. Ficha de seguridad, correspondiente a una revisión bibliográfica, de la isoniazida. Esta se elaboró con motivo de la RAM a isoniazida de un paciente y por petición expresa de uno de los QF clínicos del hospital a propósito del uso profiláctico masivo de este medicamento en paciente inmunosuprimidos cuando hay brotes de tuberculosis en el hospital. El documento se puede apreciar en el Anexo N° 3. No se reportaron RAM de manera espontánea producto de esta intervención, por lo que su impacto no es medible en este trabajo.
3. Revisión bibliográfica acerca del hipotiroidismo subclínico inducida por ácido valproico y presentación en reunión clínica del servicio de endocrinología, realizada en respuesta al reporte espontáneo de dicha RAM desde el servicio de neurología. La revisión está disponible en el Anexo N° 3. A diferencia de las demás intervenciones, en este caso además se pidió autorización para gestionar la interconsulta de los pacientes afectados desde el equipo de FV al servicio de endocrinología. Las intervenciones no se programaron durante el período de estudio, por lo que el impacto de dicha intervención no es medible en el presente estudio.
4. Realización de un protocolo de hipersensibilidad a la asparaginasa, por petición de un QF clínico del hospital, del personal de enfermería del servicio de oncología y a propósito de las frecuentes reacciones adversas asociadas a la infusión de este medicamento. Dicho protocolo se redactó en base al accionar cotidiano de las enfermeras frente a esta situación, pero a su vez respaldado con bibliografía pertinente al tema. Disponible en anexo N° 3. No se reportaron RAM de manera

espontánea por parte de dichos equipos en el transcurso del presente estudio, por lo que el impacto de dicha intervención no es medible en este trabajo.

V.4.3 Aplicación de un modelo integral de farmacovigilancia

Las diligencias hechas por el equipo de farmacovigilancia resultaron en la mezcla de los métodos de reporte espontáneo con los métodos de pesquisa activa, junto con la posterior retroalimentación al equipo de salud notificante y la creación de nexos con especialidades de interés relacionados a los eventos notificados.

Las RAM pesquisadas y notificadas que mejor ilustran esta conjunción son las de hipotiroidismo subclínico inducido por ácido valproico. La primera aproximación a la toma de conocimiento de esa RAM fue mediante la visita a los *boxes* del servicio de neurología, entregando el formulario, en sus formatos físico y digital, y presentando el proyecto de farmacovigilancia.

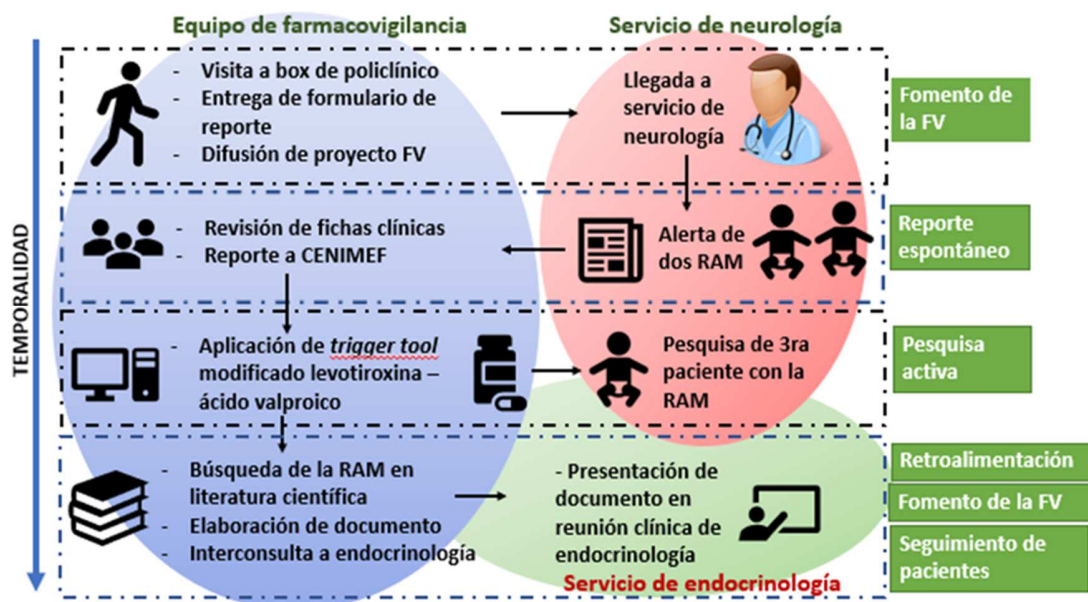
Producto de esta intervención, se alertó al equipo de FV de las RAM de dos pacientes mediante llenado del formulario en su formato físico. Después de la toma de conocimiento y notificación de ambos eventos, se aplicó el *trigger* modificado para pesquisar casos nuevos (o antiguos que no fueron notificados), encontrándose un evento de otra paciente, siendo notificado.

Por la recurrencia del mismo evento, se pidió autorización al alertante para compartir los casos con el equipo de endocrinología y gestionar la interconsulta de los pacientes afectados a dicho equipo. Posterior a la autorización se elaboró una revisión bibliográfica de la RAM en cuestión (ver anexo 3) que se presentó en la reunión clínica de endocrinología y se les pidió autorización para gestionar la interconsulta de los pacientes afectados a su especialidad, lo que fue autorizado y llevado a cabo.

La consulta de los pacientes se programó para una fecha posterior al término del estudio, por lo cual el impacto de dicha gestión no es medible en este estudio.

Todas esas actividades se esquematizan en la Figura 4, que corresponde a un ejemplo de cómo se acopla un método de farmacovigilancia activa con el reporte espontáneo en un programa multidisciplinario de farmacovigilancia.

Figura 4: Diagrama de un modelo integral de farmacovigilancia aplicado en el CAE del HEGC



VI. Discusión

Los consultorios adosados de especialidades se ubican en un nivel resolutivo intermedio entre la atención primaria de salud (APS) y la atención cerrada de los hospitales, entregando atención ambulatoria adosada a estos últimos. Si bien los estudios en pacientes pediátricos ambulatorios dan información importante, suelen estar enfocados en el contexto de APS ⁽⁶⁾, donde los pacientes tienen diagnósticos o evolución de éstos diferentes a los encontrados en un consultorio adosado de especialidades.

Por lo tanto, los datos acerca de las características de las RAM en estudios de pacientes pediátricos ambulatorios no son extrapolables al CAE, por lo que el presente estudio entrega información relevante que, en lo que concierne al autor, no se encuentra publicado en otro estudio chileno o latinoamericano.

No obstante, las dificultades para detectar RAM en este tipo de pacientes son muy parecidas a las encontradas en APS (como el poco tiempo entre el médico y el paciente), por lo que las estrategias de farmacovigilancia activa aplicadas acá podrían resultar de utilidad en dicho contexto.

Los resultados del presente estudio respecto al número de RAM en el CAE no pretenden ser un reflejo de la prevalencia de las RAM ocurridas allí, sino que responden a las características de la metodología empleada para identificarlas. Acorde al mayor metaanálisis realizado para determinar RAM en pediatría, la incidencia en estos pacientes en un contexto ambulatorio es del 1,46 % (95%CI: 0,7- 3,03) ⁽⁶⁾. Si se considera que durante el año 2017 se realizaron 86.757 consultas en el CAE ⁽³³⁾, tomando el nivel más bajo del intervalo de confianza, se esperarían por lo menos 607 RAM en el transcurso de un año.

Si bien 54 reacciones pesquisadas en el período de estudio respecto a las 607 esperables puede evidenciar un problema de sub-notificación, una internista de pregrado de la Universidad Católica de Chile que realizó el mismo trabajo durante el año 2016 logró pesquisar 59 RAM ⁽³⁴⁾.

Igualmente, la distribución del total de RAM en los servicios del CAE no representan la prevalencia de éstas en cada servicio, sino que responde a los servicios a los cuales el equipo de FV tuvo mejor llegada.

Todos los resultados, por lo tanto, deben interpretarse acorde este sesgo (que se identificó como “sesgo de no respuesta”) para alertar las RAM. Además se suma el hecho de que se incluyeron en el análisis del total de RAM pesquisadas, aquellas obtenidas mediante FV activa, por lo tanto, se verá mayor número de reacciones en aquel servicio en el cual se aplicó la metodología de FV activa más exitosa. En este estudio particular, destaca la pesquisa de hipersensibilidad a asparaginasa mediante el despacho de pegaspargasa.

Es preciso analizar los resultados teniendo en cuenta el sesgo recién mencionado.

VI.1 Impacto en los resultados de la re-administración de fármacos involucrados en reacciones adversas a medicamentos

Los resultados de causalidad indican que el mayor número de reacciones se catalogaron como probables, lo que es esperable principalmente porque las RAM difícilmente son específicas al medicamento, los exámenes diagnósticos están usualmente ausentes y una reexposición al medicamento raramente se justifica éticamente ⁽³⁵⁾.

Al aplicar el algoritmo de Naranjo, una de las preguntas que dan mayor puntaje de causalidad es si el paciente ha tenido reacciones similares al mismo medicamento antes del evento evaluado ⁽²³⁾. En el caso de las reacciones de infusión catalogadas como “RAM seguras”, no se trataba de la primera exposición al fármaco, sin embargo, se justificaba clínicamente para los medicamentos implicados: en el caso de los depletores de asparagina (asparaginasa y pegaspargasa), del hierro sacarosa endovenoso, y del metotrexato.

En el primer caso, la asparaginasa corresponde a la piedra angular del tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda o Mieloblástica Aguda, puesto que las células no leucémicas pueden sintetizar asparagina *de novo* pero no así las leucémicas, resultando fatal para estas últimas la depleción de asparagina sérica. Esto condice con la mejor respuesta clínica en presencia de asparaginasa, y con el hecho de que la discontinuación de agentes depletores de asparagina debido a hipersensibilidad u otras RAM está asociada con una menor sobrevida libre de incidentes ⁽³⁶⁾. Debido a la importancia de este medicamento, se buscan alternativas para no discontinuarlo en caso de presentarse una reacción de hipersensibilidad.

En el caso del hierro endovenoso, la corrección de la anemia propia de la insuficiencia renal crónica está asociada a una mejor sobrevida y disminución de la morbilidad ^(37,38).

En el caso de esta reacción a infusión, también se justificaba la re-administración al no existir alternativa puesto que la incidencia de reacciones anafilácticas con hierro sacarosa es significativamente menor a las de con hierro dextrano o gluconato ⁽³⁹⁾.

Por último, los vómitos inducidos por metotrexato son una reacción recurrente de este medicamento y que es conocido por el equipo de salud tratante. No obstante, sigue indicado por ser un medicamento esencial en el tratamiento de la artritis idiopática

juvenil ⁽⁴⁰⁾, en algunos casos con co-administración de domperidona u ondansetron para el tratamiento de las náuseas, justificándose ética y clínicamente la administración de metotrexato a pesar de los malestares producidos por éste.

Al examinar detalladamente de la misma manera las RAM prevenibles y no prevenibles, se observa que las mismas razones para explicar la existencia de las RAM seguras determinan la existencia de RAM prevenibles, como se detalla a continuación.

La aplicación del cuestionario de Schumock y Thornton, al arrojar un resultado dicotómico, no refleja necesariamente el desempeño del equipo clínico en evitar las reacciones adversas. Ejemplo de ello son los casos donde la administración del medicamento se justifica a pesar de una RAM previa al mismo.

Puesto que basta con que sólo una de las siete preguntas sea respondida afirmativamente para que la reacción sea catalogada como prevenible, todas las RAM que ocurren de manera recurrente son catalogadas como tal por consecuencia a la respuesta afirmativa a la primera pregunta del cuestionario, acerca de que si hubo reacción previa al medicamento sospechoso. Tal es el caso con la totalidad de las RAM prevenibles de este estudio.

Lo anterior genera cuestionamiento acerca de la utilidad de medir las reacciones adversas prevenibles para evaluar cambios institucionales ideados para garantizar la seguridad del paciente, tal como han señalado otros autores ^(41,42).

Por otra parte, las siguientes preguntas del cuestionario reflejan el desempeño del equipo clínico del hospital en evitar las RAM, puesto que aluden a situaciones en las cuales se pudo haber tomado acción antes de su ocurrencia.

VI.2 Uso de la terminología de reacciones adversas a medicamentos

La gravedad de las reacciones adversas depende de la denominación mediante la cual se categorizan. Por ejemplo, la elevación de transaminasas en un paciente expuesto a un medicamento hepatotóxico pero que no tiene manifestaciones clínicas se clasifica como “exámenes de laboratorio” (en inglés, *investigations*) según el *Common Terminology Criteria for Adverse Events v 5.0* ⁽²⁷⁾.

En este estudio se presentó un caso donde efectivamente hubo una elevación de transaminasas secundaria a isoniazida con valores de GPT: 237 U/L [valor normal: 5-41]; GOT: 273 [valor normal: 5-38]; GGT: 15 [valor normal: <=149]; con niveles de bilirrubina directa e indirecta, además de fosfatasa alcalina, normales. Al presentarse dicha elevación de enzimas de manera asintomática, se suspendió el fármaco y los valores volvieron a la normalidad.

Al momento de analizar la severidad, por definición del CTCAE v.5.0 corresponde a una reacción de grado 3, al estar definida por el aumento de alanina aminotransferasa que está entre 5 a 20 veces el valor límite superior (41 U/L). Sin embargo, inicialmente al evaluarlo como falla hepática se determinó que era de grado 2 puesto que, acorde a las definiciones generales de los grados de severidad que se encuentran al principio del documento del CTCAE v.5.0, solo requirió suspensión del tratamiento, sin tener consecuencias clínicas. El grado 3 corresponde a una reacción “severa o medicamento significativo pero no inmediatamente fatal; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; incapacitante; limita las actividades cotidianas de autocuidado” ⁽²⁷⁾.

Por tal razón, en la metodología del presente trabajo, se aglutinó la terminología de la RAM, SOC afectado y gravedad en la misma sección.

Hasta cierto punto, no sería erróneo afirmar que se sacrifica concordancia con la realidad (acorde al razonamiento clínico del equipo de salud) por la reproducibilidad del estudio. Lo anterior se ve reflejado en la sección III.3, tabla 10. Las reacciones de infusión a asparaginasa y pegaspargasa son reconocidas por el equipo de salud de oncología como reacciones de hipersensibilidad debido a la sintomatología asociada: hipotensión, bradicardia o taquicardia, cianosis y dificultad respiratoria. Sin embargo, acorde al CTCAE v5.0, resultan en su totalidad como reacciones de infusión, pertenecientes al SOC “Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos”.

VI.3 Predominancia de agentes antineoplásicos e inmunosupresores

La mayor proporción de medicamentos pertenecientes a los grupos de agentes antineoplásicos e inmunosupresores se debe a dos factores principalmente. El primero es la utilización de farmacovigilancia activa para la pesquisa de muchas reacciones de infusión a asparaginasa. La segunda es la mayor generación de alertas al equipo de farmacovigilancia desde los servicios de inmunología y oncología, con especial participación de la especialista inmunóloga del hospital.

En el marco de este trabajo, a esa situación se le identificó como sesgo de no respuesta, es decir, la predominancia de RAM desde los servicios con personal más interiorizado con el equipo de FV del hospital y con disposición a reportar.

Dicha situación, a su vez, podría explicar la diferencia con otros estudios en pacientes pediátricos ambulatorios, en los cuales los medicamentos predominantes son antibióticos y antiinflamatorios no esteroidales (AINES) ⁽⁴³⁾.

VI.4 Reacciones de infusión a asparaginasa

La gran cantidad de reacciones de infusión a asparaginasa y peg-asparaginasa está, por una parte, determinado por el sesgo de no respuesta y, por otra parte, por la utilización y éxito del *trigger* modificado que pesquiza este tipo de RAM.

Cabe destacar que, de estas reacciones, no se caracterizó ninguna que sea de casualidad dudosa o posible ni de gravedad grado 3 o grado 4.

Ocho de las 14 reacciones reportadas fueron pesquisadas con farmacovigilancia activa mediante *trigger* modificado. El total de las reacciones que se pesquizaron por farmacovigilancia activa ocurrieron antes del inicio del internado (es decir, antes del 15 de septiembre de 2017) y no habían sido notificadas, considerándose sólo aquellas RAM ocurridas desde el año 2017 para su notificación.

VI.5 Farmacovigilancia activa y *triggers* modificados

Una de las principales diferencias de este estudio con lo publicado en la literatura científica respecto a la utilización de *triggers* es la modificación de este concepto. La modificación de la definición de “gatillo”, como se explicita en la sección de metodología, resulta que en la metodología de *trigger tool* primero se identifica al paciente mediante la observación del registro electrónico del despacho de medicamentos y luego se revisa la ficha clínica.

En contraste, el *global trigger tool* desarrollado por el IHI corresponde a la revisión azarosa de fichas clínicas en las cuales se buscan *triggers* de un listado definido antes de la búsqueda ⁽¹⁷⁾, para luego confirmar o descartar un evento adverso, resultando en que el listado que se desarrolló no es idéntico a lo explorado en este estudio.

Otra diferencia tiene que ver con los escenarios en los cuales se ha aplicado esta metodología. La aplicación original, desarrollada por el IHI, se enfoca en pacientes adultos hospitalizados, posteriormente desarrollándose para pacientes adultos ambulatorios ⁽⁴⁴⁾ y en atención primaria ⁽²⁰⁾. También, se ha aplicado en distintos escenarios como en unidad de cuidados intensivos de adultos ⁽⁴⁵⁾ y neonatal ⁽⁴⁶⁾; y en pacientes pediátricos.

Inicialmente, Kirkendall et al.⁽⁴⁷⁾ utilizó la metodología de *Global Trigger Tool* diseñada para adultos en un contexto pediátrico, expandiéndose a otras áreas como cuidados intensivos pediátricos y otorrinolaringología ⁽¹⁸⁾. Diversos estudios en pacientes pediátricos hospitalizados se han llevado a cabo ^(16,18,19), el más reciente dejando un halo de duda respecto a la utilidad de este método en comparación con el reporte espontáneo al pasar desapercibidas RAM graves que se detectaron posteriormente mediante reporte espontáneo ⁽¹⁹⁾.

En lo que concierne al autor del presente estudio, no se ha realizado un estudio donde se apliquen *triggers* en un contexto pediátrico ambulatorio, pudiendo ser el presente trabajo pionero en ese sentido a nivel, por lo menos, latinoamericano.

Por último, el método *global trigger tool* fue inicialmente diseñado para medir el daño por eventos adversos, independiente si proviniese de un error de medicación o no ⁽¹⁷⁾. De allí en adelante se desarrollaron más estudios de utilización de *trigger tool* para medir daño ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾, ocurrencia de eventos adversos ^(16,18,19,48,49), e identificar eventos adversos prevenibles ⁽²⁰⁾. En contraste, el presente estudio se limitó a la identificación de RAM para su posterior notificación, sin utilizar la metodología para medir daño como inicialmente se ideó.

La aplicación de la herramienta mencionada tuvo distinto éxito dependiendo del *trigger* utilizado, es decir según las asociaciones entre circunstancia y medicamento despachado para tratar de pesquisar RAM específicas. Por ejemplo, uso de tacrolimus (circunstancia) y despacho de insulina (*trigger*) para pesquisar diabetes (RAM); uso de metotrexato (circunstancia) y despacho de domperidona (*trigger*) para pesquisar vómitos (RAM); y los mencionados en la sección III.4.1.

En general, para las asociaciones descritas, muchos pacientes identificados mediante el registro electrónico de cada *trigger* no presentaban la RAM. La notable excepción a lo anterior fue la asociación de asparaginasa (circunstancia) con pegaspargasa (*trigger*) para pesquisar reacciones de infusión (RAM), puesto que, justamente, la razón de la utilización de pegaspargasa es la reacción a infusión (o hipersensibilidad) de la asparaginasa.

Por el momento, acorde a las asociaciones utilizadas, se sugiere que las características de un *trigger* modificado ideal son los siguientes:

1. Pertenecer al arsenal fármaco-terapéutico del hospital con registro de su despacho.
2. Corresponder a un fármaco que se administre como alternativa a otro fármaco al cual se haya tenido una reacción adversa, o que se utilice para tratar la reacción adversa.
3. Que al cumplir el punto 2, sea para una reacción adversa conocida por el equipo de salud y que se anote en la ficha clínica. Esta condición es más difícil de cumplirse al tratarse de RAM leves.

4. Que al cumplir el punto 2, sea una reacción adversa frecuente. En caso de que no lo sea, es más práctico el nexa con el equipo de salud para fomentar el reporte espontáneo.

Sin embargo, estos postulados representan más bien una observación basada en la experiencia que en los resultados, puesto que queda por definir con mayor claridad los parámetros mencionados (por ejemplo: ¿Qué frecuencia es propia de una RAM frecuente, como para definir que un *trigger* determinado cumple con el punto 4?).

Finalmente, en un estudio enfocado en pacientes onco/hematológico pediátricos, no se utilizó el *trigger* pegaspargasa ⁽⁴⁹⁾. En tal estudio el *trigger* más exitoso fue el poliestireno sulfonato sódico para pesquisar hiperkalemia por ciclosporina.

VII. Conclusiones

El trabajo permitió identificar, pesquisar y notificar las RAM ocurridas en pacientes ambulatorios de un hospital pediátrico de alta complejidad.

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos en el consultorio adosado de especialidades resultaron ser probables, no prevenibles, y leves, predominando en pacientes adolescentes; y provenientes de los servicios de oncología e inmuno-reumatología.

Correspondientemente, predominan los agentes antineoplásicos (involucrados en 18 de las 54 RAM totales) e inmunosupresores (10 de las 54 RAM). Las reacciones de infusión pertenecientes al *system organ class* “Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos” fueron las más numerosas.

El sistema de FV pudo optimizarse mediante la aplicación de una metodología de farmacovigilancia activa basada en *triggers*, que es capaz de converger con la metodología de reporte espontáneo para aumentar la pesquisa de RAM y solucionar la sub-notificación.

VIII. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Comités de Farmacoterapia Guía Práctica [Internet] Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica, 2004. [Consultado 29/08/2018] Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf>
2. Sultana, J., Cutroneo, P., & Trifirò, G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2013; 4 (Suppl1), S73-S77
3. Lock S, Kacew S. “Developmental Aspects of Pediatric Pharmacology and Toxicology.” En: *Drug Toxicity and Metabolism in Pediatrics*. CRC Press, 2018. p1-14
4. González C. Farmacología Del Paciente Pediátrico. *Rev Med Clin Condes*. 2016;27(5):652-659.
5. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157-1167.
6. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson a, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(1):77-83.
7. Elzagallaai A, Greff M, Rieder M. Adverse Drug Reactions in Children: The Double-Edged Sword of Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(6):725-735.
8. Corny J, Candidate P, Lebel D, Bailey B, Bussières J-F. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. *Journal Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 2015;2020(44):316-328.

9. Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(6):665-670.
10. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009;94(9):724-8.
11. Decreto Supremo N° 10 Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano [en línea]. Chile: Biblioteca del Congreso Nacional de Chile; 2010. [Fecha de acceso 25 de Junio de 2017]. URL disponible en: <http://www.leychile.cl/N?i=1026879&f=2014-09-28&p=>
12. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos [Internet]. Perspectivas Políticas de la OMS sobre Medicamentos, 2004 [Consultado 29/08/2018]. Disponible en: www.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf
13. Norma General Técnica sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano n°140 [Internet]. Chile: Ministerio de Salud; 2012. [Consultado 20/06/2017]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/noticia/16299>
14. World Health Organization. Pharmacovigilance Toolkit. [Internet] WHO Collaborating Centre for Advocacy & Training in Pharmacovigilance, 2012. [Consultado 29/08/2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19107en/s19107en.pdf>
15. Baek HJ, Cho YS, Kim KS, Lee J, Kang HR, Suh DI. Multidisciplinary approach to improve spontaneous ADR reporting in the pediatric outpatient setting: a single-institute experience in Korea. *Springerplus* 2016;5(1):1–8.
16. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. Development, testing, and findings of a Pediatric-Focused Trigger Tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics*. 2008;121(4):e927–35.

17. Griffin FA, Resar RK. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition)*. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2009
18. Unbeck M, Lindemalm S, Nydert P, et al. Validation of triggers and development of a pediatric trigger tool to identify adverse events. *BMC Health Serv Res*. 2014;14(1):1–12.
19. Maaskant JM, Smeulers M, Bosman D, et al. The Trigger Tool as a Method to Measure Harmful Medication Errors in Children. *J Patient Saf*. 2015;0(0):1.
20. Davis J, Harrington N, Bittner Fagan H, Henry B, Savoy M. The Accuracy of Trigger Tools to Detect Preventable Adverse Events in Primary Care: A Systematic Review. *J Am Board Fam Med*. 2018;31(1):113–25.
21. HW. Seyberth, A. Rane, M. Schwab. *Pediatric Clinical Pharmacology*, vol 205 Berlin, Heidelberg 2011. Capítulo 1, Basics and Dynamics of Neonatal and Pediatric Pharmacology, p5-49.
22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology [Internet]. ATC structure and principles 2011-03-25 [Consultado 12/09/2017]. Disponible en: http://https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
23. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
24. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992;27(6):538.
25. Brown E, Wood L, Wood S. MedDRA MSSO. MedDRA - The medical dictionary for regulatory activities. *Drug Saf*. 2008;20(2):109-117.

26. Maintenance and Support Services Organization. Introductory Guide MedDRA Version 14.0 [Internet] International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, 2011. [Consultado 29/08/2018] Disponible en: http://www.who.int/medical_devices/innovation/MedDRAintroguide_version14_0_March2011.pdf
27. National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet] U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2017. [Consultado 29/08/2018] Disponible en: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>
28. Manterola C, Otzen T. Los Sesgos en Investigación Clínica. *Int. J. Morphol.* 2015;33(3):1156-1164.
29. Ministerio de Salud de Chile. LLA PINDA 2009. Protocolo de estudio y tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Infantil. 2009.
30. Van Helleputte L, Kater M, Cook DP, et al. Inhibition of histone deacetylase 6 (HDAC6) protects against vincristine-induced peripheral neuropathies and inhibits tumor growth. *Neurobiol Dis.* 2018;111:59–69.
31. Kim SH, Chung HR, Kim SH et al. Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy. *Neuropediatrics* [Internet]. 2012;43(3):135–9.
32. Burke MJ. How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Futur Oncol.* 2014;10(16):2615–27.
33. Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Cuenta pública 2017 Hospital Dr. Exequiel González Cortés [Internet]. Servicio de Salud Metropolitano Sur; 2018 [Consultado 29/08/2018] Disponible en: <http://hegc.cl/wp-content/uploads/2018/05/CP-2017.pdf>

34. Valdebenito Figueroa C. Detección, Caracterización y Evaluación de Reacciones Adversas a los Medicamentos en un servicio ambulatorio de un hospital pediátrico de alta complejidad [Informe de Internado Pregrado]. Santiago. Pontificia Universidad Católica de Chile; 2017.106 p.
35. World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment [Internet]. *Uppsala Monitoring Center*; 2014 [Consultado 29/08/2018] Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOCausality_assessment.pdf
36. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana- Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001;97(5), 1211–1218 .
37. Moreno M, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez JM, et al. Increasing the hematocrite has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis 82 patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:355-42.
38. Donado E, Aguasca M, Ocharan-Corcuera J, et al. Hierro sacarosa intravenoso en el paciente con enfermedad renal crónica. *Dial Traspl*. 2007;28(1):17-25
39. Bailie GR, Clark JA, Lane CE, et al. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1443-9
40. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-78.
41. Shojania KG, Marang-Van De Mheen PJ. Temporal trends in patient safety in the Netherlands: Reductions in preventable adverse events or the end of adverse events as a useful metric? *BMJ Qual Saf*. 2015;24(9):541-544.
42. Vincent C, Amalberti R. Safety in healthcare is a moving target. *BMJ Qual Saf*. 2015;24:539-40

43. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children-A systematic review. *PLoS One*. 2012;7(3).
44. Resar RK. Outpatient Adverse Event Trigger Tool. Cambridge MA: Institute for Healthcare Improvement (in association with Kaiser Permanente and Baylor Health Care System) [Internet]; 2006. [Consultado 29/08/2018]. Disponible en: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/OutpatientAdverseEventTriggerTool.aspx>
45. Resar RK, Simmonds T, Haraden CR. A trigger tool to identify adverse events in the intensive care unit. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2006;32(10):585-590.
46. Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: Development, testing, and findings of a NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics*. 2006;118(4):1332-1340
47. Kirkendall ES, Kloppenborg E, Papp J, et al. Measuring Adverse Events and Levels of Harm in Pediatric Inpatients With the Global Trigger Tool. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1206-e1214.
48. Resar RK, Rozich JD, Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with Trigger Tools. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(2):39-46.
49. Call RJ, Burlison JD, Robertson JJ, et al. Adverse drug event detection in pediatric oncology and hematology patients: Using medication triggers to identify patient harm in a specialized pediatric patient population. *J Pediatr*. 2014;165(3):447-452.

ANEXOS



Formulario de notificación de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) en CAE HEGC



<i>Datos del paciente, fármacos involucrados y sospecha de RAM</i>					
Nombre:				Peso (kg)	
N° ficha y/o RUT				Talla (cm)	
Fecha de nacimiento		Fecha de inicio RAM		Fecha de notificación RAM	
Fármaco(s) sospechoso(s) (si hay más de uno adjuntar en hoja aparte)	Fármaco:				
	Dosis y frecuencia:				
	Vía administración:				
	Inicio tratamiento:				
	Duración tratamiento:				
	Suspensión tratamiento:				
Fármacos concomitantes Dosis y frecuencia Vía administración Fecha de inicio Duración tratamiento	<u>Escribir los fármacos más relevantes:</u>				
Descripción breve de RAM (Lo más detallada posible) Diagnóstico Duración de RAM Tratamiento de RAM					
<i>Datos notificador</i>					
Nombre					
Cargo o función					
Teléfono y/o mail de contacto					
Policlínico de referencia					

Formulario de notificación de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) en CAE HEGC

Procedimiento de notificación

- Ante sospecha de RAM, debe ser comunicada a encargados de FV local, mediante:
 1. Teléfonos personales (llamada, mensaje de texto o Whatsapp)
 2. Correo electrónico (farmacovigilancia.hegc@gmail.com)
 3. Formulario, electrónicos y papel
 4. Interconsulta a equipo de Farmacovigilancia
 5. Contacto directo con los encargados ya mencionados
 - **Dra. Javiera Gutiérrez, Cel: +56992221999**
 - **QF. Claudio González, Cel: +56985073274**
 - **QF. Andrea Campos, Cel: +56990510443 (colaboradora)**
 - **QF. Roxana Santana, Cel: +56978021077**

- Cuando no sea posible contactar a los encargados de FV
 - Notificar a Farmacia Ambulatoria (anexo MINSAL: 265887 - 265886) indicando:
 - Unidad
 - Nombre del notificador
 - Nombre y número de ficha del paciente
 - Medicamento(s) sospechoso(s)
 - Breve descripción del evento

- En este caso, la jefa de Farmacia Ambulatoria deberá avisar a los encargados de Farmacovigilancia local

Por favor:

**Permítanos contactarlo para obtener mayor
información**

Hipotiroidismo subclínico por ácido valproico

El ácido valproico (AV) es un medicamento utilizado ampliamente en epilepsias tanto parciales como generalizadas, además de otros usos como profilaxis de migraña, trastornos bipolares y dolor neuropático (Johannessen *et al.*, 2000).

Las reacciones adversas endocrinas y metabólicas más comunes del AV son hiperamonemia e hipocarnitinemia. Menos común o descrito es el hipotiroidismo subclínico, inducido también por fármacos antiepilépticos, que incluyen la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbamazepina y ácido valproico. No se describe lo mismo con levetiracetam, lamotrigina, tiagabina y vigabatrina. (Hamed *et al.*, 2015).

A pesar de que el hipotiroidismo subclínico no tiene manifestación clínica aguda, es un factor de riesgo de trastorno afectivo bipolar, aterosclerosis aórtica, infarto al miocardio, disfunción diastólica, aumento de la resistencia vascular periférica y desarrollo fetal anormal en mujeres embarazadas (Mikati *et al.*, 2007). Por lo tanto, la pesquisa, notificación y tratamiento de esta reacción adquiere suma importancia.

El presente documento describe la fenomenología del hipotiroidismo subclínico por ácido valproico y otros antiepilépticos, y la descripción de dos casos de ésta RAM que se dieron durante el año 2016 y durante el año 2017. **A ambos pacientes se le gestionó la interconsulta a endocrinología para la evaluación de su función tiroidea.**

Literatura científica

El presente documento pretende definir si la RAM mencionada es dosis dependiente, después de cuánto tiempo de duración de la terapia ocurre, si es reversible y qué valores alterados se esperan observar de manifestarse la reacción adversa.

En la siguiente tabla se destacan los estudios realizados con ácido valproico en niños y sus resultados, en busca de las respuestas a las interrogantes propuestas.

Autor del estudio y año	Caracterización de pacientes	Antiepilépticos estudiados y número de pacientes	Tiempo de estudio y de aparición de RAM por AV	Manifestación de RAM por AV	Observaciones
Vainionpaa <i>et al.</i> (2004)	78 niñas entre 8 y 18 años, en un seguimiento promedio de 5.8 años comparado con grupo control (emparejados por edad).	CBZ (n=19) OXC (n=18) AV (n=41)	Dos evaluaciones hechas al grupo control y al grupo con tratamiento antiepiléptico, una inicial y la siguiente a los 5.8 años.	Leve aumento de TSH con la administración de ácido valproico, con niveles normales de T4 y T4 libre.	Reversibilidad de RAM: Niveles de hormonas tiroideas normales al discontinuar medicamento, a los 5.8 años de discontinuación de ácido valproico.
Castro-Gago <i>et al.</i> (2007)	Niños con promedio de 10 años comparados con un grupo control (emparejados por sexo y edad).	CBZ (n=20) AV (n=32) FB (n=5)	Evaluaciones durante el tratamiento crónico con antiepiléptico y a los 3 meses de discontinuación.	Variados grados de hipotiroidismo subclínico. Reducción de T4 libre, aumento de TSH y T3 libre.	Reversibilidad de RAM: A los 3 meses de discontinuado el tratamiento.

Mikati <i>et al</i> (2007) Singularidad: Este estudio define los factores de riesgo para presentar la reacción adversa.	Se realizó un sondeo de hipotiroidismo subclínico en pacientes de edad promedio 8,5 años con epilepsia recibiendo AV que se haya atendido en un periodo de dos años, para compararse con un control de 35 pacientes emparejados por edad.	AV (n=143)	No aplica "tiempo de estudio", puesto que no hubo seguimiento de pacientes. Pacientes recibiendo tratamiento de 6 a 12 meses presentaron mayor nivel de TSH que los que recibieron tratamiento de 0 a 6 meses.	Mayor nivel de TSH en pacientes tratados con AV. De los 36 pacientes que presentaron hipotiroidismo subclínico en tratamiento con AV, 10 presentaron niveles bajos de T4 libre.	No aplica. FACTORES DE RIESGO: Menos de 4 años de edad, tratamiento de 6 a 24 meses con AV, pacientes en politerapia.
Kim <i>et al.</i> (2012) Singularidad: Demuestra correlación positiva y significativa entre niveles de AV, dosis diaria y concentración de TSH.	Niños y adolescentes, en promedio de 9,3 años los que manifestaron hipotiroidismo subclínico y de 10,1 los que no lo presentaron. Comparación de incidencia en 61 niños en monoterapia con AV con 144 controles.	AV (n=61)	Evaluación de base y a los 6 meses del tratamiento con ácido valproico	Elevación de los niveles de TSH significativamente mayor en los niños tratados con ácido valproico. T3 significativamente menor en los niños con AV sin embargo en rangos normales. Niveles de T4 libre no fueron diferentes en grupo control que con AV.	No aplica
Jitendra <i>et al.</i> (2012)	Estudio transversal ("cross-sectional") en pacientes pediátricos ambulatorios de 3 a 15 años de edad con epilepsia, en tratamiento con monoterapia de AV por al menos 6 meses, comparados con control de 52 pacientes pareados por sexo y edad.	AV (n=57)	No aplica "tiempo de estudio", puesto que no hubo seguimiento de pacientes. Alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con AV que en control.	Niños en tratamiento con AV presentaron mayor nivel de TSH que los del grupo control. Niveles de T4 libre eran similares en ambos grupos	No aplica.

AV: ácido valproico ; CBZ: carbamazepina; OXC: oxcarbazepina; FB: fenobarbital

Del análisis de los estudios presentados, se concluye que la reacción es **dosis dependiente**, se espera que sea más común en tratamientos **mayores de 6 meses**, es reversible con suspensión del ácido valproico esperándose valores normales en un período de **3 meses** y se manifiesta principalmente por un aumento mayor al normal de TSH, no habiendo consistencia entre los estudios respecto a los valores de T4 y T3 libre.

El presente documento no explicita información acerca del tratamiento con levotiroxina, quedando a criterio del médico tratante, sin embargo se recomienda seguimiento exhaustivo de los niveles de TSH, T3 y T4 tanto sérico como libre.

Reacciones adversas pesquisadas y notificadas por equipo de farmacovigilancia:

A continuación se presentan los reportes al ISP de las dos reacciones adversas pesquisadas y notificadas durante el año 2018 por el equipo de farmacovigilancia del Hospital Exequiel González Cortés:

Paciente: neuroIDH	Ficha: 708605	Peso: 29.00 kg	Talla: Desconocida	Edad: 10 años
<p>“Paciente con síndrome de Rett y epilepsia en tratamiento con ácido valproico (AV) desde Agosto 2011. En Septiembre 2016 se sospecha hipotiroidismo subclínico 2rio a AV, se inicia tratamiento con levotiroxina (LT4). Inicia tratamiento con AV el 22/08/11 (a los 3 años 3 meses), dosis de 800 mg/día (no registra peso concomitante). En control en neurología el 05/01/16, hormonas tiroideas, pruebas hepáticas normales y niveles plasmáticos (NP) AV: 117 ug/mL [50-100 ug/mL] con dosis 200 mg c/8 horas (20 mg/kg/día), se baja dosis a 160 mg c/8 horas (16 mg/kg/día). En control del 09/03/2016, NP de AV: 111.2 ug/mL (dosis referida), se disminuye a 140 mg c/8 horas (14 mg/kg/día). En control el 07/09/2016, en exámenes destaca NP de AV: 87.5 ug/mL (normal), TSH: 6,04 ug/mL [0.60-4.84 ug/mL], T4: 8,57 [6-3.8 ug/mL]. Transaminasas, lipasa y hemograma normales. Se mantiene dosis de AV e inicia LT4 con 25 mcg (0,86 mcg/kg/día). En control en diciembre 2016 se aumenta 50 mcg (1,7 mcg/kg/día). RAM en evolución.”</p>				

Paciente: neuroDMF	Ficha: 824948	Peso: 20 Kg	Talla: Desconocida	Edad: 7 años
<p>“Paciente de 7 años con diagnóstico de epilepsia desde el 21/12/2016 presenta hipotiroidismo subclínico secundario a ácido valproico pesquisado el día 27/02/2018 con exámenes de laboratorio, asintomático.</p> <p>Debut de epilepsia con hipertonia generalizada, compromiso de conciencia de 5 minutos y mov. clónicos posteriores, se comienza terapia con ácido valproico (AV) 130 mg c/ 8 hrs (19,5 mg/kg/día). Día 06/01/2017: nuevos episodios de crisis epilépticas presentando niveles de AV de 54,7 ug/ml [50-100 ug/ml], se sube dosis paulatinamente hasta llegar a 160 mg c/ 8 horas (24 mg/kg/día). En Febrero del año 2017 presenta crisis, se aumenta AV a 200 mg c/8 horas (30 mg/kg/día). Sin crisis desde marzo de 2017.</p> <p>El 27/02/2018 se pesquisa RAM a AV por niveles altos de TSH (8,95 uUI/ml, normal: [0.60-4.84]) T4 libre: 1,11 ng/dL (normal: [0.97-1.67]), GOT levemente elevado, anemia leve y plaquetopenia. Se decide disminuir AV y cambiar a levetiracetam 30 mg/kg/día. Neurólogo tratante sospecha de hipotiroidismo 2rio a AV.”</p>				

Intervención: Se gestiona la interconsulta a equipo de endocrinología para evaluar actual estado de hormonas tiroideas, y también si es necesaria o no la suspensión de levotiroxina en el caso de pacientes que ya no se encuentran en tratamiento con ácido valproico. Adicionalmente, se debe evaluar el tratamiento concomitante con levotiroxina en paciente que continúa con tratamiento de ácido valproico.

Referencias:

1. **S., Jitendra.** K., Gulati, S., Kabra, M., Arya, R., Sharma, R., Gupta, N., ... Gupta, Y. K. (2012). Evaluation of subclinical hypothyroidism in ambulatory children with controlled epilepsy on valproate monotherapy. *Journal of Child Neurology*, 27(5), 594–597. <https://doi.org/10.1177/0883073811421985>
2. **Hamed,** S. A. (2015). The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: Causes and implications. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 8(6), 741–750. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1091302>
3. **Vainionpää,** L. K., Mikkonen, K., Rättyä, J., Knip, M., Pakarinen, A. J., Myllylä, V. V., & Isojärvi, J. I. T. (2004). Thyroid Function in Girls with Epilepsy with Carbamazepine, Oxcarbazepine, or Valproate Monotherapy and after Withdrawal of Medication. *Epilepsia*, 45(3), 197–203. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.26003.x>
4. **Kafadar,** I., Kiliç, B. A., Arapoglu, M., Yalçın, K., & Dalgiç, N. (2014). Evaluation of thyroid hormones in children receiving carbamazepine or valproate: A prospective study. *Journal of Child Neurology*, 30(1), 63–68. <https://doi.org/10.1177/0883073814529822>
5. **Mikati,** M., Tarabay, H., Khalil, A., Rahi, A., El Banna, D., & Najjar, S. (2007). Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *The Journal of Pediatrics*, 151(2), 178–181. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.02.046>
6. **Castro-Gago,** M., Novo-Rodríguez, M. I., Gómez-Lado, C., Rodríguez-García, J., Rodríguez-Segade, S., & Eirís-Puñal, J. (2007). Evolution of Subclinical Hypothyroidism in Children Treated With Antiepileptic Drugs. *Pediatric Neurology*, 37(6), 426–430. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.07.003>
7. **S.H., Kim,** H.R., C., S.H., K., H., K., B.C., L., J.H., C., ... Hwang, H. (2012). Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy. *Neuropediatrics*, 43(3), 135–139. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1313913>
8. **Johannessen,** C. U. (2000). Mechanisms of action of valproate: A commentary. *Neurochemistry International*, 37(2–3), 103–110. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(00\)00013-9](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(00)00013-9)

FICHA DE SEGURIDAD ISONIAZIDA:

La isoniazida es un fármaco antituberculoso que actúa inhibiendo los procesos de síntesis de la pared celular de las micobacterias. La vía de administración es por vía oral y se absorbe rápidamente alcanzando los máximos niveles séricos 1-2 horas después de la administración. Los alimentos reducen la absorción. Se metaboliza por la **N-acetil transferasa 2 (NAT2)** cuyos polimorfismos clasifican a los pacientes en **acetiladores rápidos y lentos**. Es la primera elección en quimioprofilaxis debido a que posee un adecuado perfil de seguridad, en comparación a los otros medicamentos antituberculosos, utilizándose en dosis de **5 mg/kg/día** en una sola toma diaria que debe ser dada sin alimentos. La monoterapia con isoniazida durante 6 meses es el régimen indicado en la quimioprofilaxis de la tuberculosis ⁽¹⁾ por lo que es habitual su uso masivo en el HEGC y motiva la confección de esta ficha de seguridad.

La presente ficha tiene como objetivo proporcionar información relevante para monitorizar el tratamiento con este fármaco en consideración de las reacciones adversas a medicamento (RAM) que puedan presentarse.

Presentaciones	Comprimidos 100 mg y 300 mg
Dosis usual	Quimioprofilaxis: <ul style="list-style-type: none">- 5 mg/kg/día V.O. Duración de tratamiento: 6 meses. Dosis con menor probabilidad de desarrollar reacciones adversas graves que dosis más altas ⁽¹⁾⁽²⁾.- Infección con VIH: 5 mg/kg/día por 9 meses ⁽¹⁾
Dosis máxima ocupada	300 mg/día en régimen diario ⁽¹⁾
Contraindicaciones absolutas	<ul style="list-style-type: none">- Hipersensibilidad a isoniazida- Falla hepática aguda- Antecedentes de falla hepática durante tratamiento con isoniazida- Antecedente de reacciones adversas severas previas (fiebre, temblor, artritis) a isoniazida
Contraindicaciones relativas	<ul style="list-style-type: none">- Insuficiencia renal- Neuropatía (diabética, alcohólica)- Historial de psicosis y convulsiones- Acetiladores lentos
Precauciones relacionadas a enfermedad	Insuficiencia hepática: Indicar con precaución en pacientes con falla hepática; contraindicado en pacientes con enfermedad hepática aguda o lesión hepática previa inducido por isoniazida. El tratamiento con isoniazida

	<p>por infección latente de tuberculosis debe ser aplazado en paciente con enfermedades hepáticas agudas.</p> <p>Insuficiencia renal: Usar con precaución por alteraciones en la eliminación, que promueven acumulación y mayor probabilidad de efectos adversos.</p>
<p>Reacciones adversas generales</p>	<p>Dermatológicos: Exantemas (p.ej. morbiliformes, maculopapulares, purpúricos o exfoliativos)</p> <p>Neurológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Neuropatía periférica:</u> es la reacción adversa más común de la isoniazida. Puede inducir deficiencia de piridoxina (Vitamina B6) y se asocia con dosis altas de isoniazida (10-15 mg/kg) en un 12-20 %. Se manifiesta clínicamente con parestesias de manos y pies. Es más frecuente en pacientes malnutridos, con factores de riesgo de neuritis (Ej. Alcoholismo, diabetes) y en acetiladores lentos, por lo que en este grupo se sugiere administración concomitante de piridoxina. Es una reacción adversa común en adultos, pero poco frecuente en niños, en los que la profilaxis con piridoxina no suele ser necesaria. - <u>Factores de riesgo:</u> Desnutrición, alcoholismo, diabetes, acetiladores lentos. - <u>Monitorización:</u> Niveles de piridoxina. <p>Hematológicos: agranulocitosis, anemia, eosinofilia, anemia megaloblástica, aplasia de glóbulos rojos, trombocitopenia.</p> <p>Endocrinológicos: Baja frecuencia: Síndrome de Cushing, ginecomastia, amenorrea, pubertad precoz e hiperglicemia.</p> <p>Inmunológicos: Se ha reportado Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes recibiendo isoniazida.</p>
<p>Reacciones adversas hepáticas</p>	<p><u>Elevación de los niveles séricos de transaminasas:</u> que suele ser pasajero, leve (< 100 UI/L) y asintomático. Tiene buen pronóstico y no requiere suspensión de la terapia. Se presenta en 20 % de los pacientes en tratamiento con isoniazida. Parece ser más frecuente en niños y no tiene relación con la raza o con la tasa de acetilación. Corresponde a una respuesta fisiológica adaptativa hepática y la elevación de transaminasas son reflejo de daño leve, no progresivo, a la mitocondria, membranas celulares u otras estructuras del hepatocito que rara vez conlleva a inflamación, muerte celular, o cambios histopatológicos significativos. Una excesiva persistencia de una respuesta adaptativa podría dejar al hepatocito vulnerable a nuevas lesiones frente a factores de riesgo.</p>

<p>Reacciones adversas hepáticas</p>	<p>Hepatitis: es mucho menos frecuente (0,5-1%), llegando a ser fatal entre 0,05-0,1 %. Puede manifestarse en pacientes asintomáticos cuando los niveles de transaminasas se encuentran elevados más de 5 veces el valor límite superior (ULN, siglas en inglés) o cuando se encuentran elevados más de 3 veces el límite superior en presencia de síntomas de hepatotoxicidad: malestar gastrointestinal, ictericia, náuseas, vómitos, anorexia, letargia. En ambos casos, se debe suspender el tratamiento de isoniazida y evaluar con el equipo médico la continuación del tratamiento (ver algoritmo de manejo de hepatotoxicidad y monitorización de niveles GPT en Anexos).</p>
<p>Factores de riesgo para desarrollar una hepatitis</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interacciones medicamentosas: Mayor riesgo de hepatotoxicidad cuando hay tratamiento concomitante con inductores del citocromo P450 (ver tabla de inductores e inhibidores P450 en anexos). Uso común con isoniazida, es el de rifampicina, un fuerte inductor del citocromo P450, al estar protocolizada dicha combinación en un régimen de 4 meses. Se ha reportado hepatitis con uso concomitante de otros medicamentos hepatotóxicos como paracetamol, metotrexato, sulfazalazina y carbamazepina, y con consumo diario de alcohol. 2. NAT-2: La literatura científica presenta resultados inconsistentes respecto al riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con acetilación rápida o lenta. Si bien el mecanismo de acción de la hepatotoxicidad por isoniazida no está completamente dilucidado, está relacionado con los reactivos formados por su metabolización. Los acetiladores lentos tendrían mayor riesgo de hepatotoxicidad al acumular mayor cantidad de acetilhidracina, que posteriormente se hidroliza a hidracina, el metabolito con mayor reactividad hepática (ver mecanismo de hepatotoxicidad en anexos). 3. Síntomas de intolerancia a isoniazida como cefalea o náuseas. Pueden ser precursores de la aparición de la hepatitis: los síntomas de la hepatitis ocurren de semanas a meses de iniciado el tratamiento (16 semanas en promedio), mientras que los síntomas de intolerancia ocurren de días a semanas. 4. Enfermedad hepática concurrente o previa, hepatotoxicidad previa a isoniazida. Hepatitis B: Pacientes con antígeno “e” (HBeAG) presentan mayor riesgo de aumento de transaminasas 5 veces del límite superior. 5. Niños: Uso de dosis sobre 15 mg/kg en niños está relacionado a un mayor riesgo de desarrollar hepatitis. Mayor incidencia de hepatitis en niños menores a 5 años. 6. Desnutrición

<p>Monitoreo clínico durante el tratamiento</p>	<p>Vigilar síntomas y signos de insuficiencia hepática</p> <p>Vigilar síntomas y signos de neuropatía</p>
<p>Monitoreo de laboratorio</p>	<p>En caso de serología positiva para hepatitis B o C, enfermedad hepática pre existente o de transaminasas elevadas previamente al tratamiento, uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos o enfermedad crónica hepática: monitorizar niveles de transaminasas una vez al mes, o cada 2 semanas si hubo un incremento rápido de los niveles de transaminasas y/o los niveles son cercanos a 5 veces el límite superior o 3 veces el límite superior con síntomas de ictericia.</p> <p>Monitorizar IgM anti hepatitis A, monitorizar antígeno de hepatitis B de superficie y de ser positivo, determinar antígeno e de hepatitis B. Determinar anticuerpo de hepatitis C y de ser positivo, realizar prueba de RNA de hepatitis C. Se deben excluir otros problemas hepáticos. De resultar positivo los test mencionados, se evalúa la función hepática como se indica arriba (ver algoritmo de monitorización de función hepática en anexos)</p> <p>Monitoreo basal (GOT, GPT, BT, BD, FA) en todos los pacientes: En pacientes con pruebas hepáticas basales sobre el límite normal se debe reconsiderar el uso de isoniazida. Evaluar factores de riesgo.</p> <p>Monitoreo posterior: A los 7 días y luego al mes de iniciada la terapia. Luego, en terapia ambulatoria podrían tomarse cada 1 mes.</p> <p>De forma más frecuente si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paciente con sintomatología compatible con toxicidad hepática (anorexia, náuseas, vómitos, coluria, ictericia, exantema, fatiga persistente, debilidad, dispepsia (particularmente cuadrante derecho superior), hemorragias digestivas o artralgias. - Riesgo importante de hepatotoxicidad <p>Además de los exámenes se debe asegurar evaluación de los síntomas mencionados, ya sea en forma presencial o telefónica si es necesario.</p>
<p>Observaciones en poblaciones especiales</p>	<p>Acetiladores rápidos, pacientes menores de 5 años, quienes pueden presentar mayor riesgo de Hepatitis.</p>

<p>Manejo frente a Hepatotoxicidad</p>	<p>Mantener si las pruebas hepáticas están entre 1 a 3 veces el límite normal alto en ausencia de ictericia u otras manifestaciones de alteración de la función hepática. Controlar semanalmente o en forma más frecuente si es necesario. Descontinuar si las pruebas hepáticas están sobre 3 veces el límite normal alto en presencia de ictericia u otras manifestaciones de alteración de la función hepática. Descontinuar si las pruebas hepáticas están sobre 5 veces el límite normal alto en ausencia de síntomas de hepatotoxicidad.</p>
---	---

REFERENCIAS:

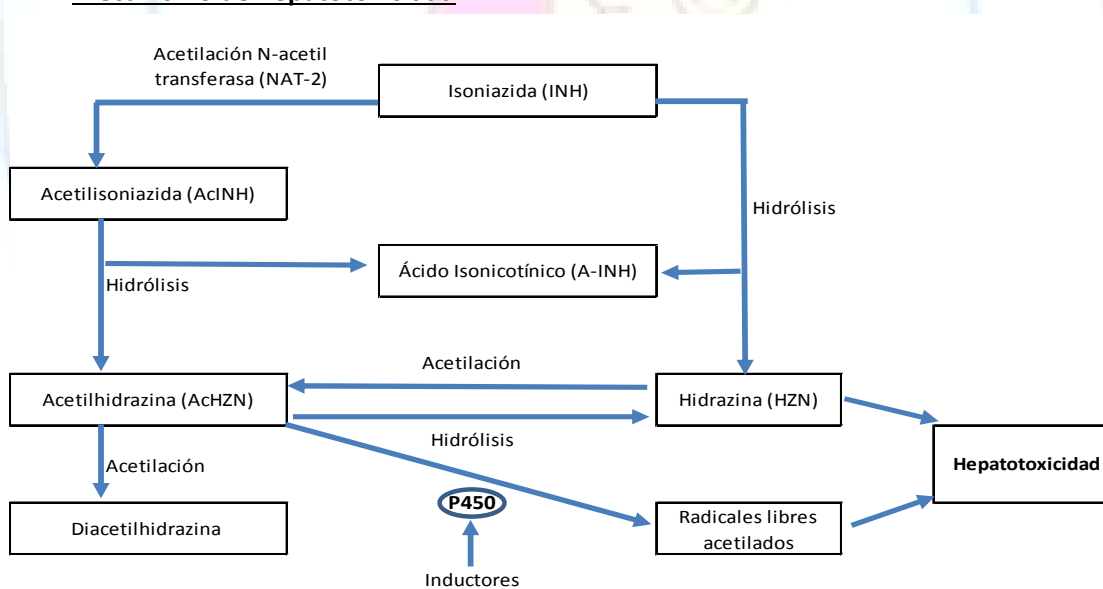
1. Norma General Técnica N° 82. 2014. Normas técnicas para el control y la eliminación de la tuberculosis. Capítulo 3: Normas de prevención de la tuberculosis. Artículo 52. Santiago de Chile, Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades, 26 de junio de 2014. p.21
2. Ayieko, J., Abuogi, L., Simchowit, B., Bukusi, E. A., Smith, A. H., & Reingold, A. (2014). Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 14(1), 91.
3. Madhi, S. A., Nachman, S., Violari, A., Kim, S., Cotton, M. F., Bobat, R. & Mitchell, C. (2011). Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *New England Journal of Medicine*, 365(1), 21-31.
4. CDC. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2013;1–40. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/pdf/targetedltbi.pdf>
5. Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: Then and now. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(6):1030–6.
6. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):853–67.
7. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, De Lange WCM, Van Der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(2):192–202
8. Norma General Técnica N° 82. 2014. Normas técnicas para el control y la eliminación de la tuberculosis. Capítulo 3: Normas de prevención de la tuberculosis. Artículo 50. Santiago de Chile, Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades, 26 de junio de 2014. p.21

Anexos:

1. Tabla de inductores e inhibidores del citocromo P450

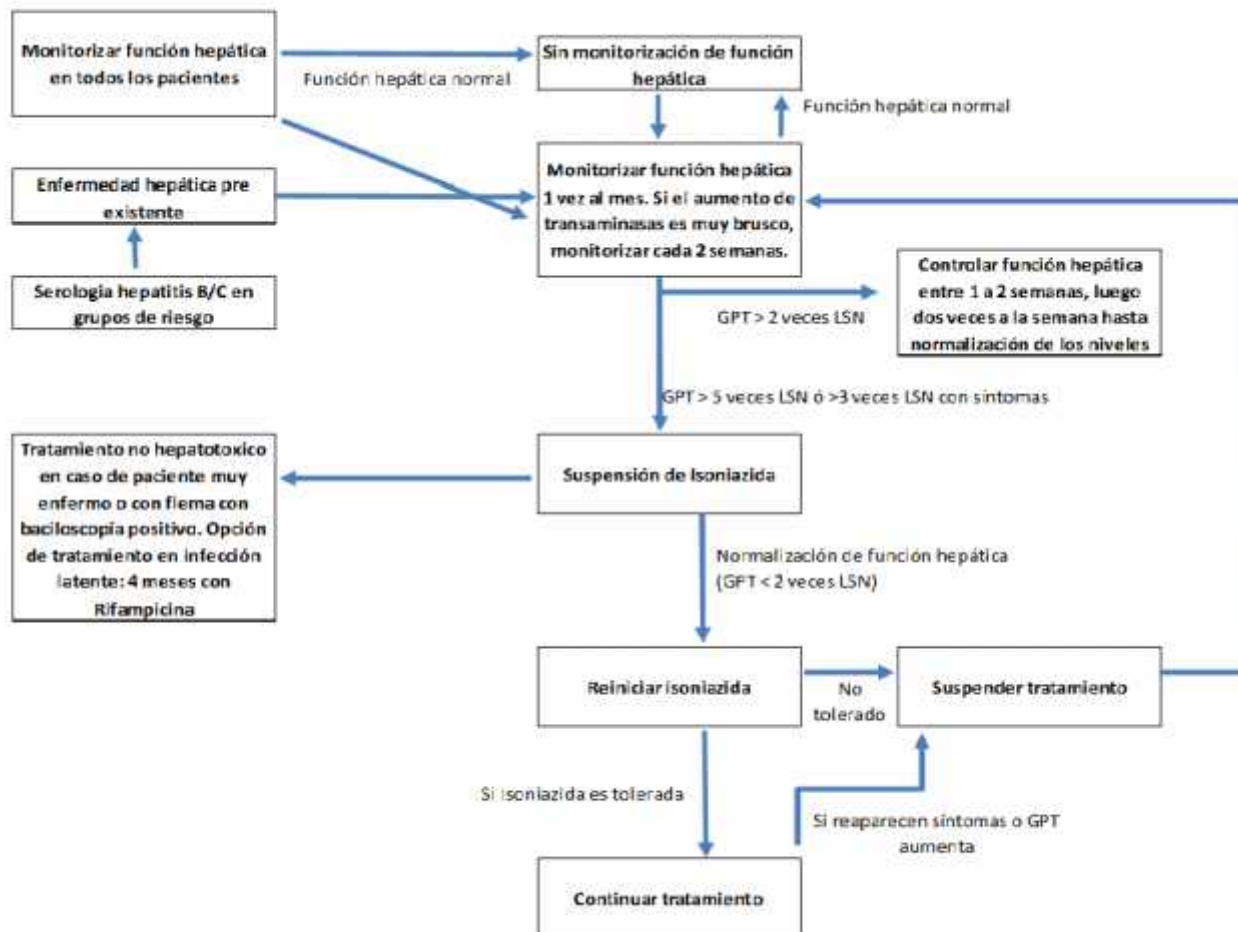
Inductores potentes	Inductores moderados	Inhibidores fuertes		Inhibidores moderados	
Carbamazepina	Bexaroteno	Atazanavir	Nelfinavir	Amiodarona	Imatinib
Enzalutamida	Bosentan	Boveprevir	(Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir)	Aprepitant	Isavuconazol (isavuconazonium sulfate)
Fosfenitoína	Dabrafenib	Ceritinib	(Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir)	Cimetidina	Netupitant
Lumacflor	Dexametasona	Claritromicina	Posaconazol	Conivaptan	Nilotinib
Mitotano	Efavirenz	Cobicistat	Ritonavir	Crizotinib	Ribociclib
Fenobarbital	Eslicarbazepina	Darunavir/delalísib	Saquinavir	Ciclosporina	Schisandra
Fenitoína	Etravirino	Indinavir	Telaprevir	Diltiazem	Verapamilo
Primidona	Modafinilo	Itraconazol	Telitromicina	Dronedarona	
Rifabutino	Nafcilina	Ketoconazol		Eritromicina	
Rifampicina	Hierba de San Juan	Lopinavir		Fluconazol	
Rifapentina		Mifepristona		Fosamprenavir	
		Nefazodona		Fosaprepitant	
				Jugo de pomelo	

2. Mecanismo de hepatotoxicidad:



Los pacientes acetiladores lentos favorecen la formación de Hidrazina (HZN), el principal metabolito responsable de la hepatotoxicidad. Por otro lado, la acetilhidrazina (AChZN) es metabolizada por el sistema P450, con la consiguiente producción de radicales libres acetilados que provocan Hepatotoxicidad. Dicho mecanismo explica la hepatotoxicidad con el uso de inductores potentes del citocromo P450. Ej. Rifampicina.

3. Algoritmo de manejo de hepatotoxicidad y monitorización de niveles GPT:



4. Pacientes sujetos a profilaxis: (8)

- Los recién nacidos de madre con tuberculosis pulmonar bacilífera (baciloscopia o cultivo positivo), hayan o no recibido BCG al nacer y sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad tuberculosa.
- Los niños menores de 15 años, contactos de casos de tuberculosis pulmonar bacilífera (baciloscopia o cultivo), sin evidencia clínica ni radiológica de TBC activa.
- Personas infectadas con VIH con evidencia de infección TBC (PPD \geq 5 o IGRA+), previo descarte de una TBC activa por el especialista neumólogo de referencia del Programa de Tuberculosis.
- En grupos especiales de cualquier edad con evidencia de infección reciente: viraje tuberculínico en los últimos 2 años, evaluado por el antecedente de PPD previo.

Metabolismo de Azatioprina, mecanismo de acción y reacciones adversas:

La **azatioprina (AZA)** es un fármaco que mediante una reacción no enzimática es convertida en **6-mercaptopurina (6-MP)** con liberación de **nitroimidazol**, este último asociado a intolerancia gástrica, artralgias, malestar general y rash cutáneo. La **6-mercaptopurina** es metabolizada por la **tiopurilmetiltransferasa (TPMT)** y por la **hipoxantina-guanina-fosforibosil- metiltransferasa (HPRT)**, dando como productos la **6-metilmercaptopurina (6-MMP)** y **nucleótidos fosfatados de 6-tioguanina (6-TGN)**, respectivamente.

El producto de la metabolización de la 6-MP por la TPMT da lugar a la **6-metilmercaptopurina (6-MMP)** que, aunque aún con contradicciones en la literatura, se asociaría a hepatotoxicidad.

El producto de la metabolización de la 6-MP por la HPRT es la **6-tiinosin-monofosfato (6-TIMP)**, que al ser metabolizada por la TPMT a **6-metil tiinosin monofosfato (6-MeTIMP)**, tiene efecto inmunosupresor al actuar como anti-metabolito en la síntesis de ATP y GTP, inhibiendo la proliferación de linfocitos, pero comprometiendo a largo plazo todas las líneas celulares de la médula ósea.

La 6-TIMP no metabolizada por la TPMT sigue la vía de la **inosin-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH)** junto con la adición de GMP, que da lugar a los **nucleótidos fosfatados de 6-tioguanina (6-TGN)**. Los **6-TGN** ejercen el efecto inmunosupresor mediante la inhibición del segundo mensajero antiapoptótico en linfocitos T co-estimulados a través del receptor C28. Además de los efectos depletivos sobre linfocitos T activados a corto plazo, la acumulación o exceso de 6-TGN puede desencadenar mielotoxicidad aguda. **(Figura 1)**

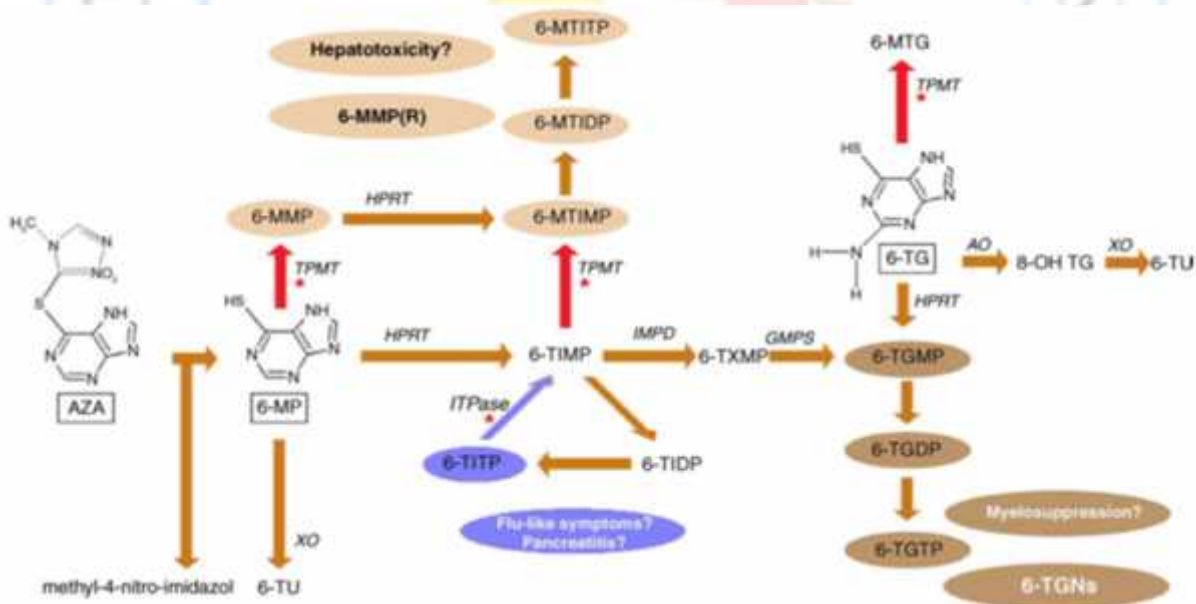


Figura 1 (Al Hadithy AFY, de Boer NKH, Derijks LJJ, Escher JC, Mulder CJJ, Brouwers JRBJ. Thiopurines in inflammatory bowel disease: Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. Dig Liver Dis. 2005;37(4):282–97)

Considerando el riesgo de hepatotoxicidad y mielotoxicidad asociados a los metabolitos de la 6-MP, se sugiere como medida de seguridad, realizar:

- **Niveles de TPMT**
- **Niveles de 6-MMP y 6-TGN**

El siguiente documento tiene por objetivo relacionar los resultados de estos exámenes de laboratorio con los perfiles de metabolismo de AZA de cada paciente e integrarlo a un protocolo propuesto de seguimiento de farmacovigilancia activa.

Metabolismo de azatioprina y reacciones adversas:

Niveles de TPMT:

Existen dos maneras de determinar la actividad de TPMT en pacientes: mediante la determinación genotípica/fenotípica y los niveles en glóbulos rojos.

La enzima TPMT presenta polimorfismo genético que explica la gran intervariabilidad en la metabolización de los derivados tiopurínicos (azatioprina y 6-mercaptopurina) y clasifica a los pacientes de manera trimodal: Pacientes con homocigotos de dos alelos activos de TPMT (alta actividad de la enzima), pacientes heterocigotos (actividad normal) y pacientes homocigotos de los alelos inactivos (enzima con poca actividad).

Los niveles en glóbulos rojos es la manera más adecuada de determinar la actividad enzimática, al tener variabilidad durante el tratamiento con azatioprina. Acorde a un estudio español del año 2006 de seguimiento en 394 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), **niveles bajos** corresponden a < 5 U/ml, **niveles intermedios** entre 5 y 13,7 U/ml y **niveles altos** > 13,8 U/ml (1), dando lugar a un perfil de reacciones adversas resumidos en la siguiente tabla:

Table 1. Adverse Effects in Patients Treated with Azathioprine, and Corresponding TPMT Activity

Adverse Effect	Patients (%)	Mean TPMT (Range; U/mL)	Low TPMT (%)	Intermediate TPMT (%)	High TPMT (%)
None	320 (81.2%)	19.1 ± 4 (9.4–33.7)	0 (0)	19 (5.9)	301 (94.1)
Myelotoxicity	17 (4.3%)	16.6 ± 4 (11.3–28.7)	0 (0)	4 (24)	13 (76)
Nausea/vomiting	35 (9.1%)	16.2 ± 3 (10.4–21.6)	0 (0)	5 (13.9)	31 (86.1)
Pancreatitis	11 (2.8%)	17.2 ± 3 (13.9–22.1)	0 (0)	0 (0)	11 (100)
Hepatotoxicity	4 (1%)	17.4 ± 1 (16.9–18.5)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Dermatitis	3 (0.8%)	15.9 ± 1 (14.9–16.7)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
Other	3 (0.8%)	15.9 ± 1 (14.9–16.7)	0 (0)	0 (0)	3 (100)

A su vez, el laboratorio clínico de la Universidad Católica define los niveles de actividad acorde a la siguiente tabla:

Actividad TPMT	nmol 6-MTG/ g Hb/ hora
Deficiente	<5
Baja	6-24
Normal	25-55
Alta	>55

En el estudio español, acorde a la tabla presentada, se observa una ausencia de reacciones adversas en pacientes con baja actividad de

6-MTG = 2-amino-6-metil-mercaptopurina

TPMT y la gran mayoría de los pacientes con RAM tienen niveles altos. Sin embargo, los pacientes

que presentaron RAM tuvieron en promedio niveles más bajos de TPMT que los que no tuvieron (16.6 ± 3 vs 19.1 ± 4 U/mL, $P < 0.001$)

Analizando por cada reacción adversa, la **mielotoxicidad crónica** evidenciada por disminución de todas las series estaría favorecido por **altos niveles de TPMT** causado teóricamente mayor cantidad de 6-MeTIMP, favoreciendo la inhibición de la síntesis *de novo* de purinas, mecanismo que también cumple un valor inmunosupresor. Otros estudios proponen que un **bajo nivel de TPMT** promovería la acumulación de 6-TGN asociado a **mielotoxicidad aguda**, al estar favorecida la vía de HPRT. La literatura científica muestra contrastes, y es cuestionable la viabilidad coste-beneficio del examen de actividad de TPMT tomando en cuenta que sólo un 0,3% de los pacientes presenta baja actividad, los de alta actividad presentan mielosupresión sin diferencias significativas y que la expresión de la enzima se ve modificada durante el tratamiento con tiopurinas. En vista de lo anterior se recomienda la vigilancia activa del hemograma, independiente de los niveles de TPMT, de los pacientes utilizando AZA como inmunosupresor.

En relación a la **hepatotoxicidad**, estaría relacionado con altos niveles de 6-MMP, por tanto una alta actividad de TPMT puede predisponer a un paciente a la reacción adversa mencionada y el monitoreo de transaminasas es recomendable. Sin embargo, la 6-MMP puede ser metabolizada a 6-MeTIMP e interferir con la síntesis de purinas no descartándose el riesgo de mielotoxicidad, principalmente crónica.

La poca claridad de acción que indica la actividad de TPMT sugiere la medición de los niveles de los metabolitos de azatioprina como una opción complementaria o alternativa.

Niveles de metabolitos de azatioprina:

Se miden los niveles de los metabolitos 6-MMP y 6-TGN. Teóricamente, niveles mayores a $5700 \text{ pmol} / 8 \times 10^8 \text{ GR}$ de 6-MMP y bajos niveles de 6-TGN (rango: $230 - 450 \text{ pmol} / 8 \times 10^8 \text{ GR}$) está asociado con una alta actividad de TPMT con consiguiente mayor riesgo de hepatotoxicidad. En

Niveles 6-MMP pmol/ 8×10^8 GR	Niveles 6-TG pmol/ 8×10^8 GR	Posible Causa	Posible o potencial RAM	Recomendación clínica	Dosis recomendadas de azatioprina para EII
Normal (<5700)	Normal (230-450)	Actividad TPMT normal	Riesgo de mielotoxicidad	Monitorizar hemograma completo, pesquisar posible leucopenia	AZA 1 - 1,25 mg/kg/día 6-MP 0,5- 0,75 mg/kg/día
Muy bajo (<<5700)	Muy bajo (<<230)	No adherencia al tratamiento	Falla terapéutica	Monitorizar metabolitos de azatioprina para vigilar adherencia	AZA 2-2,5 mg/kg/día 6-MP 1- 1,5 mg/kg/día (Corresponde a la dosis "normal", es decir, cuando no se conoce la actividad de TPMT)
Bajo (<5700)	Alto (>450)	Baja actividad de TPMT	Riesgo de mielotoxicidad aguda	1. Monitorizar hemograma completo, pesquisar posible leucopenia 2. Disminuir dosis de tiopurina	AZA 0,2 mg/kg/día 6-MP 0,1 mg/kg/día
Alto (>5700)	Bajo (<230)	Alta actividad de TPMT	Riesgo de hepatotoxicidad	1. Monitorizar enzimas hepáticas 2. NO subir la dosis en búsqueda de aumentar los niveles de 6-TG	AZA 2-2,5 mg/kg/día 6-MP 1- 1,5 mg/kg/día
Muy bajo (<<5700)	Muy alto (>> 450)	Ausencia de actividad de TPMT	Riesgo de mielotoxicidad aguda	1. Monitorizar hemograma completo, pesquisar posible leucopenia 2. Disminuir dosis de tiopurina	AZA 0,2 mg/kg/día 6-MP 0,1 mg/kg/día

Tabla 1: Ajuste de dosis y recomendación clínica acorde a niveles de metabolitos

cambio, altos niveles de 6-TGN acompañado de niveles bajos de 6-MMP se asociaría a una baja actividad de TPMT junto con un mayor riesgo de mielotoxicidad aguda.

Un bajo nivel tanto de 6-MMP y 6-TGN daría cuenta de una situación de baja adherencia al tratamiento o de falla terapéutica.

Rango terapéutico :	6-Tioguanina Nucleótido:	230-450 pmol/8x10 ⁹ GR*
	6-Metilmercaptapurina Nucleótido:	<5700 pmol/8x10 ⁹ GR*

*GR: Glóbulos Rojos

Pancreatitis e intolerancia gástrica:

La intolerancia gástrica se asocia a la reducción con glutatión de la azatioprina con liberación de 6-mercaptapurina y un anillo imidazol, este último responsable de la reacción adversa. También se ha propuesto que la pancreatitis y la intolerancia gástrica se deben a bajos niveles de la enzima ITPasa (que metaboliza 6-TITP a 6-TIMP), sin embargo hay poca evidencia al respecto, y no hay exámenes clínicos (que no sean genotípicos) que monitoreen el nivel de dicha enzima.

Recomendaciones clínicas
Frente a la ausencia de concordancia entre ensayos clínicos que determinen de manera categórica la relación entre los niveles de TPMT o de los metabolitos de azatioprina con las reacciones adversas o la respuesta terapéutica, las recomendaciones que se sugieren a continuación provienen de sugerencias recopiladas en la literatura científica y deben ser considerados con cautela junto con la experiencia clínica del equipo médico tratante y la individualidad del paciente. Se presentan en base a los niveles de los metabolitos.
La dosis estándar de azatioprina es de 2-2,5 mg/kg/día y la dosis estándar de 6-MP es de 1-1,5 mg/kg/día, cuando no se conoce el nivel de actividad de TPMT. Conociéndose los niveles de metabolitos de azatioprina se pueden ajustar las dosis acorde a la tabla 1.
Se debe monitorizar hemograma con conteo de leucocitos en intervalos frecuentes: Antes del tratamiento Durante el tratamiento: A la semana 1, 2, 5 y 8, luego cada 3-4 meses. Después de cada ajuste de dosis Después de la coadministración de medicamentos relevantes: aminosalicilatos, furosemida (por inhibición de TPMT), alopurinol (por inhibición de xantina oxidasa), metotrexato (por disminución de S-adenosil metionina, agente metilante de TPMT), infliximab (aumento de niveles de 6-TG)
Monitorizar transaminasas mensualmente durante los tres primeros meses y luego cada 3 meses.
Se puede determinar los niveles de metabolitos de la azatioprina 6-MMP y 6-TGN cuando existe poca adherencia al tratamiento o cuando se presente falla terapéutica, reacciones adversas o recaída luego de un periodo de remisión.
Determinar el genotipo y fenotipo de TPMT en caso de toxicidad a bajas dosis o falla terapéutica tras dosis adecuadas.
Tener en consideración que los niveles normales de metabolitos 6-TGN y 6-MMP o de actividad de TPMT no supone un menor riesgo de reacciones adversas de medicamentos, por lo que se debe monitorizar a todos los pacientes en tratamiento con azatioprina o 6-MP.

Tabla 2: Recomendaciones clínicas

Un estudio reciente perteneciente a un ensayo clínico randomizado (TOPIC trial, ClinicalTrials.gov NCT00521950) determinó que la evaluación precoz de los niveles de 6-MMP y 6-TGN puede predecir el riesgo de mielotoxicidad. Considerando que los niveles de metabolitos de tiopurinas se realizan una vez que se encuentren en **estado estacionario (después de 4-8 semanas de terapia)**, en el mencionado estudio se realizó el **monitoreo a la semana del tratamiento**, definiendo leucopenia como un conteo de leucocitos menor a **3x10⁹ células/L (<3000m células/mm³)**, como **umbral de 6-TGN 213 pmol/8x10⁸ glóbulos rojos** y como umbral de **6-MMP nucleótido 3252 pmol/8x10⁸ glóbulos rojos**.

Se determinó que aumenta el riesgo de leucopenia cuando se sobrepasa el umbral de 6-TGN ([OR] 6,2 [95% CI: 2,8 – 13,8]) y de 6-MMP nucleótido ([OR] 5,9 [95% CI: 2,7 -13,3]), siendo mayor el riesgo cuando se trata con mercaptopurina en vez de azatioprina ([OR] 7,3 [95% CI: 3,1-17,0]) y con tiopurinas concomitantemente con tratamiento anti-TNFa ([OR] 5,1 [95% CI: 1,6 – 16,4]). (11)

En resumen:

Toma de niveles de metabolitos a la semana	Umbral de nivel de 6-TGN:	Umbral de nivel de 6-MMP:
	213 pmol/8x10 ⁸ GR	3252 pmol/8x10 ⁸ GR
Toma de niveles de metabolitos a las 4-8 semanas (en estado estacionario)	Rango terapéutico de 6-TGN	5700 pmol/8x10 ⁸ GR
	230 – 450 pmol/8x10 ⁸ GR	

Referencias:

1. Gisbert JP, Niño P, Rodrigo L, Cara C, Guijarro LG. Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 394 patients. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2769–76.
2. Cara CJ, Pena AS, Sans M, Rodrigo L, Guerrero-Esteo M, Hinojosa J, et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Med Sci Monit*. 2004;10(11):247–54.
3. Al Hadithy AFY, de Boer NKH, Derijks LJJ, Escher JC, Mulder CJJ, Brouwers JRB. Thiopurines in inflammatory bowel disease: Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Dig Liver Dis*. 2005;37(4):282–97.
4. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43(4):329–39.
5. Louis E, Belaiche J. Optimizing treatment with thioguanine derivatives in inflammatory bowel disease. *Bailliere's Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(1):37–46.
6. Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: Old drug, new actions. *J Clin Invest*. 2003;111(8):1122–4.
7. McGovern DPB, Travis SPL, Duley J, Shobowale-Bakre EM, Dalton HR. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is independent of TPMT activity. *Gastroenterology* [Internet]. 2002;122(3):838–9. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508502801482/fulltext>
8. Sandhu BK, Fell JME, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2010;50 Suppl 1(278212):S1-13. Available from: [file:///D:/SkyDrive/A clasificar/Guidelines for the Management of \(IBD\) in Children.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20081543](file:///D:/SkyDrive/A%20clasificar/Guidelines%20for%20the%20Management%20of%20(IBD)%20in%20Children.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20081543)
9. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(5):441–6.
10. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest*. 2003;111(8):1133–45
11. Wong DR, Coenen MJH, Vermeulen SH, Derijks LJJ, van Marrewijk CJ, Klungel OH, et al. Early Assessment of Thiopurine Metabolites Identifies Patients at Risk of Thiopurine-induced Leukopenia in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):175–84.

Protocolo de manejo de hipersensibilidad a asparaginasa:

En el período comprendido entre septiembre de 2017 y abril de 2018 se pesquisaron y notificaron al ISP **14 reacciones** de hipersensibilidad en el policlínico oncológico del hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés (HEGC). De éstas, 4 corresponden a hipersensibilidad a pegaspargasa (también conocida por su marca, Oncaspar®) y 10 a asparaginasa, presentándose dichas reacciones en un total de 8 pacientes oncológicos con Leucemia Linfoblástica Aguda. A su vez, 6 de estas reacciones ocurrieron en el protocolo de re-inducción (protocolo II PINDA 2009) y 8 ocurrieron en el protocolo de intensificación con asparaginasa (protocolo IB aumentado PINDA 2009). Llama particularmente la atención que todos los pacientes que presentaron hipersensibilidad durante la re-inducción la manifestaron con la primera dosis de asparaginasa o peg-asparaginasa correspondiente al protocolo, sugiriendo un mayor monitoreo en la primera dosis.

Los síntomas en todos estos casos correspondieron a *rash* facial, dificultad respiratoria, tos seca, prurito intenso sin eritema, eritema pruriginoso y no pruriginoso de cara, cuello, tronco y extremidades; odinofagia, dolor subcostal, torácico y abdominal; sensaciones de “tragar algo grande”, sensación de angioedema labial con y sin manifestación clínica de ello, dificultad respiratoria asociadas a sensación de ahogo y presión en zona de tórax, palidez intensa, diaforesis intensa, náuseas, vómitos, sensación de ahogo e hipotensión.

El siguiente protocolo gira en torno a la hipersensibilidad asociada a los medicamentos oncológicos en cuestión, explicitando los cuidados que hay que tener antes, durante y después de la administración. Se sugiere, además, los pasos a seguir en caso de la presentación de ciertos síntomas, sin embargo queda a criterio del equipo médico tratante la repuesta a seguir en función de la severidad de los síntomas concordante con su experiencia.

Antes de administrar asparaginasa (ASP) o pegaspargasa (P-ASP):

1. Debe estar todo el equipo médico presente en el policlínico de oncología mientras se realicen protocolos que comprendan la administración de ASP o P-ASP.
2. Debe estar presente el carro de paro en el lugar de la administración, revisar que tenga todos los implementos correspondientes.
3. Evaluar estado de salud del paciente por parte del equipo médico, postergando la administración en caso de un mal estado.
4. Dejar a disposición 3 jeringas de 10 ml, 3 sueros fisiológicos (cloruro de sodio 0,9 %) de 10 ml, 1 ampolla de betametasona 4 mg/ml y 1 ampolla de clorfenamina 10 mg/ml.
5. Anotar en ficha clínica, antes de la administración, la preparación de betametasona y clorfenamina en caso de anafilaxis, considerando la dosis que indique el médico tratante.
6. Dejar preparado suero fisiológico conectado a una llave de tres pasos añadido a la bajada de suero que permita la administración rápida del suero fisiológico junto con la discontinuación rápida de la infusión de ASP o P-ASP en caso de emergencia. Dicho suero

fisiológico puede ser de 500 ml o de 100 ml dependiendo de la edad del niño. ¿Para niños menores a 4 años, dejar un suero fisiológico de 100 ml y para mayores de 4 años, 500 ml?

7. Dar dosis “carga” de ondansetrón mediante catéter venoso central de 0,15 mg/kg.

Durante la administración de ASP o P-ASP :

1. Comenzar con una baja velocidad de infusión y comenzar a subir paulatinamente acorde a la respuesta del paciente. Un esquema sugerido es de 30 ml/hr los primeros 15 a 20 minutos, luego a 50 ml/hr los siguientes 15 a 20 minutos, a 70 ml/hr los siguientes 15 a 20 minutos, y finalmente a 100 ml/hr hasta el final de la infusión.
2. Monitorizar signos vitales y respuesta del paciente durante la administración, con principal atención los primeros 30 minutos, siendo que la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad ocurren en esta ventana de tiempo al administrar por vía endovenosa ⁽¹⁾⁽²⁾. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad se pueden presentar en cualquier momento, incluso terminada la infusión. Se recomienda, por lo anterior, monitorizar al paciente después de la infusión hasta evaluación de bajo riesgo de hipersensibilidad bajo criterio de equipo de salud tratante.
3. Presentar principal atención en pacientes que se encuentren en período de intensificación (o IB aumentado) o en reinducción (protocolo II), dado la incidencia de reacciones que se han dado en el HEGC. Las reacciones son más comunes luego de un periodo de descanso entre tratamientos con asparaginasa y en la mayoría de los casos en fases post-inducción ⁽²⁾⁽³⁾.

Manejo de hipersensibilidad a ASP o P-ASP:

1. Suspender la infusión y dar aviso a todo el equipo de salud presente en el lugar (recordar el primer punto del protocolo “antes de administrar ASP o P-ASP)
2. Dar inicio al tratamiento acorde a la sintomatología. De ser leve, puede bastar con el término de la infusión. Si es moderada, tratamiento con betametasona (0,2 mg/kg) y clorfenamina (0,3 mg/kg). Si es grave, infusión de suero fisiológico. Si hay dificultad respiratoria, apoyo con oxígeno. Se deja a criterio de equipo médico tratante, sin embargo, en anexo hay una guía de recomendaciones de acción dependiendo de los síntomas (**Ver anexo: gravedad de síntomas de hipersensibilidad y manejo**).
3. Estabilizado el paciente, observar durante 1 hora después de terminada la reacción ⁽²⁾. En caso que la reacción se dé por administración de P-ASP, observar por un periodo mayor de tiempo dado la mayor vida media de la P-ASP respecto a la ASP ⁽⁵⁾. Dar instrucciones a los padres respecto a los síntomas de hipersensibilidad que se puedan dar en el hogar producto de la prolongada vida media mencionada de la P-ASP y cómo actuar frente a éstos.
4. Dar aviso a equipo de farmacovigilancia del HEGC mediante contacto con algún miembro del equipo o mediante un mail a farmacovigilancia.hegc@gmail.com.

5. Anotar en ficha clínica la reacción, y pegar en la tapa de la ficha clínica “Reacción a asparaginasa” o “Reacción a oncaspar”.

Decisiones posteriores al manejo de la reacción adversa:

Una vez que se haya estabilizado la situación, cabe decidir cómo continuar con el protocolo de quimioterapia. Las recomendaciones y algoritmos que se encuentran en la literatura científica sobre los pasos a seguir en caso de reacción de hipersensibilidad se adecúan a las realidades y alternativas disponibles en los distintos países de procedencia de dichos artículos ⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽²⁾.

La decisión de continuar o terminar la infusión, de continuar con las siguientes dosis agendadas de asparaginasa, de cambiar a peg-asparaginasa, o de pre-medicar o desensibilizar previo a la infusión queda en manos del equipo médico tratante acorde a la severidad de los síntomas (**ver Anexo**). No obstante, el presente documento contiene recomendaciones generales en base a la severidad de los síntomas y a los hechos rescatables de la literatura científica y clínica.

Los hechos a considerar son los siguientes: **(a)** El tratamiento con cualquiera de las formulaciones de asparaginasa acorde al protocolo de quimioterapia es fundamental, puesto que la suspensión de este medicamento está asociado a un peor pronóstico ⁽²⁾⁽⁷⁾. **(b)** Existen tres formulaciones de asparaginasa: la asparaginasa nativa (asparaginasa) y con polietilenglicol (peg-asparaginasa, Oncaspar®) obtenidos mediante la bacteria *Escherichia coli*, y la asparaginasa nativa obtenidas de la bacteria *Erwinia chrysanthemi* (Erwinaze®). Hay alta reactividad cruzada de los anticuerpos anti-asparaginasa producidos por formulaciones provenientes de *E. coli* (asparaginasa y Oncaspar), con poca reactividad cruzada con Erwinaze ⁽⁸⁾⁽²⁾. Sin embargo esta última no se encuentra disponible en HEGC. **(c)** La hipersensibilidad puede ocurrir con manifestaciones clínicas y sin manifestaciones clínicas. Cuando ocurre sin manifestaciones, se habla de “**inactivación silenciosa**” o “**hipersensibilidad subclínica**”, asociado a una menor actividad de la asparaginasa producto de la acción de anticuerpos sin que éstos provoquen sintomatología, no obstante con peores resultados en el tratamiento ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽²⁾. **(d)** Se han probado protocolos de pre-medicación y desensibilización para continuar con las dosis de asparaginasa en vista del beneficio clínico de continuar íntegramente con la quimioterapia ⁽¹¹⁾⁽⁶⁾. Sin embargo, puede enmascarar la hipersensibilidad subclínica que conlleva a una menor actividad de la asparaginasa, en un contexto en que el cambio a otra formulación podría ser la mejor opción ⁽²⁾. **(e)** El monitoreo terapéutico se realiza mediante la actividad de asparaginasa en suero ⁽¹²⁾, sin embargo no está disponible en HEGC.

Las recomendaciones son las siguientes:

1. Siempre considerar que se busca completar el total de dosis, de cualquiera de las formulaciones de asparaginasa, correspondientes al protocolo de quimioterapia.
2. En caso de ocurrir reacciones de grado 1, suspender infusión y re-administrar comenzando con la menor velocidad posible, yendo en aumento.
3. En caso de reacción grado 2 o más alto con asparaginasa, discontinuar infusión, cancelar futura administración de asparaginasa y dejar indicada pegaspargasa para el

resto del protocolo. Si bien puede dejarse indicada para la próxima dosis planificada de asparaginasa, se recomienda la administración lo más próxima posible, idealmente dentro de las 48-72 horas desde la reacción de hipersensibilidad ⁽²⁾⁽⁵⁾.

4. En caso de reacción de grado 2 con pegaspargasa, discontinuar infusión y dejar indicada la próxima administración de pegaspargasa con estrategias para evitar una reacción de hipersensibilidad. Dichas estrategias puede ser la administración a velocidades muy bajas para aumentar paulatinamente, premedicación o desensibilización. Si se recurre a estos dos últimos, **coordinar con equipo de farmacovigilancia y con inmunología del HEGC.**



REFERENCIAS:

- (1) Petersen, W., Clark, D., Senn, S., Cash, T., Keller, F., & Lew, G. (2012, May). Pegaspargase administration in children with acute lymphoblastic leukemia. In *Meeting of the American*. **También** Petersen, W., et al. "Pegaspargase administration in children with acute lymphoblastic leukemia." *Meeting of the American*. 2012.
- (2) Burke MJ. How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Future Oncology* [Internet]. 2014;10(16):2615–27. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon.14.138>
- (3) Evans WE, Tsiatis A, Rivera G et al. Anaphylactoid reactions to Escherichia coli and Erwinia asparaginase in children with leukemia and lymphoma. *Cancer* 49(7),1378–1383 (1982).
- (4) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Publicado: 2017 U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health National Cancer Institute. Disponible en: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>
- (5) Van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016;101(3):279–85.
- (6) Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009;123(4):895–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.034>
- (7) Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana- Farber Consortium Protocol 91–01. *Blood* 97(5), 1211–1218 (2001)
- (8) Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, Bodalski J, Młynarski W. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. *Clin Exp Med*. 2009;9(2):113–6.
- (9) Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* 54(2), 199–205 (2010)
- (10) Asselin BL. The three asparaginases. *Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 457, 621–629 (1999)
- (11) Akbayram S, Dogan M, Akgun C, Caksen H, Oner AF. A desensitization protocol in children with L-asparaginase hypersensitivity. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 32(5), e187–191 (2010)
- (12) Lanvers C, Vieira Pinheiro JP, Hempel G, Wuertwein G, Boos J. Analytical validation of a microplate reader-based method for the therapeutic drug monitoring of L-asparaginase in human serum. *Anal Biochem*. 2002;309(1):117-126.

Anexo: gravedad de síntomas de hipersensibilidad y manejo

Según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 4.03 y versión 5.0, la reacción alérgica y la anafilaxis se encuentran separadas y con su propia definición ⁽⁴⁾.

Definición de anafilaxis : Desorden caracterizado por una reacción inflamatoria aguda producto de la liberación de histamina y sustancias relacionadas desde mastocitos, causando una respuesta inmune de hipersensibilidad. Clínicamente, se presenta con dificultad respiratoria, mareos, hipotensión, cianosis y pérdida de conciencia que puede llevar a la muerte.			
Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
-	-	Broncoespasmo sintomático, con o sin urticaria; intervención parenteral está indicado; edema/angioedema relacionado a alergia; hipotensión.	Consecuencias que amenazan la vida, intervención urgente está indicada.
Definición de reacción alérgica : Desorden caracterizado por una reacción local o respuesta general tras la exposición a un alérgeno.			
Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Rubicundez o eritema transitorio, fiebre < 38 grados (CTCAE v4.03), no está indicada intervención.	Está indicada la intervención o discontinuación de la infusión; responde prontamente a tratamiento sintomático (antihistamínicos, AINES); medicamentos profilácticos están indicados por <=24 horas.	Prolongado (ej. No hay respuesta rápida a tratamiento sintomático y/o breve interrupción de la infusión); re-aparición de síntomas luego de mejora inicial; está indicada la hospitalización para tratar posibles secuelas clínicas (ej. Falla renal, filtrado pulmonar).	Consecuencias que amenazan la vida, intervención urgente está indicada.

Síntomas de reacción de hipersensibilidad: Desde eritema localizado en el sitio de inyección hasta urticaria, broncoespasmo, angioedema, y anafilaxis.



UNIVERSIDAD
DE CHILE



Metabolitos de azatioprina

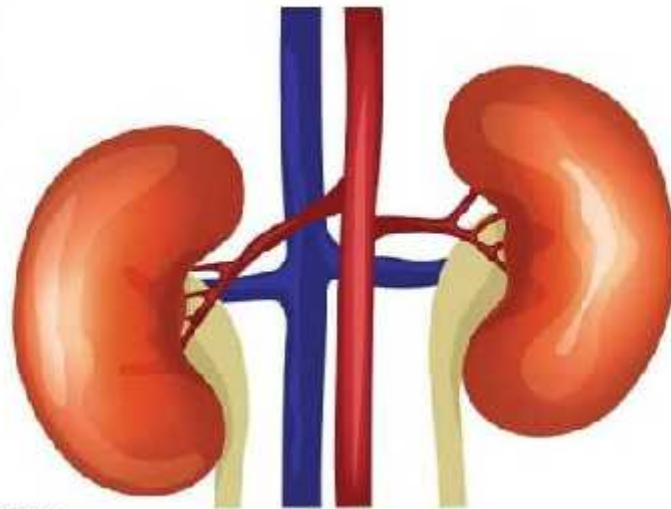
Rol en mecanismo de acción y reacciones adversas a medicamentos

Juan Pablo Castro Elgueta
Tesisista Química y Farmacia
Universidad de Chile

Azatioprina

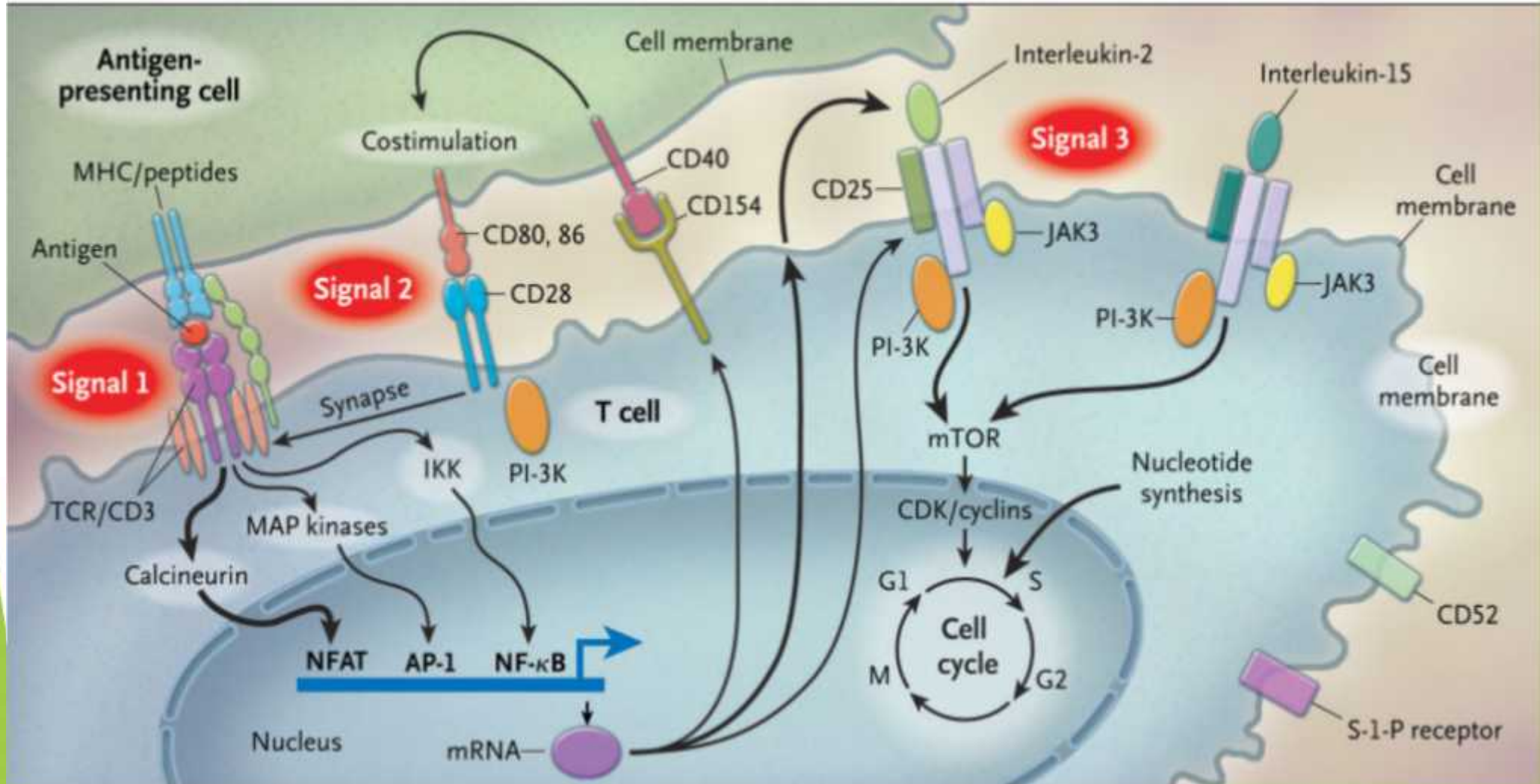
1. Es de los más antiguos agentes farmacológicos inmunosupresores en uso actualmente.
2. Es una **pro-droga de la 6-mercaptopurina**. Tanto el mecanismo de acción como las reacciones adversas se explican mediante el metabolismo de la azatioprina y la mercaptopurina.
3. La 6-mercaptopurina es metabolizada tanto por la **tiopurilmetiltransferasa (TPMT)** como por la **hipoxantina fosforibosil transferasa (HPRT)**.
4. El perfil metabólico de cada paciente permitiría poder predecir el **mecanismo de acción** predominante y un perfil individual de **reacciones adversas** que pueden ser monitorizados mediante farmacovigilancia activa.

EN TRASPLANTE RENAL

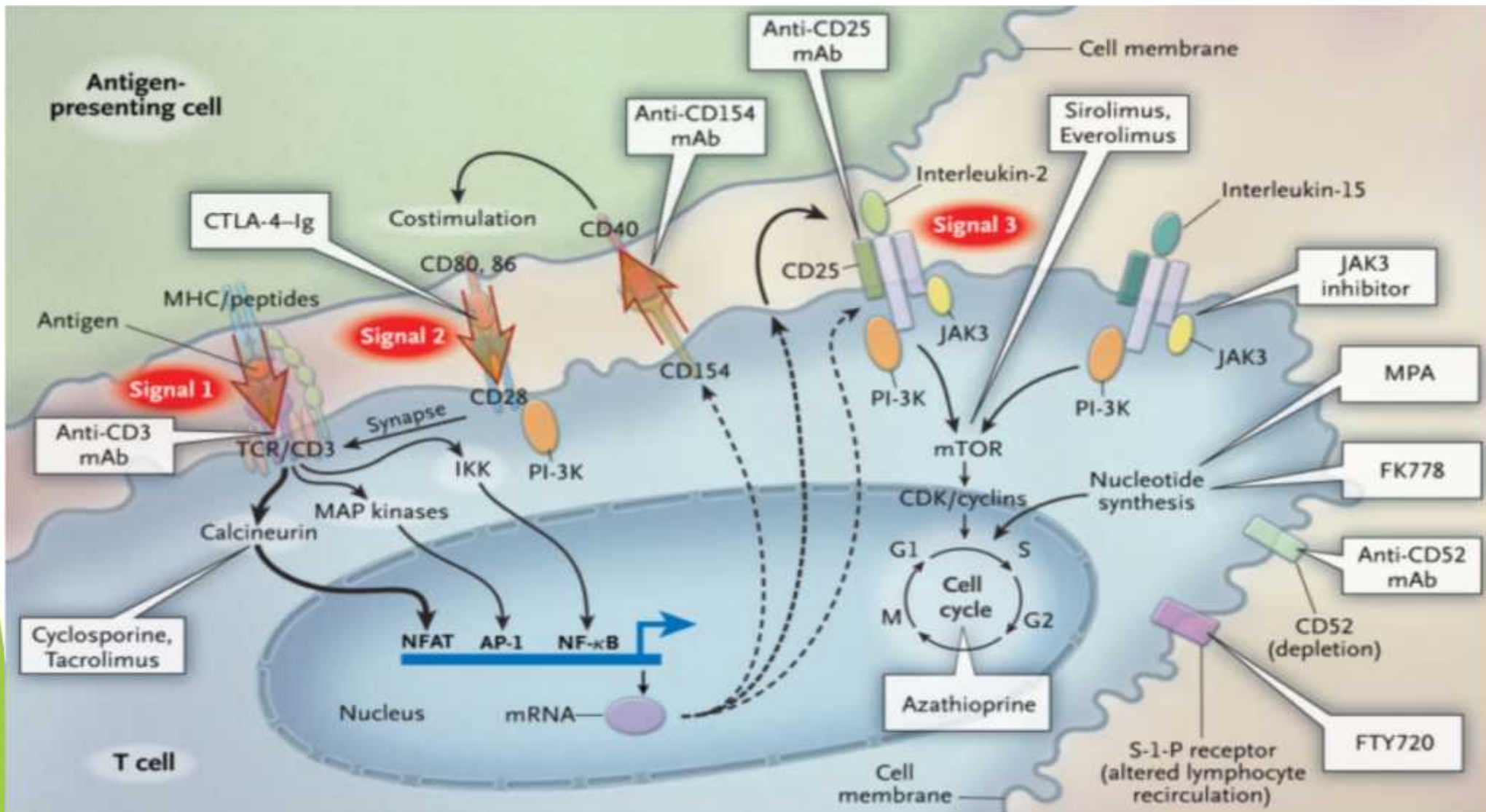


© Doakid.net

T-cell activation through three signals



Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med [Internet]. 2004;351(26):2715-29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616206>



Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;351(26):2715-29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616206>

Mecanismo de acción azatioprina:

► Provoca inmunosupresión mediante tres mecanismos:

1. Inhibición de la vía de producción endógena de purinas.
2. Inducción de actividad pro-apoptótica de linfocitos T activados.
3. Bloqueo de grupos tiol en la superficie de linfocitos T activados.

Estos mecanismos están mediados por los metabolitos producidos de la azatioprina

Mecanismo de acción azatioprina:

- ▶ Provoca inmunosupresión mediante tres mecanismos:

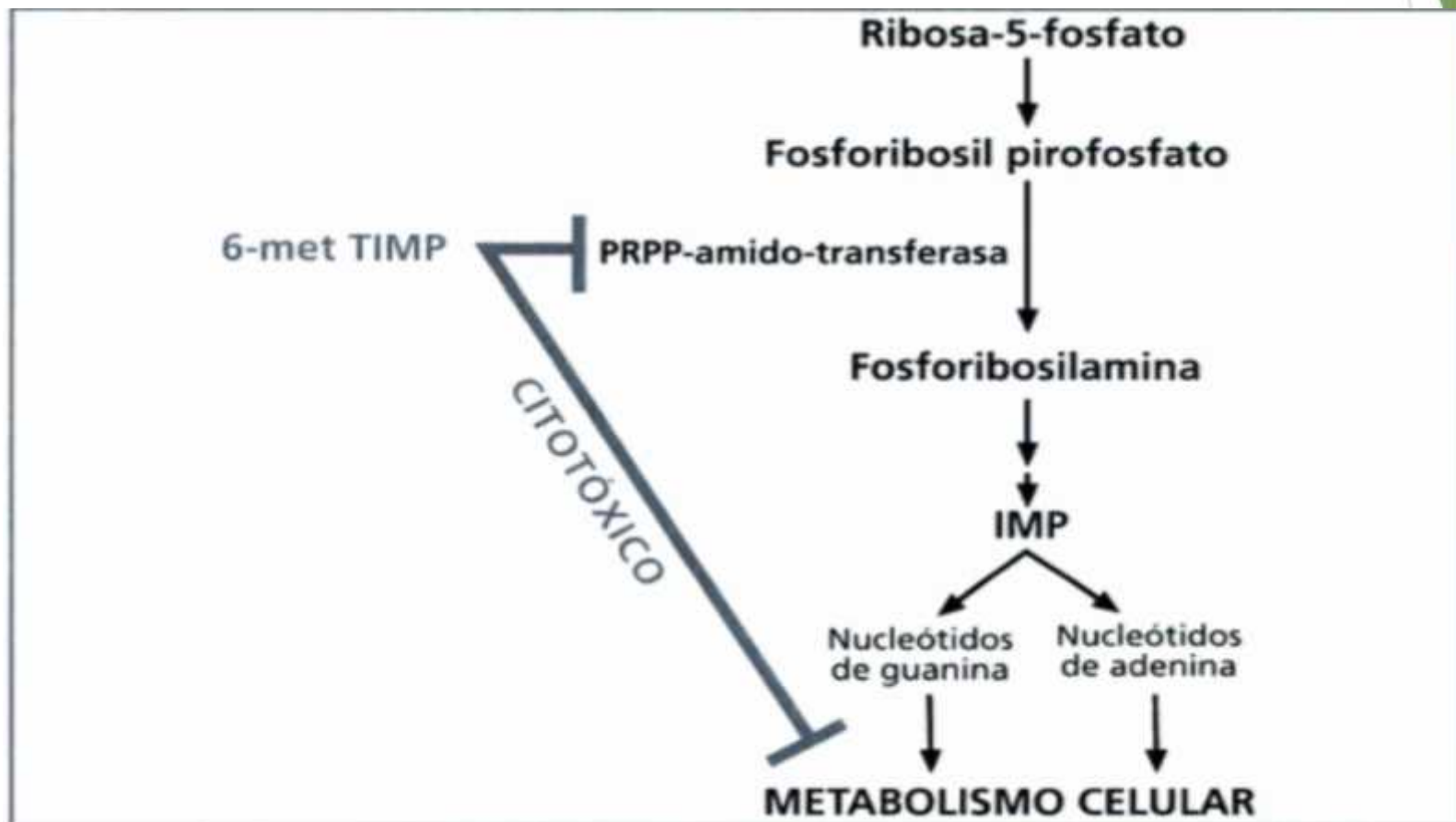
1. Inhibición de la vía de producción endógena de purinas.

2. Inducción de actividad pro-apoptótica de linfocitos T activados.

3. Bloqueo de grupos tiol en la superficie de linfocitos T activados.

Estos mecanismos están mediados por los metabolitos producidos de la azatioprina

6-metil tioinosina monofosfato (6-MeTIMP)



TGNs

Mecanismo de acción azatioprina:

► Provoca inmunosupresión mediante tres mecanismos:

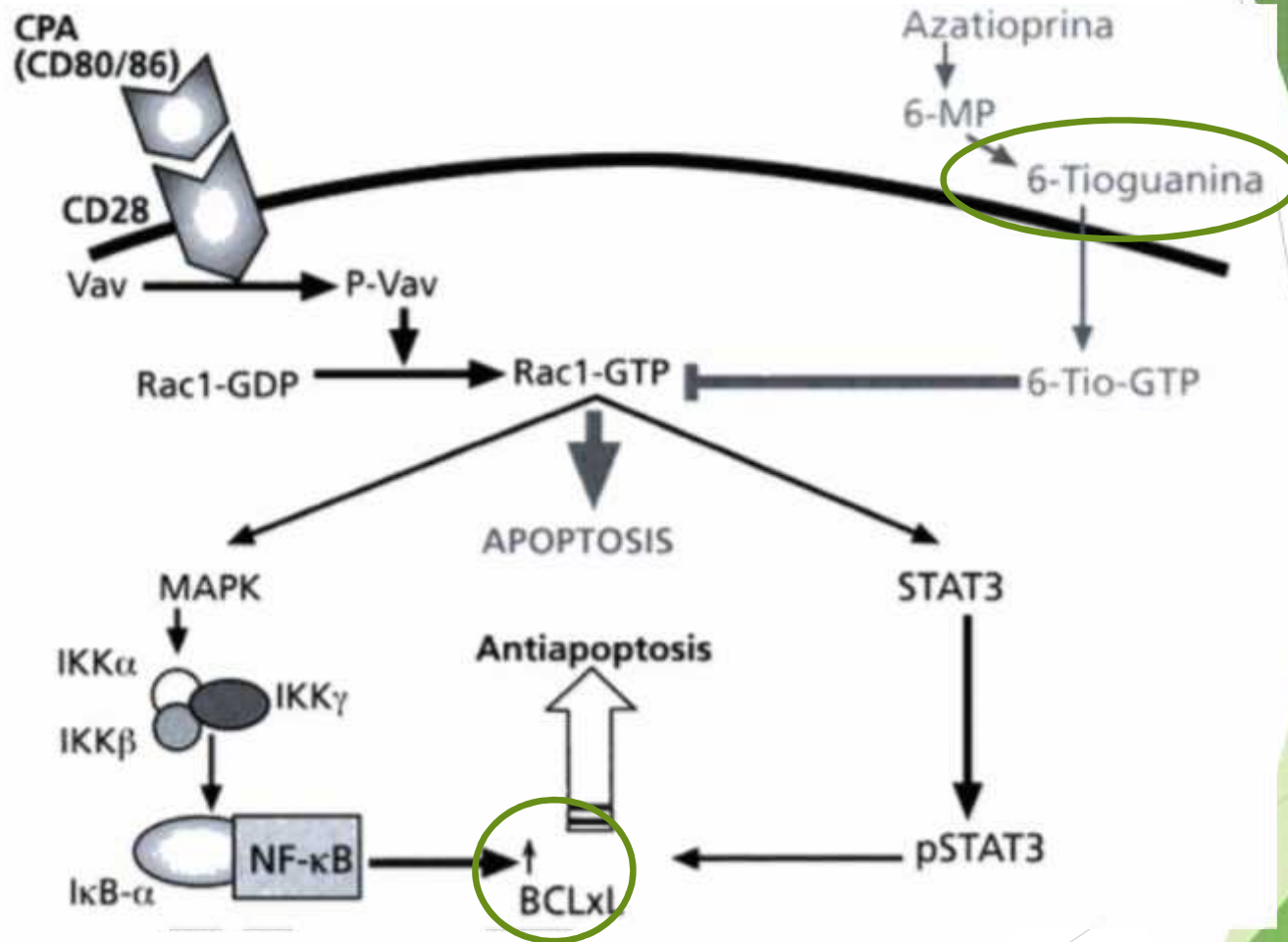
1. Inhibición de la vía de producción endógena de purinas.

2. Inducción de actividad pro-apoptótica de linfocitos T activados.

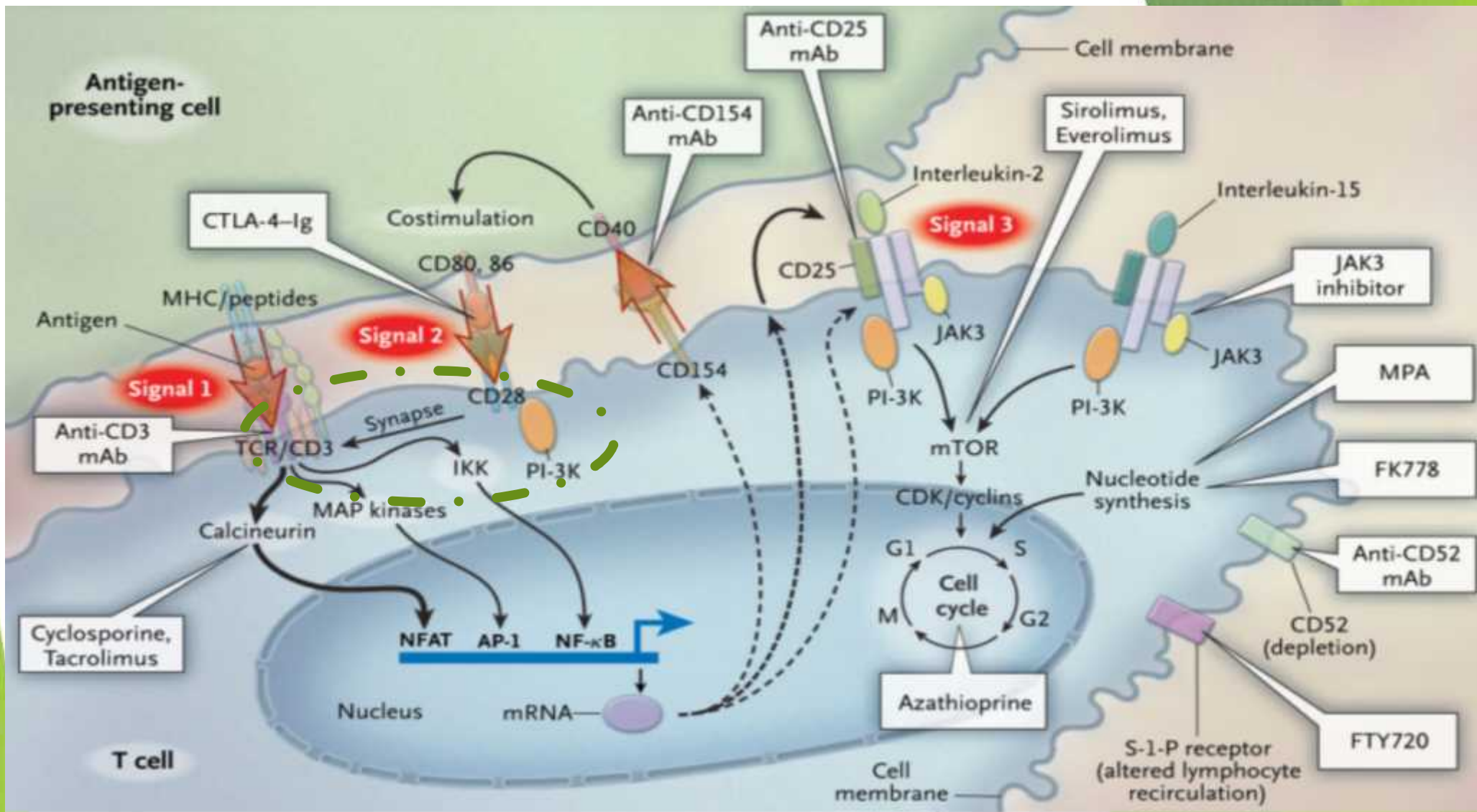
3. Bloqueo de grupos tiol en la superficie de linfocitos T activados.

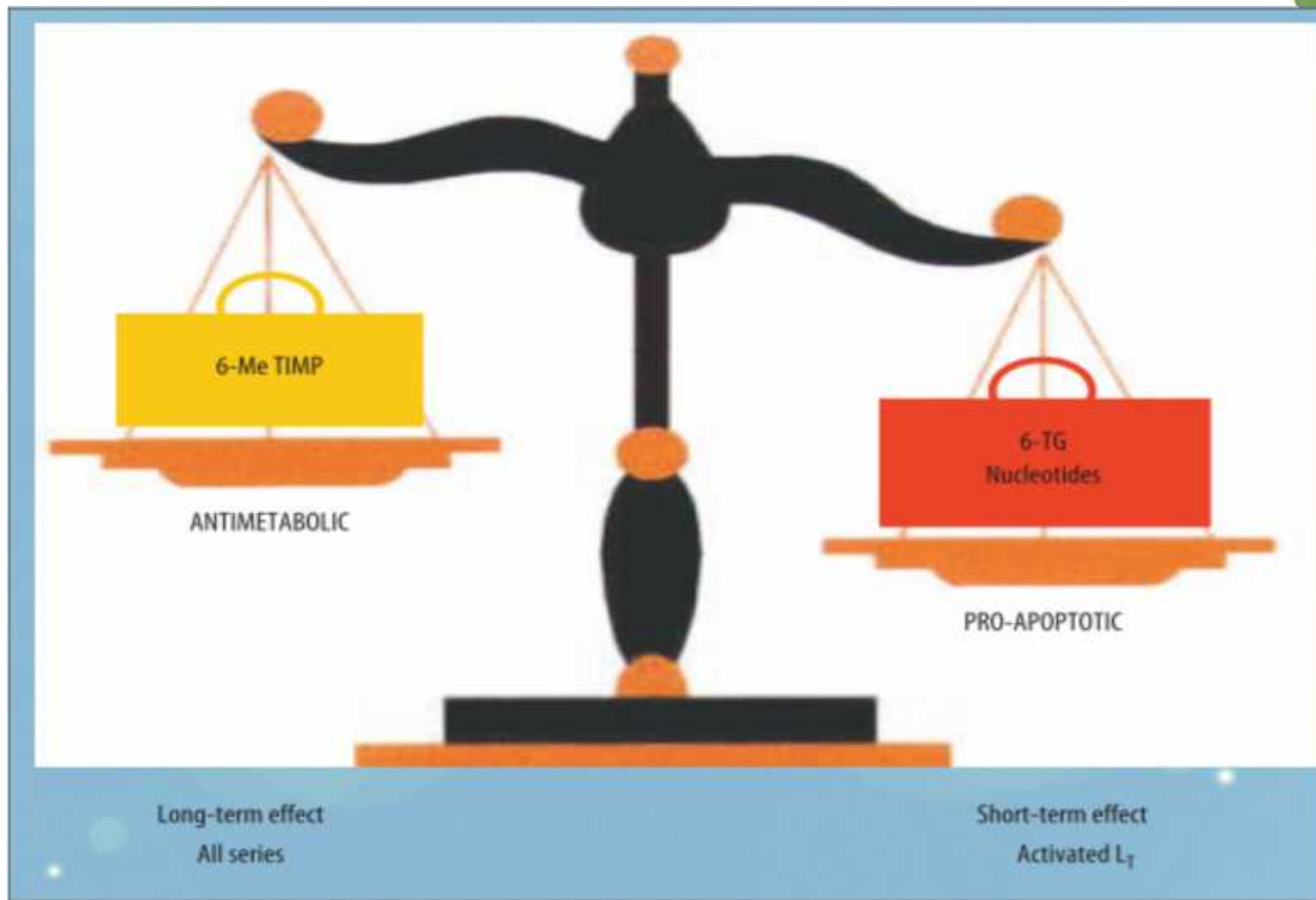
Estos mecanismos están mediados por los metabolitos producidos de la azatioprina

Nucleótidos de 6-tioguanina



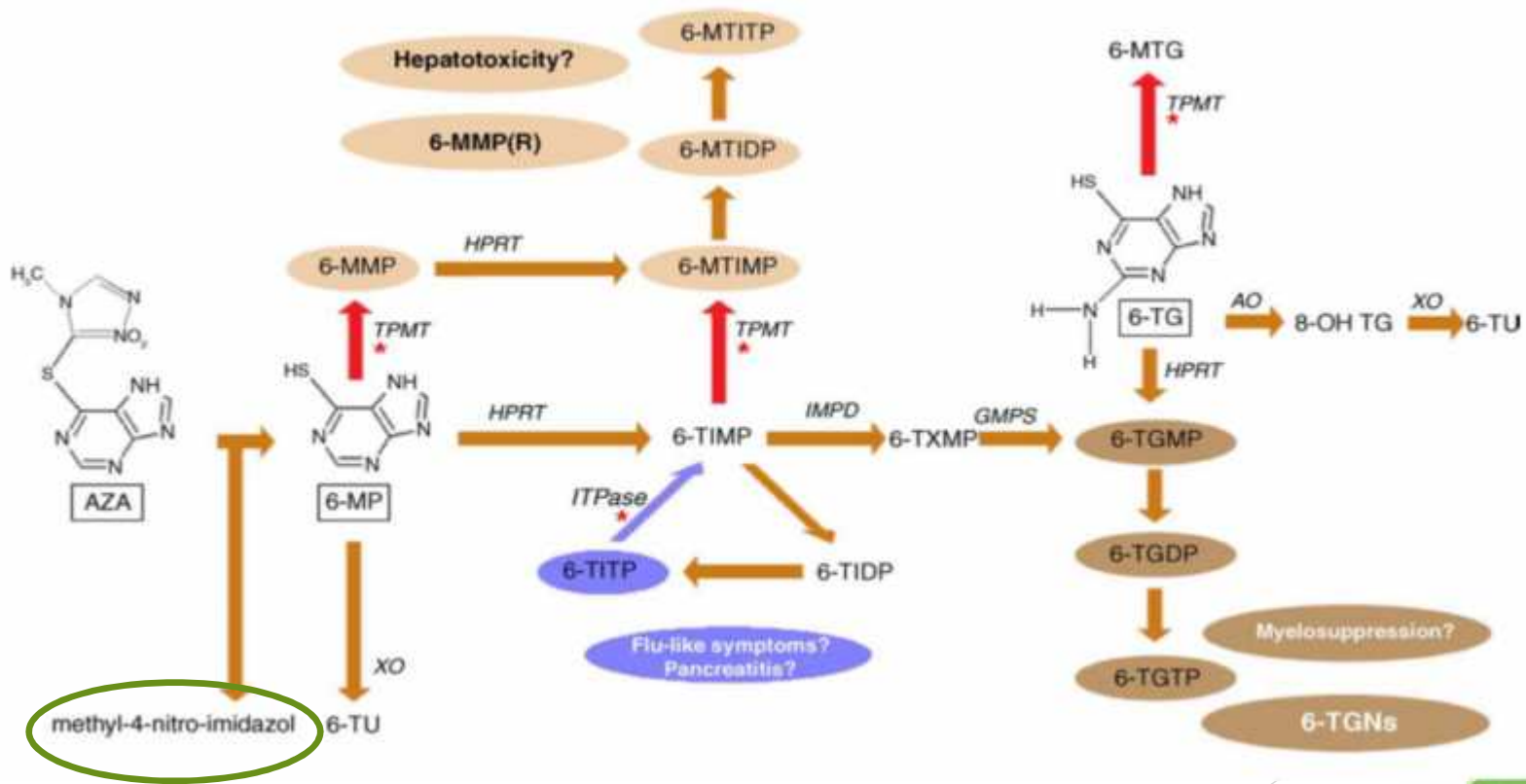
Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2003;111(8):1133-45.





Cara CJ, Pena AS, Sans M, Rodrigo L, Guerrero-Esteo M, Hinojosa J, et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Med Sci Monit.* 2004;10(11):247-54.

Metabolismo de la azatioprina



Mecanismo de acción azatioprina:

► Provoca inmunosupresión mediante tres mecanismos:

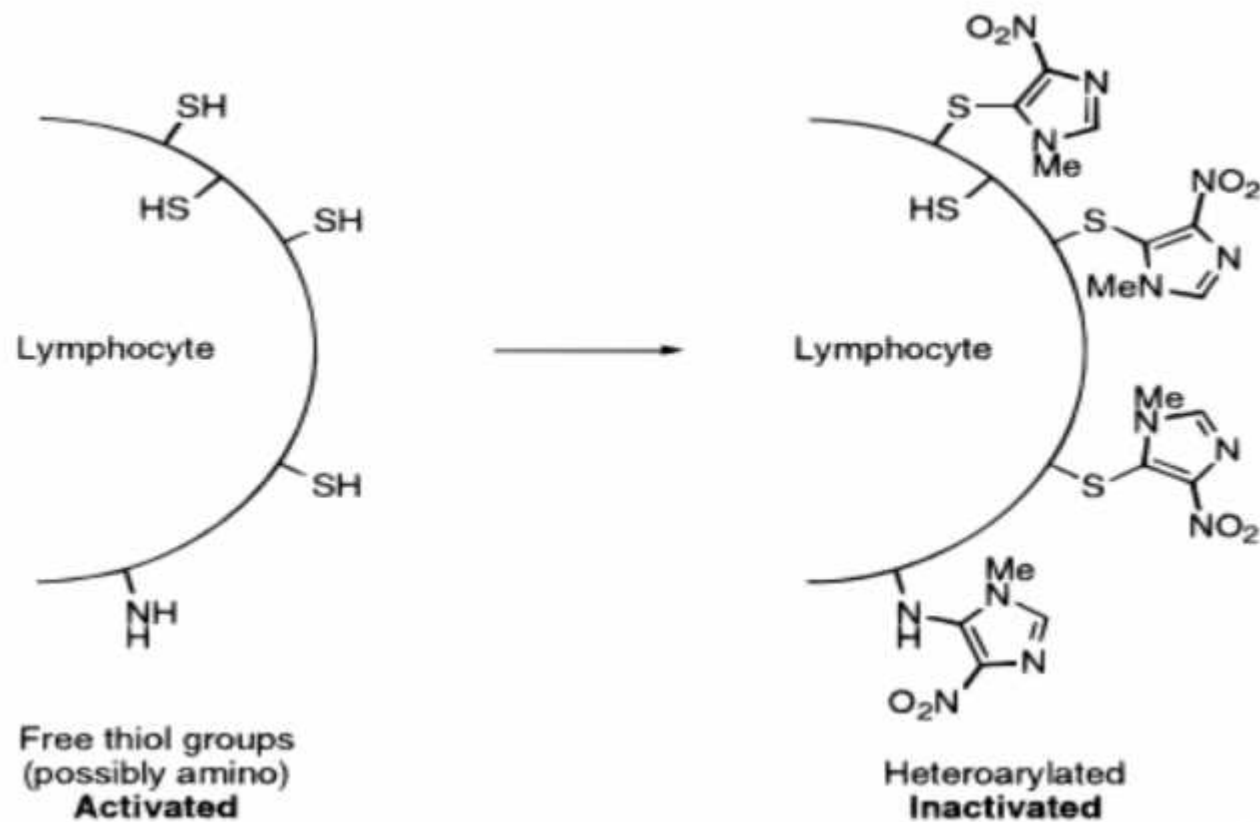
1. Inhibición de la vía de producción endógena de purinas.

2. Inducción de actividad pro-apoptótica de linfocitos T activados.

3. Bloqueo de grupos tiol en la superficie de linfocitos T activados.

Estos mecanismos están mediados por los metabolitos producidos de la azatioprina

6-thioimidazol



Crawford DJK, Maddocks JL, Jones DN, Szawlowski P. Rational Design of Novel Immunosuppressive Drugs : Analogues of Azathioprine Lacking the 6-Mercaptopurine Substituent Retain or Have Enhanced Immunosuppressive Effects. 1996;2623(96):2690-5.

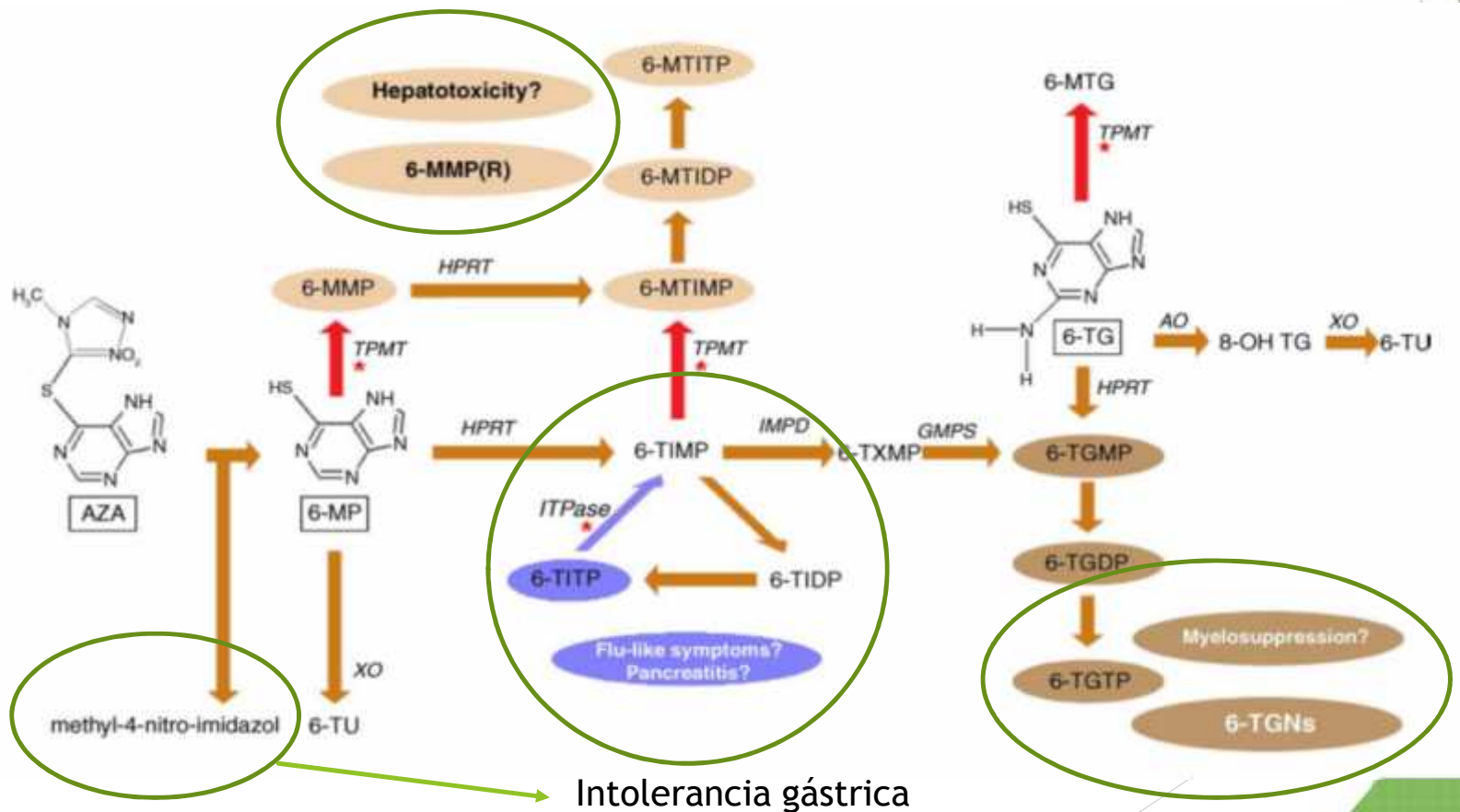
Metabolismo de la azatioprina y RAM

1. El rol que cumplen los metabolitos de las tiopurinas (AZA y 6-MMP) en las distintas reacciones adversas **NO están consensuadas mediante estudios clínicos en humanos de gran magnitud y menos por metaanálisis**. Proviene principalmente de estudios en pequeña cantidad de pacientes, junto con estudios moleculares, in vitro o en animales.
2. Por lo anterior, las recomendaciones clínicas y la utilidad de los exámenes de laboratorio que permiten determinar tanto de metabolitos como de enzimas claves en la producción de éstos se enmarcan dentro de **consideraciones teóricas**.
3. No obstante, el conocimiento teórico da pie a la **investigación clínica** para poder llevar la práctica clínica con mayor evidencia.

RAM de Azatioprina:

- ▶ 1. Hepatotoxicidad
- ▶ 2. Intolerancia gástrica: náuseas y vómitos en un 12 % de pacientes con Artritis Reumatoide en ensayo clínico, 10 % de pacientes con artritis discontinuaron azatioprina por intolerancia gástrica en estudio post-marketing.
- ▶ 3. Síntomas similares al resfrío
- ▶ 4. Dolor de cabeza
- ▶ 5. Diarrea
- ▶ 6. Pancreatitis: En pacientes con síndrome de Crohn se presentó mayor porcentaje de pacientes que desarrollaron pancreatitis (5,3%) en comparación a pacientes en tratamiento con sulfasalazina, prednisona o placebo. En pacientes transplantados, entre 2% y 12%.
- ▶ 7. Mielotoxicidad

Metabolismo de Azatioprina y RAM:



Determinación de la actividad de TPMT:

Determinación genotípica:

- Pacientes con homocigotos de dos alelos de actividad alta de TPMT, pacientes heterocigotos y pacientes homocigotos de los alelos inactivos.

Determinación fenotípica:

- Niveles en glóbulos rojos: **niveles bajos** corresponden a < 5 U/ml, **niveles intermedios** entre 5 y 13,7 U/ml y **niveles altos** $> 13,8$ U/ml (1)

Gisbert JP, Niño P, Rodrigo L, Cara C, Guijarro LG. Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 394 patients. Am J Gastroenterol. 2006;101(12):2769-76.

Asociación con RAM:

Table 1. Adverse Effects in Patients Treated with Azathioprine, and Corresponding TPMT Activity

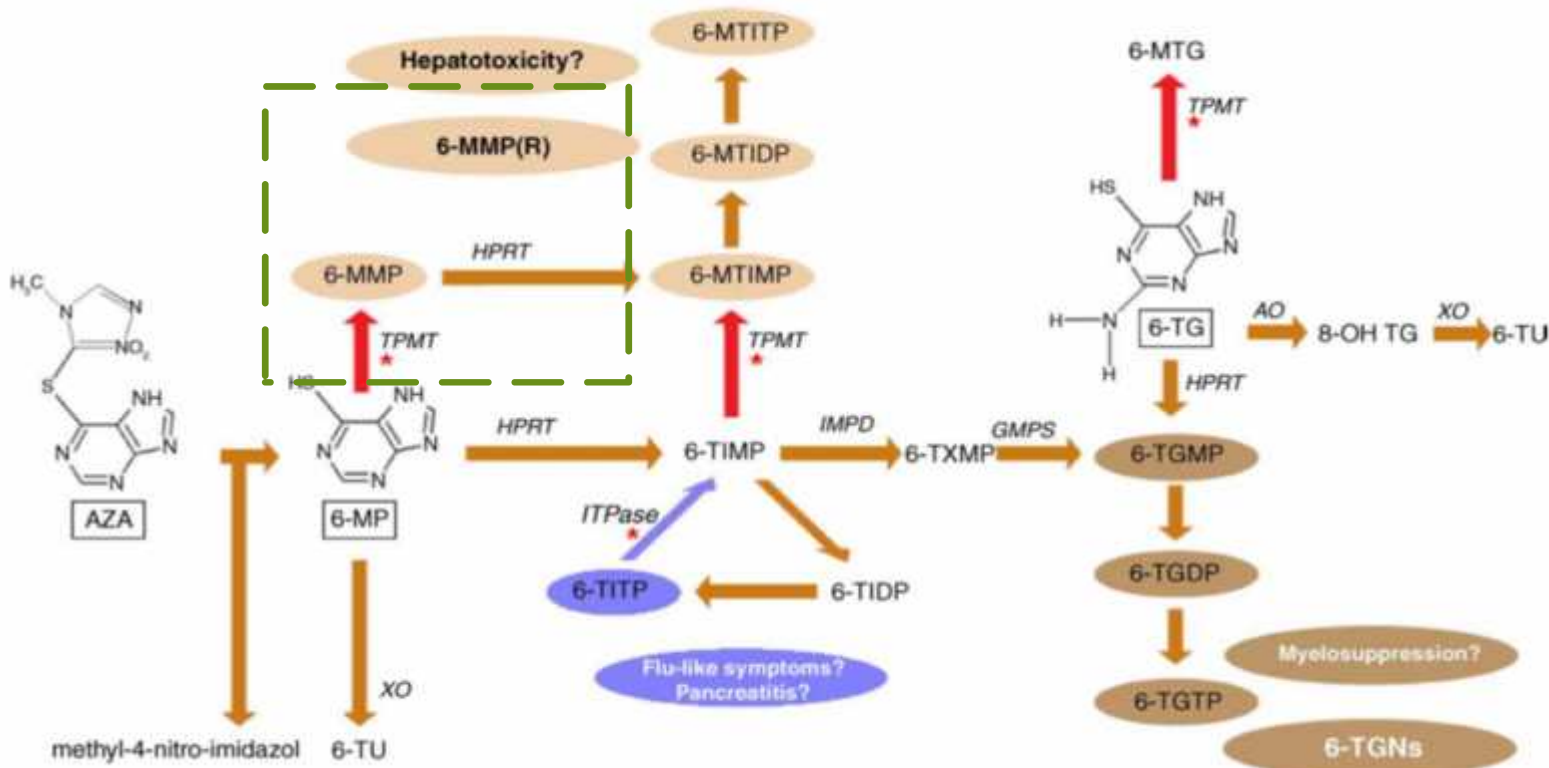
Adverse Effect	Patients (%)	Mean TPMT (Range; U/mL)	Low TPMT (%)	Intermediate TPMT (%)	High TPMT (%)
None	320 (81.2%)	19.1 ± 4 (9.4–33.7)	0 (0)	19 (5.9)	301 (94.1)
Myelotoxicity	17 (4.3%)	16.6 ± 4 (11.3–28.7)	0 (0)	4 (24)	13 (76)
Nausea/vomiting	36 (9.1%)	16.2 ± 3 (10.4–21.6)	0 (0)	5 (13.9)	31 (86.1)
Pancreatitis	11 (2.8%)	17.2 ± 3 (13.9–23.1)	0 (0)	0 (0)	11 (100)
Hepatotoxicity	4 (1%)	17.4 ± 1 (16.9–18.5)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Dermatitis	3 (0.8%)	15.9 ± 1 (14.9–16.7)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
Other	3 (0.8%)	15.9 ± 1 (14.9–16.7)	0 (0)	0 (0)	3 (100)

Se observa una ausencia de reacciones adversas en pacientes con baja actividad de TPMT y la gran mayoría de los pacientes con RAM tienen niveles altos. Sin embargo, los pacientes que presentaron RAM tuvieron en promedio niveles más bajos de TPMT que los que no tuvieron (16.6 ± 3 vs 19.1 ± 4 U/mL, $P < 0.001$)

Analizando metabolitos

Correlación aparente de alto nivel de TPMT con hepatotoxicidad:

1. Al Hadithy AFY, de Boer NKH, Derijks LJJ, Escher JC, Mulder CJJ, Brouwers JRBJ. Thiopurines in inflammatory bowel disease: Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Dig Liver Dis.* 2005;37(4):282-97.
2. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, The-oret Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroen-terology* 2000;118:705-13.



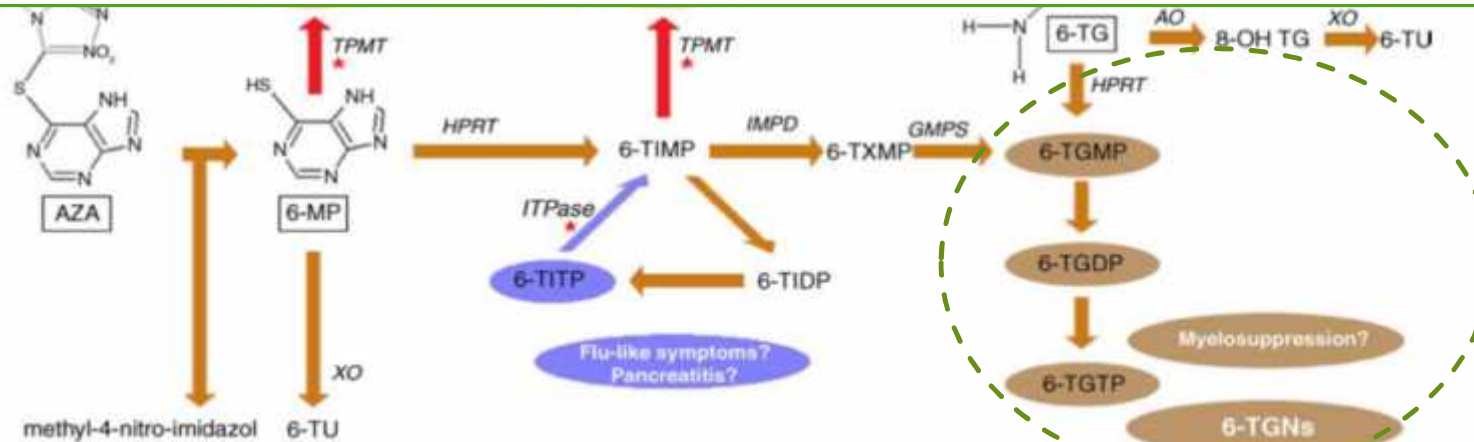
%)	High TPMT (%)
301	(94.1)
13	(76)
31	(86.1)
11	(100)
4	(100)
3	(100)
3	(100)

Tab
 A
 Z
 M
 Z
 P
 H
 D
 O

Aunque contradictorio con el resultado de este estudio en particular, el **homocigoto de los alelos inactivos de TPMT (0,3 % de la población)** tienen mayor riesgo de sufrir de mielosupresión temprana.

En este estudio no se correlaciona la actividad de TPMT con la incidencia de mielosupresión. Existiendo contraste en la literatura científica, **la medición de los niveles de TPMT no reemplaza el monitoreo del hemograma.**

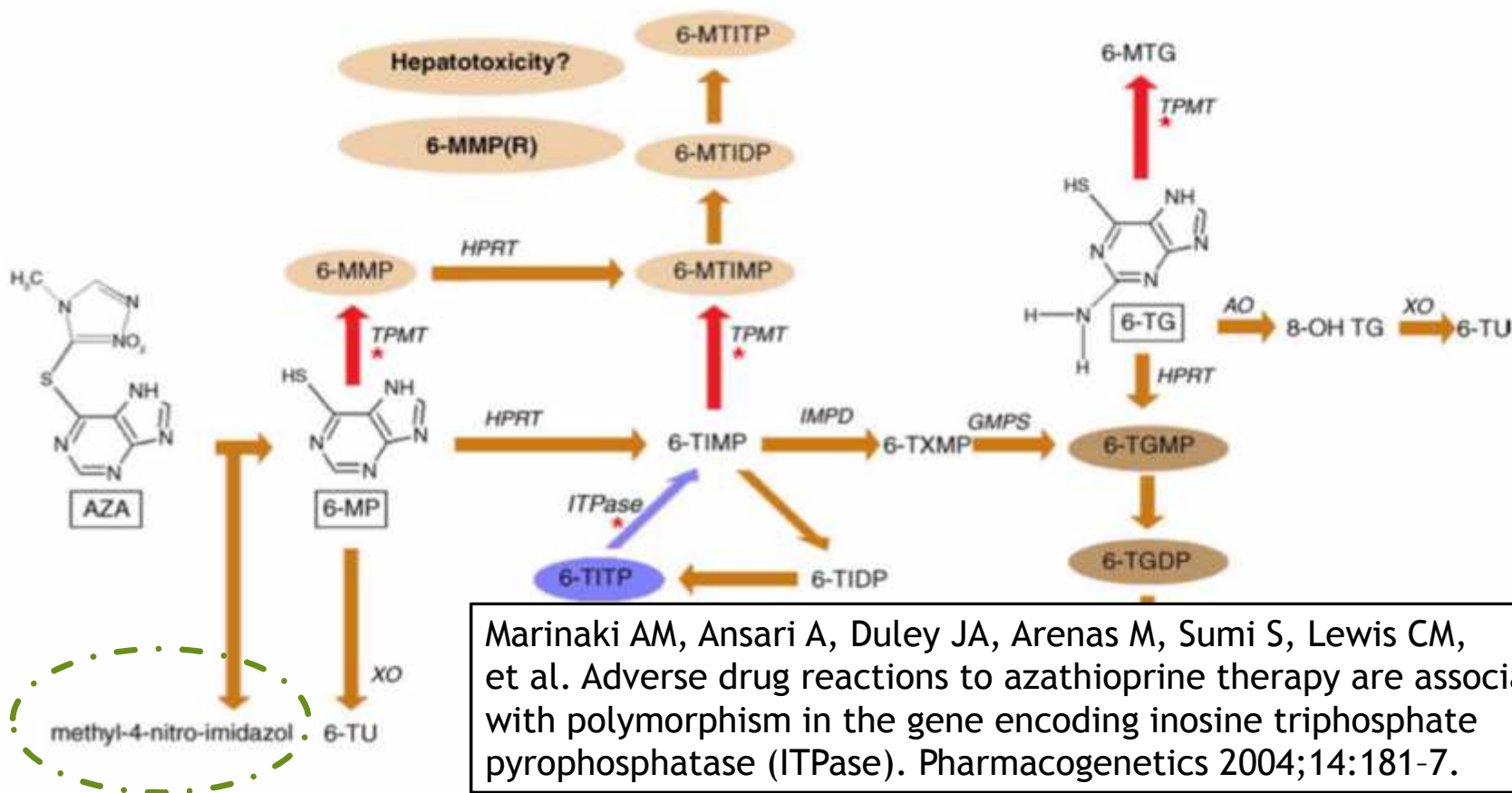
Frente a este escenario, la medición de los metabolitos de azatioprina (6-MMP y 6-TGN) permitirían obtener una mejor predicción del perfil metabólico del paciente, y de las posibles RAM.



Seidman EG. Clinical use and practical application of TPMT en-zyme and 6-mercaptopurine metabolite monitoring in IBD. Rev Gastroenterol Disord 2003;3(Supl. 1):S30-8.

Niveles 6-MMP pmol/8x10*8 GR	Niveles 6-TG pmol/8x10*8 GR	Posible Causa	Posible o potencial RAM	Recomendación clínica	Dosis recomendadas de azatioprina para EII
Normal (<5700)	Normal (230-450)	Actividad TPMT normal	Riesgo de mielotoxicidad	Monitorizar hemograma completo, pesquisar posible leucopenia	1-1,25 mg/kg/día
Muy bajo (<<5700)	Muy bajo (<<230)	No adherencia al tratamiento	Falla terapéutica	Monitorizar metabolitos de azatioprina para vigilar adherencia	1-1,25 mg/kg/día
Bajo (<5700)	Alto (>450)	Baja actividad de TPMT	Riesgo de mielotoxicidad aguda	1. Monitorizar hemograma completo, pesquisar posible leucopenia 2. Disminuir dosis de tiopurina	0,2 mg/kg/día
Alto (>5700)	Bajo (<230)	Alta actividad de TPMT	Riesgo de hepatotoxicidad	1. Monitorizar enzimas hepáticas 2. NO subir la dosis en búsqueda de aumentar los niveles de 6-TG	1-1,25 mg/kg/día 2 - 2,5 mg/kg/día*
Muy bajo (<<5700)	Muy alto (>> 450)	Ausencia de actividad de TPMT	Riesgo de mielotoxicidad aguda	1. Monitorizar hemograma completo, pesquisar posible leucopenia 2. Disminuir dosis de tiopurina	0,2 mg/kg/día

Intolerancia gástrica



Marinaki AM, Ansari A, Duley JA, Arenas M, Sumi S, Lewis CM, et al. Adverse drug reactions to azathioprine therapy are associated with polymorphism in the gene encoding inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). *Pharmacogenetics* 2004;14:181-7.

Recomendaciones clínicas:

La dosis estándar de azatioprina es de **1-3 mg/kg/día** (mantención) cuando no se conoce el nivel de actividad de TPMT. En casos de intolerancia a la azatioprina, se recomienda cambiar a 6-MP a la mitad de la dosis de azatioprina.

Recomendaciones clínicas:

Se debe monitorizar hemograma con conteo de leucocitos en intervalos frecuentes:

- Antes del tratamiento
- Durante el tratamiento: A la semana 1, 2, 5 y 8, luego cada 3-4 meses.
- Después de cada ajuste de dosis
- Después de la coadministración de medicamentos relevantes: aminosalicilatos, furosemida (por inhibición de TPMT), alopurinol (por inhibición de xantina oxidasa), metotrexato (por disminución de S-adenosil metionina, agente metilante de TPMT), infliximab (aumento de niveles de 6-TG)

Recomendaciones clínicas:

- Monitorizar transaminasas mensualmente durante los tres primeros meses y luego cada 3 meses.
- Se puede determinar los niveles de metabolitos de la azatioprina 6-MMP y 6-TGN cuando existe poca adherencia al tratamiento o cuando se presente falla terapéutica, reacciones adversas o rechazo luego de un periodo de remisión.
- Determinar el genotipo y fenotipo de TPMT en caso de toxicidad a bajas dosis o falla terapéutica tras dosis adecuadas.
- Tener en consideración que los niveles normales de metabolitos 6-TGN y 6-MMP o de actividad de TPMT no supone un menor riesgo de reacciones adversas de medicamentos, por lo que se debe monitorizar a todos los pacientes en tratamiento con azatioprina o 6-MP.

Niveles de TPMT y de metabolitos de azatioprina en Universidad Católica:



Sistema de Información de Exámenes, SINFEX

METABOLITOS DE AZATIOPRINA (Disponible en UTM SAN JOAQUIN Y SAN CARLOS)

*Actualizado en Diciembre 2016 por Luis Vásquez.
Revisado y Aprobado por TM Jacqueline Parada y Dra. Sandra Solari.*

Código del Examen : 2596

Nombres del Examen : Metabolitos Azatioprina por HPLC-UV (6-Tioguanina Nucleótido (6TGN) y 6-Metilmercaptapurina Nucleótido (6MMPN))

Laboratorios de Procesamiento :

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Laboratorio CMSJ Bioquímica (Química Especial)	Según demanda	10 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere.

Los HORARIOS de toma de muestra son:

- UTM San Joaquín, Lunes a Viernes de 09:00 a 15:00 hrs.
- UTM San Carlos, Lunes a Viernes de 09:00 a 15:00 hrs.
- Hospital Clínico (paciente hospitalizado), Lunes a Domingo de 09:00 a 15:00 hrs
- Clínica San Carlos (paciente hospitalizado), Lunes a Domingo de 09:00 a 15:00 hrs.

Muestra Requerida :

- Sangre Total
- Recolectar mínimo 4 mL de sangre en un tubo tapa lila (EDTA).

Muestra Requerida

- **Sangre Total**
Recolectar mínimo 4 mL de sangre en un tubo tapa lila (EDTA).

La muestra requiere de un pre-tratamiento antes de procesarla y los lugares donde se encuentra implementado este procedimiento son los Laboratorios de Bioquímica (CMSJ), San Carlos de Apoquindo y Hospital Clínico (éste último sólo para pacientes hospitalizados).

Si muestra es tomada en:

- UTM San Joaquín, enviarla refrigerada inmediatamente al Laboratorio de Bioquímica.
- UTM y Clínica San Carlos, enviarla inmediatamente al Laboratorio San Carlos donde se pre-tratará la muestra (adición del preservante) y luego se enviará refrigerada al Laboratorio de Bioquímica.
- Hospital Clínico (sólo pacientes hospitalizados), enviarla inmediatamente al Laboratorio Hospital donde se pre-tratará la muestra (adición del preservante) y luego se enviará refrigerada al Laboratorio de Bioquímica.

Muestra Opcional:

Sangre total en tubo tapa verde (Heparina).

Estabilidad de la Muestra ^{1,2}

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-80°C)
Sangre Total	No aplica	Sin preservante: llevar de inmediato al laboratorio	1 mes (glóbulos rojos lavados y hemolizados)
		8 días (con preservante)	

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día:
Sangre Total (pre-tratada): Ambiente NO/ Refrigerada SI /Congelada NO

*Desde fuera de Santiago:
Sangre Total: Ambiente NO/ Refrigerada NO /Congelada NO

**Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.*

Método Utilizado : Cromatografía Líquida de Alta Resolución con Detección Ultravioleta (HPLC-UV)

Rango terapéutico^{3,4,5,6}

6-Tioguanina Nucleótido:	230-450 pmol/8x10 ⁸ GR*
6-Metilmercaptapurina Nucleótido:	<5700 pmol/8x10 ⁸ GR*

*GR: Glóbulos Rojos

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de Desempeño

: Coeficiente de Variación Analítico Interensayo:
6-Tioguanina Nucleótido:
7.5% para una concentración de 250 pmol/8x10⁸ GR

6-Metilmercaptapurina Nucleótido:
9.2% para una concentración de 6000 pmol/8x10⁸ GR.

Sensibilidad Analítica:

6-tioguanina nucleótido: 50 pmol/8x10⁸ GR
6-Metilmercaptapurina nucleótido: 500 pmol/8x10⁸ GR

ACTIVIDAD DE LA ENZIMA TIOPURINA METILTRANSFERASA (TPMT)

Actualizado en Octubre 2013 por BQ Irene Guerra.

Revisado y Aprobado por TM Jacqueline Parada y TM César González.

Código del Examen : 2117

Nombres del Examen : Actividad de la enzima Tiopurina metiltransferasa (TPMT)

Laboratorios de Procesamiento :

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Laboratorio CMSJ Bioquímica (HPLC)	Miércoles*	7 días

*Se procesan los miércoles, las muestras que llegan al laboratorio hasta el día martes. Las muestras que llegan el día miércoles son procesadas el miércoles siguiente.

Preparación del Paciente : No requiere preparación

Muestra Requerida :

■ Sangre total-EDTA

Recolectar mínimo 2 mL de sangre en un tubo tapa lila (EDTA). Enviar refrigerado al laboratorio.

La muestra se debe tomar de Lunes a Viernes y debe llegar al laboratorio antes de las 16:00 horas.

Estabilidad de la Muestra ^{1,2} :

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8°C)	Congelada (-20°C)
Sangre total	No aplica	8 horas	3 meses (glóbulos rojos lavados)

Estabilidad de la Muestra ^{1,2}

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
Sangre total	No aplica	8 horas	3 meses (glóbulos rojos lavados)

Condiciones de Envío al Laboratorio

: Dentro de Santiago y en el día
Sangre: Ambiente NO/ Refrigerada SI/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago

Sangre: Ambiente NO / Refrigerada SI/ Congelada NO

**Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.*

Método Utilizado

: Cromatografía de alta resolución con detección fluorimétrica.

Intervalo de Referencia ¹

Actividad TPMT	nmol 6-MTG/ g Hb/ hora
Deficiente	<5
Baja	6-24
Normal	25-55
Alta	>55

6-MTG = 2-amino-6-metil-mercaptapurina

Valor Crítico

: No aplica.

Parámetros de Desempeño ²

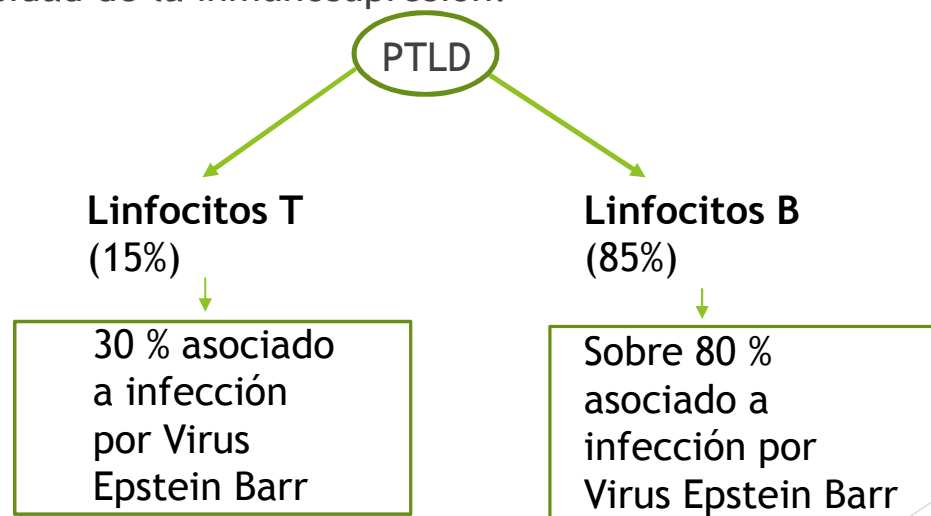
: Coeficiente de Variación Analítico Interensayo:
9,8 % para una concentración de 1.5 nmol/mL 6-MTG

Intervalo de medición:

0 - 2.2 nmol/mL de 6-MTG

Enfermedad Linfoproliferativa Post-trasplante

- ▶ Describe un amplio espectro de enfermedades linfoproliferativas posterior al trasplante solido que abarcan desde mononucleosis infecciosas e hiperplasia linfoide hasta linfomas malignos altamente invasivos.
- ▶ Dado por la intensidad de la inmunosupresión.



Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. Crit Rev Oncol Hematol. 2005;56(1 SPEC. ISS.):155-67.

Aumento de la incidencia de PTLD en trasplantados

- ▶ Estudio de cohorte prospectivo del año 1976 hasta 1998 de 1537 pacientes con trasplante renal. Se midió la incidencia acorde al protocolo inmunosupresor utilizado:
 1. azatioprina + esteroides (1976 - 1983): Sólo 1 caso
 2. ciclosporina + azatioprina + prednisolona (1984 - 1989) : 0,8%
 3. Protocolos con tacrolimus + micofenolato (1990 - 1998): 2,3 %

Libertiny G, Watson CJ, Gray DW, Welsh KI, Morris PJ. Rising incidence of post-transplant lymphoproliferative disease in kidney transplant recipients. Br J Surg. 2001;88(10):1330-4.

Tiopurinas y PTLD:

Estudio de cohorte prospectivo observacional en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal:

1. 19486 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales 5876 (30,1%) recibieron tiopurinas, en 2809 (14,4%) se descontinuaron y 10810 nunca recibieron.
2. Estudio fue realizado con 680 gastroenterólogos franceses recogieron de forma prospectiva datos sobre el tratamiento inmunosupresor
3. Se diagnosticaron 23 enfermedades linfoproliferativas (un caso de linfoma de Hodgkin y 22 casos de LNH). De estos pacientes, 15 estaban recibiendo tratamiento con tiopurinas, 2 lo habían suspendido y 5 nunca habían recibido tiopurinas.
4. El riesgo relativo no ajustado de desarrollar una enfermedad linfoproliferativa al comparar pacientes en tratamiento con tiopurinas con pacientes no tratados fue de 3,45 (1,34-8,89; $p = 0,0106$), y de 0,74 (0,15-3,68; $p = 0,7094$) al comparar pacientes que habían suspendido el tratamiento con respecto a aquellos que nunca lo recibieron.
5. En conclusión, **aumento del riesgo de desarrollar PTLD** en tratamiento con tiopurinas.

Referencias

- ▶ 1. Al Hadithy AFY, de Boer NKH, Derijks LJJ, Escher JC, Mulder CJJ, Brouwers JRBJ. Thiopurines in inflammatory bowel disease: Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Dig Liver Dis.* 2005;37(4):282-97.
- ▶ 2. Cara CJ, Pena AS, Sans M, Rodrigo L, Guerrero-Esteo M, Hinojosa J, et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Med Sci Monit.* 2004;10(11):247-54.
- ▶ 3. Gisbert JP, Niño P, Rodrigo L, Cara C, Guijarro LG. Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 394 patients. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(12):2769-76.
- ▶ 4. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43(4):329-39.
- ▶ 5. Louis E, Belaiche J. Optimizing treatment with thioguanine derivatives in inflammatory bowel disease. *Bailliere's Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(1):37-46.
- ▶ 6. Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: Old drug, new actions. *J Clin Invest.* 2003;111(8):1122-4.
- ▶ 7. McGovern DPB, Travis SPL, Duley J, Shobowale-Bakre EM, Dalton HR. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is independent of TPMT activity. *Gastroenterology [Internet].* 2002;122(3):838-9. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508502801482/fulltext>
- ▶ 8. Sandhu BK, Fell JME, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet].* 2010;50 Suppl 1(278212):S1-13. Available from: [file:///D:/SkyDrive/A clasificar/Guidelines for the Management of \(IBD\) in Children.pdf%5Chttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20081543](file:///D:/SkyDrive/A clasificar/Guidelines for the Management of (IBD) in Children.pdf%5Chttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20081543)
- ▶ 9. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(5):441-6.
- ▶ 10. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2003;111(8):1133-45