



Universidad de Oviedo

**PROGRAMA DE DOCTORADO: AVANCES EN MEDICINA**

**Seguridad post-comercialización de los anticuerpos  
monoclonales antineoplásicos**

**Verónica González Iglesias**





Universidad de Oviedo

**PROGRAMA DE DOCTORADO: AVANCES EN MEDICINA**

**Seguridad post-comercialización de los anticuerpos  
monoclonales antineoplásicos**

**Verónica González Iglesias**







## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: SEGURIDAD POST-COMERCIALIZACION DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTINEOPLÁSICOS	Inglés: POST-MARKETING SAFETY OF ANTINEOPLASTIC MONOCLONAL ANTIBODIES
2.- Autor	
Nombre: VERÓNICA GONZÁLEZ IGLESIAS	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: AVANCES EN MEDICINA	
Órgano responsable: Departamento de Medicina	

### RESUMEN (en español)

**INTRODUCCIÓN:** Los primeros anticuerpos monoclonales comercializados en España han sido rituximab, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab y panitumumab. El estudio de su seguridad en los primeros años postcomercialización es fundamental para definir su relación beneficio/riesgo en las condiciones de uso autorizadas.

**JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:** Con el fin de estudiar la seguridad postcomercialización de los anticuerpos monoclonales nos planteamos como objetivos: 1) Analizar las sospechas de reacciones adversas asociadas a los anticuerpos monoclonales utilizados en terapia antineoplásica, en términos de frecuencia y grado de desproporcionalidad, con el resto de los registros de la base de datos FEDRA<sup>®</sup> (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas), 2) Para cada fármaco, en las reacciones adversas más frecuentes, analizamos las características generales de los casos y estudiamos los posibles factores de riesgo asociados a su desarrollo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se analizaron las sospechas de reacciones adversas asociadas a los anticuerpos monoclonales notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano y registrados en FEDRA<sup>®</sup> entre el 1 de enero del año de autorización de cada uno de los principios activos hasta el 31/12/2013. Para las reacciones adversas más frecuentes asociadas a cada fármaco calculamos el odds ratio de notificación y el coeficiente de correlación de Pearson y analizamos la edad, sexo, gravedad, periodo de latencia, periodo de recuperación, evolución, indicación terapéutica y número de fármacos sospechosos. El procesamiento de datos y el análisis estadístico se realizaron con los programas informáticos Microsoft Excel<sup>®</sup> e IBM SPSS Statistics<sup>®</sup> 19.

**RESULTADOS:** Se analizaron un total de 1279 notificaciones. Para los anticuerpos



monoclonales estudiados, los órganos y sistemas afectados preferentemente fueron: a) rituximab: trastornos hematológicos, respiratorios, infecciones y neoplasias, b) cetuximab: trastornos cutáneos y respiratorios, c) bevacizumab: trastornos respiratorios, gastrointestinales y vasculares, d) trastuzumab: trastornos cardíacos, respiratorios y hematológicos y e) panitumumab: trastornos cutáneos y oculares. Entre los trastornos respiratorios fueron relevantes las neumonitis asociadas a diversos anticuerpos monoclonales y los casos de embolia pulmonar y hemorragias con bevacizumab. Entre las infecciones asociadas a rituximab identificamos casos de hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva. Respecto a los trastornos cutáneos, los casos de erupción acneiforme asociados a panitumumab fueron más graves y con periodos de latencia y recuperación inferiores a los casos notificados para cetuximab. Las perforaciones gastrointestinales y el tromboembolismo venoso asociados a bevacizumab se presentaron preferentemente en pacientes con cáncer rectal o colorrectal. Ocasionalmente el tratamiento con trastuzumab se asoció al desarrollo de insuficiencia cardíaca.

**DISCUSIÓN:** El perfil de seguridad observado en base a las notificaciones espontáneas analizadas concuerda mayoritariamente con las observaciones previas recogidas en la literatura científica. La mayoría de los casos de neumonitis notificados y los recogidos en la literatura asociados a rituximab mostraron una aparición retardada y evolución favorable tras la retirada del fármaco. Tal y como indican diversos autores, la reactivación del virus de la hepatitis B se produce con más frecuencia entre los pacientes con linfoma no-Hodgkin. A pesar de que la leucoencefalopatía multifocal progresiva está descrita como una reacción adversa rara asociada con mayor frecuencia al tratamiento de la artritis reumatoide, en nuestros casos, ningún paciente recibía tratamiento para esta enfermedad. La evolución favorable de la mitad de los casos de insuficiencia cardíaca asociados a trastuzumab concuerda con observaciones previas de otros autores.

### RESUMEN (en Inglés)

**INTRODUCTION:** Rituximab, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab and panitumumab have been the first monoclonal antibodies marketed in Spain as antineoplastic drugs. The study of their post-marketing safety in the first few years following authorization is essential to establish their risk/benefit balance in the authorized conditions of use.

**AIM AND OBJECTIVES:** In order to study the post-marketing safety of the antineoplastic monoclonal antibodies, we set the following objectives: 1) To analyze the frequency and



disproportionality with other database reports of the suspected adverse reactions associated with the monoclonal antibodies used in antineoplastic therapy recorded in FEDRA® (Farmacovigilancia Española datos de Reacciones Adversas), 2) To look into the general features and potential risk factors associated with the development of the most common adverse drug reactions to each drug.

**MATERIAL AND METHODS:** Suspected adverse reactions associated with monoclonal antibodies reported to the Spanish Pharmacovigilance System and registered in FEDRA® from the 1st January of the year of authorization of each drug to 31/12/2013, were analysed. For the most frequent adverse reactions related to each drug, we calculated the reporting odds ratio and Pearson correlation coefficient and analyzed age, sex, severity, latency period, recovery period, evolution, therapeutic indications and number of suspected drugs. Data mining and statistical analysis were performed using Microsoft Excel software and SPSS Statistics® 19.

**RESULTS:** A total of 1279 reports were analysed. Organs and systems preferentially affected by the antineoplastic monoclonal antibodies were: a) rituximab: hematological and respiratory disorders, infections and malignancies, b) cetuximab: skin and respiratory disorders, c) bevacizumab: respiratory, gastrointestinal and vascular disorders, d) trastuzumab: cardiac, respiratory and hematological disorders and e) panitumumab: skin and ocular disorders. Pneumonitis related to several of the monoclonal antibodies and pulmonary embolism and gastrointestinal bleeding associated with bevacizumab can be highlighted among the respiratory disorders. Cases of hepatitis B and progressive multifocal leukoencephalopathy were identified as infections associated with the rituximab treatment. Regarding skin disorders, cases of acneiform rash related to panitumumab were more severe and presented latency and recovery periods shorter than cases related to cetuximab. Gastrointestinal perforations and venous thromboembolism associated with bevacizumab were more common in patients with rectal or colorectal cancer. Occasionally, the treatment with trastuzumab was associated with the development of heart failure.

**DISCUSSION:** The observed safety profile of the antineoplastic monoclonal antibodies based on the spontaneous reporting is mainly in agreement with previous publications. Most cases of pneumonitis in this study and reported in the literature associated with rituximab, showed a delayed onset and a favorable evolution after drug withdrawal. As some authors have informed, the reactivation of hepatitis B occurred more frequently among patients with non-Hodgkin's lymphoma. In spite of progressive multifocal leukoencephalopathy being described as a rare adverse reaction more frequently associated with the treatment to rheumatoid arthritis, in our





Vicerrectorado de Internacionalización  
y Postgrado  
Universidad de Oviedo



cases, no patients were receiving treatment for this disease. Half of the cases of heart failure associated with trastuzumab recovered, this observation being in line with previous studies.

**SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA**

A mis padres y a mi hermano Iván, con todo mi cariño.

A Gloria, Esther y Franz.

*“A veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar, pero el mar sería menos si le faltara una gota”*

**Madre Teresa de Calcuta**



# Índice



<b>ÍNDICE</b> .....	I
<b>ABREVIATURAS</b> .....	VII
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1.1. CONCEPTOS GENERALES</b> .....	3
<b>1.2. MECANISMO DE ACCIÓN</b> .....	6
1.2.1. Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo .....	7
1.2.2. Anticuerpos monoclonales como adyuvantes: efectos en la inmunidad adaptativa .....	9
1.2.2.1. Efectos del balance de la activación e inhibición de los receptores Fc gamma en la presentación de antígenos .....	11
1.2.3. Inducción de respuestas inmunes específicas frente al antígeno tumoral mediante la activación de red idiotípica .....	13
<b>1.3. SEGURIDAD DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES</b> .....	14
1.3.1. Reacciones a la infusión derivadas de la liberación masiva de citoquinas.....	14
1.3.2. Reacciones de hipersensibilidad.....	16
1.3.3. Trastornos respiratorios.....	18
1.3.4. Trastornos hematológicos .....	20
1.3.5. Trastornos del sistema inmune.....	21
1.3.5.1. Reactivación del virus de la hepatitis B .....	21
1.3.5.2. Leucoencefalopatía multifocal progresiva .....	24
1.3.5.3. Meningoencefalitis enteroviral.....	26
1.3.5.4. Parvovirus B19 .....	26
1.3.5.5. Neumonía por Pneumocystis jirovecii.....	26
1.3.5.6. Otras infecciones .....	27
1.3.5.7. Recomendaciones frente a infecciones.....	27
1.3.6. Trastornos cutáneos.....	28
1.3.7. Trastornos cardíacos.....	29
1.3.8. Trastornos vasculares .....	30
1.3.9. Trastornos digestivos .....	31
1.3.10. Trastornos del metabolismo y nutrición.....	33
<b>1.4. SEGURIDAD POST-COMERCIALIZACIÓN DE LOS ANTICUERPOS         MONOCLONALES</b> .....	35
<b>1.5. FARMACOVIGILANCIA</b> .....	39
<b>1.6. DESARROLLO DEL MEDICAMENTO Y FARMACOVIGILANCIA</b> .....	40
<b>1.7. EL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA</b> .....	43
<b>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....	45
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	53
<b>3.1. SELECCIÓN DE LAS NOTIFICACIONES</b> .....	55
<b>3.2. CLASIFICACIÓN DE LAS NOTIFICACIONES</b> .....	59
<b>3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	65

<b>4. RESULTADOS</b> .....	69
<b>4.1. DATOS GENERALES DE LAS NOTIFICACIONES</b> .....	71
<b>4.2. RITUXIMAB</b> .....	72
4.2.1. Distribución por órgano y sistema .....	72
4.2.2. Trastornos hematológicos.....	75
4.2.3. Trastornos respiratorios.....	77
4.2.4. Infecciones .....	80
4.2.4.1. Valoración general de las infecciones .....	84
4.2.5. Neoplasias .....	84
<b>4.3. CETUXIMAB</b> .....	87
4.3.1. Distribución por órgano y sistema .....	87
4.3.2. Trastornos cutáneos.....	89
4.3.3. Trastornos respiratorios.....	91
<b>4.4. BEVACIZUMAB</b> .....	94
4.4.1. Distribución por órgano y sistema .....	94
4.4.2. Trastornos respiratorios.....	96
4.4.2.1. Valoración general de los trastornos respiratorios .....	102
4.4.3. Trastornos gastrointestinales.....	102
4.4.4. Trastornos vasculares .....	105
<b>4.5. TRASTUZUMAB</b> .....	107
4.5.1. Distribución por órgano y sistema .....	107
4.5.2. Trastornos cardíacos.....	109
4.5.3. Trastornos respiratorios.....	111
4.5.4. Trastornos hematológicos .....	113
<b>4.6. PANITUMUMAB</b> .....	116
4.6.1. Distribución por órgano y sistema .....	116
4.6.2. Trastornos oculares .....	118
4.6.3. Trastornos cutáneos.....	118
<b>4.7. COMPARACIÓN DE LOS ÓRGANOS Y SISTEMAS SELECCIONADOS,     ASOCIADOS A LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES DEL ESTUDIO</b> .....	121
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	123
<b>5.1. RITUXIMAB</b> .....	126
5.1.1. Distribución por órgano y sistema .....	126
5.1.2. Alteraciones hematológicas.....	127
5.1.3. Trastornos respiratorios.....	131
5.1.4. Infecciones .....	134
5.1.5. Neoplasias .....	136
<b>5.2. CETUXIMAB</b> .....	139
5.2.1. Distribución por órgano y sistema .....	139
5.2.2. Trastornos cutáneos.....	139
5.2.3. Trastornos respiratorios.....	141

5.3. <b>BEVACIZUMAB</b> .....	144
5.3.1. Distribución por órgano y sistema .....	144
5.3.2. Trastornos respiratorios.....	144
5.3.3. Trastornos gastrointestinales .....	146
5.3.4. Trastornos vasculares .....	149
5.4. <b>TRASTUZUMAB</b> .....	151
5.4.1. Distribución por órgano y sistema .....	151
5.4.2. Trastornos cardíacos.....	151
5.4.3. Trastornos respiratorios.....	154
5.4.4. Trastornos hematológicos .....	155
5.5. <b>PANITUMUMAB</b> .....	157
5.5.1. Distribución por órgano y sistema .....	157
5.5.2. Trastornos oculares .....	157
5.5.3. Trastornos cutáneos.....	158
6. <b>CONCLUSIONES</b> .....	161
7. <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	167





# Abreviaturas



AcMo	Anticuerpo monoclonal
ADCC	Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo
ADH	Hormona antidiurética
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
Anti-HBc	Anticuerpos del núcleo de hepatitis B
Anti-HBs	Anticuerpos de superficie de hepatitis B
BOOP	Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa
CCAA-FV	Centros Autonómicos de Farmacovigilancia
CCRm	Carcinoma colorrectal metastásico
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CMV	Citomegalovirus
CRS	Síndrome de liberación de citoquinas
CSMH	Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano
CTL	Linfocitos T citotóxicos
CTSEFV-H	Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano
CVP	Ciclofosfamida, vincristina y prednisona
CHOEP	Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona
CHOP	Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
DC	Célula dendrítica
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EPIB	Portadores de virus B inactivo
Fab	Región variable
Fc	Región constante

FDA	Food and Drug Administration
FEDRA	Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas
FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
FOLFIRI	Ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecan
FOLFOX	Ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino
HACA	Anticuerpos humanos antiquméricos
HAMA	Anticuerpos humanos antimurino
HBsAg	Antígeno de superficie de hepatitis B
HER-2	Receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HGPRT	Hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
ICH	Conferencia internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleuquina
JVC	John Cunningham virus
LDH	Lactato deshidrogenasa
LMP	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
LNH	Linfoma no Hodgkin
LLC	Leucemia linfocítica crónica
MAPK	Proteínquinasa activadora del mitógeno
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PCP	Pneumocystis jirovecii pneumonia
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa
PRR	Proportional reporting ratio
r	Coefficiente de correlación de Pearson
RAM	Reacción adversa a medicamentos
R-CHOEP	Rituximab - Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona
R-CHOP	Rituximab - Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
ROR	Reporting odds ratio
RR	Risk ratio
SE	Desviación estándar
SEFV-H	Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano
SOC	Clasificación órgano y sistema
SPSS	Special Package Social Sciences
SDRA	Síndrome de distress respiratorio agudo
T-LGL	Linfocitos granulados T de gran tamaño
TLS	Síndrome de lisis tumoral
TNF	Factor de necrosis tumoral
UE	Unión Europea
UMC	Uppsala Monitoring Centre
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VHB	Virus de hepatitis B
VIH	Virus de inmunodeficiencia adquirida humana



# 1. Introducción





## 1.1. CONCEPTOS GENERALES

Los anticuerpos monoclonales (AcMo) han emergido como agentes terapéuticos efectivos para un gran número de enfermedades en humanos y se han convertido en uno de los grupos de medicamentos más autorizados en la última década para el tratamiento del cáncer (Weiner et al, 2009).

Los AcMo son un grupo de fármacos de “diseño” y su mecanismo de acción se fundamenta en la capacidad tecnológica que tenemos en la actualidad para producir anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos. Los AcMo son, inmunoglobulinas (Ig) (fig. 1.1) modificadas en el sentido de que éstas pueden ejercer un efecto determinado y controlado sobre las células y sus funciones.

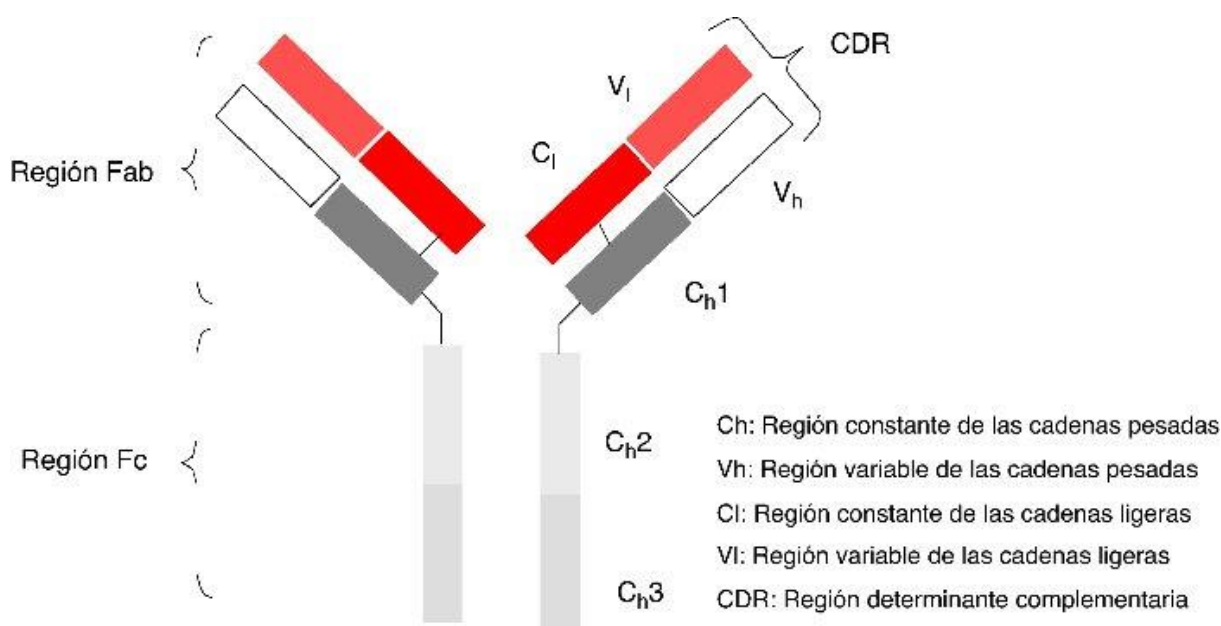
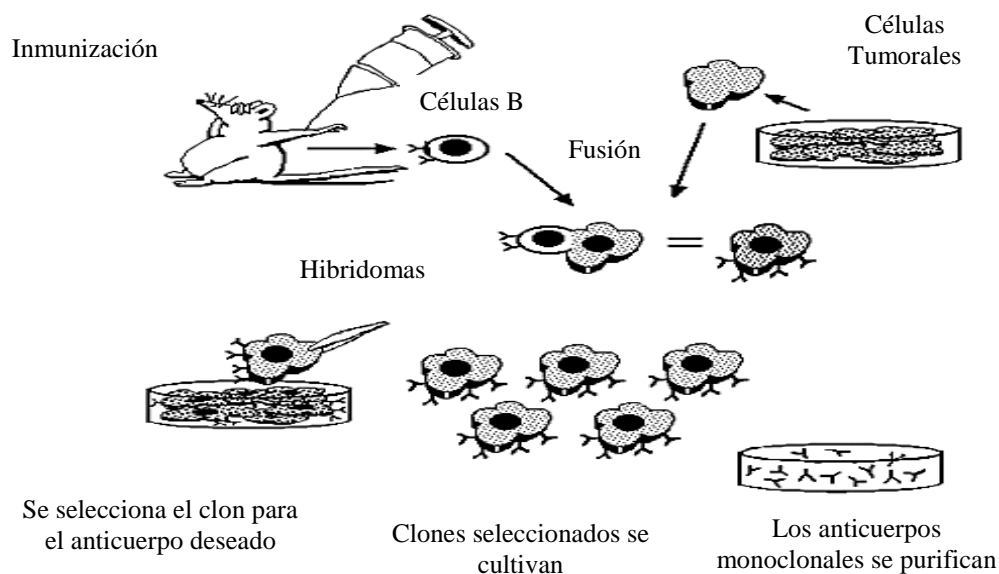


Fig.1.1. Representación de la estructura molecular de una inmunoglobulina (Tomada de Casanova, 2013)

La producción de AcMo fue establecida por Georges Köhler y César Milstein en 1975 (Köhler y Milstein, 2005), mediante la generación de una línea celular estable, secretora de un isotipo determinado de inmunoglobulina contra un antígeno específico, fruto de la fusión de dos células diferentes por medios físicos y químicos (polietilenglicol-centrifugación). El objetivo era producir un hibridoma (Lonberg, 2005; Strebhardt y Ullrich, 2008), esto es, una Ig producida en una célula inmortal obtenida de la unión de un linfocito B previamente humanizado contra el antígeno de interés y una célula tumoral de mieloma no secretora de anticuerpos con déficit de la enzima Hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGPRT), lo que la convierte en inmortal (fig. 1.2). Debido al descubrimiento de la tecnología del hibridoma en 1975, Köhler y Milstein recibieron el premio Nobel en 1984.



*Fig. 1.2. Técnica del hibridoma en la elaboración de anticuerpos monoclonales (Tomada de Kleinberg y Mosdell, 2004)*

Los primeros AcMo, de origen murino, presentaron varias deficiencias cuando se usaron in vivo en seres humanos para tratamiento terapéutico o con fines diagnósticos. Los pacientes tratados con AcMo murinos identificaban al elemento como una proteína extraña y desarrollaban anticuerpos humanos antimurino (HAMA). Estos anticuerpos provocan la rápida eliminación de los AcMo, reducen su fijación a las células tumorales diana, así como la



inducción a la aparición de reacciones de hipersensibilidad. Además, los AcMo con una región constante (Fc) murina poseen una capacidad limitada de desarrollar citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo en humanos (Newsome y Ernstoff, 2008).

La aplicación de la tecnología del ADN recombinante, permitió la humanización del anticuerpo murino. Esta técnica se basa en la sustitución de la región constante del AcMo del ratón por una Fc humana, dando lugar a una quimera murina/humana. Los anticuerpos quiméricos se crean mediante la clonación del gen murino que codifica la región variable (Fab), y el gen humano que codifica la Fc del anticuerpo. Estos anticuerpos quiméricos tienen significativamente una menor inmunogenicidad, una circulación más prolongada del anticuerpo y mayor lisis celular. La destrucción celular está potenciada por la combinación en el anticuerpo quimérico de la especificidad antigénica de un anticuerpo murino con la Fc de un anticuerpo humano. Este fragmento en teoría, debería facilitar la activación del complemento y la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos de forma más eficiente que los anticuerpos monoclonales murinos. Sin embargo, los AcMo quiméricos siguen presentando riesgos de aparición de una respuesta de anticuerpos humanos anti-quiméricos (HACA).

Otra técnica de humanización para reducir aún más la inmunogenicidad del AcMo murino es la inclusión de más porciones humanas en el anticuerpo elaborado por ingeniería genética del ADN recombinante. Estos anticuerpos son los que se denominan realmente humanizados y se diferencian de los quiméricos en que contienen una región Fc humana y una región Fab formada por regiones murinas determinantes de la complementariedad y cuya proporción puede variar según el AcMo y los determinantes humanos que forman la estructura básica de esta región variable (Dillman, 1994; Multani y Grossbard, 1998; Colomer, 1999) (fig. 1.3).

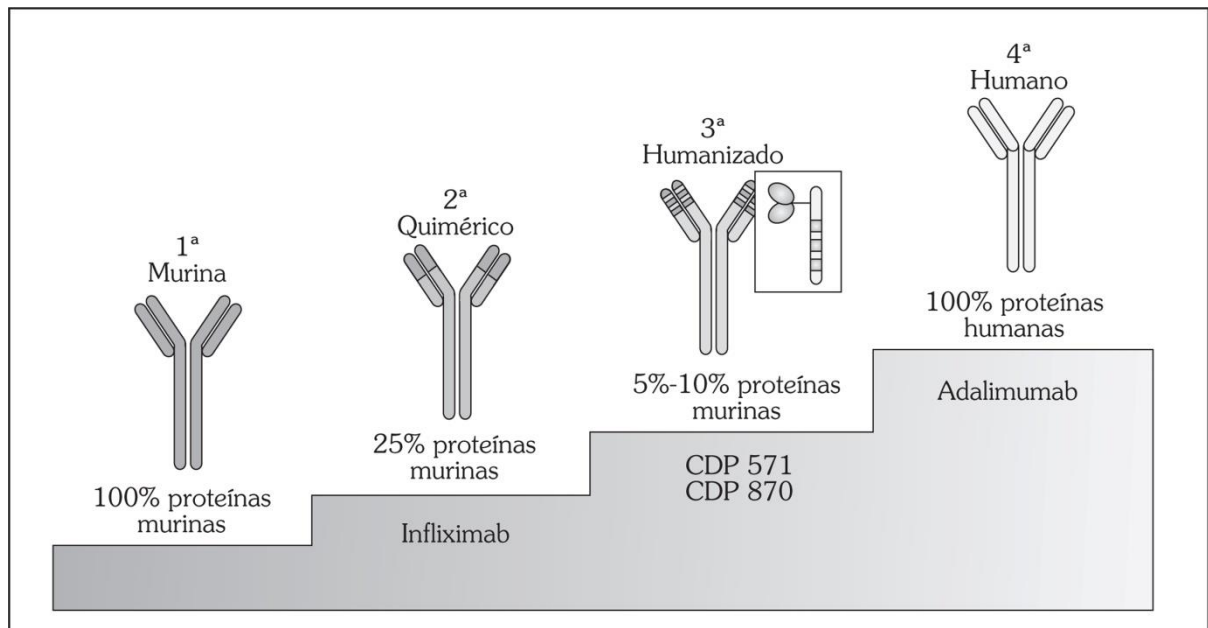


Fig.1.3. Esquema de desarrollo de los anticuerpos monoclonales (Tomada de Marengo, 2005)

## 1.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Se han descrito múltiples mecanismos que explican la actividad antitumoral de los AcMo específicos frente al antígeno tumoral no conjugado. Sin embargo, en los últimos años se ha centrado la atención en la capacidad de estos anticuerpos de modificar las vías de señalización críticas que sostienen los fenotipos malignos y en aumentar respuestas inmunes específicas al antígeno del propio tumor (Weiner et al, 2009). Por ello se puede hablar de tres mecanismos de acción de los AcMo: 1) Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC) 2) Receptores Fc sobre células dendríticas (DCs) para promover la presentación de antígenos y la inducción de respuestas inmunitarias adaptativas y 3) inducción de respuestas inmunes específicas frente al antígeno tumoral mediante la activación de una red idiotípica (Weiner et al, 2009).

### **1.2.1. Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo**

La citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC) se produce cuando los anticuerpos se unen a los antígenos de las células tumorales y los dominios Fc de los anticuerpos se acoplan a los receptores Fc en la superficie de las células efectoras inmunes (Steplewski et al, 1983). Se han identificado varias familias de receptores Fc gamma, así como células específicas que expresan receptores Fc gamma (Heijnen y van de Winkel, 1997). La activación de los receptores Fc gamma por los anticuerpos facilita el reclutamiento de proteínas adaptadoras y la activación de células efectoras inmunes (Sulica et al, 2001). A pesar de que se ha demostrado que muchos anticuerpos específicos de antígenos tumorales median en la ADCC in vitro, la relevancia clínica de este mecanismo de acción ha sido difícil de probar. Ravetch y Bolland (2001) evaluaron la importancia del dominio Fc de las interacciones del receptor Fc gamma, estudiando la capacidad de los AcMo específicos frente a antígenos tumorales clínicamente eficaces en el control de los xenoinjertos tumorales humanos que crecen en cualquiera de los ratones de tipo salvaje o en ratones knockout con receptor Fc gamma RII/III murino. La actividad antitumoral del receptor Fc gamma se redujo en los ratones knockout, y se conservó al eliminar sólo la isoforma inhibidora del receptor Fc gamma. Estos datos apoyan el concepto de que en el dominio Fc en ratones, las interacciones del receptor Fc gamma subyacen a la eficacia antitumoral, y sugieren que en la práctica clínica tales interacciones pueden ser importantes para la actividad anti tumoral en determinados anticuerpos (Clynes et al, 2000).

Durante mucho tiempo la ADCC ha sido considerada como un mecanismo potencialmente independiente de la actividad antitumoral de los anticuerpos específicos frente a antígenos tumorales, pero no existe una evidencia clara de eficacia en la inmunoterapia, a pesar de los datos preclínicos descritos por Ravetch y Bolland (2001) discutidos anteriormente.

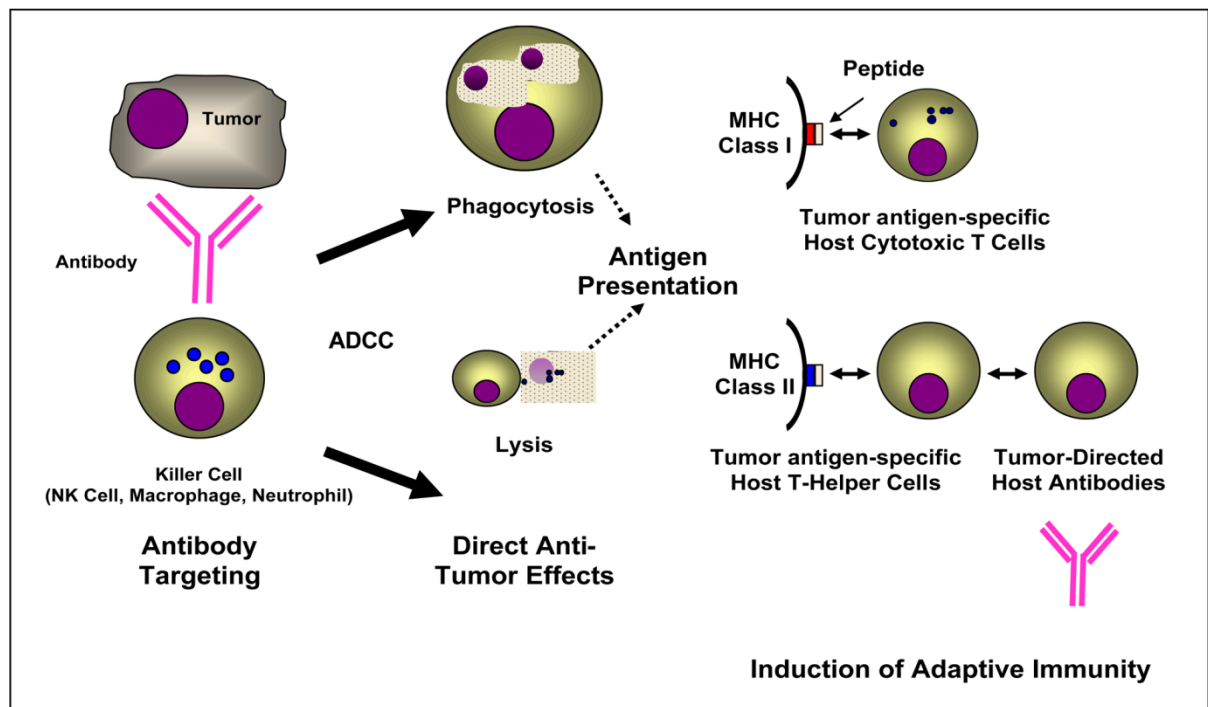


Fig. 1.4. Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (Modificada de Weiner et al, 2009)

La terapia con un anticuerpo inductor de ADCC puede inducir anticuerpos específicos HER-2/neu (Clark et al, 1997). En consecuencia, la ADCC puede ser considerada como un mecanismo directo de inducción a la destrucción inmediata del tumor lo que conduce a la presentación del antígeno y a la inducción de respuestas tumorales específicas de antígeno de células T (fig. 1.4). Dado que por sí mismas las células tumorales no inician correctamente la inmunidad protectora del huésped, la producción in vivo de linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos de antígeno tumoral, depende de la captación por las DCs de los antígenos tumorales y su presentación tanto a las células CD4 como a las células T CD8+ killers. Por lo general, los antígenos derivados de proteínas intracelulares son procesados y presentados a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHCI) para la activación de las células T CD8+ killers. Sin embargo algunas células presentadoras de antígeno, como las DCs pueden procesar el antígeno de células tumorales y presentar los péptidos del MHCI a las células T CD8+, un proceso denominado "presentación cruzada" (Heath y Carbone, 2001). Este modelo tiene implicaciones potencialmente importantes para el desarrollo de anticuerpos no conjugados que median ADCC. En primer lugar, el modelo predictor de la inducción in



vivo de ADCC dará lugar a la inducción de respuestas de células T específicas de antígeno tumoral y a respuestas de anticuerpos derivados del huésped, ambas pueden ser consideradas como las "huellas" de ADCC y podrían funcionar como marcadores biológicos del efecto del anticuerpo. La inducción de dichas respuestas inmunitarias puede subyacer o contribuir a la eficacia clínica de los anticuerpos no conjugados. Es plausible suponer que esta propiedad de los anticuerpos puede ser utilizada para amplificar de forma selectiva o parcial la respuesta inmune adaptativa resultante mediante la promoción de los procesos de presentación de antígenos, la producción de anticuerpos tipo huésped, y la proliferación de los CTL. Tales respuestas inmunes no sólo deben dirigirse contra el antígeno tumoral específico, sino también contra otros antígenos que se procesen y se presenten en el contexto de la ADCC. Los efectos de la ADCC también pueden intensificarse o ser inducidos por la modificación de la señalización dirigida por anticuerpos y por la inducción de los efectos directos antitumorales.

### **1.2.2. Anticuerpos monoclonales como adyuvantes: efectos en la inmunidad adaptativa**

Otro mecanismo de acción de los AcMo consiste en la capacidad para desarrollar inmunidad adaptativa específica de antígeno tumoral (Amigorena, 2002; Dhodapkar y Dhodapkar, 2005). Las DCs en desarrollo expresan receptores Fc gamma y son eficientes en la captación de antígenos opsonizados como las células tumorales recubiertas de anticuerpo (Dhodapkar y Dhodapkar, 2005). La captación de las células tumorales por las DCs puede provocar la inducción de la inmunidad o la tolerancia, en función del contexto de la muerte celular, la naturaleza de la carga fagocítica y de otras señales del microambiente tumoral (Dhodapkar et al, 2008). Dado que varios tipos de tumores no expresan el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHCII), la captación de antígenos tumorales por las células presentadoras de antígeno también es importante para la inducción de respuestas de los linfocitos T CD4+. Incluso en algunas ocasiones cuando los tumores expresan el MHCII (como en el caso de algunos tumores hematológicos), los defectos del procesamiento del antígeno MHCII se relacionan con el desenlace (Chamuleau et al, 2004). Varios estudios con DCs humanas y murinas han mostrado que la absorción de antígenos tumorales opsonizados por las DCs a través de receptores Fc gamma conduce a la mejoría de la presentación y a la generación eficiente de respuestas específicas tumorales de antígenos T CD4+ y T CD8+,





## INTRODUCCIÓN

tanto *in vitro* como *in vivo* (Rodríguez et al, 1999; den Haan y Bevan, 2002; Dhodapkar et al, 2002; Nagata et al, 2002; Rafiq, 2002; Schuurhuis et al, 2002; Selenko et al, 2002; Akiyama et al, 2003; Sedlik et al, 2003; Dhodapkar y Dhodapkar, 2005; Groh et al, 2005; Banerjee et al, 2008).

El mecanismo del receptor Fc gamma de mejora de la presentación cruzada no se conoce con exactitud, pero requiere la señalización a través de la activación de los receptores Fc gamma (Groh et al, 2005), y puede proceder a la internalización del antígeno al citosol de la célula presentadora de antígeno (Sedlik et al, 2003) o a la activación de redes especializadas de señalización como la del interferón (de Bono et al, 2004). La capacidad de los anticuerpos para mejorar la inmunidad también puede permitir la mejoría en las terapias de DCs (Dhodapkar et al, 2007) así como con otros tratamientos contra el cáncer (Franki et al, 2008). Los datos preclínicos se presentan a favor de la posibilidad de que las respuestas de células T específicas de antígeno pueden ser generadas en pacientes con enfermedad maligna tras inmunoterapia basada en anticuerpos. La evidencia que apoya esta posibilidad ha sido proporcionada por la inducción de respuestas específicas de células MUC-1 en los pacientes tratados con un anticuerpo anti- MUC-1 (Banerjee et al, 2008). Del mismo modo, la mejoría de la inmunidad a HER-2 fue descrita en pacientes con cáncer de mama tratadas con trastuzumab y quimioterapia (Jinushi et al, 2006).

La capacidad de los anticuerpos monoclonales para reclutar células T específicas de antígeno tumoral puede ser importante para la duración de las respuestas antitumorales. La memoria inmunológica asociada con las células T también puede ayudar a mejorar las respuestas, tras la administración repetida de anticuerpos (Jinushi et al, 2006; Taylor et al, 2007). Se ha sugerido que la administración repetida de rituximab en pacientes con recaída en el linfoma puede conducir a respuestas más duraderas que las obtenidas tras la administración inicial (Weng, 2005). Si bien esto puede explicarse por una mayor reducción del número de células B tras la administración repetida de AcMo en el contexto de la enfermedad residual mínima, siendo una posible alternativa a la inducción de la inmunidad adaptativa y la memoria inmunológica a las células tumorales. La generación de células T frente a antígenos distintas de las dirigidas por el anticuerpo también puede ayudar a prevenir la aparición de



resistencia terapéutica debido a las variantes de antígenos de las células tumorales (Davis et al, 2000).

### ***1.2.2.1. Efectos del balance de la activación e inhibición de los receptores Fc gamma en la presentación de antígenos***

Como se ha descrito anteriormente, la activación de los receptores Fc gamma permite a las DCs capturar y procesar a los antígenos y presentarlos a los péptidos derivados del antígeno del MHCI y MHCII a los linfocitos T CD8+ y CD4+, respectivamente. Sin embargo, además de la captación y el procesamiento de los antígenos, el resultado inmunológico depende del estado de diferenciación o maduración de las DCs. Durante el estado estacionario, las DCs en desarrollo residen en forma inmadura, y pueden promover la tolerancia inmune (Davis et al, 1999). La exposición a estímulos como los patógenos, activa o madura las DCs y se inicia el proceso de la inmunidad. El tipo de inmunidad depende del estímulo particular y del estado de maduración en el que se encuentre la DC. Los receptores Fc no sólo median la captación de antígenos, sino que también influyen en la maduración de las DCs, y el equilibrio entre la activación y la capacidad inhibitoria de los receptores Fc gamma es crítico para este proceso (Mellman y Steinman, 2001). Las DCs convencionales expresan dos receptores activadores, FcγRIIa y FcγRIIIa, así como receptores FcγRIIB inhibidores (Ravetch y Bolland, 2001); mientras que el subconjunto de DCs plasmocitoides carecen de actividad inhibitoria FcγRIIB, que expresa sólo la isoforma activada (Amigorena y Bonnerot, 1999). Así, la unión de complejos inmunes por DCs plasmocitoides en pacientes con lupus eritematoso sistémico produce la activación de estas células produciendo grandes cantidades de interferones de tipo I, un sello distintivo de la activación inmune (Båve et al, 2003). Los estudios iniciales con DCs murinas mostraron que la señalización a través de la activación de los receptores Fc conduce a la maduración de las DCs (Means et al, 2005) y que las DCs de ratones que carecen de los receptores inhibidores Fc gamma mejoran la capacidad para la presentación de antígenos in vitro e in vivo (Regnault et al, 1999). En adición al efecto sobre la generación de respuestas de células T, la captación de antígenos a través de los receptores inhibidores Fc gamma sobre las DC también pueden conducir a la generación de respuestas de células B (Kalergis y Ravetch, 2002). El desarrollo de AcMo que bloquean específicamente el receptor inhibidor FcγRIIB en humanos ha facilitado la manipulación selectiva de los receptores Fc

gamma en las DCs (Bergtold et al, 2005; Boruchov et al, 2005). El bloqueo del receptor inhibitor Fc en las DCs humanas conduce a una rápida maduración de las DCs (Bergtold et al, 2005; Boruchov et al, 2005) y, aún más importante, al aumento de su capacidad para generar células T específicas de antígenos tumorales in vitro (Boruchov et al, 2005). Por lo tanto, los AcMo que provocan la activación de los receptores Fc gamma pueden realizar una función doble, no sólo proporcionando una vía eficiente para la recaptación de antígenos tumorales, sino también mediante la rápida maduración, estimulando la presentación de las DCs al antígeno. Estos estudios sugieren que el equilibrio entre la función activadora y la inhibitora de los receptores Fc gamma en DCs humanas puede ser un determinante crítico de su capacidad para aumentar la inmunidad adaptativa.

In vivo, el equilibrio entre la activación frente a la inhibición de los receptores Fc gamma de los AcMo también depende de las características del huésped (por ejemplo, los polimorfismos del receptor Fc gamma y la regulación mediada por citoquinas de los receptores Fc gamma), así como sobre las propiedades del anticuerpo en sí mismo (como su isotipo y su estado de glicosilación o sialilación) (Kaneko et al, 2006). Esto se traduce en una mejora de la ingeniería de los anticuerpos (por ejemplo, variantes con mayor unión a FcγRIIa o FcRIIIa), el uso de anticuerpos biospecíficos dirigidos selectivamente frente al antígeno tumoral y la activación de receptores Fc gamma (Dhodapkar et al, 2005; Nimmerjahn y Ravetch, 2005) o la combinación de los AcMo actuales con otros agentes que manipulan de forma selectiva la señalización a través de receptores Fc gamma activadores e inhibidores, puede conducir a un mejor resultado terapéutico con la generación de ensayos de AcMo en pacientes con cáncer.



### **1.2.3. Inducción de respuestas inmunes específicas frente al antígeno tumoral mediante la activación de red idiotípica**

El tercer mecanismo de acción de los AcMo lo constituye la activación de una cascada idiotípica que provoca la repuesta inmune frente al antígeno tumoral. Un porcentaje variable de pacientes con neuroblastoma, cáncer colorrectal, carcinoma de páncreas y de ovario, linfoma no Hodgkin (LNH) y melanoma, desarrollaron anticuerpos anti-idiotípicos tras la administración de AcMo en diagnóstico y/o terapéutica (Koprowski et al, 1984; Steinitz et al, 1988; Austin et al, 1989; Wettendorff et al, 1989; Losman et al, 1991; Saleh et al, 1993; Cheung et al, 1994; Fagerberg et al, 1995; Schultes et al, 1998; Cheung et al, 2000; Bradt et al, 2003).

A pesar de que la inducción de anticuerpos anti-idiotípicos puede disminuir la vida media del AcMo, se ha notificado que la activación de la cascada puede generar una respuesta clínica favorable en pacientes con neuroblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y LNH (Koprowski et al, 1984; Steinitz et al, 1988; Cheung et al, 1994; Schultes et al, 1998; Cheung et al, 2000; Bradt et al, 2003). Esta asociación puede deberse al desarrollo de inmunidad celular y/o humoral específica por parte del anticuerpo administrado, ya que los anticuerpos anti-idiotípicos desarrollados imitan al antígeno tumoral. En este sentido, los anticuerpos anti-idiotípicos pueden inducir una respuesta inmune celular a la glicoproteína CD55 en pacientes con carcinoma colorrectal (Robins et al, 1991) y una respuesta inmune humoral al gangliósido GD2 y al antígeno carcinoembriónico (CEA) (Robins et al, 1991; Schultes et al, 1998) en huéspedes xenogénicos de pacientes con melanoma o con carcinoma de páncreas tratados con inmunoterapia basada en anticuerpos. Además se han desarrollado anticuerpos específicos frente a gangliósidos GD2 en pacientes con neuroblastoma tratados con anticuerpos de gangliósidos GD2 (Foon et al, 1995), así como también se ha desarrollado inmunidad celular y/o humoral específica al antígeno CO17-1A presente en pacientes con carcinoma colorrectal (Fagerberg et al, 1995; Schultes et al, 1998). Este mecanismo de acción requiere una evaluación y un estudio más exhaustivos y todavía queda por determinar por qué la cascada idiotípica no se desencadena por igual en todos los pacientes tratados con AcMo.

### **1.3. SEGURIDAD DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES**

Los AcMo son un grupo terapéutico de fármacos que cada día amplía sus indicaciones. Las características propias de los pacientes susceptibles de ser tratados, unido al efecto y composición de estos fármacos, hace que nos enfrentemos a una amplia variedad de efectos secundarios que abarcan desde las reacciones anafilácticas al desarrollo de tumores. Por lo que antes de iniciar el tratamiento se deberá tener en cuenta los siguientes factores: inmunosupresión previa; historia previa de infecciones con especial atención a las infecciones de la familia del virus del herpes (zoster o simple), así como al estado inmunológico del paciente por los virus de la hepatitis B y C; antecedentes de tumores y posibles alteraciones inmunológicas previas como tiroiditis. De forma general se recomienda realizar un test de Mantoux, serología para los virus B y C, un estudio de las poblaciones linfocitarias (CD4 y CD8), así como una analítica completa (Casanova, 2013).

En cuanto a la aparición de efectos secundarios, podemos clasificarlos en: a) reacciones que ocurren durante la infusión o inmediatamente después; b) infecciones, tanto adquiridas en la comunidad como oportunistas; c) reactivación o desarrollo de fenómenos autoinmunes, incluyendo la producción de anticuerpos neutralizantes, y d) aparición de neoplasias. Finalmente durante el tratamiento con AcMo y tras su retirada, nos enfrentamos fundamentalmente a dos problemas: la vacunación durante el tratamiento y la posible reactivación del proceso tratado (Casanova, 2013).

Bien durante o inmediatamente después de la administración de un AcMo, se pueden desarrollar dos tipos de reacciones a la infusión: el síndrome de liberación masiva de citoquinas o reacciones de hipersensibilidad.

#### **1.3.1. Reacciones a la infusión derivadas de la liberación masiva de citoquinas**

Los mecanismos por los cuales los AcMo provocan reacciones a la infusión no están claros. Los AcMo pueden interactuar con diversas dianas moleculares circulantes como células sanguíneas, células tumorales o células efectoras, dirigidas al lugar del tumor (por ejemplo, rituximab con CD20), y provocar la liberación de citoquinas inflamatorias. Una vez



que alcanzan la circulación, las citoquinas producen una amplia gama de síntomas característicos de las reacciones a la infusión (Breslin, 2007). Durante la primera infusión de rituximab a pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) en recaída o con linfoma de células B de bajo grado, los niveles séricos del factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquina-6 (IL-6) alcanzaron su punto máximo a los 90 minutos y se acompañaron de fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, hipotensión y disnea (Winkler et al, 1999).

El síndrome de liberación de citoquinas comúnmente conocido como una reacción a la infusión, se produce tras la liberación de citoquinas por las células diana tras la administración del anticuerpo, así como por las células efectoras inmunes reclutadas a la zona. Cuando las citoquinas son liberadas a la circulación, se pueden producir, entre otros síntomas sistémicos, fiebre, náuseas, escalofríos, hipotensión, taquicardia, apnea, cefalea, rash, irritación de garganta y disnea. En la mayoría de los pacientes, los síntomas van de leves a moderados y se controlan fácilmente. Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar reacciones graves potencialmente mortales que resultan de la liberación masiva de citoquinas. Las reacciones graves son más frecuentes durante la primera infusión en pacientes con neoplasias hematológicas que no han recibido quimioterapia previa y se caracterizan por su rápida aparición y por la gravedad de los síntomas asociados (Breslin, 2007).

La gravedad de las reacciones a la infusión se relacionan con el número de linfocitos circulantes. Los pacientes con recuentos de linfocitos  $> 50 \times 10^9/l$  fueron significativamente más propensos a tener síntomas más graves que los que tenían los recuentos de linfocitos inferiores ( $p= 0,0017$ ). Anecdóticamente, las reacciones a la infusión resultantes de la liberación de citoquinas también pueden tener una causa idiosincrática, como la liberación de TNF e IL-6 acompañada de síntomas como escalofríos, fiebre, hipotensión, náuseas, vómitos y dolor abdominal notificadas tras la infusión de oxaliplatino en el tratamiento de cáncer colorrectal (Tonini et al, 2002).

Las reacciones a la infusión dependientes de citoquinas no deben confundirse con el síndrome de lisis tumoral (TLS). El TLS aparece entre 48-72 horas tras el inicio de la quimioterapia como resultado de la muerte rápida de un gran número de células malignas



mediada por el fármaco. Esto da lugar a hiperpotasemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia, un gran desequilibrio iónico y una posible progresión a insuficiencia renal aguda, arritmia cardíaca, convulsiones o muerte (Howard et al, 2011). El TLS, a diferencia del síndrome de liberación de citoquinas (CRS), no es difícil de distinguir de las reacciones tipo I de hipersensibilidad inmediata y se observa con mayor frecuencia en pacientes con leucemia y linfoma de alto grado y, aparte del cáncer de células pequeñas y del neuroblastoma, sólo en raras ocasiones se asocia con tumores sólidos. El síndrome es muy conocido tras el tratamiento con rituximab, especialmente en pacientes con alta carga tumoral, pero se manifiesta con baja frecuencia (Kimby, 2005).

Byrd JC et al (1999) indicaron que las reacciones tras la liberación de citoquinas pueden presentarse de forma compleja. Tras una dosis inicial de rituximab pueden aparecer síntomas relacionados con la infusión (rigores graves, fiebre, broncoespasmo, hipoxemia y trombocitopenia) acompañados de un descenso rápido y pronunciado de las células tumorales sanguíneas, sin alteraciones de laboratorio significativas; esta presentación mixta podría atribuirse a una aglutinación inicial de las células tumorales, seguido de la liberación de citoquinas y finalmente de lisis tumoral.

### **1.3.2. Reacciones de hipersensibilidad**

Las reacciones a la infusión también pueden desarrollarse como reacciones de hipersensibilidad cuando la estructura molecular del medicamento contra el cáncer o un componente de la formulación del fármaco es reconocido por el sistema inmune como un antígeno. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 o inmediata están mediadas por la IgE. En una exposición inicial al antígeno se produce la IgE específica, que sensibiliza a los mastocitos situados en las superficies cutáneas y mucosas, así como en los basófilos circulantes (Gould et al, 2003; Prussin y Metcalfe, 2006). Es importante destacar que esta exposición inicial no provoca ningún síntoma, pero en exposiciones posteriores, el fármaco se une a las células ligadas a la IgE estimulando la liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandinas. Estos mediadores proinflamatorios inducen la contracción del músculo liso, la dilatación capilar, y la permeabilidad vascular, induciendo la aparición de urticaria, rash, angioedema, broncoespasmo e hipotensión (Lenz, 2007).

Los mastocitos también tienen la capacidad de liberar citoquinas, incluyendo el TNF- $\alpha$ , a través de un mecanismo dependiente de IgE, lo que puede incrementar aún más los síntomas (Okayama, 2005). La anafilaxia, es la forma más grave de hipersensibilidad mediada por IgE, y puede aparecer pocos minutos tras el inicio de la infusión y poner en peligro la vida del paciente. Se caracteriza por síntomas como el síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), edema laríngeo o broncoespasmo grave, que puede ir acompañado de síntomas cutáneos y gastrointestinales, y conducir a una crisis hipotensora. Las reacciones anafilactoides se presentan con síntomas similares a los de la anafilaxia, pero ocurren en ausencia de IgE.

Las recomendaciones relativas a la reexposición una vez que los síntomas de las reacciones de infusión se han resuelto, varían según el medicamento.

En el caso de rituximab la infusión puede reducirse en un 50% una vez los síntomas se hayan resuelto por completo (Rituximab, Ficha Técnica, 2014). Los pacientes con alteraciones cardíacas y pulmonares previas, con efectos adversos cardiopulmonares importantes y con un alto número de células malignas circulantes, se encuentran en mayor riesgo de sufrir reacciones a la infusión y en consecuencia requieren vigilancia más estrecha durante todas las infusiones de rituximab (Kunkel et al, 2000; Rituximab, Ficha Técnica, 2014).

En el caso de trastuzumab, de acuerdo con la información del producto, no existe un método óptimo para identificar qué pacientes pueden reexponerse al medicamento de forma segura tras una reacción de infusión grave (Trastuzumab, Ficha Técnica, 2014). Se debe considerar una interrupción permanente de trastuzumab en los pacientes que desarrollen anafilaxia, angioedema, o SDRA (Trastuzumab, Ficha Técnica, 2014). En el caso de bevacizumab, la infusión también debe interrumpirse, aunque no existen datos disponibles sobre la reexposición (Bevacizumab, Ficha Técnica, 2014).

La recomendación general es la supresión inmediata de la infusión y de forma permanente en aquellos pacientes que experimenten reacciones a la infusión graves (Cetuximab, Ficha



Técnica, 2014). Los ensayos clínicos realizados con cetuximab utilizando una dosis de prueba de 20 mg no han constituido un indicador fiable de riesgo de aparición de reacciones a la infusión, pero una historia previa de reacciones alérgicas o de SDRA parecen asociarse con un riesgo mayor (O'Neil et al, 2007). La decisión de reexposición a cetuximab en pacientes que sufran reacciones leves es más difícil debido a la posibilidad de aparición de una reacción más grave. Aunque podría establecerse que los pacientes con reacciones de infusión leves pueden volver a ser tratados con éxito si no tienen IgE pre-existente frente a cetuximab, teniendo en cuenta la etiología subyacente del primer evento así como el riesgo global para el paciente (Chung, 2008).

### **1.3.3. Trastornos respiratorios**

Los efectos adversos respiratorios causados por AcMo comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades pulmonares clasificadas a menudo bajo el título de enfermedades respiratorias inducidas por fármacos. Dado que los mecanismos de este tipo de lesiones pulmonares subyacentes no se han estudiado en profundidad, cualquier clasificación relacionada con la patogénesis se presenta difícil (Baldo, 2013).

Los efectos adversos se pueden agrupar en 4 categorías principales: neumonitis intersticial y fibrosis; SDRA, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BOOP), y reacciones de hipersensibilidad; aunque en la literatura pueden encontrarse una amplia gama de clasificaciones. Las reacciones adversas respiratorias inducidas por cada uno de los AcMo del estudio son: SDRA, BOOP, broncoespasmo, hemorragia alveolar difusa, neumonitis derivada de reacciones de hipersensibilidad y neumonitis intersticial tras tratamiento con rituximab; neumonitis intersticial tras cetuximab; broncoespasmo/anafilaxia y hemorragia pulmonar tras tratamiento con bevacizumab; SDRA, BOOP, disnea, neumonitis intersticial, efusión pleural o infiltrados/fibrosis/edema pulmonar asociados a trastuzumab; y enfermedad pulmonar intersticial, infiltrados pulmonares, neumonitis o fibrosis pulmonar tras tratamiento con panitumumab (Baldo, 2013).



Rituximab, es el AcMo más implicado en la inducción de un gran espectro de trastornos respiratorios (Ergin et al, 2012), y se ha descrito que el efecto adverso más común es BOOP, seguido de neumonitis intersticial, SDRA y neumonitis tras reacción de hipersensibilidad.

En una revisión de 45 casos de cáncer de pulmón tratados con rituximab, se identificaron 3 grupos de pacientes en función del tiempo de aparición de las reacciones (Lioté et al, 2010). El grupo con mayor número de pacientes experimentó neumonía hipoxémica aguda/subaguda, 2 semanas después de la última infusión; el SDRA se produjo unas pocas horas después de la primera infusión; y la neumonía organizativa se desarrolló un tiempo mayor tras la terapia con rituximab. Basándose en factores, como la recurrencia y la creciente gravedad de los síntomas así como en el número de infusiones administradas, la capacidad de respuesta a los esteroides, la aparición de erupción cutánea o eosinofílica, y la presencia de linfocitos en el lavado broncoalveolar, los autores sugirieron que la neumonía organizativa de aparición temprana refleja una reacción de hipersensibilidad al anticuerpo quimérico. Mientras que la neumonía organizativa de aparición temprana se relacionó con la toxicidad del AcMo, el inicio de los síntomas de SDRA unas pocas horas después de la infusión sugiere que tanto la CRS como el TLS no guardan relación con la hipersensibilidad. La patogénesis de la enfermedad pulmonar intersticial inducida por rituximab sigue siendo en gran parte desconocida, pero la activación del complemento y la secreción de citoquinas, particularmente del TNF- $\alpha$ , puede estar relacionado con la hipersensibilidad (Alho et al, 2003).

El SDRA notificado tras una única infusión de rituximab también se ha asociado con la liberación de citoquinas pro-inflamatorias (Montero et al, 2005).

Se notificó un caso mortal de hemorragia intra-alveolar acompañado de neumonía derivada de una reacción de hipersensibilidad (incluyendo recuentos séricos elevados de eosinófilos y de IgE) tras la administración de rituximab. Los autores sugieren que la patogénesis de estas reacciones puede ser debido a la activación de CTL, provocando daño vascular y alveolar, liberación de citoquinas persistente y una posible reacción cruzada entre el tumor y los antígenos pulmonares (Alexandrescu et al, 2004).

#### 1.3.4. Trastornos hematológicos

McLaughlin et al (1998) describieron que la incidencia de trombocitopenia de grado 3/4 tras tratamiento con rituximab en monoterapia se observó en el 1,7% de los pacientes tratados y la incidencia fue algo mayor cuando rituximab se utilizó en combinación con otros fármacos, mientras que en 72 pacientes tratados con rituximab para el tratamiento de LNH se identificó una incidencia del 10,4% de trombocitopenia (Cattaneo et al, 2006). El mecanismo de aparición de esta reacción adversa podría estar asociado con el CRS, probablemente mediado por la activación del complemento (Ram et al, 2009).

Además rituximab se ha asociado con neutropenia tanto de aparición temprana como retardada posiblemente causada por diferentes mecanismos. En el estudio descrito anteriormente de McLaughlin et al (1998) se describió neutropenia grado 3/4 con una incidencia del 4,2% en los pacientes que recibieron rituximab. En la actualidad se sabe que la neutropenia de aparición retardada, que aparece generalmente 4 semanas tras la administración del fármaco se produce entre el 4-27,3% de los pacientes (Dunleavy et al, 2010).

Se ha notificado anemia grave en un 1,1% de pacientes tratados con rituximab en monoterapia (McLaughlin et al 1998), aunque otro estudio realizado años después describió una incidencia del 5,2% (Cattaneo et al, 2006). Además se han descrito casos de anemia hemolítica autoinmune grave en un paciente con trastorno linfoproliferativo (Jourdan et al, 2003); hemólisis intravascular (Ramamoorthy et al, 2006) o isquemia multiorgánica en un paciente con crioglobulinemia (Ruch et al, 2009). También se han notificado casos de microangiopatía trombótica renal en pacientes tratados con bevacizumab (Frangié et al, 2007; Eremina et al, 2008).

Generalmente, la vasculitis inducida por medicamentos se produce en la piel y, en ocasiones, en el tejido subcutáneo, riñón o pulmones. La vasculitis cutánea se manifiesta como una púrpura palpable y oscila en gravedad desde leve a grave poniendo en peligro la vida del paciente por fallo multiorgánico. Se han descrito varios casos de vasculitis asociados

al tratamiento con rituximab incluyendo un caso de vasculitis cutánea tras la primera infusión del fármaco en un paciente con LLC (Kandula and Kouides, 2006; Kim et al, 2009).

### **1.3.5. Trastornos del sistema inmune**

Los AcMo son un grupo de fármacos muy específicos en cuanto a sus dianas terapéuticas, pero aun así pueden dar lugar a alteraciones de la inmunidad y provocar un aumento de infecciones comunes y oportunistas. Además, la alteración funcional de la inmunidad tiene consecuencias sobre el sistema normal de vigilancia de células malignas, existiendo teóricamente, un aumento en la posibilidad del desarrollo de tumores. Finalmente, el cambio en la inmunidad da lugar a respuestas paradójicas por la posible aparición de manifestaciones autoinmunes inesperadas (Casanova, 2013).

Los riesgos de infección más importantes que aparecen tras el tratamiento con rituximab parecen ser la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) y el aumento de las infecciones tras la administración repetida del medicamento. Además, los datos derivados de la experiencia clínica en oncología y en trasplante de órganos apoyan la idea de que la administración de rituximab en pacientes con alteraciones inmunológicas preexistentes (p.ej. infección avanzada por VIH) o inmunosupresión intensa concomitante, puede desencadenar infecciones graves y oportunistas. Es posible que rituximab aumente el riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP), aunque las evidencias no son concluyentes. Por último, se han descrito infecciones raras como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y meningoencefalitis por enterovirus en pacientes que reciben rituximab.

#### **1.3.5.1. Reactivación del virus de la hepatitis B**

La reactivación del VHB se debe a un aumento de la replicación del virus en pacientes portadores inactivos o con infecciones en el pasado de VHB. La reactivación puede producirse espontáneamente o de manera secundaria a tratamientos de quimioterapia antineoplásica como rituximab. La reactivación puede aparecer en cualquier momento del tratamiento aunque es más frecuente al inicio del mismo o tras la finalización del tratamiento debido al fenómeno de reconstitución inmunológica y manifestarse tanto de manera



## INTRODUCCIÓN

asintomática como desencadenar hepatitis agudas e incluso hepatitis agudas graves (Álvarez-Suárez et al, 2010).

En el caso de rituximab y debido a su mecanismo de depleción de la población linfocitaria B y el nivel de anticuerpos, la respuesta inmune se ve disminuida favoreciendo así la replicación del virus B. Por este motivo los tratamientos con rituximab, asociados o no a corticoides, tienen mayor riesgo de reactivación, como se demostró en un estudio realizado por Hui et al en 2006, en el que el 12% de los pacientes tratados con rituximab presentaron una reactivación frente al 1% en el resto de pacientes. Otro estudio posterior apoya la misma observación; un 25% de pacientes con linfoma y anticuerpos del núcleo de hepatitis B (anti-HBc) tratados con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona (CHOP) y rituximab reactivaron el VHB frente al grupo tratado exclusivamente con CHOP, donde ningún paciente desarrolló reactivación del VHB (Yeo et al, 2009).

Se han identificado varios predictores clínicos de reactivación del VHB tras tratamiento con AcMo, como la presencia de ADN del VHB en el suero del paciente antes de la inmunosupresión, el tipo de malignidad subyacente, el régimen de quimioterapia o la intensidad de la inmunosupresión. La reactivación del VHB se produce con mayor frecuencia en pacientes con LNH con incidencias notificadas que van desde el 24% al 67%, cuando se comparó con pacientes con tumores sólidos (Yeo et al, 2000; Takai et al, 2005). Este hallazgo se atribuye directamente a los intensos regímenes de quimioterapia para el tratamiento del linfoma y a tasas relativamente altas del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en los pacientes con linfoma (Yeo et al, 2000; Takai et al, 2005; Hsu et al, 2008; Engels et al, 2010). El riesgo de reactivación del VHB también aumenta tras el uso de corticosteroides debido a la supresión inmune o a la estimulación directa de la replicación del VHB (Cheng et al, 2003; Yeo et al, 2009).

Sin embargo, otros estudios indican que la incidencia de reactivación del virus se encuentra entre el 14% y el 21% en pacientes con tumores sólidos siendo el cáncer de mama el más notificado (41-56%), que podría explicarse por las dosis altas de quimioterapia y el uso concomitante de antraciclinas (Yeo et al, 2003; Dai et al, 2004; Kim et al, 2007).



Reactivaciones potencialmente letales del VHB (Targhetta et al, 2008) tras la terapia con rituximab tanto en pacientes con VHB resuelta, con anticuerpos de superficie de la hepatitis B (anti-HBs) como en aquellos con positividad de anti-HBc (Niscola et al, 2005; Perceau et al, 2006). Estas observaciones se ven reforzados por otros informes que muestran que los anti-HBs puede disminuir o incluso desaparecer poco después de la administración de rituximab en algunos pacientes (Dervite et al, 2001; Tsutsumi et al, 2004) y que los pacientes que recibieron profilaxis anti-VHB durante regímenes de rituximab junto con terapia estándar pueden no experimentar ninguna reactivación de la infección latente de VHB (Dervite et al, 2001; Hamaki et al, 2001; Tsutsumi et al, 2004; Perceau et al, 2006). En pacientes portadores del virus B inactivo (EPIB) y linfoma tratados con rituximab, solo o asociado a otros quimioterápicos, se produce reactivación del VHB en el 20-80% de los casos (Wang et al, 2008; Hanbali y Khaled, 2009; Kusumoto et al, 2009; Tsutsumi et al, 2009). La única diferencia significativa entre el grupo con reactivación del VHB y sin reactivación fue el tratamiento con rituximab solo o asociado a corticoides (Hui et al, 2006). Un metaanálisis de 4 series, mostró la reactivación del VHB en pacientes tratados con quimioterapia y rituximab con pacientes tratados con quimioterapia sin rituximab (Evens et al, 2011). Esta tendencia de rituximab de causar reactivación del VHB se explica porque el linfocito B juega un papel fundamental y múltiple en la respuesta inmune frente al VHB; además de producir anticuerpos neutralizantes, es una célula presentadora de antígenos y potencia la respuesta citotóxica de los linfocitos T CD8+. Por tanto, su destrucción disminuye drásticamente la respuesta inmune favoreciendo la replicación del VHB (Manzano-Alonso y Castellano-Tortajada, 2011). Esto también explica por qué rituximab puede provocar hepatitis fulminante y muerte en el 50% de los casos de serorreversión de hepatitis (Yeo y Johnson, 2006).

Por esta razón, los pacientes que vayan a ser tratados con rituximab deben ser sometidos a un cribado de VHB (Álvarez-Suárez et al, 2010). Si el paciente posee una serología negativa es susceptible de infección y se debe vacunar. Si el paciente tiene una HBsAg positivo se debe solicitar el ADN del virus B. Si el ADN de virus B es mayor de 2.000 UI/ml debe seguir tratamiento convencional con los análogos de los nucleótidos de primera elección. Si el ADN es menor de 2.000 UI/ml o indetectable se recomienda tratamiento profiláctico con lamivudina o entecavir/tenofovir. Si el paciente presenta anti-HBc positivo con o sin anti-HBs

se debe solicitar ADN de virus B. Si el ADN es detectable o el tratamiento inmunosupresor es muy agresivo (trasplante de médula ósea) se recomienda tratamiento profiláctico. En caso contrario se deben monitorizar las transaminasas y el ADN del virus trimestralmente durante el tiempo que dure el tratamiento inmunosupresor, iniciando tratamiento antiviral si se produce una elevación de la viremia. Se debe tener especial precaución en pacientes anti-HBc positivos sin HBsAg o con IgG anti-HBc, ya que se han notificado casos de mortalidad en estos pacientes tras reactivación del VHB (Ferreira et al, 2012).

Tras el diagnóstico de la reactivación del VHB la primera medida debería ser la suspensión del tratamiento antineoplásico para restablecer el sistema inmune considerando siempre la relación beneficio-riesgo que esto supone. La siguiente medida es la instauración de tratamiento antiviral. La mayoría de los estudios publicados indican el uso de lamivudina por ser un fármaco disponible desde hace años (Yeo et al, 1999; Petrelli et al, 2001; Liao et al, 2002; Marín et al, 2003; Simpson et al, 2003; Llop et al, 2009). Sin embargo, lamivudina presenta una alta tasa de resistencias (14% el primer año, 65% a los 5 años) por lo que en la actualidad ha pasado a un segundo plano terapéutico. Actualmente los fármacos de primera elección para el tratamiento de la reactivación del VHB deben ser los mismos empleados para el tratamiento de la hepatitis B crónica.

### **1.3.5.2. *Leucoencefalopatía multifocal progresiva***

La LMP es una enfermedad desmielinizante del cerebro originado por una infección vírica, descrita por primera vez en 1958 en dos pacientes con LLC y en otro paciente con LNH (Astrom et al, 1958). Se produce por la infección de los oligodendrocitos por el poliomavirus JC (JCV) y excepto en los casos de infección por VIH, se trata de una enfermedad rara. Sin embargo, se han notificado varios casos de la enfermedad tras la administración de rituximab en el tratamiento de neoplasias hematológicas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, pancitopenia autoinmune y púrpura trombocitopénica inmune (Carson et al, 2009). Se manifiesta con fallo cognitivo (confusión o desorientación), debilidad motora o dificultad de coordinación, problemas en el habla, y/o alteraciones visuales. En el trabajo de Carson et al, la mayoría de los pacientes que desarrollaron LMP habían recibido rituximab como tratamiento para neoplasias hematológicas, y una media de 4 tratamientos



previos o concomitantes. Hasta esa fecha no se había asociado la enfermedad con pacientes con artritis reumatoide, sin embargo, la aparición del primer caso de LMP en un paciente con artritis reumatoide propició las recomendaciones por parte de las autoridades sanitarias también para este grupo de pacientes.

No existe tratamiento eficaz frente a LMP, siendo mortal generalmente pocos meses después de la infección. En pacientes con VIH, el restablecimiento del sistema inmune con antiretrovirales es el camino más apropiado para conseguir cierto grado de efectividad.

En 2002, Goldberg et al (2002) describieron los dos primeros casos de LMP en pacientes con LNH tras tratamiento con rituximab. En febrero de 2006, después de que varios casos de LMP fueran notificados en tratamientos de enfermedades autoinmunes, la Food and Drug Administration (FDA) incluyó esta reacción adversa en la información de rituximab. Sin embargo, la evaluación de una relación causal entre LMP y rituximab representa un desafío difícil en pacientes con LNH, debido al riesgo basal para el desarrollo de LMP derivados tanto de su enfermedad como de la quimioterapia inmunosupresora asociada (Tuccori et al, 2010).

A pesar de haberse identificado varios casos de LMP (Carson et al, 2009) el riesgo asociado a rituximab ha sido particularmente difícil de caracterizar, ya que en la mayoría de los casos se han producido en personas con riesgo basal de LMP y el mecanismo sigue siendo desconocido.

La experiencia en pacientes con VIH, donde se produce el mayor riesgo de LMP, se relaciona con una deficiente inmunidad celular por la pérdida progresiva de linfocitos CD4 y el mantenimiento de la inmunidad humoral. Dada la presencia habitual de anticuerpos frente al JCV cuando la LMP se desarrolla, y la asociación de células CD8 específicas en el pronóstico de LMP, se piensa que el sistema inmune humoral juega una importancia secundaria en este trastorno (Lima et al, 2007; Tyler, 2010). Además, la depleción de las células CD20 que ocurre durante la terapia con rituximab pueden mejorar la propagación de virus desde la médula ósea hasta el cerebro (Clifford et al, 2011).



La LMP debe ser considerada en cada paciente con nuevas alteraciones cognitivas o neurológicas, y se deberá realizar una resonancia magnética cerebral y una punción lumbar con PCR cuantitativa para la detección del virus (Gea-Banacloche, 2010).

#### **1.3.5.3. Meningoencefalitis enteroviral**

Esta infección se ha descrito en niños con agammaglobulinemia, y se han notificado varios casos en pacientes tratados con rituximab (Archimbaud et al, 2003; Padate and Keidan, 2006; Ganjoo et al, 2009; Kiani-Alikhan et al, 2009). La fase inicial puede ser similar a la LMP, aunque frecuentemente, el fluido cerebroespinal presenta pleocitosis e incremento de proteínas, y la resonancia magnética muestra un aumento del tamaño del cerebro (Ganjoo et al, 2009; Kiani-Alikhan et al, 2009).

#### **1.3.5.4. Parvovirus B19**

Se han descrito varios casos de infección por parvovirus B19 produciendo aplasia de células rojas en pacientes que recibían rituximab (Sharma et al, 2000; Song et al, 2002; Isobe et al, 2004; Hartmann et al, 2006; Klepfish et al, 2006). Los casos se acompañaron de anemia persistente de etiología desconocida, en ocasiones seguida de episodio febril o rash (Hartmann et al, 2006).

#### **1.3.5.5. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii***

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) se considera una enfermedad asociada a alteraciones en el sistema inmune mediado por células T. Se han descrito varios casos de PCP tras la administración de rituximab en varias indicaciones: linfoma de células B como parte del tratamiento CHOP-14 o CHOEP-14 (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona) (Ennishi et al, 2008; Katsuya et al, 2009), o en monoterapia o en combinación con otros fármacos en el tratamiento de artritis reumatoide (Teichmann et al, 2008), anemia hemolítica autoinmune (Motto et al, 2002; Bussone et al, 2009), aplasia celular de células rojas (Dungarwalla et al, 2007), pénfigo (Morrison, 2004), y en rechazo agudo de trasplante renal (Kumar et al, 2009; Shelton et al, 2009). Se ha descrito que las células B juegan un papel importante en la protección frente a *Pneumocystis*.

#### **1.3.5.6. Otras infecciones**

También se han notificado casos de herpes simple y reactivación de varicella zoster tras el tratamiento con rituximab, aunque se conoce que son complicaciones propias del linfoma y de su tratamiento. Preocupan más los casos de infección por citomegalovirus (CMV) (Goldberg et al, 2002; Byrd et al, 2003). Una serie de 46 casos de pacientes que recibieron trasplante de células autólogas en el tratamiento de linfoma registró 3 casos de complicaciones asociados a la infección por CMV en 17 pacientes tratados con rituximab (dos casos de neumonitis y 1 caso de reactivación asintomática), frente a ningún caso de infección entre los 29 pacientes no tratados con rituximab (Lee et al, 2008).

También se han descrito otros virus asociados al tratamiento con rituximab como la reactivación del virus herpes grave y varicela zoster (Bermúdez et al, 2000; Precupanu et al, 2009). En pacientes con mieloma múltiple tratados con rituximab y quimioterapia se han descrito casos potencialmente letales de encefalitis enteroviral letal (Archimbaud et al, 2003; Quartier et al, 2003; Padate and Keidan, 2006). Por último rituximab también se ha asociado con infecciones como Babesia microti (Krause et al, 2008).

#### **1.3.5.7. Recomendaciones frente a infecciones**

Con respecto a las infecciones relacionadas con hipogammaglobulinemia persistente, no hay evidencias para establecer recomendaciones al respecto. Se aconseja realizar una medición de inmunoglobulinas y un recuento de glóbulos blancos en pacientes que experimentan episodios infecciosos importantes tras la administración de rituximab.

En caso de repetidas infecciones en presencia de hipogammaglobulinemia, puede ser razonable considerar la administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa para mantener un nivel de 400 mg/dl de IgG. La neutropenia tardía asociada a rituximab parece responder bien a los factores estimulantes de colonias de granulocitos. La profilaxis para la infección por PCP ha sido recomendada para los pacientes que reciben ciclos de 14 días con R-CHOP o R-CHOEP (Gea-Banacloche, 2010).

### 1.3.6. Trastornos cutáneos

En este tipo de trastornos se incluyen las reacciones cutáneas no derivadas de hipersensibilidad, es decir reacciones no mediadas por mecanismos inmunológicos y producidas tras la administración de fármacos que inhiben el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Así, los inhibidores de la tirosina cinasa como cetuximab o panitumumab generalmente causan una erupción moderada a grave y dosis dependiente denominada erupción “acneiforme” o “papulopustular”, en un 50-100% de los pacientes y que en contraste con el acné, no se manifiesta con comedones (Segaert y Van Cutsem, 2005).

Estas reacciones son más graves y generalizadas con AcMo dirigidos al EGFR que con pequeños inhibidores del EGFR. En general, la erupción se limita a regiones seboreicas, como cara, cuero cabelludo, cuello, hombros, y tronco superior. El EGFR se expresa en la epidermis, glándulas sebáceas, folículos pilosos, y se considera que presenta una función importante en el mantenimiento del epitelio. Aunque el mecanismo de los AcMo dirigidos al EGFR por el que induce rash cutáneo es completamente desconocido, se cree que la inhibición de EGFR provoca modificaciones y ruptura de la barrera epitelial, permitiendo el acceso a las bacterias y a la proliferación de las mismas (Segaert y Van Cutsem, 2005; Melosky et al, 2009).

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas cutáneas relacionadas con los inhibidores del EGFR varían, dependiendo de la duración del tratamiento y del tipo de fármaco, así como de factores relacionados con el propio paciente, como ser fumador, el estado inmunológico del mismo o factores farmacogenéticos como las mutaciones K-ras, que por el momento no han sido bien estudiadas (Gutzmer et al, 2011). La erupción remite lentamente tras varias semanas, de tal forma que sólo el eritema multiforme o las pápulas foliculares pueden permanecer durante un tiempo más prolongado tras el tratamiento con el fármaco, si el paciente no recibe terapia dermatológica. El tratamiento con minociclina oral durante el primer mes de tratamiento con cetuximab ha demostrado eficacia en la reducción de la gravedad de las reacciones cutáneas (Scope et al, 2007).

### 1.3.7. Trastornos cardíacos

La cardiomiopatía, que con más frecuencia se asocia al tratamiento con trastuzumab se caracteriza por la disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), generalmente es reversible y si progresa a fallo cardíaco responde al tratamiento médico estándar (Klein and Dybdal , 2003).

La FEVI puede ocurrir con fármacos que bloquean la actividad de HER-2 (ErbB) como trastuzumab. Los pacientes que recibieron trastuzumab solo o en terapia en combinación muestran un aumento de la incidencia de disfunción miocárdica de 4 a 6 veces, y esta incidencia es mayor cuando el AcMo se administra en combinación con una antraciclina (Klein y Dybdal, 2003; Hansel et al, 2010).

La incidencia de disfunción cardiaca es significativamente más alta en pacientes que reciben trastuzumab en combinación con antraciclinas, que en los que reciben sólo antraciclinas (Cobleigh et al, 1999) y se caracteriza por disnea, edema periférico, edema pulmonar y cardiomegalia (Slamon et al, 2001). Así lo indica también un estudio de 5 años de seguimiento donde trastuzumab se asoció con riesgo de cardiomiopatía o fallo cardíaco en el 12,1% de los pacientes, frente al 20,1% de los pacientes tratados con trastuzumab en combinación con antraciclinas (Bowles et al, 2012).

El fenómeno se observa en aproximadamente el 5% de los pacientes que recibieron trastuzumab como quimioterapia adyuvante y sin factores de riesgo para la insuficiencia cardíaca (Smith et al, 2007; Perez et al, 2008), siendo la complicación más frecuente en los pacientes con metástasis de la enfermedad. Es importante que los pacientes en tratamiento y predispuestos, se identifiquen y sean controlados con mediciones trimestrales de la fracción de eyección. Si la fracción de eyección se reduce por debajo del 44%, el tratamiento con trastuzumab debe interrumpirse (Hysing and Wist, 2011).

El mecanismo por el cual trastuzumab induce toxicidad cardiaca no se conoce con exactitud. El HER-2 puede heterodimerizarse con erbB3 y erbB4 y formar un receptor para neuregulinas, incluyendo heregulinas. Las neuregulinas tienen distintos efectos, como



## INTRODUCCIÓN

crecimiento, diferenciación y activación de las vías de escape de células epiteliales, neuronas, y células musculares. La señal de neuregulina es esencial en el desarrollo cardiaco. Produce síntesis proteica, estabilización de proteínas contráctiles, inducción de genes fetales y atenuación de la apoptosis. También induce síntesis proteica mediante la activación de la proteinquinasa activadora del mitógeno p42/p44 (MAPK) (Baliga et al, 1999), y promueve la supervivencia celular por inhibición de la apoptosis vía 1-fosfatidilinositol-3-kinasa y AKT kinasa (Zhao et al, 1998).

Resulta interesante que la mayoría de los pacientes con disfunción cardiaca asociada a trastuzumab mejoran semanas o meses después de tratar el fallo cardiaco. Esto indica que la cardiotoxicidad asociada con el uso de trastuzumab, en un corto periodo de tiempo, es parcialmente reversible (Slamon et al, 2001).

En un metaanálisis realizado en 2011 también mostró la asociación entre bevacizumab y el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva entre los pacientes a tratamiento con el fármaco frente a pacientes con placebo (Choueiri et al, 2011).

### **1.3.8. Trastornos vasculares**

La hipertensión es el efecto adverso más frecuente asociado al tratamiento con bevacizumab, y es una causa de desarrollo de hemorragia intracraneal, isquemia cerebral e infarto de miocardio. Un metaanálisis publicado en 2010 reveló que la incidencia de hipertensión de todos los grados y de grado 3-4 en pacientes tratados con bevacizumab fueron del 23,6% y del 7,9% respectivamente, con un RR de hipertensión de alto grado de 5,3 ( $p < 0,001$ ) (Ranpura et al, 2010).

Varios estudios sugieren que la aparición de hipertensión se asocia con la respuesta tumoral a bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal y pacientes con carcinoma de pulmón de células grandes (Dahlberg et al, 2010; Mir et al, 2011), sin embargo Wick et al, 2010 no encontraron correlación pronóstica entre la aparición de hipertensión y el tratamiento con bevacizumab en pacientes con glioblastoma.



Paradójicamente, en muchos ensayos clínicos se ha visto que pacientes con cáncer colorrectal que desarrollaron hipertensión tenían mejor pronóstico que los que no la desarrollaron (Ryanne et al, 2009; De Stefano et al, 2011; Dewdney et al, 2012; Horinouchi et al, 2011; Österlund et al, 2011; Scartozzi et al, 2009; Tahover et al, 2013). El primer metaanálisis que evalúa sistemáticamente la correlación entre hipertensión y supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal y en tratamiento con bevacizumab fue desarrollado por Cai et al y demuestra que la hipertensión se asocia significativamente con la supervivencia libre de enfermedad y con la supervivencia global (Cai et al, 2013).

Un metaanálisis de 15 ensayos clínicos randomizados mostró asociación entre bevacizumab y riesgo de tromboembolismo venoso, en tumores sólidos metastásicos y demostró que la incidencia de esta reacción adversa varía significativamente entre pacientes con distintos tipos de tumores, siendo más elevada en tumores digestivos y menor en cáncer de mama y renal (Nalluri et al, 2008).

El estudio de Scappaticci et al (2007) había mostrado también asociación entre bevacizumab y riesgo de tromboembolismo arterial, siendo mayor la incidencia en los pacientes que recibieron el fármaco en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. Además el riesgo aumentó en pacientes con antecedentes de tromboembolismo arterial ( $p < 0,001$ ) o mayores de 65 años ( $p < 0,01$ ). Un metaanálisis posterior realizado por Nalluri et al, 2008 encontró también diferencias estadísticamente significativas en el incremento de este riesgo, en pacientes tratados con bevacizumab frente al grupo control.

### **1.3.9. Trastornos digestivos**

Asociado al tratamiento con bevacizumab se ha descrito diátesis hemorrágica (principalmente sangrado gastrointestinal) y perforaciones gastrointestinales. En pacientes con cáncer colorrectal avanzado y con tumor primario localizado y tratados con quimioterapia asociado a bevacizumab, el tumor constituyó el foco del sangrado en el 50% de los pacientes (8/16) (Saif et al, 2007). En otros estudios la incidencia global de perforación gastrointestinal en un número elevado de pacientes con cáncer colorrectal avanzado fue de aproximadamente un 1-2% (Hurwitz et al, 2004; Saif et al, 2007).

La aparición de la perforación gastrointestinal se ha asociado a determinados factores de riesgo como la cirugía, úlceras gastrointestinales o ciertos tipos de cáncer.

Existen evidencias que demuestran que bevacizumab se asocia con la formación de úlceras a través de la inhibición del VEGF, por lo que se recomienda realizar una endoscopia a los pacientes que vayan a ser tratados con este medicamento para determinar si la úlcera potencial puede producir lesiones que desencadenen la perforación gastrointestinal (Tol et al, 2008).

Los resultados de un estudio en fase II de pacientes con tumor pancreático en tratamiento con bevacizumab y gemcitabina determinaron que el 8% de los pacientes desarrollaron perforación gastrointestinal (Kindler et al, 2005). En un estudio realizado en 2007 en pacientes tratados con bevacizumab para tumor ovárico, el 15,4% de los pacientes desarrollaron perforación (Han y Monk, 2007), comparado con el 2,5% descrito en otros estudios (Tol et al, 2008). La metástasis generada por el cáncer de ovario puede desencadenar la propagación intra-abdominal y favorecer la elevada incidencia de las proliferaciones gastrointestinales en las pacientes con esta enfermedad comparado con otro tipo de tumores. Aunque la etiología de este efecto adverso es desconocida, suele desarrollarse en el lugar del tumor primario así como en otras localizaciones del tracto digestivo como en el estómago o en duodeno. Además, el estado de la enfermedad, el número de tratamientos de quimioterapia previos también puede ser un factor de riesgo para desarrollar perforación gastrointestinal (Kaye, 2007), así como la administración concomitante de altas dosis de glucocorticoides (Batchelor et al, 2013). Estos sujetos también presentan un riesgo elevado de fístulas, a nivel gastrointestinal principalmente, si se administra quimio-radioterapia concomitante. Las náuseas, vómitos y diarrea o estreñimiento, estomatitis y la hemorragia rectal son muy frecuentes (Bevacizumab, Ficha Técnica, 2014).

La cirugía constituye otro factor de riesgo para la aparición de perforación. Se han notificado casos en el lugar de la anastomosis años después de la intervención, probablemente debido a la curación incompleta del intestino. También se han notificado un

gran número de casos en pacientes sometidos a cirugía y posterior tratamiento con bevacizumab para cáncer de páncreas (Tol et al, 2008).

### **1.3.10. Trastornos del metabolismo y nutrición**

En el tratamiento con rituximab se han notificado casos de hiperglucemia, pérdida de peso, edemas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) e hipocalcemia. Los pacientes presentan náuseas de manera muy frecuente y en la mayoría aparecen vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia y anorexia . De manera excepcional se han descrito casos de perforación intestinal, en algún caso mortal, en pacientes con LNH (Alonso et al, 2014).

Tras el tratamiento con cetuximab son muy frecuentes las alteraciones electrolíticas, sobre todo hipomagnesemia, que puede llegar a ser grave, aunque reversible tras la suspensión del fármaco (Cetuximab, Ficha Técnica, 2014). Puede producirse hipopotasemia secundaria a diarrea, e hipocalcemia principalmente en combinación con quimioterapia basada en platinos. Se desarrollaron casos de mucositis entre el 10-20% de los pacientes tratados con cetuximab (Watters et al, 2011).

La frecuencia y gravedad del riesgo de proteinuria varía en distintos ensayos clínicos tanto en frecuencia como en gravedad. Uno de los mecanismos de producción de proteinuria deriva del daño del endotelio glomerular asociado a la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) mediada por bevacizumab y puede desencadenar en fallo renal, hipertensión y complicaciones cardiovasculares (Eremina et al, 2008). En un metaanálisis publicado en 2010, se observó una incidencia global de proteinuria en pacientes tratados con bevacizumab entre el 21% y el 63%, aunque sólo en el 2% de los pacientes fue de grado 3 ó 4 (Wu et al, 2010). Por tanto, se debe monitorizar la presión arterial y realizar análisis de orina en pacientes que requieran diálisis o hayan sido diagnosticados con síndrome nefrótico persistente por este riesgo. Si la proteinuria se presenta en grado 3-4 se debe reducir la dosis o suspender el tratamiento (Narita, 2013).



Las reacciones que aparecen con mayor frecuencia en el tratamiento con trastuzumab son diarrea, vómitos y náuseas (43-67%). Con frecuencia menor se han notificado casos de disminución de peso, anorexia, pancreatitis, dispepsia, sequedad de boca y edema periférico (Trastuzumab, Ficha Técnica, 2014).

Panitumumab produce importantes alteraciones electrolíticas como hipomagnesemia e hipopotasemia, por lo que se debe monitorizar los electrolitos hasta 8 semanas después de finalizar el tratamiento. De igual forma, muy frecuentemente aparece hipocalcemia, deshidratación, hiperglucemia e hipofosfatemia (Panitumumab, Ficha Técnica, 2014). El tratamiento con panitumumab también produce múltiples efectos adversos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis, además de hemorragia rectal, dispepsia y enfermedad por reflujo gastroesofágico (Alonso et al, 2014).

#### **1.4. SEGURIDAD POST-COMERCIALIZACIÓN DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES**

Actualmente (2014) hay cinco AcMo autorizados en España como antineoplásicos: rituximab, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, y panitumumab.

Rituximab se utiliza en el tratamiento de pacientes con LNH folicular estadio III-IV quimiorresistentes; en los que no hayan sido tratados previamente, en combinación con quimioterapia; o como terapia de mantenimiento en recaídas. Además se emplea en combinación con quimioterapia CHOP en pacientes con LNH de células B grandes CD20 positivas.

Está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva.

En combinación con metotrexato, en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada a uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral, en el tratamiento de la artritis reumatoide así como en granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica (Rituximab, Ficha Técnica, 2014).

Trastuzumab debe emplearse solamente en aquellas pacientes con tumores que sobreexpresen HER-2: en cáncer de mama precoz en combinación con quimioterapia; o en cáncer de mama metastásico en monoterapia o en combinación con quimioterapia; o en cáncer gástrico metastásico (Trastuzumab, Ficha Técnica, 2014).

Bevacizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto así como en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.

En combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas.

Bevacizumab está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas. Así como en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

Bevacizumab está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado [estadios IIIB, IIIC y IV de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)] de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.

Bevacizumab está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible al platino tras primera recaída, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores del VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF. Bevacizumab en combinación con paclitaxel, topotecan, o doxorubicina liposomal pegilada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF (Bevacizumab, Ficha Técnica, 2014).

Cetuximab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del EGFR con gen RAS de tipo nativo en combinación con quimioterapia basada en irinotecán, en primera línea en combinación con FOLFOX o en monoterapia en

aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

También se utiliza en el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada y en combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica (Cetuximab, Ficha Técnica, 2014).

Panitumumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma colorrectal metastásico (CCRm) con RAS no mutado (wild-type), en primera línea en combinación con FOLFOX, en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán), y en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán (Panitumumab, Ficha Técnica, 2014) .

En la siguiente tabla se ha realizado una comparativa de determinadas características farmacológicas de los AcMo en estudio.

*Tabla 1.1. Algunas características farmacológicas de los anticuerpos monoclonales citostáticos*

Principio activo	Tipo de Ac monoclonal	Diana	Lugar de acción	Indicación terapéutica
RITUXIMAB	Quimérico murino/humano	Ag CD20	Membrana de linfocitos pre-B y B	Linfoma no Hodgkin, Leucemia linfática crónica Artritis reumatoide Granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica
CETUXIMAB	Ac IgG1 monoclonal quimérico	EGFR	Membrana. Bloquea la unión de los ligandos endógenos al EFGR (factor de crecimiento epidérmico) inhibiendo la función del receptor. Induce la internalización de EFGR (disminución de receptores disponibles)	Cáncer colorrectal Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello
BEVACIZUMAB	Ac monoclonal humanizado	VEGF	Endotelio vascular. Se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), inhibiendo su unión a sus receptores (VEGFR-1 y VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. Normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo el crecimiento del tumor.	Carcinoma metastásico de colon y recto Cáncer de mama metastásico Cáncer de pulmón no microcítico Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario
TRASTUZUMAB	IgG1 humanizado	HER2	Membrana exterior. Se une al subdominio IV del dominio extracelular de HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2.	Cáncer de mama metastásico Cáncer de mama precoz Cáncer gástrico metastásico
PANITUMUMAB	Ac monoclonal recombinante humano IgG2	EGFR, KRAS, NRAS	Membrana. Se une al dominio de fijación al ligando del EGFR e inhibe la autofosforilación del receptor. Provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y un descenso en la producción de IL-8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular.	Carcinoma colorrectal metastásico, con RAS no mutado



## 1.5. FARMACOVIGILANCIA

La Farmacovigilancia se considera una actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Como es una actividad del ámbito regulador, inevitablemente está orientada a la toma de decisiones reguladoras que permitan mantener la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable. En caso extremo, cuando no sea posible mantener en una posición favorable la relación beneficio-riesgo, se deberá suspender la utilización del medicamento (Real Decreto 577/2013, de 26 de Julio).

Edwards y Aronson (2000) definieron las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como reacciones apreciables, perjudiciales o desagradables, relacionadas con el uso de un medicamento, que predicen el peligro tras la administración del medicamento y garantizan la prevención en el futuro del tratamiento, alteración de la dosis o la retirada del producto. Las reacciones adversas se codifican siguiendo el diccionario MedDRA (del inglés Medical Dictionary for Regulatory Activities) que es la terminología médica internacional desarrollada bajo los auspicios de la Conferencia internacional sobre armonización (ICH, por sus siglas en inglés) de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano. Las RAM se clasifican en seis categorías relacionadas con la nemotecnia: (Augmented) relacionada con la dosis, no relacionada con la dosis (Bizarre), relacionada con la dosis y el tiempo (crónica), relacionada con el tiempo (retardada), relacionada con la retirada (final del tratamiento), y fracaso de la terapia (Failure). Varios factores como el tiempo, el patrón de la enfermedad, los resultados de las investigaciones, y la reexposición puede contribuir a determinar la causalidad a un fármaco sospechoso de RAM. El tratamiento incluye la retirada de los fármacos si es posible, y el tratamiento específico de sus efectos. Las sospechas de RAM deben ser reportados por medio de la notificación espontánea y representa la base de la Farmacovigilancia.

La seguridad mundial de los medicamentos dependen de la supervisión por parte de los sistemas nacionales del desarrollo y la calidad de los medicamentos, informar sobre sus efectos nocivos y proporcionar una información precisa para su uso seguro (Mazzitello et al, 2013). Las autoridades reguladoras de todos los países deben garantizar que las compañías

farmacéuticas lleven a cabo ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de sus medicamentos como paso previo a la autorización de comercialización y su posterior distribución.

### **1.6. DESARROLLO DEL MEDICAMENTO Y FARMACOVIGILANCIA**

El desarrollo de un medicamento comprende una etapa preclínica en la que el fármaco se valora en animales de experimentación, y una etapa clínica en humanos que a su vez engloba cuatro fases, tres anteriores y una posterior a la comercialización. Cuando los estudios en animales han demostrado la eficacia del producto y la falta relativa de toxicidad, puede pensarse en la valoración en humanos. Los estudios en fase I, se realizan en voluntarios sanos e intenta conocer los parámetros farmacocinéticos y la actividad farmacológica del nuevo producto, así como las dosis activas en humanos. Los estudios en fase II, se realizan en personas enfermas intentando confirmar el beneficio buscado, así como la dosis más adecuada. Con los estudios en fase III, constituidos por los ensayos clínicos controlados, se pretende sobre todo conocer la eficacia del producto y en parte la toxicidad (Carvajal et al, 1993).

Los ensayos clínicos evalúan la eficacia y la toxicidad de los fármacos; sin embargo, no proporcionan información sobre el medicamento estudiado en otras poblaciones distintas a las del ensayo, con características diferentes de los pacientes (edad, sexo, estado de salud, origen étnico). Por otra parte, los ensayos clínicos a menudo carecen de información importante sobre reacciones adversas raras, toxicidad crónica o interacciones con otros fármacos. Por lo tanto, la información previa a la comercialización de los medicamentos se muestra incompleta en relación a la posible aparición de reacciones adversas (World Health Organization, 2002; Mazzitello et al, 2013).

Aunque todo el desarrollo preclínico y clínico hasta la comercialización tiene como objetivo introducir en terapéutica un producto eficaz y seguro, las importantes y bien conocidas limitaciones de los ensayos clínicos controlados hacen necesaria la fase IV. La eficacia comparada, la efectividad, otras acciones beneficiosas no detectadas, reacciones



adversas de baja incidencia o en grupos de pacientes con características especiales, en tratamientos prolongados, usos no terapéuticos, son cuestiones que se estudian en esta fase IV. La Farmacovigilancia se sitúa en esta fase post-comercialización, estudia la seguridad de los medicamentos una vez comercializados.

Desde los años 60, en gran medida a consecuencia de la tragedia de la talidomida, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó a todos los gobiernos el establecimiento de Sistemas de Farmacovigilancia, para valorar el riesgo real que conlleva el uso de los medicamentos por la población. Entre 1961 y 1965 empezaron a surgir los primeros sistemas organizados de Farmacovigilancia en Australia, Italia, Holanda, Nueva Zelanda, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos y Alemania (Wiholm et al, 2000). En 1968 la OMS inició un proyecto piloto de recogida de notificaciones sobre reacciones adversas a medicamentos en diez países. La evaluación de esta experiencia hizo que se reconociera la necesidad de establecer un sistema único e internacional de Farmacovigilancia controlado por la OMS. En 1978, el gobierno Sueco se ofreció como responsable del desarrollo y coordinación del programa internacional de notificación voluntaria, estableciendo su sede definitiva en Uppsala, Suecia (Olalla y Álvarez, 1995).

La seguridad de medicamentos debe ser seguida por una cuidadosa monitorización, denominada vigilancia posterior a la comercialización. Estas actividades de vigilancia son muy importantes para la detección temprana de reacciones adversas inesperadas y/o graves. En particular, la eficacia de la vigilancia post-comercialización depende directamente de la participación activa de los profesionales sanitarios y los pacientes (de acuerdo con la nueva legislación de Farmacovigilancia Europea) a través del Sistema de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM (Edwards y Aronson, 2000; Mazzitello et al, 2013). El Sistema de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM representa la piedra angular de la vigilancia post-comercialización de los medicamentos, ya que permite la rápida detección de potenciales señales de alarma relacionadas con el consumo de medicamentos a través de la detección temprana de nuevas RAM. Además, la participación de los profesionales sanitarios permite a esta epidemiología acercarse a una indispensable función de



“alarma”, especialmente en la identificación de eventos con muy baja frecuencia (Vallano et al, 2005; Oshikoya y Awobusuyi, 2009; Biagi et al, 2013).

Sin embargo, la notificación espontánea muestra varias limitaciones, las cuales están relacionados principalmente con la infranotificación, la calidad variable de los datos notificados y la falta de información sobre la exposición al fármaco (Hazell y Shakir, 2006; Mazzitello et al, 2013). La notificación incompleta es el inconveniente principal del Sistema de Farmacovigilancia por varias razones, incluyendo: (Inman, 1996; Biagi et al, 2013).

- Complacencia (es decir, la creencia de que las RAM muy graves se encuentran bien documentadas en el momento de comercialización del fármaco).
- Inseguridad (es decir, la creencia de que es casi imposible determinar si un medicamento es responsable de una reacción adversa particular).
- Timidez (la creencia de que la denuncia de una RAM sólo debe realizarse si existe la total certeza de que está relacionada con el uso de un medicamento en particular).
- Indiferencia (la observación de un solo caso por un profesional sanitario no contribuye a posibles conocimientos médicos).
- Ignorancia (la creencia de que sólo es necesario notificar RAM graves o inesperadas)
- Miedo de consecuencias médico-legales.

La falta de tiempo para completar el formulario de notificación también se ha declarado como un factor asociado a la infranotificación (Herdeiro et al, 2005). Entre otras razones se encuentra la incertidumbre en la justificación de la relación causal entre el fármaco y el evento adverso. En contraste, algunas reacciones adversas se presentan a menudo aparentemente sin una relación causal. Más aún, los posibles notificadores pueden considerar

que las dosis o las vías de administración de determinados medicamentos no son suficientes para justificar la ocurrencia del evento adverso descrito (Palleria et al, 2013).

En relación con la notificación espontánea de reacciones adversas asociadas a nuevos fármacos, Weber describió en el inicio de los años 80 un fenómeno epidemiológico que establece que el número de notificaciones que afecta a un nuevo fármaco se incrementa hasta aproximadamente la mitad y el final del segundo año de comercialización, en la que hace un máximo, y posteriormente cae, a pesar de que se incrementan las tasas de prescripción. Este fenómeno se conoce como “efecto Weber” y ha sido revisado por Wallestein y Fife (2001) y por Hartnell y Wilson (2004). Por otro lado, la identificación de eventos adversos y las tasas de notificación pueden ser mayores si se emite algún tipo de advertencia sobre el fármaco en estudio o recomendaciones de vigilancia específicos (Moore et al, 2003).

### **1.7. EL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**

La farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano se ha organizado en España mediante un sistema que reúne a las administraciones sanitarias, según el marco constitucional del reparto de funciones: las comunidades autónomas y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, a través de la agencia estatal, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a la que le corresponde la coordinación de las actividades del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H). La AEMPS participa como representante español en materia de medicamentos en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (Madurga, 2014).

El SEFV-H se articula aunando las responsabilidades entre la AEMPS y las 17 comunidades autónomas mediante sus Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CCAA-FV), y las dos ciudades autónomas de Ceuta y Melilla, compartiendo información y participación en las tareas necesarias para la toma de decisiones reguladoras con el objetivo de minimizar los riesgos de los medicamentos.

Básica y fundamental en esta actividad es la participación de los profesionales sanitarios y, recientemente, de los ciudadanos en la notificación de sospechas de reacciones adversas

ayudados por una red de proceso de datos nacional, centrada en la base de datos FEDRA<sup>®</sup> (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas). Además establece vínculos con el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que coordina la EMA y el sistema internacional de Farmacovigilancia que coordina la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de su Centro Colaborador en Uppsala, el Uppsala Monitoring Centre (UMC).

Para llevar a cabo la coordinación de las tareas de los CCAA-FV con la AEMPS se ha creado el Comité Técnico del SEFV-H (CTSEFV-H). Es un órgano integrado por los órganos competentes en materia de Farmacovigilancia de las comunidades autónomas, junto con los Centros Autonómicos que ellos designen, y la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS, que ejerce las tareas de Secretaría del Comité. En las reuniones del CTSEFV-H tiene lugar la discusión científica de las "señales" de nuevos riesgos generadas en el SEFV-H y se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospecha de RAM.

Además la AEMPS se ha dotado del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH). Es el órgano colegiado para el asesoramiento técnico y científico en materia de seguridad de los medicamentos de uso humano. Sus informes son preceptivos en los supuestos en que así se establezca, pero en ningún caso tendrán carácter vinculante.

## 2. Justificación y objetivos



Los primeros anticuerpos monoclonales comercializados en España para el tratamiento del cáncer han sido rituximab, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab y panitumumab, en este orden. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano indicado en el tratamiento del LNH, la LLC, la artritis reumatoide y la granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica (Plosker y Figgitt, 2003; Bhandari y Pai, 2014; Rituximab, Ficha Técnica, 2014). Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado obtenido a partir de células de mamífero (células de ovario de hámster chino), indicado en pacientes con cáncer de mama precoz o metastásico y en cáncer gástrico metastásico con sobreexpresión de HER-2 (Hysing y Wist, 2011; Aoyagi et al, 2014; Trastuzumab, Ficha Técnica, 2014). Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF y está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de colon y recto, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable metastásico o recidivante, cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, y cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario (Pavlidis y Pavlidis, 2013; Bevacizumab, Ficha Técnica, 2014). Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del EGFR con gen RAS de tipo nativo en combinación con quimioterapia basada en irinotecán, en primera línea en combinación con FOLFOX o en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán (Marques et al, 2013; Cetuximab, Ficha Técnica, 2014). Panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 recombinante humano que se une al EGFR y está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm con RAS no mutado (wild-type), en primera o segunda línea de tratamiento en combinación con quimioterapia, y en monoterapia en tercera línea de tratamiento (Stremitzer et al, 2014; Panitumumab, Ficha Técnica, 2014).

Durante los ensayos clínicos de un nuevo medicamento potencial se analiza la eficacia y la seguridad en condiciones controladas. Estos estudios ponen de manifiesto las reacciones adversas más frecuentes, a partir de las cuales se hará una valoración inicial de la relación beneficio-riesgo, para una determinada indicación. Sin embargo, todos los medicamentos comercializados en los países desarrollados se someten a un control post-comercialización

especialmente meticuloso en los primeros 5 años. Esto es así debido a que la autorización de comercialización implica la introducción de 2 factores en el uso de medicamentos, que siempre es necesario analizar: 1) la potente exposición al nuevo principio activo de una parte importante de la población, desde luego superior a la que se expuso durante los ensayos clínicos, y 2) la utilización del nuevo medicamento por grupos de población, no siempre representados de manera suficiente en los ensayos clínicos, en cuanto a sus características de edad o raciales, enfermedades asociadas o medicaciones concomitantes, entre otros factores (de Abajo, 1993).

En España el principal sistema de recogida de información sobre reacciones adversas asociadas a medicamentos de reciente comercialización es el “Sistema de Notificación Espontánea” (Capellá y Laporte, 1993). Las sospechas de reacciones adversas a medicamentos son notificadas por los profesionales sanitarios, pacientes y la industria farmacéutica a los CCAA-FV. Existen diecisiete centros, uno por cada Comunidad Autónoma, más un Centro Coordinador en Madrid, que trabajan conjuntamente y constituyen el SEFV-H. La información recogida de este modo está basada en sospechas sólidas de relación causa-efecto entre uno o varios fármacos y uno o varios síntomas que constituyen la supuesta reacción adversa (Madurga et al, 1998).

Los Centros de Farmacovigilancia codifican, evalúan y registran estas sospechas de reacciones adversas en FEDRA<sup>®</sup> la base de datos del SEFV-H, que contenía a finales de 2014 aproximadamente 236.161 registros. La información sobre reacciones adversas recogida mediante el Sistema de Notificación Espontánea sirve para generar información sobre seguridad, reevaluar la relación beneficio-riesgo, y en ocasiones, fundamentar decisiones administrativas adoptadas para garantizar la seguridad de los medicamentos comercializados (Olalla y Álvarez, 1995). Sin embargo, el Sistema de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas no permite calcular incidencias y siempre es bueno que los datos de notificación espontánea se relacionen con los datos de consumo porque una mayor frecuencia de notificación de reacciones adversas asociadas a un principio activo puede no ser reflejo únicamente de una mayor toxicidad, sino también de un mayor consumo (Hendenmalm y Samuelsson, 2005).

El objetivo principal de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es detectar, en el menor tiempo posible, las señales de problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos, que no han podido ser detectadas durante la realización de los ensayos clínicos debido a las limitaciones de éstos respecto a tamaño, duración y representatividad de la práctica clínica habitual. Una *señal* de RAM es definida por la OMS como “información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando dicha relación es desconocida o no está bien documentada” (Edwards y Aronson, 2000) y al proceso de revisión de las notificaciones de sospechas de RAM para detectar problemas de seguridad se le denomina generación de señales.

Se han propuesto diferentes análisis estadísticos de la información de las bases de datos de notificaciones de sospechas de RAM. Son métodos cuantitativos de detección de señales basados en procedimientos matemáticos para buscar desproporcionalidades estadísticas e identificar una posible señal. Como resultado, estos procedimientos ofrecen unos estimadores que tienen como única función alertar, y que no implican necesariamente una relación causal. Estos estimadores indican la probabilidad de que una asociación fármaco-reacción sea una señal y permiten priorizar aquellas asociaciones que merezcan una evaluación cuidadosa y en profundidad (Almenoff et al, 2007). El cálculo de la medida de desproporcionalidad en todos estos procedimientos se basa en una tabla de contingencia de dos por dos, en la que en la celda “a” se dispone el número de notificaciones en las que están asociadas la reacción y el fármaco, en la celda “b” las notificaciones de otras reacciones asociadas al fármaco, en la celda “c” las de la reacción asociada a otros fármacos, y en la “d” las de otras reacciones asociadas a otros fármacos.

El Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido utiliza como estimador de desproporcionalidad la relación entre las proporciones de notificación (*proportional reporting ratio* (PRR) =  $[a/[a+b]] / [c/[c+d]]$ ), y consideran que una asociación es una señal cuando el PRR es  $> 2$ , la  $\chi^2 > 4$  y el número de notificaciones con la asociación es  $> 3$  (Evans et al, 2001). En Holanda también se utiliza como estimador la *odds ratio* de notificación (*reporting odds ratio* (ROR) =  $[axd] / [cxb]$ ) y consideran que se encuentran ante una señal cuando el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de la ROR es superior a 1 (van Puijenbroeket



al, 2002). El Centro Colaborador del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS y la FDA utilizan métodos bayesianos, en las que el estimador utilizado es el componente de información (CI), que es el logaritmo de la relación entre la frecuencia de notificación observada de una asociación fármaco reacción adversa y la frecuencia esperada en base al número de notificaciones de ese fármaco y de esa reacción, bajo la hipótesis nula de no asociación entre fármaco y reacción, en cuyo caso el CI es 0. Este método ha sido validado retrospectivamente frente a la literatura biomédica utilizada habitualmente como referencia y tiene un valor predictivo positivo del 44% y un valor predictivo negativo del 85% en la detección de señales en la base de datos del Centro Colaborador de la OMS (Lindquist et al, 2000). La EMA ha publicado también una guía para aplicar procedimientos cuantitativos para la detección de señales con la base de datos Eudravigilance, en cuyo módulo de análisis ha incorporado el PRR como medida de desproporcionalidad en la actual versión (Eudravigilance Expert Working Group, 2008).

La normativa vigente en Farmacovigilancia ha establecido los distintos pasos del proceso por el cual las señales detectadas son finalmente evaluadas con la prioridad adecuada en cada caso para determinar si efectivamente existen riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes y si estos riesgos influyen en la relación beneficio-riesgo. Este proceso incluye los pasos de validación, confirmación, análisis y priorización iniciales, evaluación y recomendaciones de acción reguladora (Eudravigilance Expert Working Group, 2008).

Por todo ello nos planteamos la conveniencia de analizar la seguridad post-comercialización de los anticuerpos monoclonales utilizados como terapia antineoplásica a partir de los registros de sospechas de reacciones adversas procedentes de profesionales sanitarios, industria farmacéutica y pacientes recogidos en FEDRA<sup>®</sup>, bajo la hipótesis de que el estudio de la seguridad post-comercialización de estos medicamentos en las condiciones reales de uso en la práctica clínica podría servir para corroborar o ampliar la información sobre la seguridad de estos medicamentos procedente de los ensayos clínicos, y además aportaría información de utilidad en la evaluación de la relación beneficio-riesgo. Por lo tanto, se propusieron los siguientes objetivos, que deberían contribuir a verificar la hipótesis de trabajo:

1. Analizar las sospechas de reacciones adversas asociadas a los anticuerpos monoclonales utilizados en terapia antineoplásica, en términos de frecuencia y grado de desproporcionalidad, con el resto de los registros de la base de datos.
2. En las reacciones adversas más frecuentes, estudiar las características asociadas a su representación relativas a:
  - 2.1. Los pacientes: edad, sexo e indicación terapéutica para la que se prescribieron los medicamentos en estudio.
  - 2.2. Las reacciones adversas desarrolladas: gravedad, periodos de latencia y recuperación, evolución y factores de riesgo.
  - 2.3. El tratamiento farmacológico asociado a la presentación de la reacción adversa: otros principios activos implicados.



### 3. Material y métodos



### 3.1 SELECCIÓN DE LAS NOTIFICACIONES

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que estudiamos las notificaciones espontáneas de sospechas de RAM asociadas a los anticuerpos monoclonales citostáticos (código ATC: L01XC): rituximab, cetuximab, bevacizumab, trastuzumab y panitumumab, registradas en FEDRA<sup>®</sup> 2.0 (fig. 3.1), la base de datos del SEFV-H y notificadas tanto por los profesionales sanitarios y pacientes como por la industria farmacéutica, hasta el 31 de diciembre de 2013.



Fig. 3.1. Base de datos FEDRA<sup>®</sup> 2.0 (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas)

Se solicitó permiso al SEFV-H para la utilización de los datos de FEDRA<sup>®</sup> analizados en nuestro estudio y se contó con su consentimiento.

Los criterios de consulta empleados en nuestro estudio (fig. 3.2), fueron:

**Tipo de notificación:** notificación espontánea.

**Fecha de alta:** Para definir el periodo de tiempo del estudio se utilizó como criterio de consulta la fecha de alta o carga de las notificaciones en FEDRA<sup>®</sup>. Se estableció como fecha

de inicio del intervalo de tiempo el día 1 de enero del año de la primera autorización de cada uno de los principios activos estudiados y como fecha de fin del intervalo de tiempo del estudio, el 31 de diciembre de 2013, la última fecha consultada. La fecha de la primera autorización se consultó en la página web de la AEMPS. En la tabla 3.1. se recogen las fechas y estado de autorización de todos los medicamentos de nuestro estudio.

*Tabla 3.1. Algunas características farmacéuticas de los anticuerpos monoclonales citostáticos*

Principio activo	Nombre de fantasía	Presentaciones	Fecha autorización	Estado autorización
<b>RITUXIMAB</b>	Mabthera®	100 mg solución para perfusión 500 mg solución para perfusión 1400 mg solución para perfusión	01/09/1998 01/09/1998 11/04/2014	Comercializado Comercializado No comercializado
<b>CETUXIMAB</b>	Erbix®	2 mg/ml solución para perfusión 5 mg/ml solución para perfusión	07/07/2004 17/05/2007	Revocado Comercializado
<b>BEVACIZUMAB</b>	Avastin®	25 mg/ml solución para perfusión; 100 mg/4 ml 25 mg/ml solución para perfusión; 400 mg/16 ml	08/02/2005 08/02/2005	Comercializado Comercializado
<b>TRASTUZUMAB</b>	Herceptin®  Kadcyla®	150 mg concentrado para solución para perfusión 600mg/5ml solución inyectable  100 mg concentrado para solución para perfusión 160 mg concentrado para solución para perfusión	14/11/2000 12/09/2013  26/12/2013 26/12/2013	Comercializado Comercializado  No comercializado No comercializado
<b>PANITUMUMAB</b>	Vectibix®	20 mg/ml 1 vial concentrado para solución para perfusión, 5 ml 20 mg/ml 1 vial concentrado para solución para perfusión, 10 ml 20 mg/ml 1 vial concentrado para solución para perfusión, 20 ml	18/12/2007 18/12/2007 18/12/2007	Comercializado No comercializado Comercializado

**Formato de comunicación:** industria farmacéutica o tarjeta amarilla. Estudiamos las notificaciones procedentes de la industria farmacéutica, de los profesionales sanitarios y de los pacientes.

**Tipo y código de fármaco:** principio activo (rituximab, cetuximab, bevacizumab, trastuzumab y panitumumab), notificados como principio activo o como componente de especialidades farmacéuticas.

**Sospecha:** en Farmacovigilancia, el término sospecha representa la imputabilidad que se le atribuye a un medicamento de haber producido una reacción adversa. En FEDRA® las sospechas se clasifican en 3 categorías posibles: 1) *medicamento sospechoso* de haber producido la RAM, siempre que la secuencia cronológica (medicamento-RAM) no sea

incompatible con la farmacodinamia y la farmacocinética del medicamento y con la fisiopatología del cuadro clínico, 2) *medicamento no sospechoso* de haber producido la RAM (concomitante), cuando el medicamento no es sospechoso de producir la RAM pero que se haya tomado durante el último mes anterior al inicio de la RAM y 3) *medicamentos sospechosos por interacción*, si la reacción adversa ha ocurrido como consecuencia de la interacción de 2 ó más fármacos. Se consideró la sospecha 1 ó 3 de los medicamentos del estudio.

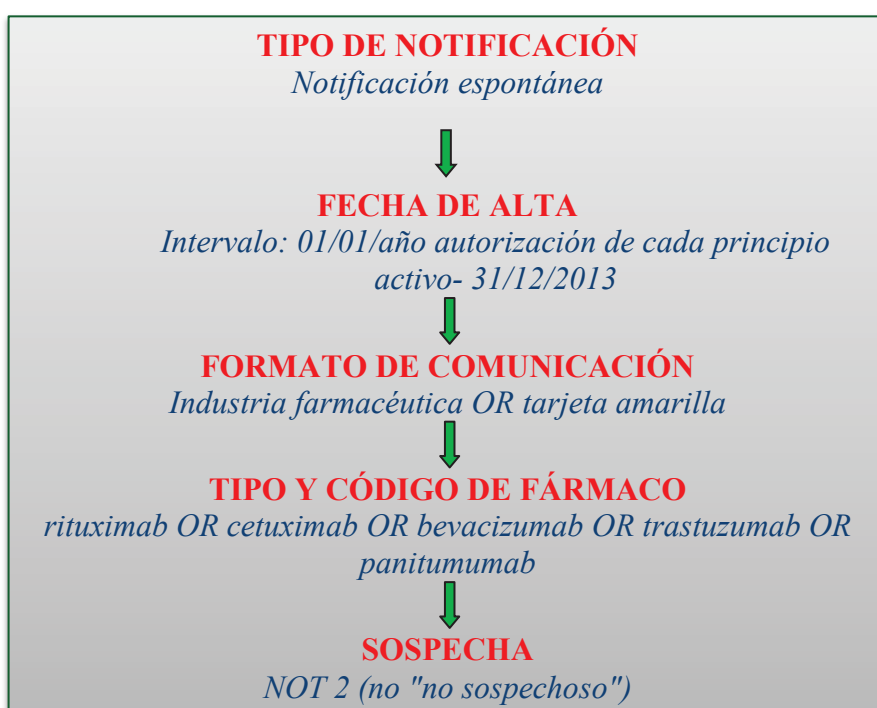


Fig. 3.2. Criterios de búsqueda en la base de datos FEDRA®

Como resultado de la consulta en FEDRA se generan 3 tipos de informes: 1) un informe detalle Word con la información completa de cada una de las notificaciones, incluida la información del apartado de observaciones y, la narración de los casos graves, 2) un informe masivo con un resumen de la información más destacada del total de notificaciones y 3) un archivo Excel con los datos codificados de todas las notificaciones que cumplieron los criterios de consulta. En el informe Excel los datos están organizados en 6 hojas diferentes correspondientes cada una de ellas a los datos de: 1) pacientes (edad, sexo, peso, altura, datos



de gestación si procede), 2) notificaciones (fecha de alta en FEDRA<sup>®</sup>, tipo de notificación, fecha de entrada, fecha de notificación, etc.), 3) fuentes primarias (formato de comunicación, profesional sanitario o usuario que notifica, población y Comunidad Autónoma en que ocurrió el caso, etc.), 4) emisores (la AEMPS o el Titular de Autorización de Comercialización, cuando el caso fue notificado por la industria farmacéutica), 5) reacciones adversas, con toda la información codificada de cada reacción adversa sufrida por los pacientes, y 6) fármacos, con toda la información codificada de todos los medicamentos del caso. Todas las hojas Excel incluyen además las variables *loc* (localización, comunidad autónoma en la que ha ocurrido y por tanto a la que le corresponde el caso) y *num* (número de notificación asignado al caso por el Centro de Farmacovigilancia que ha validado la notificación). En cada una de las hojas Excel hicimos la fusión de las variables *loc* y *num* y la variable resultante *locnum*, la utilizamos como variable de fusión de las hojas Excel correspondientes a “pacientes”, “reacciones” y “fármacos”, para poder analizar los casos. Esta fusión, la adecuada definición de las variables del estudio en categóricas y cuantitativas, así como la primera fase de depuración de los datos, se hicieron con IBM SPSS<sup>®</sup> Statistics 19. Se definieron las diferentes categorías de las variables categóricas y se comprobó que todos los valores de las variables cuantitativas estuvieran expresados en la misma unidad de medida, por ejemplo, la edad en años. El método de trabajo adoptado con IBM SPSS<sup>®</sup> Statistics fue principalmente mediante la creación y utilización de la sintaxis requerida para el adecuado procesamiento y análisis de los datos de nuestro estudio.

Tras la cuidadosa preparación y depuración de los datos se inició la siguiente fase del estudio de clasificación de las notificaciones.

### 3.2 **CLASIFICACIÓN DE LAS NOTIFICACIONES**

Con el fin de seleccionar las RAM de mayor interés asociadas a cada uno de los principios activos del estudio, antes de la preparación necesaria de los datos para su análisis más detallado tanto cualitativo como cuantitativo, se hizo un análisis preliminar cualitativo de las reacciones adversas inducidas por los anticuerpos monoclonales citostáticos.

En primer lugar, para cada uno de los principios activos se analizaron los órganos y sistemas implicados en las RAM ocurridas. En la base de datos FEDRA<sup>®</sup>, para facilitar y unificar la homogeneidad de los datos, las RAM están codificadas en base al diccionario MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities). MedDRA emplea una terminología médica internacional estandarizada, clínicamente validada para ser utilizada por las autoridades reguladoras y las compañías farmacéuticas en la entrada, recuperación, evaluación y presentación de los datos (Bousquet et al, 2005). Incluye más de 60.000 términos referidos a enfermedades, diagnósticos y reacciones adversas, signos y síntomas, pruebas de laboratorio y su resultado cualitativo, procedimientos médicos y quirúrgicos e historia clínica, social y familiar; no incluye nombres de fármacos ni resultados cuantitativos de pruebas. Se trata de una terminología multiaxial estructurada en 5 niveles jerárquicos (Fig. 3.3): 1) la terminología del nivel más alto y diferenciada por sistemas anatómicos o fisiológicos, etiología o propósito (SOC: System Organ Class), 2) los términos agrupados de alto nivel (HLGT: High level Group Term), 3) los términos de alto nivel (HLT: High Level Term), 4) los términos preferentes (PT: Preferred Term) y 5) los términos del nivel inferior (LLT: Lowest Level Term). Los términos de cada nivel están subordinados al nivel superior. El HLGT está subordinado al SOC y es descriptor superior de uno o más HLTs, el HLT está subordinado al HLGT y es descriptor superior de uno o más PTs que representan un único concepto médico. Los LLT están relacionados con un PT único como sinónimo, variante léxica o subelemento.

Además de la relación jerárquica entre los diferentes términos, existen relaciones de equivalencia que se agrupan en el mismo término de preferencia. También existen las denominadas relaciones asociativas, para las que hay una categoría de búsqueda especial (special search category) que permite agrupar términos que no son equivalentes ni tienen relaciones jerárquicas, pero que pueden ser parte de un mismo cuadro clínico.

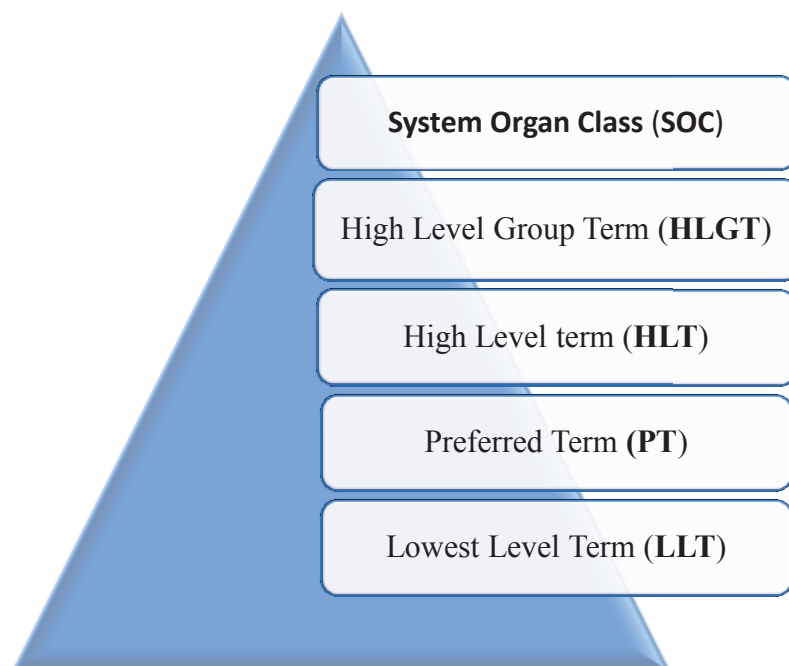


Fig. 3.3. Estructura del diccionario MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities)

La terminología correspondiente al nivel SOC de MedDRA es la siguiente:

- |                                                                                        |                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| - Circunstancias sociales                                                              | - Trastornos del oído y del laberinto                                  |
| - Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales                                       | - Trastornos del sistema inmunológico                                  |
| - Exploraciones complementarias                                                        | - Trastornos del sistema nervioso                                      |
| - Infecciones e infestaciones                                                          | - Trastornos endocrinos                                                |
| - Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | - Trastornos gastrointestinales                                        |
| - Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)       | - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración |
| - Procedimientos médicos y quirúrgicos                                                 | - Trastornos hepatobiliares                                            |
| - Trastornos cardíacos                                                                 | - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo               |
| - Trastornos congénitos, familiares y genéticos                                        | - Trastornos oculares                                                  |
| - Trastornos de la piel y tejido subcutáneo                                            | - Trastornos renales y urinarios                                       |
| - Trastornos de la sangre y del sistema linfático                                      | - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                  |
| - Trastornos del aparato reproductor y de la mama                                      | - Trastornos vasculares                                                |
| - Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                         |                                                                        |

En nuestro estudio se hizo una distribución de frecuencias de las RAM en orden descendente del SOC, el nivel más alto del diccionario MedDRA.

Este análisis previo nos permitió seleccionar, en base al cálculo del *odds ratio de notificación* (ROR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) las RAM de mayor interés para nuestro estudio. Para cada uno de los fármacos se decidió estudiar los SOC que cumplieran dos criterios:

1. Límite inferior del IC95% mayor de 1.
2. Para aquellos SOC que no cumplieran el primer criterio pero que consideramos relevantes por aparecer en la Ficha Técnica del fármaco o en la bibliografía, se calculó también el ROR (IC95%) de los términos preferentes (PT) de mayor interés y se eligieron, de igual manera, los que obtuvieron un límite inferior del IC95% mayor de 1.

Se excluyeron de esta selección los “trastornos generales” por contener términos poco específicos que con frecuencia eran síntomas de un mismo cuadro clínico.

En las notificaciones espontáneas de reacciones adversas a medicamentos es frecuente que se incluyan en el apartado de reacciones varios términos que con frecuencia son síntomas de un mismo cuadro clínico, no reacciones adversas distintas y simultáneas. Por este motivo, tras un análisis global de la distribución por órgano y sistema de los términos preferentes correspondientes a las RAM, cuando fue necesario, realizamos una recodificación de los términos incluidos en cada notificación, eliminando los síntomas asociados a reacciones adversas principales, que estaban incluidas en la notificación, o, en ocasiones, sustituyendo los síntomas codificados por un término global más general que englobara todos los síntomas en un mismo cuadro clínico. Por ejemplo y dentro del SOC trastornos respiratorios, dificultad respiratoria, sensación de ahogo o trastorno respiratorio se consideraron como sinónimos de un mismo término.

En base a nuestros criterios de selección se estudiaron los trastornos hematológicos, respiratorios, infecciones y neoplasias asociados a rituximab; los trastornos cutáneos y respiratorios asociados a cetuximab; los trastornos respiratorios, gastrointestinales y

vasculares asociados a bevacizumab, los trastornos cardíacos, respiratorios y hematológicos asociados a trastuzumab y los trastornos oculares y cutáneos asociados a panitumumab.

Para el análisis detallado de los términos preferentes más relevantes, realizamos una agrupación de términos preferentes similares (tabla 3.2), lo que nos permitió considerar en conjunto las siguientes reacciones adversas de cada uno de estos SOC: granulocitopenia (trastornos hematológicos de rituximab y trastuzumab); neumonitis (trastornos respiratorios de rituximab, cetuximab, bevacizumab y trastuzumab); acné (trastornos cutáneos de cetuximab y panitumumab); embolia pulmonar (trastornos respiratorios de bevacizumab) e insuficiencia cardíaca (trastornos cardíacos de trastuzumab).

*Tabla 3.2. Principales recodificaciones efectuadas, de los términos preferentes de las reacciones adversas descritas en las notificaciones del estudio*

<b>Término de recodificación</b>	<b>Términos preferentes de las reacciones adversas en las notificaciones</b>
<b>Acné</b>	Acné, dermatitis acneiforme
<b>Granulocitopenia</b>	Agranulocitosis, neutropenia, neutropenia autoinmune, neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia, policitemia
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, cardiomiopatía, insuficiencia ventricular izquierda
<b>Neumonitis</b>	Neumonitis, neumonitis intersticial aguda, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, microlitiasis alveolar pulmonar
<b>Perforación gastrointestinal</b>	Perforación gastrointestinal, perforación intestinal, perforación de esófago, perforación de íleon, perforación de intestino grueso, perforación duodenal, perforación gástrica, fístula anal, fístula aortoesofágica, fístula de colon, fístula duodenal
<b>Trombosis</b>	Trombosis, trombosis venosa profunda, trombosis venosa en extremidades, trombosis de la vena yugular

No se recodificaron algunos SOC por contener un grupo heterogéneo de términos preferentes, aunque se decidió estudiar los términos preferentes notificados con una frecuencia mayor o igual a 6: hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva (infecciones de rituximab).

Con otros SOC no se realizó recodificación de términos preferentes ni se eligió ninguna reacción adversa para el análisis más detallado de nuestro estudio por contener reacciones adversas notificadas con frecuencia menor a 6: neoplasias de rituximab; trastornos oculares de panitumumab. En el apartado de resultados, se diferenciaron con diferentes

colores las representaciones gráficas de resultados obtenidos tras la recodificación de algunos PT (figuras en color rojo), de las correspondientes a los resultados en los que no hubo recodificación (figuras en color azul).

Para cada conjunto de reacciones adversas se analizaron:

- Las características del paciente:

*Edad y sexo.* Para transformar la variable sexo en dicotómica se recodificó como mujer = 0, hombre = 1 y cuando el valor era desconocido, como valor “missing”.

- El tratamiento farmacológico recibido:

*Indicación terapéutica,* para la que se prescribió cada uno de los fármacos. Cada una de las indicaciones terapéuticas se han recodificado en autorizada= 1, no autorizada= 0 y cuando el valor era desconocido, como valor “missing”. En la tabla 3.3 se resumen las indicaciones terapéuticas de los distintos antineoplásicos, informadas en las notificaciones del estudio. Las indicaciones terapéuticas autorizadas en España para cada fármaco en estudio se incluyeron en la tabla 1.1 del apartado de introducción.

- Las reacciones adversas notificadas:

*Gravedad* del caso notificado, utilizando la clasificación de gravedad de la UE (Unión Europea): no grave o grave. Así, un caso se considera grave cuando cumple alguno de los siguientes criterios:

- ✓ Mortal
- ✓ Pone en peligro la vida
- ✓ Precisa ingreso hospitalario
- ✓ Prolonga la hospitalización
- ✓ Discapacidad / incapacidad persistente o significativa
- ✓ Anomalías o defectos congénitos
- ✓ Medicamento significativo

*Periodo de latencia:* periodo de tiempo transcurrido entre la fecha de la primera administración del fármaco y la fecha de aparición de la reacción adversa.

*Desenlace,* clasificado como: recuperado, recuperado con secuelas, en recuperación, no recuperado, desconocido y mortal. Se realizó la recodificación de la variable como recuperado= 1, no recuperado= 2, mortal= 3 y desconocido como "missing"

*Periodo de recuperación:* periodo de tiempo transcurrido entre la fecha de la última administración del fármaco y la fecha de supresión de la reacción adversa.

- *Significación estadística* de cada uno de los grupos de reacciones adversas en estudio frente al resto de reacciones adversas del mismo SOC.

*Tabla 3.3.Indicaciones terapéuticas notificadas para cada uno de los fármacos*

Principio activo	Indicación terapéutica
<b>RITUXIMAB</b>	Linfoma, anemia hemolítica, leucemia, vasculitis necrosante, artritis, enfermedad de Hodgkin, lupus, polimiositis, esclerodermia, púrpura trombocitopénica idiopática, infección por Epstein-Barr, aplasia eritrocitaria pura, hipogammaglobulinemia, vasculitis, glomerulonefritis fibrilar, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad del tejido conjuntivo o conectivo, síndrome nefrótico, dermatomiositis, epidermiolisis bullosa adquirida, malformación de piel, pénfigo, sarcoidosis, trastorno linfoproliferativo, trombocitopenia, o trastorno hemorrágico.
<b>CETUXIMAB</b>	Cáncer colon, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, cáncer de amígdala, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer hepático, cáncer laríngeo, cáncer de lengua, cáncer orofaríngeo, cáncer pancreático, cáncer de pene, cáncer de piel, cáncer pulmonar, cáncer rectal, cáncer rectosigmoideo, cáncer de labio o cavidad oral, estomatitis necrosante, glioblastoma, neoplasia de lengua, pólipo en intestino grueso, quimioterapia, neoplasia, o metastásis en intestino grueso, cáncer de células escamosas de cabeza
<b>BEVACIZUMAB</b>	Cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer renal, glioblastoma, neoplasia gastrointestinal, neoplasia maligna, astrocitoma, glucagonoma, metastásis de intestino grueso, metastásis hepáticas, maculopatía, degeneración macular, miopatía ofibrosarcomametástasico
<b>TRASTUZUMAB</b>	Cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de próstata, cáncer gástrico
<b>PANITUMUMAB</b>	Cáncer colorrectal, cáncer de colon, adenocarcinoma intestinal, cáncer rectosigmoideo o neoplasia maligna.

### 3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El manejo de los datos y los cálculos estadísticos se realizaron con la hoja de cálculo de Microsoft Excel<sup>®</sup> 2010 y el programa IBM SPSS<sup>®</sup> Statistics 19, como referimos anteriormente.

Se ha llevado a cabo un análisis estadístico para evaluar las posibles asociaciones entre las distintas variables analizadas. En las variables cuantitativas: se compararon las medias valorando la asociación con el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ), y el valor  $p$  obtenido con la  $p$  de Student-Fisher, con la corrección para variancias desiguales cuando fuera necesario. Para las variables categóricas binarias se compararon proporciones valorando la asociación con ROR y valor  $p$  obtenido con  $\chi^2$  de Mantel-Haenszel sin corregir. Para las categóricas ordinales las ROR se calcularon respecto a la categoría de referencia designada como “0”, IC95% y el valor  $p$  obtenido con la prueba de tendencia sin aplicar ninguna corrección. Cuando las frecuencias esperadas fueron menores de 5, se realizó la prueba exacta de Fisher. En todas las pruebas de hipótesis realizadas se ha considerado el nivel de significación  $p < 0,05$ .

Para estudiar la posible relación causal entre una reacción adversa (C) y la exposición a un factor de riesgo, que en este caso es un fármaco determinado, rituximab, cetuximab, bevacizumab, trastuzumab y panitumumab (F) se calculará la OR de notificación (ROR) y su intervalo de confianza. El ROR es una medida de desproporcionalidad basada en una tabla de contingencia 2 X 2 (fig. 3.2.), calculada dividiendo la Odds de exposición (expuestos dividido por no expuestos) en los casos por la odds de exposición en los no casos (Sánchez-Matienzo et al; 2006, Carvajal et al, 2007; Carvajal et al, 2009; Gahr et al, 2015).



	<b>C</b>	<b>C'</b>	
<b>F</b>	a	b	a+b
<b>F'</b>	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

*Fig.3.2. Tabla de contingencia 2 x 2*

**F**: expuesto al fármaco; **F'**: no expuesto al fármaco; **C**: caso; **C'**: no caso

EL ROR expresa la proporción de pacientes que estuvieron expuestos al fármaco o no entre los pacientes que presentaban la reacción adversa (casos) o no (no casos):

$$\text{ROR} = \frac{a/b}{c/d}$$

Siendo:

- a**: número de reacciones del SOC en estudio asociadas al fármaco estudiado.
- b**: número total de reacciones del fármaco estudiado excepto las del SOC en estudio.
- c**: número total de notificaciones de la base de datos FEDRA en relación con el SOC en estudio (excepto las notificaciones del fármaco estudiado), multiplicado por el factor de corrección de cada fármaco.
- d**: número total de notificaciones de la base de datos FEDRA, restando el término **a**, **b** y **c**, multiplicado por el factor de corrección de cada fármaco.

Su intervalo de confianza del 95%, se calcula como:

$$\text{IC 95\% ROR: ROR} \times e^{\pm z\alpha/2 \times \text{SE}(\ln\text{ROR})}$$

Siendo:

$$\text{SE}(\ln\text{ROR}) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b}} + \sqrt{\frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Es necesario calcular el factor de corrección de cada fármaco, debido a que a lo largo de nuestro estudio hemos trabajado con reacciones y no con notificaciones. La tabla de contingencia utilizada para el cálculo de ROR incluye dos términos (c y d), que constituyen número de notificaciones por lo que, para unificar los factores, debemos multiplicar estos dos términos por un factor de corrección. Este factor se obtiene dividiendo el número de reacciones por el número de notificaciones de cada fármaco. Así, por ejemplo, para rituximab hemos identificado 1127 reacciones y 567 notificaciones, por lo que el factor de corrección sería 1,99.

Para el cálculo del ROR (IC 95%) se utilizó el programa SISA para tablas de contingencia  $2 \times 2$ , (<http://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/twooby2.htm>), de acceso libre en Internet. Los valores de la ROR y su IC, por encima de 1 se consideran como un incremento del riesgo de presentar la reacción adversa, debido al fármaco. Los valores por encima de 2 se consideran clínicamente relevantes.



## 4. Resultados



#### 4.1. DATOS GENERALES DE LAS NOTIFICACIONES

En el periodo de estudio se localizaron en FEDRA un total de 1279 notificaciones: 567 asociadas a rituximab, 230 a cetuximab, 261 a bevacizumab, 194 a trastuzumab, y 27 asociadas a panitumumab. Estas notificaciones incluyeron respectivamente 1127, 516, 444, 367 y 51 reacciones adversas, lo que supuso una media de 2; 2,2; 1,7; 1,9 y 1,9 reacciones/notificación respectivamente. La distribución del número de notificaciones en los distintos años desde su comercialización, para cada uno de los fármacos del estudio, se muestra en la figura 4.1. Se señala el año de la 1ª autorización de cada fármaco con una flecha del color que los identifica, excepto para rituximab que fue autorizado en el año 1998.

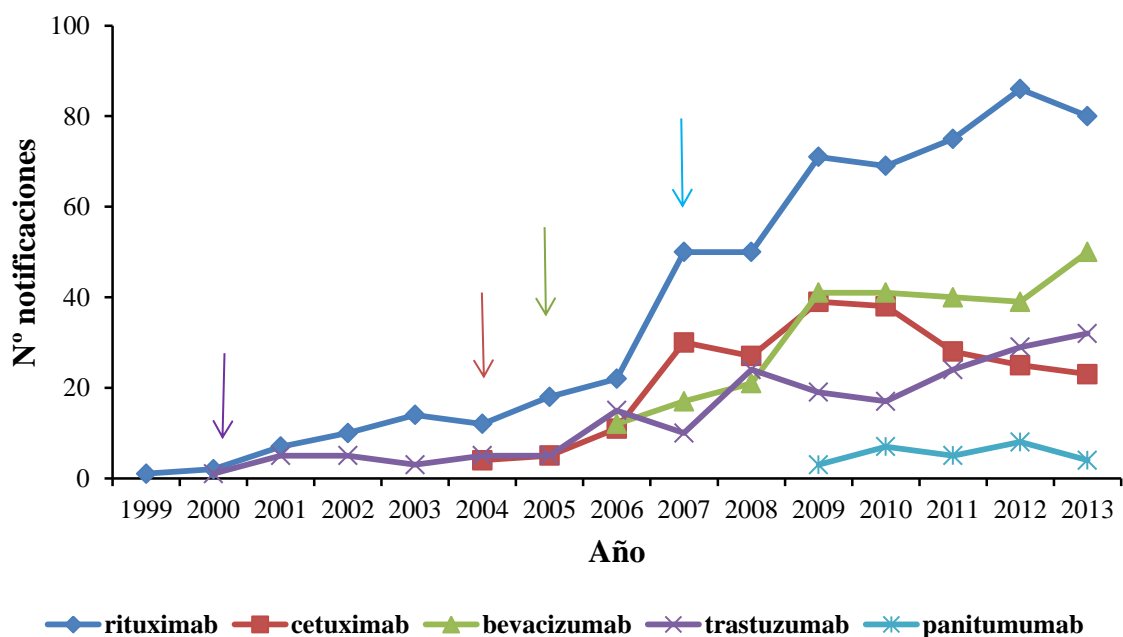


Fig 4.1. Distribución del número de notificaciones/año para los distintos medicamentos del estudio

Para cada fármaco se realizó un análisis global del número de notificaciones y reacciones adversas asociadas a cada uno de ellos y se seleccionó, en función de la frecuencia y/o gravedad, las reacciones adversas de mayor interés para un estudio más detallado.

## 4.2. RITUXIMAB

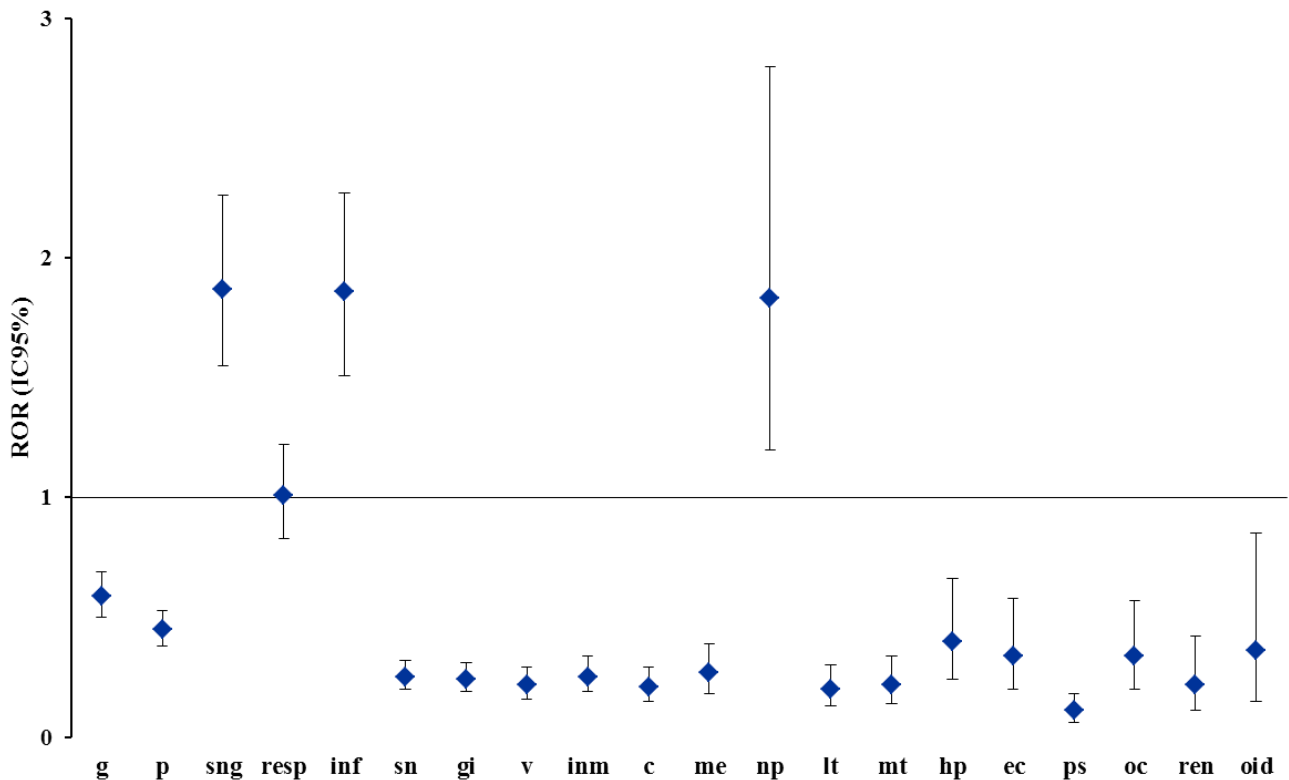
### 4.2.1. Distribución por órgano y sistema

En la tabla 4.1 se muestra la distribución por órgano o sistema de las reacciones adversas asociadas a rituximab, notificadas al SEFV-H hasta el 31/12/2013.

*Tabla 4.1. Distribución por órgano-sistema de las reacciones adversas asociadas a rituximab*

Órgano-sistema	Número reacciones (n)	% (n / total reacciones)	ROR	IC95%
Generales	170	15,08	0,59	(0,50-0,69)
Piel	165	14,64	0,45	(0,38-0,53)
<b>Sangre</b>	<b>124</b>	<b>11,00</b>	<b>1,87</b>	<b>(1,55-2,26)</b>
<b>Respiratorios</b>	<b>117</b>	<b>10,38</b>	<b>1,01</b>	<b>(0,83-1,22)</b>
<b>Infecciones</b>	<b>105</b>	<b>9,32</b>	<b>1,86</b>	<b>(1,51-2,27)</b>
Nervioso	80	7,10	0,25	(0,20-0,32)
Gastrointestinales	74	6,57	0,24	(0,19-0,31)
Vasculares	50	4,44	0,22	(0,16-0,29)
Inmunológico	44	3,90	0,25	(0,19-0,34)
Cardíacos	38	3,37	0,21	(0,15-0,29)
Musculoesqueléticos	27	2,40	0,27	(0,18-0,39)
<b>Neoplasias</b>	<b>22</b>	<b>1,95</b>	<b>1,83</b>	<b>(1,20-2,80)</b>
Lesiones traumáticas	21	1,86	0,20	(0,13-0,30)
Metabolismo	19	1,69	0,22	(0,14-0,34)
Hepatobiliares	16	1,42	0,40	(0,24-0,66)
Exploraciones complementarias	14	1,24	0,34	(0,20-0,58)
Psiquiátricos	13	1,15	0,11	(0,06-0,18)
Oculares	9	0,80	0,34	(0,20-0,57)
Renales	9	0,80	0,22	(0,11-0,42)
Oído	5	0,44	0,36	(0,15-0,85)
Congénitos	2	0,18	0,93	(0,23-3,74)
Embarazo	1	0,09	0,17	(0,02-1,19)
Reproductor	1	0,09	0,03	(0,00-0,20)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1	0,09	0,22	(0,03-1,60)
<b>Total</b>	<b>1127</b>	<b>100</b>		

El resultado del análisis de desproporcionalidad por medio del cálculo del ROR (IC95%) para la asociación fármaco-RAM en función de los órganos y sistemas con >2 RAM, correspondientes a las notificaciones espontáneas de rituximab, se muestra en la figura 4.2.



**Órganos y sistemas:** *g* (trastornos generales), *p* (trastornos de la piel), *sng* (trastornos de la sangre), *resp* (trastornos respiratorios), *inf* (infecciones), *sn* (trastornos del sistema nervioso), *gi* (trastornos gastrointestinales), *v* (trastornos vasculares), *inm* (trastornos inmunológicos), *c* (trastornos cardiacos), *me* (trastornos musculoesqueléticos), *np* (neoplasias), *lt* (lesiones traumáticas), *met* (trastornos del metabolismo y la nutrición), *hp* (trastornos hepáticos), *ec* (exploraciones complementarias), *ps* (trastornos psiquiátricos), *oc* (trastornos oculares), *ren* (trastornos renales), *oid* (trastornos del oído).

Fig 4.2. Distribución de los órganos y sistemas implicados en las notificaciones espontáneas de rituximab



Los órganos y sistemas con una frecuencia mayor de 100 reacciones adversas en cada uno de ellos, fueron los siguientes: los trastornos generales, de la piel, hematológicos, respiratorios e infecciones, en conjunto representaron el 60,42% del total de reacciones adversas sospechosas de ser inducidas por rituximab.

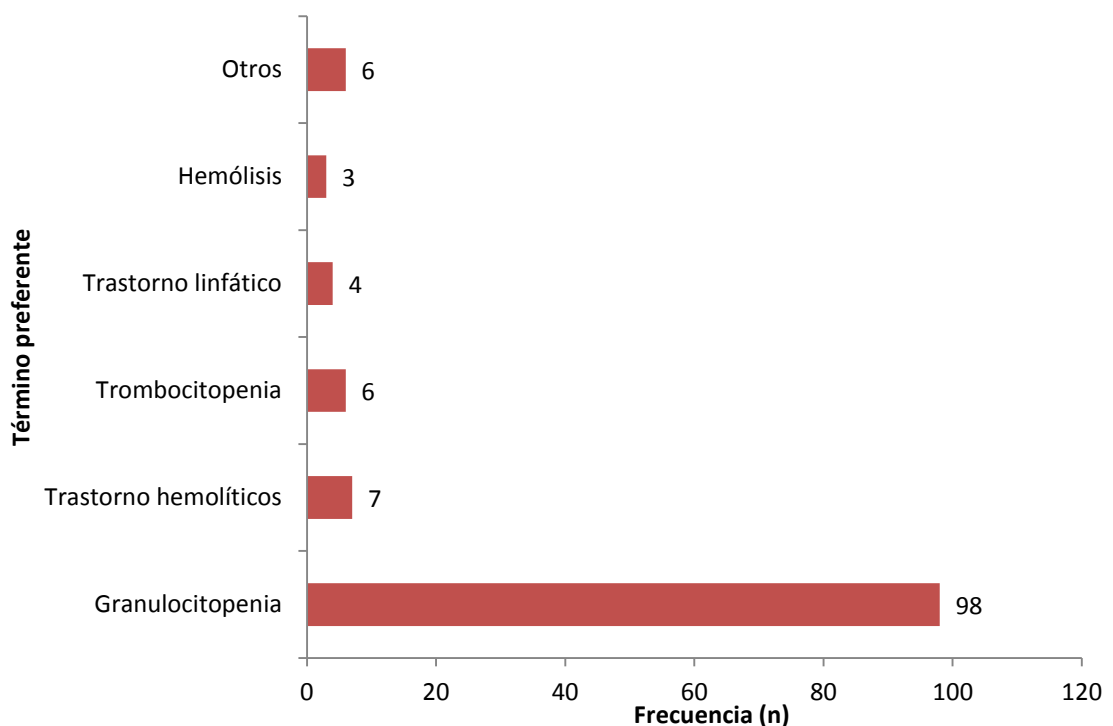
El análisis de desproporcionalidad mediante el cálculo de los ROR (IC95%) y de acuerdo con el primer criterio de nuestro estudio, nos permitió seleccionar los trastornos hematológicos, infecciones y neoplasias, para un análisis más detallado. Atendiendo a nuestro segundo criterio de selección, se calculó el ROR (IC95%) para los términos preferentes cutáneos, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson asociados al tratamiento con rituximab. Del mismo modo, se calculó el ROR (IC95%) para los términos de los trastornos respiratorios, neumonitis, neumonitis intersticial aguda, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar y microlitiasis alveolar pulmonar, considerados en nuestro estudio conjuntamente como neumonitis, asociados al tratamiento con rituximab.

Los resultados obtenidos para la necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson fueron: ROR= 1,26 (0,52-3,04). Por lo tanto, estos trastornos cutáneos no cumplieron el criterio de inclusión de nuestro estudio para un análisis más detallado. Sin embargo, el cálculo del ROR (IC95%) asociado a las neumonitis, obtuvo un resultado altamente significativo de 5,35 (3,46-8,28), que sí justificó su estudio en mayor profundidad.

En resumen, los órganos o sistema asociados a rituximab que se estudiaron en más detalle fueron los trastornos hematológicos, respiratorios, infecciones y neoplasias que, se marcaron en color verde en la tabla 4.1 y se describen a continuación.

#### 4.2.2. Trastornos hematológicos

Se obtuvieron 124 reacciones adversas asociadas a trastornos hematológicos en el tratamiento con rituximab. Para considerar las frecuencias de los términos preferentes se hizo una recodificación preliminar de los términos que eran sinónimos de un mismo término. El término “Otros” está formado por el conjunto de los términos preferentes con una frecuencia igual a 1 (fig. 4.3).



*Fig 4.3. Trastornos hematológicos asociados a rituximab*

Tras la recodificación de los términos preferentes se decidió estudiar en detalle el término recodificado como granulocitopenia que incluyó los términos granulocitopenia, agranulocitosis, neutropenia, neutropenia autoinmune, neutropenia febril, pancitopenia, insuficiencia de médula ósea, leucopenia, linfopenia y policitemia.

En las tablas 4.2. y 4.3 se muestran algunas de las características de las notificaciones de granulocitopenia en relación con el resto de trastornos hematológicos notificados asociados

a rituximab. Como puede observarse no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables número de fármacos sospechosos, sexo, gravedad y desenlace. Sin embargo, la comparación de ambos grupos sí mostró diferencias estadísticamente significativas en las variables edad, periodo de latencia, periodo de recuperación e indicación terapéutica. La edad media de los pacientes con granulocitopenia ( $61,1 \pm 1,8$ ) fue superior a la de los pacientes con otras alteraciones hematológicas ( $47,5 \pm 4,34$ ) y un 72,3% de los pacientes recibieron rituximab para indicaciones autorizadas en España. Tanto el periodo de latencia de la granulocitopenia como la resolución de la misma fue significativamente menor que estos periodos para el resto de trastornos hematológicos. El desenlace del 61,7% de los casos de granulocitopenia fue recuperado, un 14,8% aún no se había recuperado en la fecha de notificación, mortal en 6 casos (6,4%) y en el 17% de los casos no se disponía de esta información.

*Tabla 4.2. Características de los casos de granulocitopenia frente a otros trastornos hematológicos asociados a rituximab, en base a variables cuantitativas del estudio*

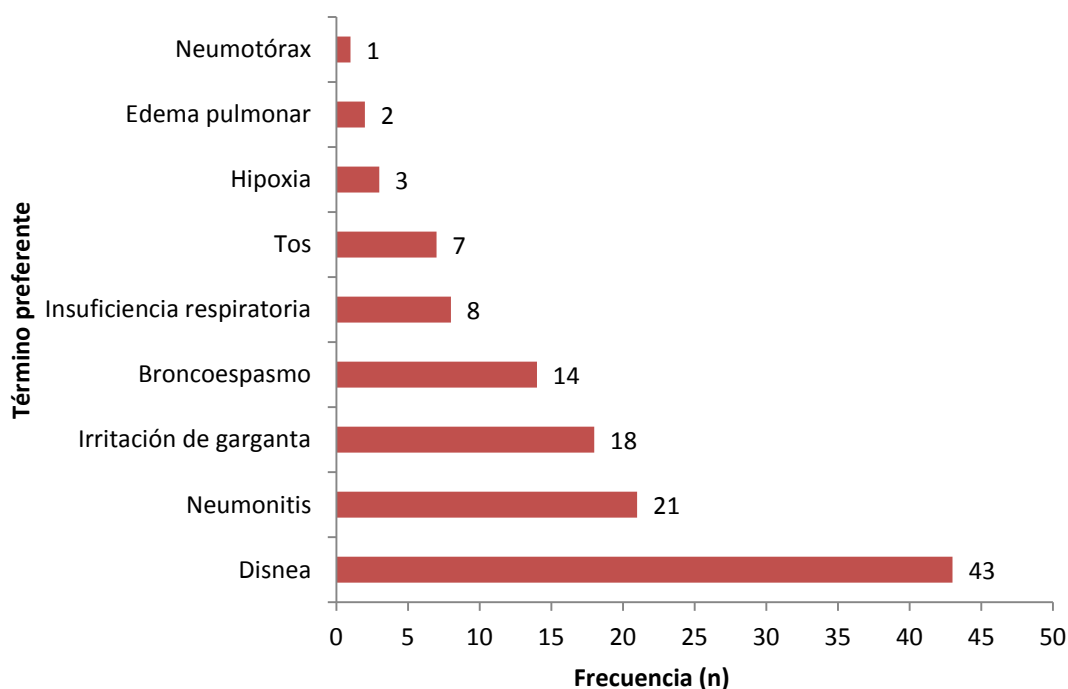
	Granulocitopenia (n = 94)	Otros trastornos hematológicos (n = 17)	r	p
Edad, media $\pm$ SEM (n)	61,1 $\pm$ 1,8 (85)	47,5 $\pm$ 4,34 (16)	0,28	<b>&lt; 0,01</b>
Latencia, días, mediana, rango, (n)	22 (2-1038) (65)	100,5 (2-1200) (4)	-0,33	<b>&lt; 0,01</b>
Recuperación, días, mediana, rango, (n)	9 (2-35) (38)	47,5 (27-68) (2)	-0,71	<b>&lt; 0,01</b>
Fármacos sospechosos, media $\pm$ SEM (n)	1,1 $\pm$ 0,0 (288)	1,2 $\pm$ 0,1 (43)	-0,07	0,24

*Tabla 4.3. Características de los casos de granulocitopenia frente a otros trastornos hematológicos asociados a rituximab, en base a variables categóricas del estudio*

	Granulocitopenia (n = 94)	Otros trastornos hematológicos (n = 17)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)			0,58	(0,20-1,70)	0,32
	Femenino	45 (47,9)	6 (35,3)		
	Masculino	48 (51,1)	11 (64,7)		
	Desconocido	1 (1,1)			
Indicación terapéutica, n (%)			3,78	(1,05-13,57)	<b>&lt; 0,05</b>
	Autorizada	68 (72,3)	10 (58,8)		
	No autorizada	9 (9,6)	5 (29,4)		
	Desconocido	17 (18,1)	2 (11,8)		
Gravedad, SEFV-H, n (%)			-	-	1,00
	No grave	1 (1,1)			
	Grave	93 (98,9)	17 (100)		
Desenlace, n, (%)					0,37
	Recuperado	58 (61,7)	4 (23,5)	1,00	
	Aún no recuperado	14 (14,8)	4 (23,5)	0,95	(0,09-9,98)
	Mortal	6 (6,4)	3 (17,6)	0,24	(0,01-3,03)
	Desconocido	16 (17)	6 (35,3)		

#### 4.2.3. Trastornos respiratorios

Se obtuvieron 117 reacciones adversas relacionadas con trastornos respiratorios en el tratamiento con rituximab. Para considerar las frecuencias de los términos preferentes se hizo una recodificación previa de los términos preferentes que eran sinónimos de un mismo término y a continuación se representaron gráficamente por orden creciente de frecuencia (fig. 4.4).



*Fig. 4.4. Trastornos respiratorios asociados a rituximab*

Tras la recodificación de los términos preferentes y la comprobación de los criterios de inclusión definidos en el apartado de material y métodos, se estudiaron en detalle los casos correspondientes al término recodificado como “neumonitis” que incluyó los términos neumonitis, neumonitis intersticial aguda, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar y microlitiasis alveolar pulmonar.

En las tablas 4.4 y 4.5 se muestran algunas de las características de los casos de neumonitis en relación con el resto de trastornos respiratorios asociados a rituximab. La comparación de los pacientes con neumonitis frente a los pacientes que sufrieron otros trastornos respiratorios, no mostró diferencias significativas en la edad, el periodo de latencia, el sexo y la indicación terapéutica. Sí la hubo en la gravedad y el desenlace, todos los casos fueron graves y hubo 5 casos mortales. El periodo de recuperación fue significativamente más largo en los pacientes con neumonitis respecto al resto de pacientes con otros trastornos respiratorios; y además éstos últimos recibieron un mayor número de fármacos sospechosos.

*Tabla 4.4. Características de los casos de neumonitis frente a otros trastornos respiratorios asociados a rituximab, en base a variables cuantitativas del estudio*

	Neumonitis (n = 19)	Otros trastornos respiratorios (n = 76)	r	p
Edad, media $\pm$ SEM (n)	58,6 $\pm$ 3,9 (16)	58,3 $\pm$ 1,9 (67)	0,00	0,97
Latencia, días, mediana, rango, (n)	64 (17-146) (13)	184 (5-1590) (10)	-0,33	0,13
Recuperación, días, mediana, rango, (n)	15 (8-120) (9)	2 (0-5) (9)	0,50	<b>&lt; 0,05</b>
Fármacos sospechosos, media $\pm$ SEM (n)	1,5 $\pm$ 0,1 (34)	1, 0 $\pm$ 0,0 (87)	0,43	<b>&lt; 0,01</b>

*Tabla 4.5. Características de los casos de neumonitis frente a otros trastornos respiratorios asociados a rituximab, en base a variables categóricas del estudio*

	Neumonitis (n = 19)	Otros trastornos respiratorios (n = 76)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)			2,26	(0,72-7,11)	0,15
	Femenino	6 (31,6)	39 (51,3)		
	Masculino	13 (68,4)	37 (48,7)		
	Desconocido				
Indicación terapéutica, n (%)			0,5	(0,13-1,89)	0,16
	Autorizada	15 (78,9)	60 (78,9)		
	No autorizada	4 (21,1)	8 (10,5)		
	Desconocido		8 (10,5)		
Gravedad SEFV- H, n (%)			-	-	<b>&lt; 0,05</b>
	No grave		20 (26,3)		
	Grave	19 (100)	56 (73,7)		
Desenlace, n (%)					<b>&lt; 0,01</b>
	Recuperado	8 (42,1)	62 (81,6)	1,00	
	Aún no recuperado	4 (21,1)	1 (1,3)	30,00	(2,68-335,28)
	Mortal	5 (26,3)	4 (5,3)	10,00	(1,98-50,54)
	Desconocido	2 (10,5)	9 (11,8)		

#### 4.2.4. Infecciones

En el período de estudio se obtuvieron 105 reacciones adversas asociados al SOC de infecciones, en relación al tratamiento con rituximab. No se hizo recodificación de términos por encontrar gran diversidad de tipos de infecciones. La distribución de los términos preferentes de estas reacciones adversas se muestra en la figura 4.5. Si bien, se identificaron 38 reacciones adversas con frecuencia igual a 1, no se representaron porque se generaba una gráfica poco legible. Se representó la distribución con los términos preferentes correspondientes a las RAM con frecuencia mayor de 1.

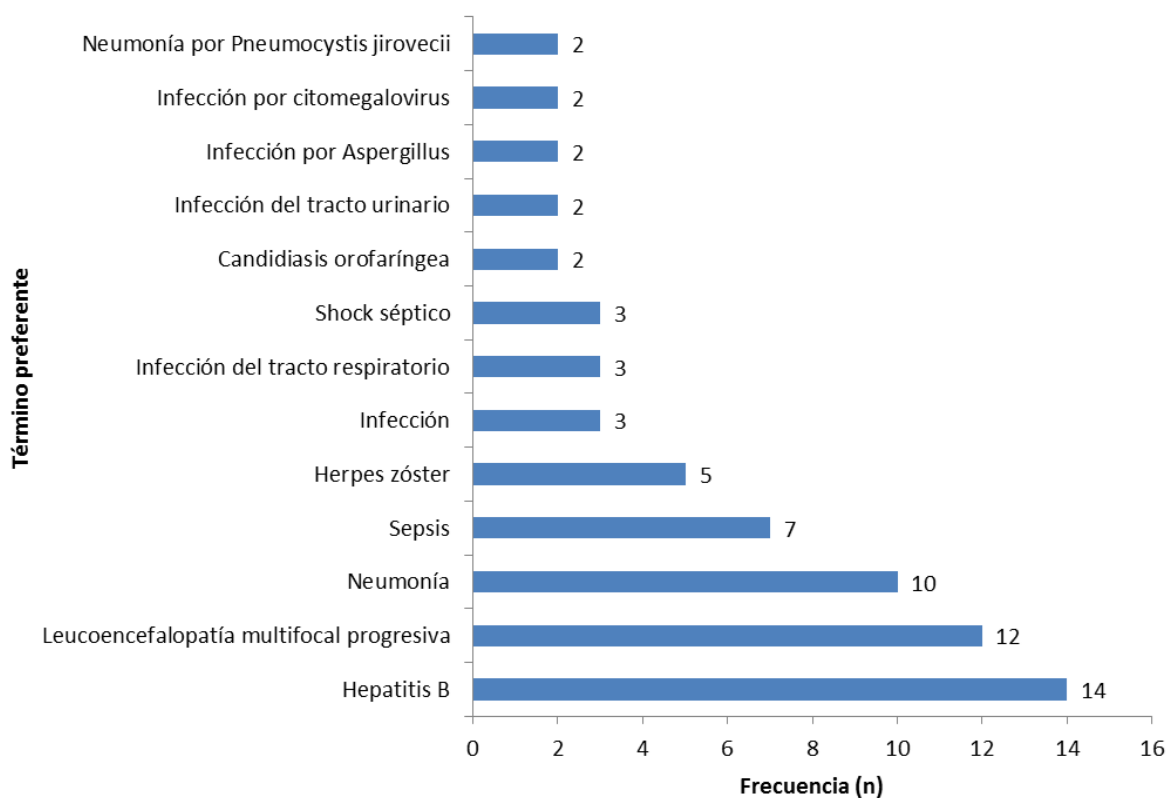


Fig 4.5. Infecciones asociadas a rituximab

De la diversidad de términos preferentes correspondientes al SOC infecciones, se estudiaron en detalle las sospechas de hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva, frente al resto de infecciones asociadas al tratamiento con rituximab.

Al comparar los casos de hepatitis notificados con el resto de infecciones asociadas a rituximab, se observó que la mediana del periodo de latencia de los casos de hepatitis no difería de la mediana del periodo de latencia del resto de las infecciones asociadas a rituximab, pero sí encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en el periodo de recuperación, más largo en los casos de hepatitis frente al del resto de infecciones inducidas por rituximab. Con respecto al resto de características generales no se observaron diferencias entre los dos grupos analizados (tablas 4.6 y 4.7).

*Tabla 4.6. Características de los casos de hepatitis frente a otras infecciones asociadas a rituximab, en relación a variables cuantitativas del estudio*

	Hepatitis (n = 14)	Otras infecciones (n = 70)	r	p
Edad, media $\pm$ SEM (n)	59,6 $\pm$ 2,9 (14)	56,8 $\pm$ 2,0 (64)	0,07	0,54
Latencia, días, mediana, rango (n)	157 (47-1200) (13)	102 (2-1590) (41)	-0,01	0,97
Recuperación, días, mediana, rango (n)	53 (10-300) (6)	16 (2-300) (20)	0,50	<b>&lt; 0,05</b>
Fármacos sospechosos, media $\pm$ SEM (n)	1,3 $\pm$ 0,1 (51)	1,3 $\pm$ 0,6 (184)	-0,04	0,59

De los 14 pacientes que sufrieron hepatitis sospechosa de ser inducida por rituximab, el 64,3% fueron de sexo masculino, todos los casos fueron graves y en 6 de ellos el desenlace fue mortal.



*Tabla 4.7. Características de los casos de hepatitis frente a otras infecciones asociadas a rituximab, en relación a variables categóricas del estudio*

		Hepatitis (n = 14)	Otras infecciones (n = 70)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)				2,21	(0,67-7,27)	0,19
	Femenino	5 (39,7)	38 (54,3)			
	Masculino	9 (64,3)	31 (44,3)			
	Desconocido		1 (1,4)			
Indicación terapéutica, n (%)				2,67	(0,32-22,52)	0,24
	Autorizada	12 (85,7)	54 (77,1)			
	No autorizada	1 (7,1)	12 (17,1)			
	Desconocido	1 (7,1)	4 (5,7)			
Gravedad SEFV- H, n (%)				-	-	1,00
	No grave		2 (2,9)			
	Grave	14 (100)	68 (97,1)			
Desenlace, n (%)						0,31
	Recuperado	2 (14,3)	16 (22,9)	1,00		
	Aún no recuperado	6 (42,9)	20 (28,5)	5,63	(0,60-52,37)	
	Mortal	6 (42,9)	20 (28,6)	3,53	(0,35-35,16)	
	Desconocido		14 (20)			

Con respecto al análisis de los casos notificados de leucoencefalopatía multifocal progresiva (n= 12) en comparación con el resto de infecciones asociadas a rituximab (n= 72), la mediana del periodo de latencia de los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva fue significativamente más largo ( $p < 0,05$ ) que el del resto de infecciones, no observándose diferencias en el periodo de recuperación ni en el resto de características generales de las notificaciones de ambos grupos (tablas 4.8 y 4.9).

*Tabla 4.8. Características de los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva frente a otras infecciones asociados a rituximab, en base a variables cuantitativas del estudio*

	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (n = 12)	Otras infecciones (n = 72)	r	p
Edad, media ± SEM (n)	60,1 ± 3,2 (11)	56,9 ± 2,0 (67)	0,07	0,53
Latencia, días, mediana, rango, (n)	210 (30-1687) (11)	107 (2-1590) (41)	0,32	<b>&lt; 0,05</b>
Recuperación, días, mediana, rango, (n)	58 (34-60) (3)	16,5 (2-300) (20)	0,07	0,75
Fármacos sospechosos, media ± SEM (n)	1,5 ± 0,2 (29)	1,3 ± 0,1 (206)	0,08	0,22

*Tabla 4.9. Características de los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva frente a otras infecciones asociados a rituximab, en base a variables categóricas del estudio*

	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (n = 12)	Otras infecciones (n = 72)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)			2,44	(0,67-8,84)	0,16
	Femenino	4 (33,3)	39 (54,2)		
	Masculino	8 (66,7)	32 (44,4)		
	Desconocido		1 (1,4)		
Indicación terapéutica, n (%)			1,09	(0,21-5,63)	0,32
	Autorizada	10 (83,3)	55 (76,4)		
	No autorizada	2 (16,7)	12 (16,7)		
	Desconocida		5 (6,9)		
Gravedad SEFV-H, n (%)			-	-	1,00
	No grave		2 (2,8)		
	Grave	12 (100)	70 (97,2)		
Desenlace, n (%)			-	-	0,11
	Recuperado		18 (25)		
	Aún no recuperado	6 (50)	20 (27,8)		
	Mortal	5 (41,7)	21 (29,2)		
	Desconocido	1 (8,3)	13 (18,1)		

#### 4.2.4.1. Valoración general de las infecciones

La hepatitis sospechosa de ser inducida por rituximab se notificó ligeramente con más frecuencia que la leucoencefalopatía multifocal progresiva, suponiendo respectivamente un 13,3% y un 11,4% del total de infecciones asociadas al tratamiento con rituximab. En cuanto a la gravedad de los casos, la leucoencefalopatía multifocal progresiva es evidente que es grave, y todos los casos de hepatitis fueron también valorados como graves. Acorde con la gravedad de los casos está el número de pacientes con desenlace mortal entre los que sufrieron estas reacciones adversas (6 en los casos de hepatitis y 5 en los de leucoencefalopatía multifocal progresiva), y sólo 2 pacientes con hepatitis estaban recuperados en la fecha de la notificación.

En los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, el número de fármacos sospechosos ( $1,5 \pm 0,2$ ) incluidos en la notificación fue algo superior a los de hepatitis ( $1,3 \pm 0,1$ ), y los periodos de latencia y recuperación más largos.

La media de edad de los pacientes que presentaron estas infecciones se encontraba alrededor de los 60 años, desarrollándose también en ambos casos con más frecuencia en el sexo masculino.

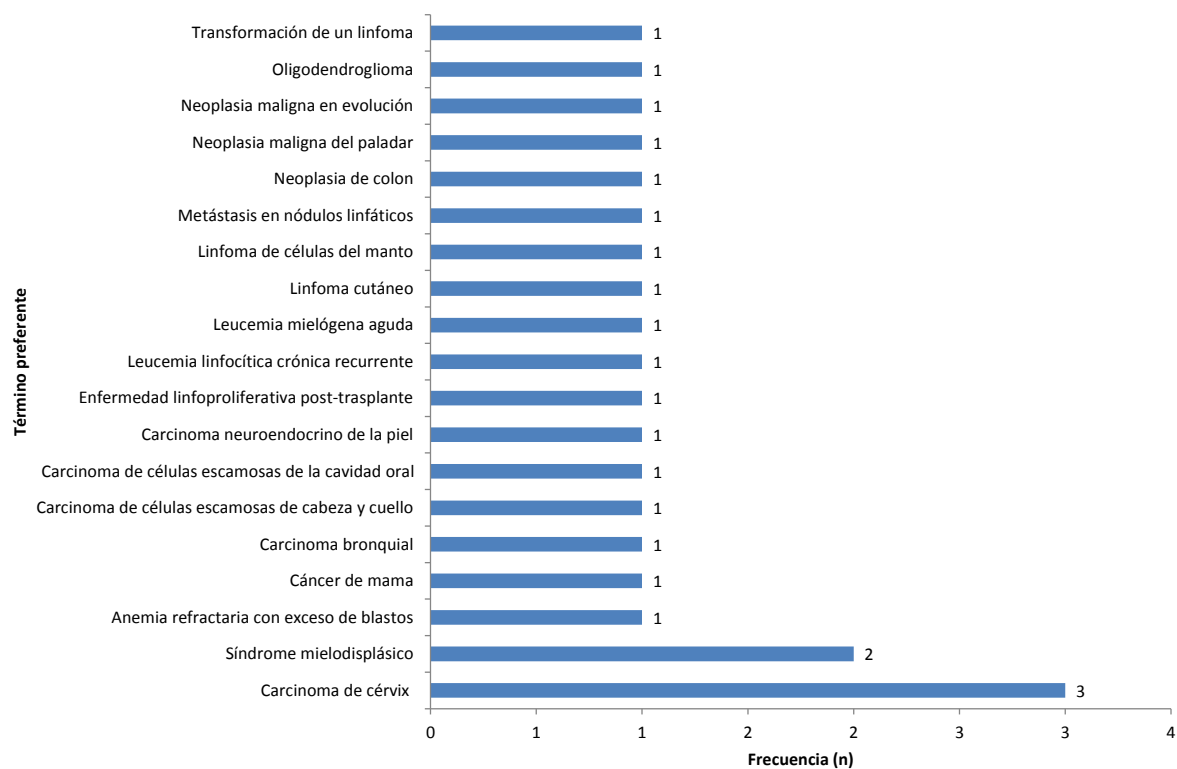
#### 4.2.5. Neoplasias

En nuestro estudio, se encontraron 19 notificaciones que incluyeron 22 reacciones adversas pertenecientes al SOC neoplasias en relación al tratamiento con rituximab (figura 4.6).

En la tabla 4.10 se describen algunas características de los casos de neoplasias asociadas al tratamiento con rituximab. Con un 52,6% de mujeres y un 47,4% de hombres, la edad media de los pacientes fue  $48,6 \pm 4,4$  años. En 3 casos las pacientes presentaron carcinoma de cérvix, dos casos en estadio 0 y un tercer caso sin especificar el estadio. El desenlace

comunicado fue favorable en 2 casos, 5 pacientes se encontraban en recuperación en el momento de la notificación y 3 casos tuvieron desenlace fatal.

En 9 de los pacientes rituximab fue el único fármaco sospechoso, siendo el número medio de medicamentos sospechosos por notificación  $2,21 \pm 0,4$ . En el 73,8% de los casos la indicación terapéutica de rituximab fue acorde con las indicaciones autorizadas. Hubo 6 casos (31,6%) en los que la indicación fueron linfomas, 3 (15,8%) LLC; en 4 pacientes (21,1%) artritis reumatoide y en 1 caso granulomatosis con poliangeítis. En 3 pacientes (15,8%) se pautó rituximab para una indicación no autorizada y en 1 caso la indicación terapéutica fue desconocida.



*Fig.4.6. Neoplasias asociadas a rituximab*

*Tabla 4.10. Descripción de los casos de neoplasia asociadas a rituximab*

Edad (años) /Sexo	Tipo de reacción	Indicación de rituximab	Otros fármacos sospechosos además de rituximab
53/F	Carcinoma de cérvix estadio 0	Artritis reumatoide	-
86/F	Carcinoma neuroendocrino de la piel	Leucemia linfocítica crónica	-
39/M	Leucemia linfocítica crónica recurrente	Leucemia linfocítica crónica	Ciclosporina/Fludarabina/Metotrexato/Tacrolimus/Mefloquina
46/M	Neoplasia maligna en evolución	Neoplasia linfocítica maligna	-
60/F	Leucemia mielógena aguda	Linfoma de células B	Fludarabina/Ciclofosfamida
Desc./F	Trasformación de un linfoma	Artritis reumatoide	-
71/F	Carcinoma de células escamosas de la cavidad oral Metástasis de nódulos linfáticos	Artritis reumatoide	-
45/M	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma bronquial	Artritis reumatoide	-
Desc./F	Carcinoma de cérvix	Nefritis en el lupus	-
22/M	Síndrome mielodisplásico	Trastorno hemorrágico	-
34/F	Carcinoma de cérvix estadio 0	Linfoma	Ciclofosfamida/Doxorubicina/Vincristina/Prednisona
Desc./F	Cáncer de mama	Desconocida	Fludarabina/Ciclofosfamida
14/F	Síndrome mielodisplásico Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante	Acondicionamiento médula ósea	Ciclosporina/Alemtuzumab/Fludarabina/Melfalan/Micofenolato de mofetilo/Tacrolimus/Eritropoyetina
55/F	Anemia refractaria con exceso de blastos	LNH/Linfoma de células B	Bendamustina
62/M	Linfoma de células del manto	Linfoma de células del manto estadio IV/Linfoma de células B	Ciclofosfamida/Vincristina/Doxorubicina/Dexametasona
44/M	Oligodendroglioma	Trastorno linfoproliferativo	-
42/M	Neoplasia de colon	Granulomatosis con poliangeítis	Ciclofosfamida/Prednisona/Micofenolato de mofetilo
60/M	Neoplasia maligna del paladar	Leucemia linfocítica crónica	Ciclofosfamida/Mitoxantrona/Ciclosporina/Fludarabina
44/M	Linfoma cutáneo	Enfermedad aguda de injerto contra huésped	Tacrolimus



### 4.3. CETUXIMAB

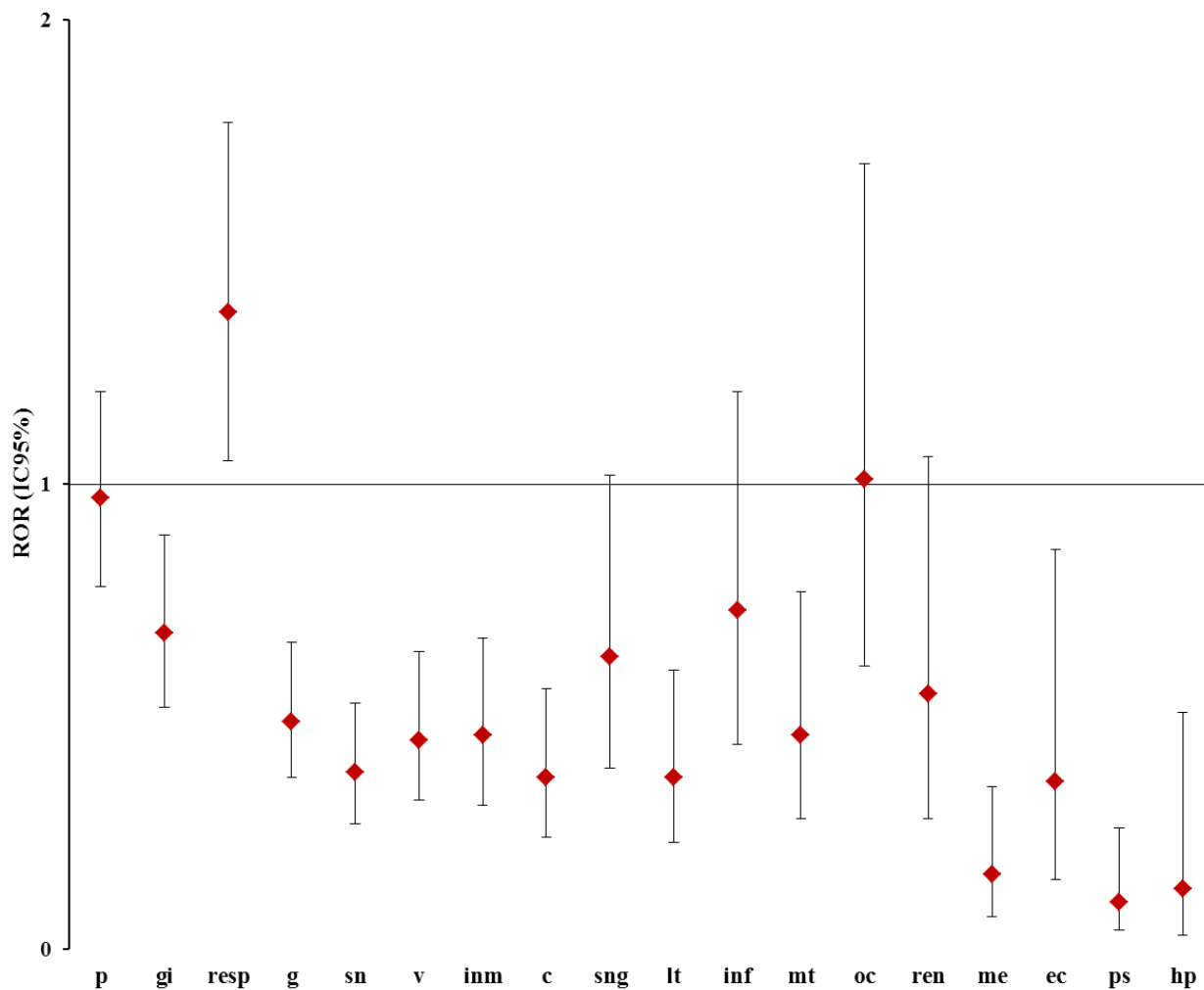
#### 4.3.1. Distribución por órgano y sistema

En el año 2004 se autorizó la comercialización en España del anticuerpo monoclonal cetuximab, obteniéndose en el periodo de búsqueda un total de 230 notificaciones cuyas reacciones adversas asociadas a cada órgano y sistema se recogen en la tabla 4.11.

Tabla 4.11. Distribución por órgano-sistema de las reacciones adversas de cetuximab

Órgano-sistema	Número reacciones (n)	% (n / total Reacciones)	ROR	IC95%
<b>Piel</b>	<b>108</b>	<b>20,93</b>	<b>0,97</b>	<b>(0,78-1,20)</b>
Gastrointestinal	61	11,82	0,68	(0,52-0,89)
<b>Respiratorio</b>	<b>61</b>	<b>11,82</b>	<b>1,37</b>	<b>(1,05-1,78)</b>
Generales	52	10,08	0,49	(0,37-0,66)
Nervioso	39	7,56	0,38	(0,27-0,53)
Vasculares	35	6,78	0,45	(0,32-0,64)
Inmunológico	28	5,43	0,46	(0,31-0,67)
Cardiacos	23	4,46	0,37	(0,24-0,56)
Sangre	17	3,29	0,63	(0,39-1,02)
Lesiones traumáticas	17	3,29	0,37	(0,23-0,60)
Infecciones	16	3,10	0,73	(0,44-1,20)
Metabolismo	16	3,10	0,46	(0,28-0,77)
Oculares	15	2,91	1,01	(0,61-1,69)
Renales	9	1,74	0,55	(0,28-1,06)
Musculoesqueléticos	6	1,16	0,16	(0,07-0,35)
Exploraciones complementarias	5	0,97	0,36	(0,15-0,86)
Psiquiátricos	4	0,78	0,10	(0,04-0,26)
Hepatobiliares	2	0,39	0,13	(0,03-0,51)
Congénitos	1	0,19	0,99	(0,14-7,07)
Procedimientos médicos	1	0,19	0,36	(0,05-2,57)
<b>Total</b>	<b>516</b>			

La representación gráfica de la distribución de los órganos y sistemas que incluyeron  $\geq 2$  RAM asociados a cetuximab, en función del ROR (IC95%), se muestra en la figura 4.7.



**Órganos y sistemas:** *p* (trastornos de la piel), *gi* (trastornos gastrointestinales), *resp* (trastornos respiratorios), *g* (trastornos generales), *sn* (sistema nervioso), *v* (trastornos vasculares), *inm* (trastornos inmunológicos), *c* (trastornos cardiacos), *sng* (trastornos de la sangre), *lt* (lesiones traumáticas), *inf* (infecciones), *mt* (trastornos del metabolismo), *oc* (trastornos oculares), *ren* (trastornos renales), *me* (trastornos musculoesqueléticos), *ec* (exploraciones complementarias), *ps* (trastornos psiquiátricos), *hp* (trastornos hepáticos).

Fig 4.7. Distribución en función del ROR (IC95%) de los órganos y sistemas que incluyeron  $\geq 2$  reacciones adversas asociados a cetuximab

En base a los resultados obtenidos con el cálculo del ROR y su IC95%, únicamente los trastornos respiratorios obtuvieron un límite inferior del IC95% superior a 1. Sin embargo, consideramos de gran relevancia la asociación de los trastornos cutáneos con el tratamiento de cetuximab; por ello, basándonos en la ficha técnica del fármaco y en publicaciones científicas, seleccionamos conjuntamente los términos preferentes acné y dermatitis acneiforme para su posterior cálculo del ROR (IC95%), obteniendo un resultado de ROR= 26,29 (15,51-44,55). En base a este resultado consideramos el SOC trastornos cutáneos para su análisis en mayor profundidad. Del mismo modo que habíamos hecho para rituximab, en la tabla 4.11 se han marcado en color verde los SOC seleccionados para el análisis más detallado.

#### **4.3.2. Trastornos cutáneos**

Se obtuvieron 108 reacciones adversas de alteraciones cutáneas asociadas al tratamiento con cetuximab. Se realizó una recodificación preliminar de los términos preferentes que eran sinónimos de un mismo término (fig. 4.8). El término “Otros” está formado por el conjunto de los términos preferentes con una frecuencia igual a 1.

Como hemos indicado, se han estudiado las características específicas del término recodificado como “acné”, constituido por los términos acné y dermatitis acneiforme, frente al resto de trastornos cutáneos asociados a cetuximab (tablas 4.12 y 4.13). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la gravedad y el desenlace de los casos de acné asociados a cetuximab, respecto al resto de reacciones adversas cutáneas asociadas a este fármaco. Así, se evaluaron como graves el 40% de los casos de acné frente al 62% de otros trastornos cutáneos asociados a rituximab. En cuanto al desenlace, 6 pacientes con acné aún no se habían recuperado en la fecha de la notificación, 5 se recuperaron y en 4 pacientes (26,7%), no se disponía de esta información.



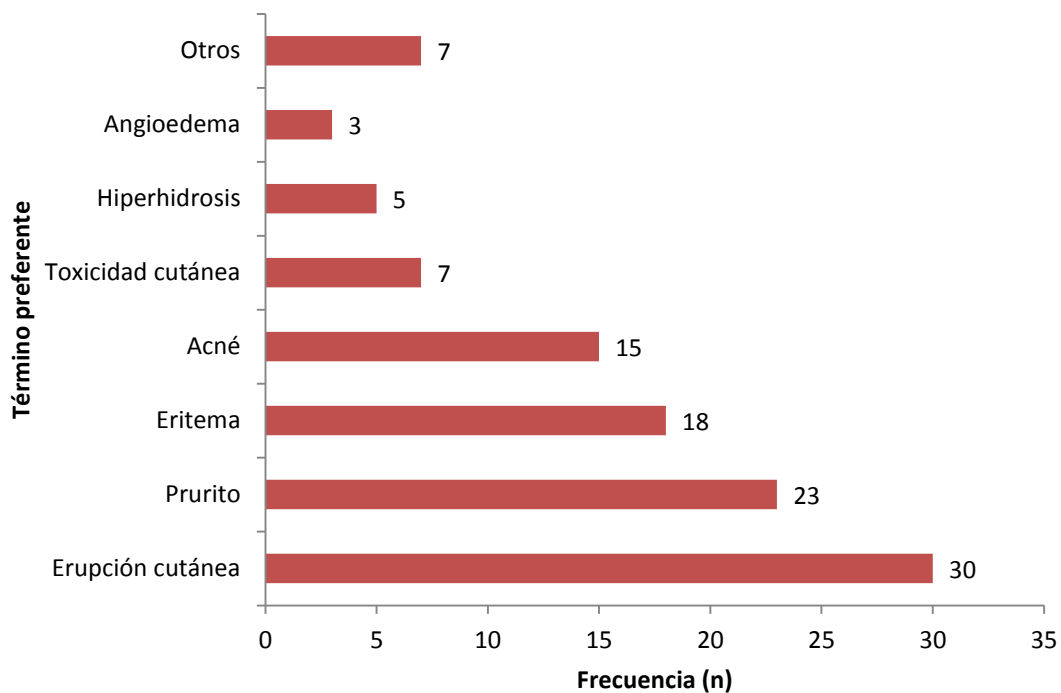


Fig.4.8. Trastornos cutáneos asociados a cetuximab

Tabla 4.12. Características de los casos de acné frente a otros trastornos cutáneos inducidos por cetuximab, en base a variables cuantitativas del estudio

	Acné (n = 15)	Otros trastornos cutáneos (n = 71)	r	p
Edad, media $\pm$ SEM (n)	58,7 $\pm$ 3,9 (15)	59,5 $\pm$ 1,3 (67)	-0,03	0,80
Latencia, días, mediana, rango (n)	14 (4-134) (8)	32 (0-393) (28)	-0,19	0,28
Recuperación, días, mediana, rango (n)	37 (8-218) (3)	18,5 (0-167) (12)	0,35	0,20
Fármacos sospechosos, media $\pm$ SEM (n)	1,1 $\pm$ 0,1 (42)	1,0 (92)	0,25	0,02

*Tabla 4.13. Características de los casos de acné frente a otros trastornos cutáneos inducidos por cetuximab, en base a variables categóricas del estudio*

	Acné (n = 15)	Otros trastornos cutáneos (n = 71)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)			2,46	(0,64-9,50)	0,17
Femenino	3 (20)	27 (38)			
Masculino	12 (80)	44 (62)			
Desconocido					
Indicación terapéutica, n (%)			1,57	(0,18-13,86)	0,37
Autorizada	11 (73,3)	56 (78,9)			
No autorizada	1 (6,7)	8 (11,3)			
Desconocido	3 (20,1)	7 (9,9)			
Gravedad SEFV-H, n (%)			0,25	(0,07-0,91)	<b>&lt; 0,05</b>
No grave	9 (60)	27 (38)			
Grave	6 (40)	44 (62)			
Desenlace, n (%)					<b>&lt; 0,05</b>
Recuperado	5 (33,3)	53 (74,6)	1,00		
Aún no recuperado	6 (40)	14 (19,8)	4,90	(1,28-18,79)	
Mortal		1 (1,4)	-	-	
Desconocido	4 (26,7)	3 (4,2)			

### 4.3.3. Trastornos respiratorios

En el tratamiento con cetuximab se encontraron 61 términos preferentes relacionados con trastornos respiratorios asociados a cetuximab. Se realizó la recodificación de los términos preferentes consiguiendo así la agrupación de términos similares. En la figura 4.9 se muestra la distribución de frecuencia de las reacciones adversas respiratorias asociadas a cetuximab.

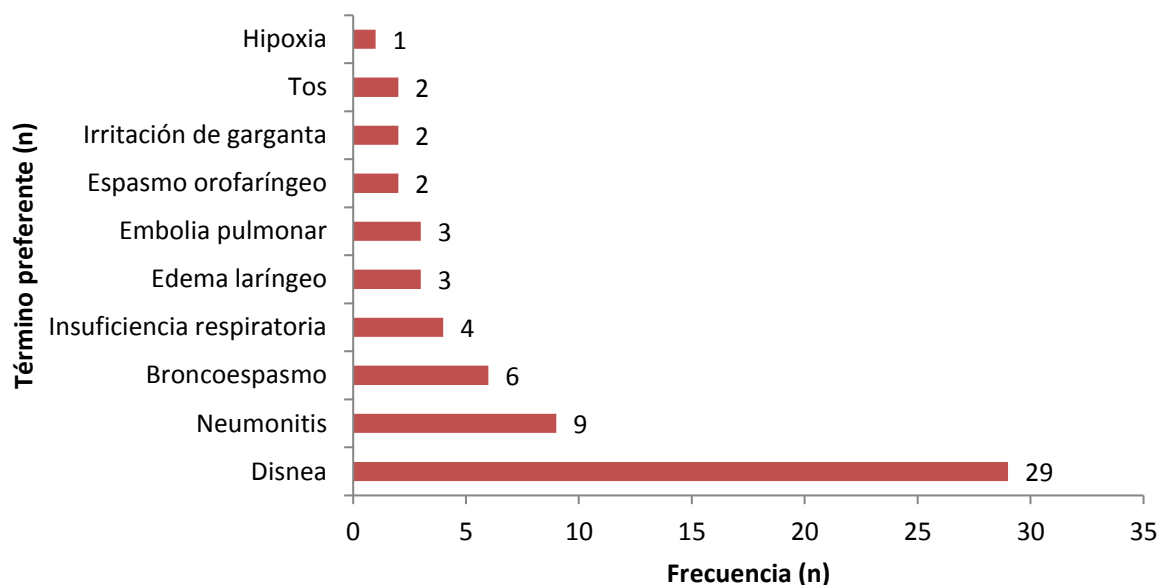


Fig.4.9. Trastornos respiratorios asociados a cetuximab

Tras la recodificación de los términos preferentes y siguiendo los criterios definidos en el apartado del material y métodos de nuestro estudio, se decidió estudiar en detalle el término recodificado como “neumonitis” que incluyó los términos neumonitis, neumonitis intersticial aguda, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial.

En las tablas 4.14 y 4.15 se muestran algunas de las características de los casos de neumonitis en relación con el resto de trastornos respiratorios notificados tras el tratamiento con cetuximab. La edad media de los pacientes con neumonitis fue muy parecida a la de los pacientes que sufrieron otros trastornos respiratorios ( $61,2 \pm 3,5$  versus  $62,1 \pm 1,8$  años). En ambos casos fueron más frecuentes en pacientes de sexo masculino (75% versus 62,8%). Los pacientes con neumonitis recibieron un mayor número de fármacos sospechosos ( $1,4 \pm 0,2$ ) que el resto de pacientes con alteraciones respiratorias ( $1,0 \pm 0,0$ ). En cuanto a la gravedad de los casos el 100% de los casos de neumonitis fueron graves, así como el 83,7% del resto de trastornos respiratorios asociados a cetuximab. También, hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) en el desenlace y 3 de los casos de neumonitis tuvieron desenlace fatal.

*Tabla 4.14. Características de los casos de neumonitis frente a otros trastornos respiratorios asociados a cetuximab, en base a variables cuantitativas del estudio*

	Neumonitis (n = 8)	Otros Trastornos respiratorios (n = 43)	r	p
Edad, media $\pm$ SEM (n)	61,2 $\pm$ 3,5 (5)	62,1 $\pm$ 1,8 (40)	-0,03	0,86
Latencia, días, mediana, rango, (n)	58 (49-78) (6)	36 (0-382) (7)	-0,12	0,71
Recuperación, días, mediana, rango (n)	173 (1)	2 (0-11) (6)	1,00	<b>&lt; 0,01</b>
Fármacos sospechosos, media $\pm$ SEM (n)	1,4 $\pm$ 0,2 (14)	1,0 (76)	0,31	<b>&lt; 0,05</b>

*Tabla 4.15. Características de los casos de neumonitis frente a otros trastornos respiratorios asociados a cetuximab, en base a variables categóricas del estudio*

	Neumonitis (n = 8)	Otros Trastornos respiratorios (n = 43)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)			1,78	(0,32-9,89)	0,70
	Femenino	16 (37,2)			
	Masculino	27 (62,8)			
	Desconocido				
Indicación terapéutica, n (%)			-	-	0,64
	Autorizada	35 (81,4)			
	No autorizada	3 (7,0)			
	Desconocido	5 (11,6)			
Gravedad SEFV-H, n (%)			-	-	0,57
	No grave	7 (16,3)			
	Grave	36 (83,7)			
Desenlace, n (%)					<b>&lt; 0,01</b>
	Recuperado	40 (93)	1,00		
	Aún no recuperado		-	-	
	Mortal	1 (2,3)	72,00	(3,19-1624,26)	
	Desconocido	2 (4,7)			

#### 4.4. BEVACIZUMAB

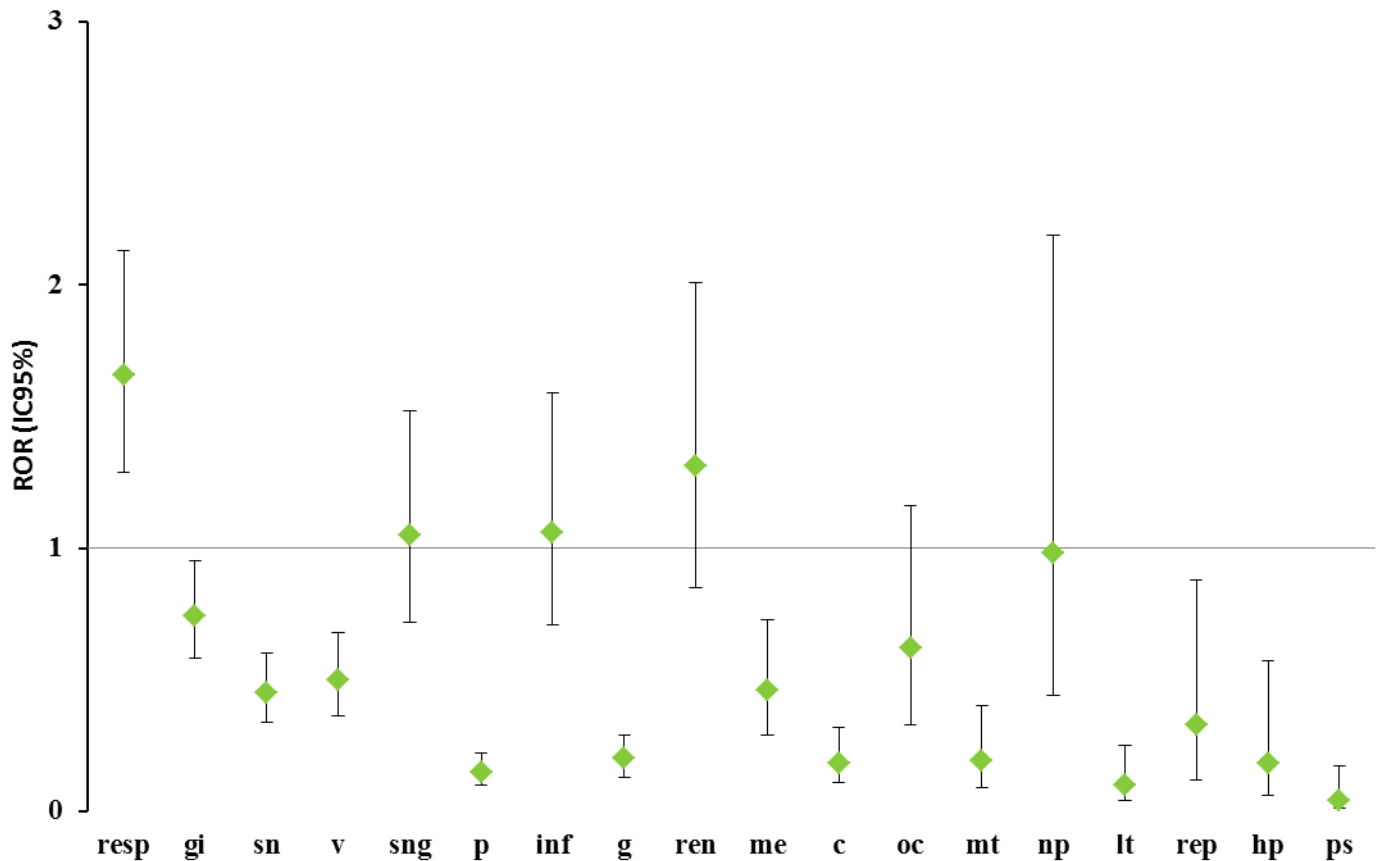
##### 4.4.1. Distribución por órgano y sistema

En el año 2005, se autorizó la comercialización de Bevacizumab en España obteniéndose en el periodo de búsqueda de nuestro estudio, un total de 261 notificaciones. La distribución de frecuencia de las reacciones adversas asociadas a bevacizumab, en función de los órganos y sistemas a los que pertenecen se muestra en la tabla 4.16.

Tabla 4.16. Distribución por órgano-sistema de las reacciones adversas de bevacizumab

Órgano-sistema	Número reacciones (n)	% (n / total reacciones)	ROR	IC95%
<b>Respiratorios</b>	<b>75</b>	<b>16,89</b>	<b>1,66</b>	<b>(1,29-2,13)</b>
<b>Gastrointestinales</b>	<b>74</b>	<b>16,67</b>	<b>0,74</b>	<b>(0,58-0,95)</b>
Sistema nervioso	52	11,71	0,45	(0,34-0,60)
<b>Vasculares</b>	<b>43</b>	<b>9,68</b>	<b>0,50</b>	<b>(0,36-0,68)</b>
Sangre	30	6,76	1,05	(0,72-1,52)
Piel	26	5,86	0,15	(0,10-0,22)
Infecciones	25	5,63	1,06	(0,71-1,59)
Generales	25	5,63	0,20	(0,13-0,29)
Renales	22	4,95	1,31	(0,85-2,01)
Musculoesqueléticos	19	4,28	0,46	(0,29-0,73)
Cardíacos	13	2,93	0,18	(0,11-0,32)
Oculares	10	2,25	0,62	(0,33-1,16)
Metabolismo	7	1,58	0,19	(0,09-0,40)
Neoplasias	6	1,35	0,98	(0,44-2,19)
Lesiones traumáticas	5	1,13	0,10	(0,04-0,25)
Reproductor	4	0,90	0,33	(0,12-0,88)
Hepatobiliares	3	0,68	0,18	(0,06-0,57)
Psiquiátricos	2	0,45	0,04	(0,01-0,17)
Embarazo	1	0,23	0,34	(0,05-2,44)
Exploraciones complementarias	1	0,23	0,06	(0,01-0,44)
Inmunológico	1	0,23	0,01	(0,00-0,10)
<b>Total</b>	<b>444</b>	<b>100</b>		

El resultado del análisis de desproporcionalidad a través del cálculo del ROR (IC95%) para los órganos y sistemas correspondientes a las reacciones adversas sospechosas de ser inducidas por bevacizumab se muestra en la figura 4.10.



**Órganos y sistemas:** *resp* (trastornos respiratorios), *gi* (trastornos gastrointestinales), *sn* (trastornos del sistema nervioso), *v* (trastornos vasculares), *sng* (trastornos de la sangre), *p* (trastornos de la piel), *inf* (infecciones), *g* (trastornos generales), *ren* (trastornos renales), *me* (trastornos musculoesqueléticos), *c* (trastornos cardíacos), *oc* (trastornos oculares), *mt* (trastornos del metabolismo), *np* (neoplasias), *lt* (lesiones traumáticas), *rep* (trastornos del aparato reproductor y de la mama), *hp* (trastornos hepáticos), *ps* (trastornos psiquiátricos).

Fig.4.10. Distribución en función del ROR (IC95%) de los órganos y sistemas que incluyeron  $\geq 2$  reacciones adversas asociadas a bevacizumab

Observamos que únicamente el límite inferior del IC95% del ROR correspondiente a los trastornos respiratorios alcanzó un valor superior a 1. Sin embargo, es bien conocida la asociación entre los trastornos gastrointestinales y bevacizumab, por lo que seleccionamos varios términos preferentes de este SOC y analizamos el ROR obtenido junto con su IC95%. Así, se analizaron bajo el término global “perforación gastrointestinal”, las siguientes reacciones adversas: perforación intestinal, perforación gastrointestinal, perforación de esófago, perforación de íleon, perforación de intestino grueso, perforación duodenal, perforación gástrica, fístula anal, fístula aortoesofágica, fístula de colon y fístula duodenal. El ROR (IC95%) obtenido fue de 65,65 (40,52-106,37), por lo que consideramos a los trastornos gastrointestinales para un análisis más detallado en nuestro estudio. Además, también se ha descrito que bevacizumab se puede asociar con trastornos vasculares, por lo que comprobamos si se cumple nuestro segundo criterio de estudio con algunas reacciones adversas asociadas a este SOC. Los términos preferentes analizados fueron trombosis, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, trombosis venosa en extremidades y trombosis de la vena yugular. El ROR (IC95%) obtenido fue 37,79 (27,25-52,42) y ante este resultado, añadimos también los trastornos vasculares para su estudio en mayor profundidad. Como hicimos para los fármacos anteriores, todos los SOC seleccionados se indicaron en color verde en la tabla 4.9.

#### **4.4.2. Trastornos respiratorios**

En el tratamiento con bevacizumab se obtuvieron 75 reacciones adversas relacionadas con trastornos respiratorios en el período de estudio. Con el fin de hacer un análisis más exhaustivo de determinados términos preferentes, se realizó una recodificación de términos similares o de grupos de síntomas que constituían un mismo cuadro clínico.

La representación de los términos recodificados figura a continuación en orden ascendente de frecuencia en la figura 4.11, teniendo en cuenta que el término "Otros" está constituido por la agrupación de términos con frecuencia igual a 1.

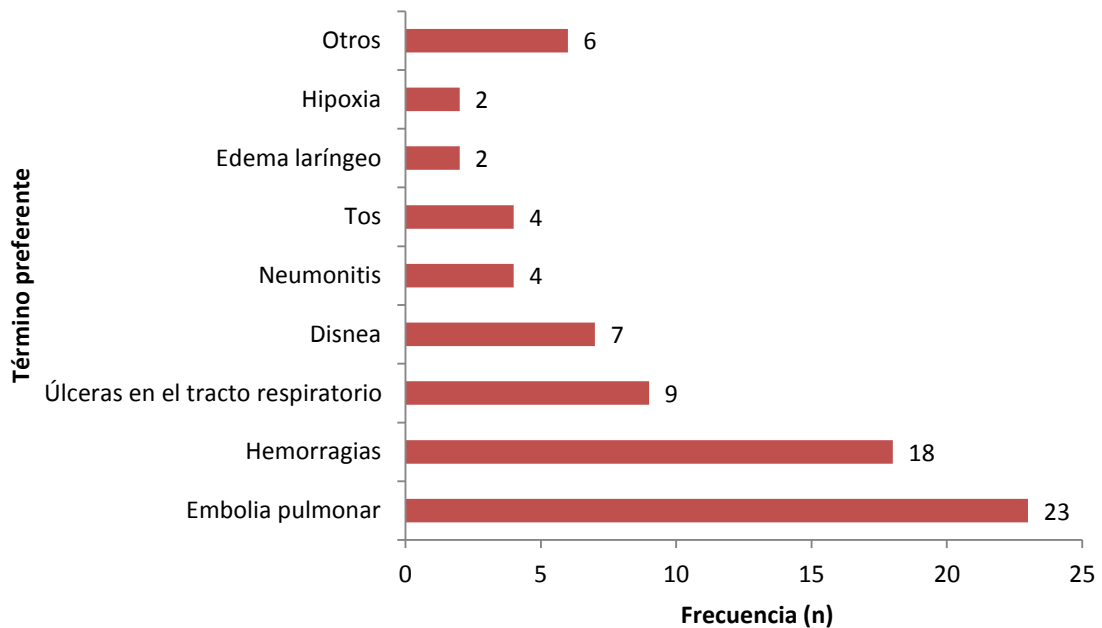


Fig. 4.11. Trastornos respiratorios asociados a bevacizumab

Dado el gran número de términos preferentes recodificados bajo el término embolia pulmonar (embolia pulmonar, trombosis pulmonar e infarto pulmonar) se decidió realizar en detalle el estudio de las características de las notificaciones que contenían este término frente al resto de trastornos respiratorios asociados a bevacizumab.

En las tablas 4.17 y 4.18 se muestran algunas características de los casos de embolia pulmonar en comparación con el resto de trastornos respiratorios, sospechosos de ser inducidos por bevacizumab.

Sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la gravedad de los casos ( $p < 0,01$ ) y el desenlace ( $p < 0,05$ ). La embolia pulmonar es una RAM grave y también fueron así evaluados el 82,5% de los casos con otros trastornos respiratorios. En la fecha de la notificación, se habían recuperado el 68,2% de los casos con embolia pulmonar y el 57,5% de los pacientes con otros trastornos respiratorios.



*Tabla 4.17. Características de los casos de embolia pulmonar frente a otros trastornos respiratorios asociados a bevacizumab, en base a variables cuantitativas del estudio*

	Embolia pulmonar (n =22)	Otros trastornos respiratorios (n = 40)	r	p
Edad, media ± SEM (n)	61,8 ± 2,2 (21)	56,3 ± 1,7 (36)	0,26	0,05
Latencia, días, mediana, rango, (n)	51 (0-654) (22)	72 (10-210) (17)	-0,18	0,28
Recuperación, días, mediana, rango, (n)	7 (2-25) (7)	13 (1-60) (11)	0,13	0,61
Fármacos sospechosos, media ± SEM (n)	1,1 ± 0,1 (38)	1,2 ± 0,1 (75)	-0,07	0,46

*Tabla 4.18. Características de los casos de embolia pulmonar frente a otros trastornos respiratorios asociados a bevacizumab, en base a variables categóricas del estudio*

	Embolia pulmonar (n =22)	Otros trastornos respiratorios (n = 40)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)			1,14	(0,40-3,25)	0,81
	Femenino	10 (45,5)			
	Masculino	12 (54,5)			
	Desconocido				1 (2,5)
Indicación terapéutica, n (%)			0,71	(0,11-4,65)	0,34
	Autorizada	16 (72,7)			34 (85)
	No autorizada	2 (9,1)			3 (7,5)
	Desconocido	4 (18,2)			3 (7,5)
Gravedad SEFV-H, n, (%)			-	-	<b>&lt; 0,01</b>
	No grave				7 (17,5)
	Grave	22 (100)			33 (82,5)
Desenlace, n (%)					<b>&lt; 0,05</b>
	Recuperado	15 (68,2)	1,00		
	Aún no recuperado	5 (22,7)	4,60	(1,10-19,22)	
	Mortal	1 (4,5)	9,44	(1,43-62,24)	
	Desconocido	1 (4,5)			9 (22,5)

Además, siguiendo el mismo patrón en nuestro estudio se realizó este mismo análisis para las notificaciones que contenían los tres términos preferentes reagrupados bajo el término neumonitis frente al resto de trastornos respiratorios. En las tablas 4.19 y 4.20 se muestran las características de neumonitis comparadas con el resto de alteraciones respiratorias. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la gravedad de los casos y dos de los 3 casos con neumonitis se recuperaron. En relación al número medio de fármacos sospechosos, fue mayor en los pacientes con neumonitis ( $1,6 \pm 0,4$ ) que en los pacientes del grupo de comparación ( $1,1 \pm 0,1$ ), no obstante consideramos que estas diferencias pueden haberse encontrado por el pequeño número de notificaciones de neumonitis asociadas a bevacizumab identificadas en el SEFV-H. Respecto al periodo de recuperación no disponíamos de datos para realizar la comparación.

*Tabla 4.19. Características de los casos de neumonitis frente a otros trastornos respiratorios asociados a bevacizumab, en base a variables cuantitativas del estudio*

	Neumonitis (n = 3)	Otros trastornos respiratorios (n = 59)	r	p
Edad, media $\pm$ SEM (n)	51,7 $\pm$ 6,7 (3)	58,7 $\pm$ 1,4 (54)	0,15	0,25
Latencia, días, mediana, rango, (n)	9,5 (5-14) (2)	60 (0-654) (37)	-0,16	0,32
Recuperación, días, mediana, rango, (n)	-	11 (1-60) (18)	-	-
Fármacos sospechosos, media $\pm$ SEM (n)	1,6 $\pm$ 0,4 (7)	1,1 $\pm$ 0,1 (106)	0,20	<b>&lt; 0,05</b>

*Tabla 4.20. Características de los casos de neumonitis frente a otros trastornos respiratorios asociados a bevacizumab, en base a variables categóricas del estudio*

		Neumonitis (n = 3)	Otros trastornos respiratorios (n = 59)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)				-	-	0,10
	Femenino	3 (100)	26 (44,1)			
	Masculino		32 (54,2)			
	Desconocido		1 (1,7)			
Indicación terapéutica, n (%)				-	-	0,80
	Autorizada	3 (100)	49 (83,1)			
	No autorizada		4 (6,8)			
	Desconocido		6 (10,2)			
Gravedad SEFV-H, n (%)				-	-	<b>&lt; 0,01</b>
	No grave		7 (11,9)			
	Grave	3 (100)	52 (88,1)			
Desenlace, n (%)						0,08
	Recuperado	2 (66,7)	36 (61)	1,00	-	
	Aún no recuperado	1 (33,3)	8 (13,6)	0,00	-	
	Mortal		5 (8,5)	-	-	
	Desconocido		10 (16,9)			

Otras reacciones adversas graves conocidas y asociadas a bevacizumab son las hemorragias de localización respiratoria, por lo que seleccionamos todos los términos preferentes relacionados con este tipo de alteraciones (hemoptisis, epistaxis, hemorragia alveolar y hemorragia alveolar pulmonar) y realizamos un estudio más detallado de estas reacciones frente al resto de trastornos respiratorios asociados a bevacizumab.

El total de notificaciones de hemorragias (n= 15), sospechosas de ser inducidas por bevacizumab, se comparó con el resto de notificaciones de trastornos respiratorios (n= 47). Como se observa en las tablas 4.21 y 4.22, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las características generales comparadas.

*Tabla 4.21. Características de los casos de hemorragias frente a otros trastornos respiratorios asociadas a bevacizumab, en base a variables cuantitativas del estudio*

	Hemorragias (n = 15)	Otros trastornos respiratorios (n = 47)	r	p
Edad, media $\pm$ SEM (n)	56,3 $\pm$ 2,7 (14)	59 $\pm$ 1,6 (43)	-0,11	0,40
Latencia, días, mediana, rango, (n)	51 (6-654) (12)	72 (0-477) (27)	0,06	0,71
Recuperación, días, mediana, rango, (n)	13,5 (2-25) (6)	11 (1-60) (12)	-0,03	0,90
Fármacos sospechosos, media $\pm$ SEM (n)	1,1 $\pm$ 0,1 (29)	1,2 $\pm$ 0,1 (84)	-0,01	0,97

*Tabla 4.22. Características de los casos de hemorragias frente a otros trastornos respiratorios asociadas a bevacizumab, en base a variables categóricas del estudio*

	Hemorragias (n = 15)	Otros trastornos respiratorios (n = 47)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)			2,18	(0,64-7,39)	0,20
	Femenino	5 (33,3)	24 (51,1)		
	Masculino	10 (66,7)	22 (46,8)		
	Desconocido		1 (2,1)		
Indicación terapéutica, n (%)			0,17	(0,01-2,05)	0,17
	Autorizada	13 (86,7)	38 (80,9)		
	No autorizada	2 (13,3)	1 (2,1)		
	Desconocido		8 (17)		
Gravedad SEFV-H, n (%)			0,87	(0,76-0,98)	0,31
	No grave	1 (6,7)	6 (12,8)		
	Grave	14 (93,3)	41 (87,2)		
Desenlace, n (%)					0,06
	Recuperado	7 (46,7)	30 (63,8)	1,00	
	Aún no recuperado	1 (6,7)	9 (19,1)	0,45	(0,05-4,31)
	Mortal	4 (26,7)	1 (2,1)	12,57	(1,20-131,90)
	Desconocido	3 (20)	7 (14,9)		

#### **4.4.2.1. Valoración general de los trastornos respiratorios**

La embolia pulmonar y las hemorragias de localización respiratoria fueron los cuadros clínicos notificados con más frecuencia en este apartado, ambos se desarrollaron tras una media de 51 días después del inicio del tratamiento con bevacizumab aunque los casos de embolia pulmonar se recuperaron en un periodo de tiempo algo más corto [7 (2-25) días] que las hemorragias [13,5 (2-25)].

En los casos de embolia pulmonar la evolución fue mayoritariamente favorable aunque en un caso el desenlace fue mortal, mientras que en los pacientes con hemorragias el desenlace fue fatal en 4 casos.

En cuanto a las características de los pacientes, ambas reacciones aparecieron con más frecuencia en hombres (embolia: 54,5% y hemorragias: 66,7%), con una edad ligeramente inferior en los sujetos con hemorragias en el tracto respiratorio ( $56,3 \pm 2,7$  versus  $61,8 \pm 2,2$ ).

El periodo de latencia de los casos de los casos de neumonitis fue menor que para la embolia pulmonar y las hemorragias de localización respiratoria, que ocurrieron en pacientes femeninas y más jóvenes. Aunque las neumonitis son reacciones adversas graves, la evolución de 2 de las pacientes fue favorable, estando recuperadas en la fecha de la notificación.

En todos los casos correspondientes a las tres reacciones adversas en estudio los pacientes recibieron otro tipo de fármacos sospechosos, que pueden haber contribuido a la aparición de las mismas.

#### **4.4.3. Trastornos gastrointestinales**

Se obtuvieron 74 reacciones adversas relacionadas con trastornos gastrointestinales asociadas a bevacizumab. Con el fin de hacer un análisis más exhaustivo de determinados términos preferentes, se realizó una recodificación de términos similares o de grupos de síntomas que constituyen un mismo cuadro clínico.

La representación de los términos recodificados se muestra a continuación en orden ascendente de frecuencia, teniendo en cuenta que el término "Otros" está constituido por la agrupación de términos con frecuencia igual a 1 (figura 4.12).

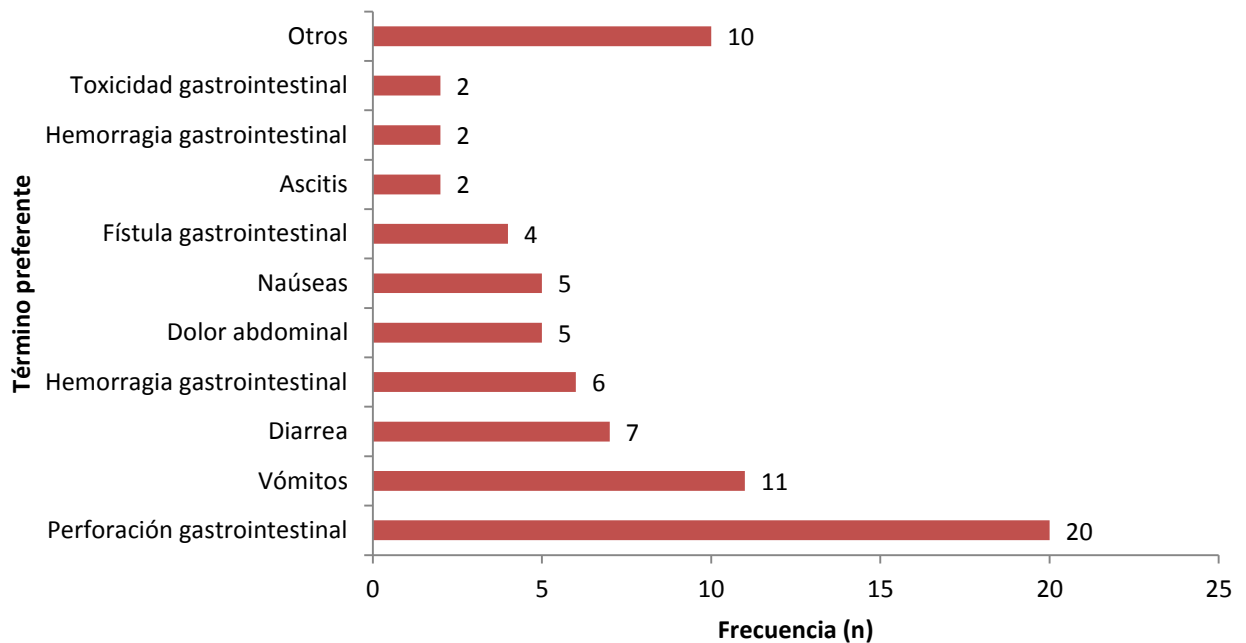


Fig. 4.12. Trastornos gastrointestinales asociados a bevacizumab

Se estudiaron en conjunto los casos correspondientes a los términos perforación intestinal, perforación gastrointestinal, perforación de esófago, perforación de íleon, perforación de intestino grueso, perforación duodenal, perforación gástrica, fístula anal, fístula aortoesofágica, fístula de colon y fístula duodenal bajo el término “perforación gastrointestinal”, frente al resto de trastornos gastrointestinales. En las tablas 4.23 y 4.24 se indican las características generales de las notificaciones correspondientes a los casos de perforación gastrointestinal (n= 19), frente al resto de trastornos gastrointestinales (n= 36). Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) en el desenlace. De los 18 casos de perforación gastrointestinal clasificados como graves, 9 tuvieron desenlace fatal y fallecieron 2 de los casos con otros trastornos gastrointestinales.

*Tabla 4.23. Características de los casos de perforación gastrointestinal frente a otros trastornos gastrointestinales asociados a bevacizumab, en base a variables cuantitativas del estudio*

	Perforación gastrointestinal (n = 19)	Otros trastornos gastrointestinales (n = 36)	r	p
Edad, media ± SEM (n)	58,4 ± 2,4 (19)	59,2 ± 1,8 (33)	-0,02	0,87
Latencia, días, mediana, rango, (n)	79 (4-704) (18)	54 (2-635) (21)	-0,05	0,75
Recuperación, días, mediana, rango (n)	17 (4-136) (10)	5 (2-30) (9)	0,33	0,17
Fármacos sospechosos, media ± SEM (n)	1,1 ± 0,1 (36)	1,1 ± 0,1 (95)	-0,01	0,87

*Tabla 4.24. Características de los casos de perforación gastrointestinal frente a otros trastornos gastrointestinales asociados a bevacizumab, en base a variables categóricas del estudio*

	Perforación gastrointestinal (n = 19)	Otros trastornos gastrointestinales (n = 36)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)			1,25	(0,41-3,85)	0,70
	Femenino	9 (47,4)	18 (50)		
	Masculino	10 (52,6)	15 (41,7)		
	Desconocido		3 (8,4)		
Indicación terapéutica, n (%)			0,31	(0,03-3,67)	0,29
	Autorizada	16 (84,2)	26 (72,2)		
	No autorizada	2 (10,5)	1 (2,8)		
	Desconocido	1 (5,3)	9 (25)		
Gravedad SEFV-H, n (%)			0,85	(0,05-14,64)	1,00
	No grave	1 (5,3)	4 (11,1)		
	Grave	18 (94,7)	32 (88,9)		
Desenlace, n (%)					<b>&lt; 0,01</b>
	Recuperado	8 (42,2)	25 (69,4)	1,00	
	Aún no recuperado	1 (5,3)	3 (8,4)	0,63	(0,06-7,03)
	Mortal	9 (47,4)	2 (5,6)	16,88	(1,80-158,05)
	Desconocido	1 (5,3)	6 (16,7)		

#### 4.4.4. Trastornos vasculares

Se obtuvieron 43 reacciones adversas relacionadas con los trastornos vasculares asociadas a bevacizumab. Con el fin de hacer un análisis más exhaustivo de determinados términos preferentes, se realizó una recodificación de términos similares o de grupos de síntomas que constituyen un mismo cuadro clínico.

La representación de los términos recodificados figura a continuación en orden ascendente de frecuencia en la figura 4.13, teniendo en cuenta que el término "Otros" está constituido por la agrupación de término con frecuencia igual a 1.

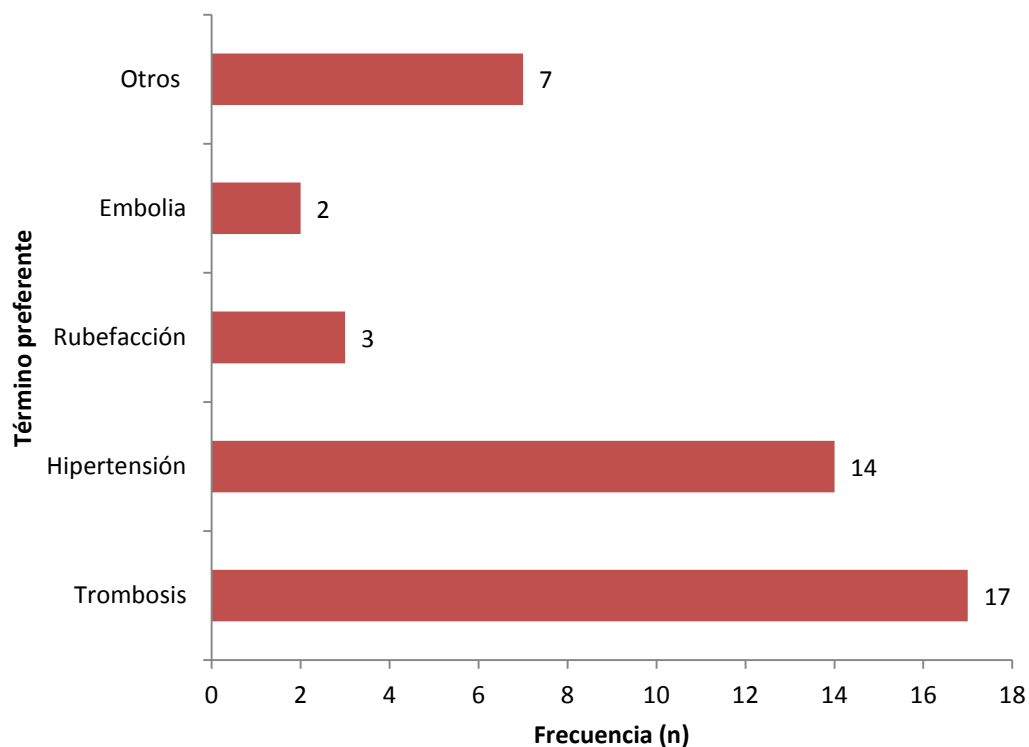


Fig. 4.13. Trastornos vasculares asociados a bevacizumab

Se estudiaron en conjunto los términos trombosis, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, trombosis venosa en extremidades y trombosis de la vena yugular bajo el término “trombosis”, frente al resto de trastornos vasculares.



## RESULTADOS

En los casos de trombosis asociados a bevacizumab, sólo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), en el sexo de los pacientes con predominio del sexo masculino, así como en la gravedad, ya que el total de casos de trombosis ( $n = 17$ ) fueron graves (tablas 4.25 y 4.26).

*Tabla 4.25. Características de los casos de trombosis frente a otros trastornos vasculares asociados a bevacizumab, en base a variables cuantitativas del estudio*

	Trombosis (n = 17)	Otros trastornos vasculares (n = 22)	r	p
Edad, media $\pm$ SEM (n)	59 $\pm$ 3,1 (16)	60,1 $\pm$ 2,2 (19)	-005	0,77
Latencia, días, mediana, rango, (n)	38 (8-635) (16)	22 (2-240) (9)	0,22	0,29
Recuperación, días, mediana, rango, (n)	18 (4-90) (4)	4 (3-64) (3)	0,14	0,77
Fármacos sospechosos, media $\pm$ SEM (n)	1,0 (30)	1,0 (37)	-	-

*Tabla 4.26. Características de los casos de trombosis frente a otros trastornos vasculares asociados a bevacizumab, en base a variables categóricas del estudio*

	Trombosis (n = 17)	Otros trastornos vasculares (n = 22)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)			3,90	(0,96-15,82)	<b>&lt; 0,05</b>
	Femenino	12 (54,5)			
	Masculino	13 (76,5)			
	Desconocido				
Indicación terapéutica, n (%)			1,53	(0,13-18,76)	0,44
	Autorizada	17 (77,3)			
	No autorizada	2 (9,1)			
	Desconocido	3 (13,6)			
Gravedad SEFV-H, n (%)			0,67	(0,48-0,92)	<b>&lt; 0,05</b>
	No grave	7 (31,8)			
	Grave	17 (100)			
Desenlace, n (%)					0,20
	Recuperado	8 (36,4)	1,00		
	Aún no recuperado	4 (18,2)	1,20	(0,19-7,77)	
	Mortal		-	-	
	Desconocido	10 (45,5)			

#### 4.5. TRASTUZUMAB

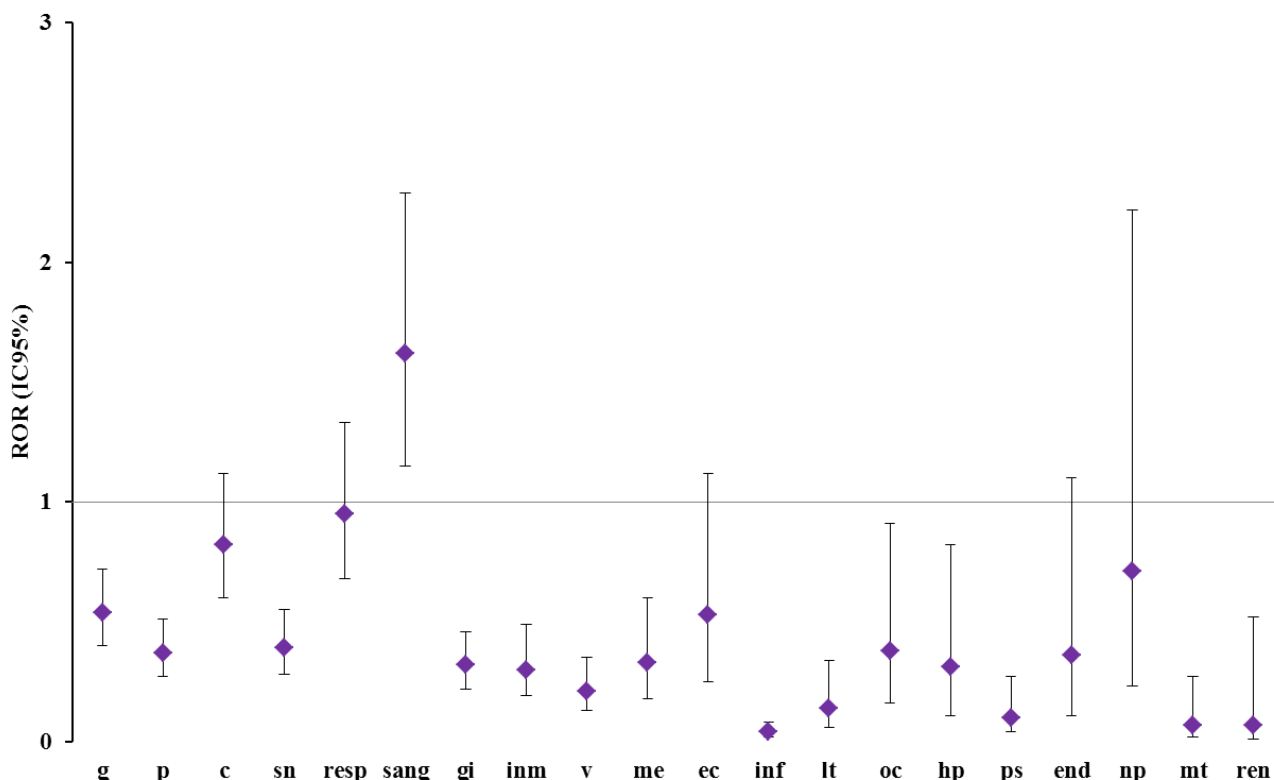
##### 4.5.1. Distribución por órgano y sistema

La comercialización de trastuzumab se autorizó en España en el año 2000. En la tabla 4.27 se muestra la distribución por órgano y sistemas de las reacciones adversas obtenidas para este medicamento en el periodo de estudio.

Tabla 4.27. Distribución por órgano-sistema de las reacciones adversas de trastuzumab

Órgano-sistema	Número reacciones (n)	% (n / total reacciones)	ROR	IC95%
Generales	52	14,17	0,54	(0,40-0,72)
Piel	45	12,26	0,37	(0,27-0,51)
<b>Cardíacos</b>	<b>44</b>	<b>11,99</b>	<b>0,82</b>	<b>(0,60-1,12)</b>
Sistema nervioso	38	10,35	0,39	(0,28-0,55)
<b>Respiratorios</b>	<b>37</b>	<b>10,08</b>	<b>0,95</b>	<b>(0,68-1,33)</b>
<b>Sangre</b>	<b>36</b>	<b>9,81</b>	<b>1,62</b>	<b>(1,15-2,29)</b>
Gastrointestinales	30	8,17	0,32	(0,22-0,46)
Sistema inmunológico	17	4,63	0,30	(0,19-0,49)
Vasculares	16	4,36	0,21	(0,13-0,35)
Musculoesqueléticos	11	3,00	0,33	(0,18-0,60)
Exploraciones complementarias	7	1,91	0,53	(0,25-1,12)
Infecciones	7	1,91	0,04	(0,02-0,08)
Lesiones traumáticas	5	1,36	0,14	(0,06-0,34)
Oculares	5	1,36	0,38	(0,16-0,91)
Hepatobiliares	4	1,09	0,31	(0,11-0,82)
Psiquiátricas	4	1,09	0,10	(0,04-0,27)
Endocrinos	3	0,82	0,36	(0,11-1,10)
Neoplasias	3	0,82	0,71	(0,23-2,22)
Metabolismo	2	0,54	0,07	(0,02-0,27)
Renales	1	0,27	0,07	(0,01-0,52)
<b>Total</b>	<b>367</b>	<b>100</b>		

El resultado del análisis de desproporcionalidad a través del cálculo del ROR (IC95%) para los órganos y sistemas correspondientes a las reacciones adversas sospechosas de ser inducidas por trastuzumab se muestra en la figura 4.14.



**Órganos y sistemas:** *g* (trastornos generales) *p* (trastornos de la piel), *c* (trastornos cardiacos), *sn* (trastornos del sistema nervioso), *resp* (trastornos respiratorios), *sang* (trastornos de la sangre), *gi* (trastornos gastrointestinales), *inm* (trastornos del sistema inmune), *v* (trastornos vasculares), *me* (trastornos musculoesqueléticos), *ec* (exploraciones complementarias), *inf* (infecciones), *lt* (lesiones traumáticas), *oc* (trastornos oculares), *hp* (trastornos hepáticos), *ps* (trastornos psiquiátricos), *end* (trastornos endocrinos), *np* (neoplasias), *mt* (trastornos del metabolismo y nutrición), *ren* (renales).

*Fig. 4.14. Distribución en función del ROR (IC95%) de los órganos y sistemas a los que pertenecían las reacciones adversas asociadas a trastuzumab*

Los trastornos hematológicos han sido el único SOC que ha obtenido un límite inferior de IC95% superior a 1, sin embargo es bien conocido que el tratamiento con trastuzumab puede estar asociado a alteraciones cardíacas, por lo que elegimos cuatro términos preferentes (cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda e insuficiencia ventricular izquierda), y calculamos el ROR e IC95% obteniendo: ROR= 23,66 (15,79-35,47). Asimismo, consideramos que los trastornos respiratorios también pueden encontrarse con bastante frecuencia asociados a trastuzumab. Para el cálculo del ROR (IC95%) seleccionamos los siguientes términos preferentes: neumonitis, neumonitis intersticial aguda, infiltración

pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial, y el resultado obtenido fue: ROR= 8,07 (4,15-15,69). A la vista de los resultados obtenidos, consideramos estos dos SOC para su estudio en mayor profundidad. Los SOC seleccionados se indican en color verde en la tabla 4.27.

#### 4.5.2. Trastornos cardíacos

Se obtuvieron 44 reacciones adversas relacionadas con trastornos cardíacos sospechosos de ser inducidos por el tratamiento con trastuzumab. La representación gráfica de los términos preferentes recodificados se muestra en la figura 4.15.

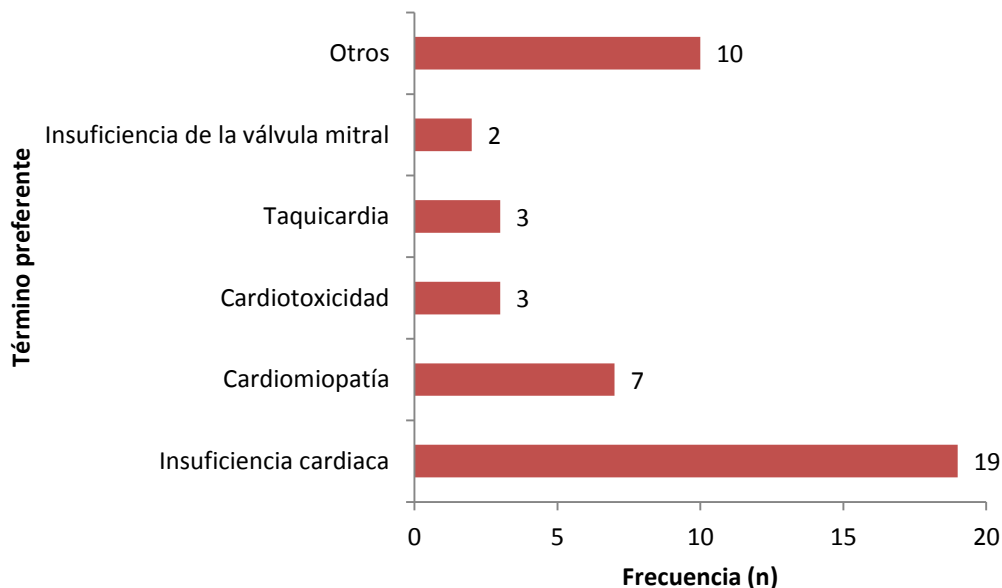


Fig. 4.15. Trastornos cardíacos asociados a trastuzumab

Se estudiaron en detalle los términos insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, cardiomiopatía e insuficiencia ventricular izquierda agrupados en un mismo término denominado “insuficiencia cardíaca” frente al resto de trastornos cardiacos asociados a trastuzumab (tablas 4.28 y 4.29). Los pacientes con insuficiencia cardíaca (n= 22) se compararon con el resto de pacientes con otros trastornos cardíacos (n= 13), observando diferencias estadísticamente significativas en la media del número de fármacos sospechosos/paciente ( $p<0,01$ ) y en la gravedad ( $p<0,05$ ). Los casos recibieron más fármacos

## RESULTADOS

sospechosos que los no casos (una media de 1,6 versus 1) y, casi el total de los casos con insuficiencia cardíaca (95,5%) fueron graves.

*Tabla 4.28. Características de los casos de insuficiencia cardíaca frente a otros trastornos cardíacos asociados a trastuzumab, en base a variables cuantitativas del estudio*

	Insuficiencia cardíaca (n = 22)	Otros trastornos cardíacos (n = 13)	r	p
Edad, media $\pm$ SEM (n)	55,6 $\pm$ 2,8 (21)	53,8 $\pm$ 2,9 (13)	0,08	0,67
Latencia, días, mediana, rango, (n)	64 (8-309) (17)	150 (36-555) (8)	-0,23	0,27
Recuperación, días, mediana, rango, (n)	15,5 (2-85) (8)	30 (8-930) (5)	-0,38	0,20
Fármacos sospechosos, media $\pm$ SEM (n)	1,6 $\pm$ 0,1 (42)	1,0 $\pm$ 0,0 (17)	0,34	<b>&lt; 0,01</b>

*Tabla 4.29. Características de los casos de insuficiencia cardíaca frente a otros trastornos cardíacos asociados a trastuzumab, en base a variables categóricas del estudio*

	Insuficiencia cardíaca (n = 22)	Otros trastornos cardíacos (n = 13)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)			-	-	1,00
	Femenino	21 (95,5)	13 (100)		
	Masculino	1 (4,5)			
	Desconocido				
Indicación terapéutica, n (%)			-	-	1,00
	Autorizada	22 (100)	12 (92,3)		
	Desconocido		1 (7,7)		
Gravedad SEFV-H, n (%)			11,33	(1,05-122,55)	<b>&lt; 0,05</b>
	No grave	1 (4,5)	4 (30,8)		
	Grave	21 (95,5)	9 (69,2)		
Desenlace, n (%)					0,55
	Recuperado	11(50)	8 (61,6)	1,00	
	Aún no recuperado	6 (27,2)		-	-
	Mortal	1 (4,5)	1 (7,7)	0,80	(0,04-17,20)
	Desconocido	4 (18,2)	4 (30,8)		

### 4.5.3. Trastornos respiratorios

En relación al tratamiento con trastuzumab se identificaron en el periodo de estudio 37 reacciones adversas relacionadas con el SOC trastornos respiratorios.

Para considerar la distribución de frecuencia de las reacciones adversas se hizo una reagrupación preliminar de los términos preferentes que eran sinónimos de un mismo término. Las reacciones adversas con frecuencia igual a 1 se han agrupado bajo el término “Otros” (Fig. 4.16).

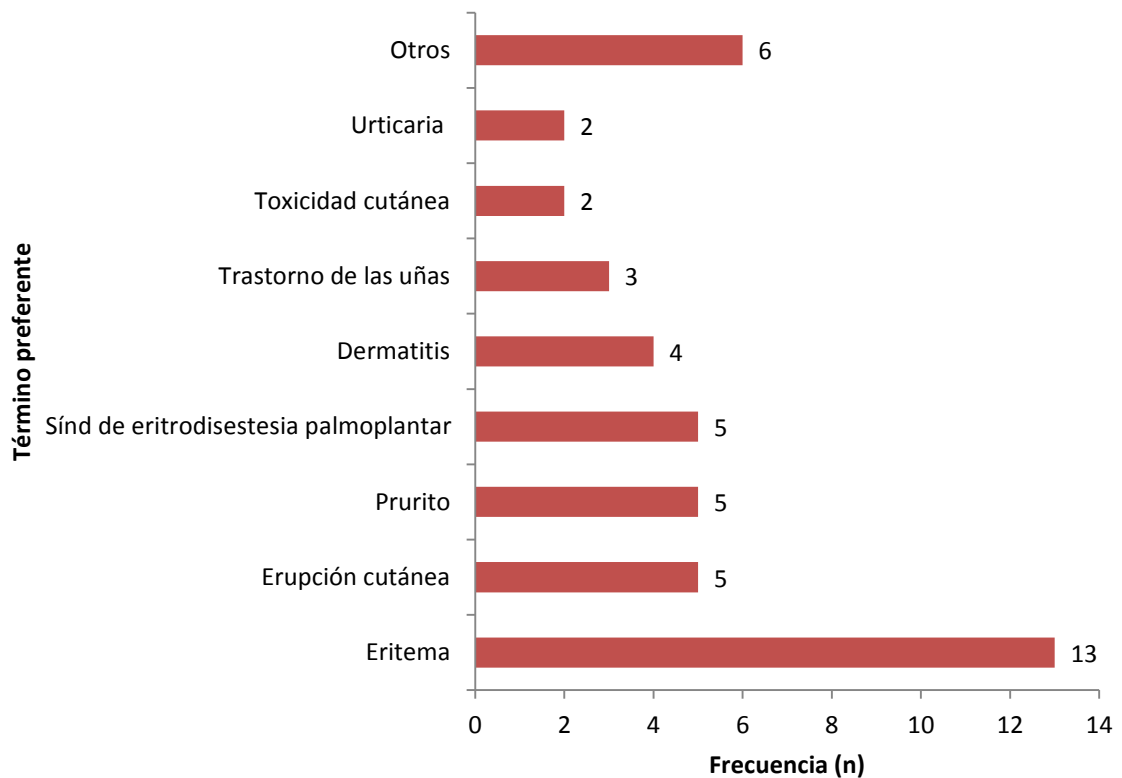


Fig.4.16. Trastornos respiratorios asociados a trastuzumab

Una vez reagrupados los términos preferentes se decidió estudiar en detalle las características generales de las notificaciones asociadas a neumonitis frente al resto de notificaciones de trastornos respiratorios asociadas al tratamiento con trastuzumab. El término neumonitis incluyó los términos neumonitis, neumonitis intersticial aguda, enfermedad pulmonar intersticial e infiltración pulmonar.

Los casos de neumonitis asociados a trastuzumab ( $n = 9$ ) recibieron más fármacos sospechosos que los pacientes con otros trastornos respiratorios ( $2,1 \pm 0,2$  versus  $1,1 \pm 0,1$ ). No se encontraron más diferencias significativas en las variables edad, sexo, indicación terapéutica, gravedad, periodo de latencia, periodo de recuperación o desenlace (tablas 4.30 y 4.31).

*Tabla 4.30. Características de los casos de neumonitis frente a otros trastornos respiratorios asociados a trastuzumab, en base a variables cuantitativas del estudio*

	Neumonitis (n = 9)	Otros trastornos respiratorios (n = 21)	r	p
Edad, media $\pm$ SEM (n)	61,4 $\pm$ 3,8 (9)	54,7 $\pm$ 3,1 (18)	0,25	0,20
Latencia, días, mediana, rango, (n)	78 (26-169) (8)	106 (0-150) (7)	0,08	0,79
Recuperación, días, mediana, rango, (n)	22,5 (18-27) (2)	120 (120-120) (1)	-1,00	0,05
Fármacos sospechosos, media $\pm$ SEM (n)	2,1 $\pm$ 0,2 (22)	1,1 $\pm$ 0,1 (38)	0,61	<b>&lt; 0,01</b>

*Tabla 4.31. Características de los casos de neumonitis frente a otros trastornos respiratorios asociados a trastuzumab, en base a variables categóricas del estudio*

	Neumonitis (n = 9)	Otros trastornos respiratorios (n = 21)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)			-	-	-
Femenino	9 (100)	21 (100)			
Masculino					
Desconocido					
Indicación terapéutica, n (%)			-	-	0,70
Autorizada	9 (100)	20 (95,2)			
Desconocido		1 (4,8)			
Gravedad SEFV-H, n (%)			-	-	1,00
No grave		4 (19)			
Grave	9 (100)	17 (81)			
Desenlace, n (%)					0,26
Recuperado	3 (33,3)	14 (66,7)	1,00		
Aún no recuperado	2 (22,2)	1 (4,8)	6,00	(0,18-196,28)	
Mortal	3 (33,3)	4 (19)	4,50	(0,34-60,15)	
Desconocido	1 (11,1)	2 (9,5)			

#### 4.5.4. Trastornos hematológicos

Al igual que con los trastornos cardíacos, se encontraron 36 términos preferentes relacionados con trastornos hematológicos asociados a trastuzumab. Tal y como hemos indicado en los apartados anteriores para otros medicamentos de nuestro estudio, se hizo la correspondiente recodificación de algunos términos preferentes en otro término más general que los englobara.

Hemos representado gráficamente los términos recodificados (fig. 4.17), y analizado las características principales del término recodificado como granulocitopenia frente al resto de trastornos hematológicos.



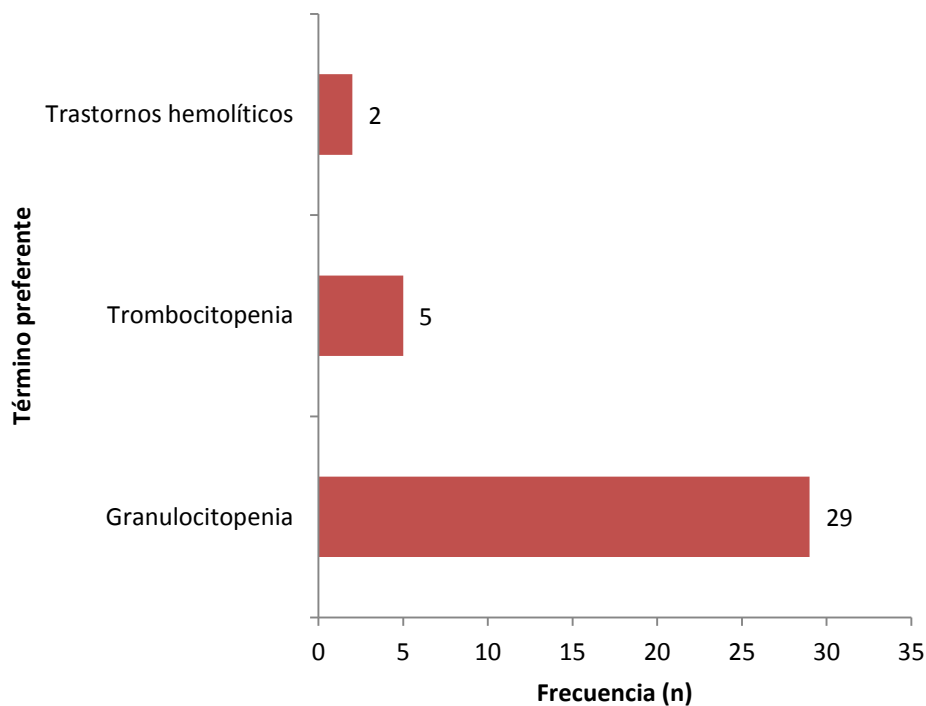


Fig. 4.17. Trastornos hematológicos asociados a trastuzumab

En las tablas 4.32 y 4.33 se muestran algunas características de las notificaciones de granulocitopenia (n= 28) comparadas con el resto de trastornos hematológicos asociados a trastuzumab (n= 7). La edad media de los pacientes que sufrieron granulocitopenia asociada al tratamiento de trastuzumab fue  $52,6 \pm 2,2$  años. El 100% de los casos fue grave y en 2 el desenlace fue mortal.

La mediana del periodo de latencia de la reacción granulocitopenia fue estadísticamente significativa inferior a la del resto de trastornos hematológicos. No hemos encontrado ninguna diferencia en la comparación del resto de características de los grupos de estudio.

*Tabla 4.32. Características de los casos de granulocitopenia frente a otros trastornos hematológicos asociados a trastuzumab, en base a variables cuantitativas del estudio*

	Granulocitopenia (n = 28)	Otros trastornos hematológicos (n = 7)	r	p
Edad, media ± SEM (n)	52,6 ± 2,2 (26)	53,8 ± 6,4 (6)	-0,04	0,83
Latencia, días, mediana, rango, (n)	10 (7-135) (25)	42 (1-1437) (5)	-0,48	<b>&lt; 0,01</b>
Recuperación, días, mediana, rango (n)	9 (7-11) (2)	57 (40-74) (2)	-0,89	0,11
Fármacos sospechosos, media ± SEM (n)	1,3 ± 0,1 (68)	1,0 (10)	0,16	0,17

*Tabla 4.33. Características de los casos de granulocitopenia frente a otros trastornos hematológicos asociados a trastuzumab, en base a variables categóricas del estudio*

	Granulocitopenia (n = 28)	Otros trastornos hematológicos (n = 7)	ROR	IC95%	p
Sexo, n (%)					1,00
	Femenino	27 (96,4)	7 (100)		
	Masculino	1 (3,6)			
	Desconocido				
Indicación terapéutica, n (%)			-	-	0,59
	Autorizada	24 (85,7)	5 (71,4)		
	No autorizada	2 (7,1)			
	Desconocido	1 (3,6)	2 (28,6)		
Gravedad SEFV- H, n (%)			-	-	0,17
	No grave		2 (28,6)		
	Grave	28 (100)	5 (71,4)		
Desenlace, n (%)			-	-	0,23
	Recuperado	17 (60,7)	4 (57,1)		
	Aún no recuperado	6 (21,4)			
	Mortal	2 (7,1)			
	Desconocido	3 (10,7)	3 (42,9)		

#### 4.6. PANITUMUMAB

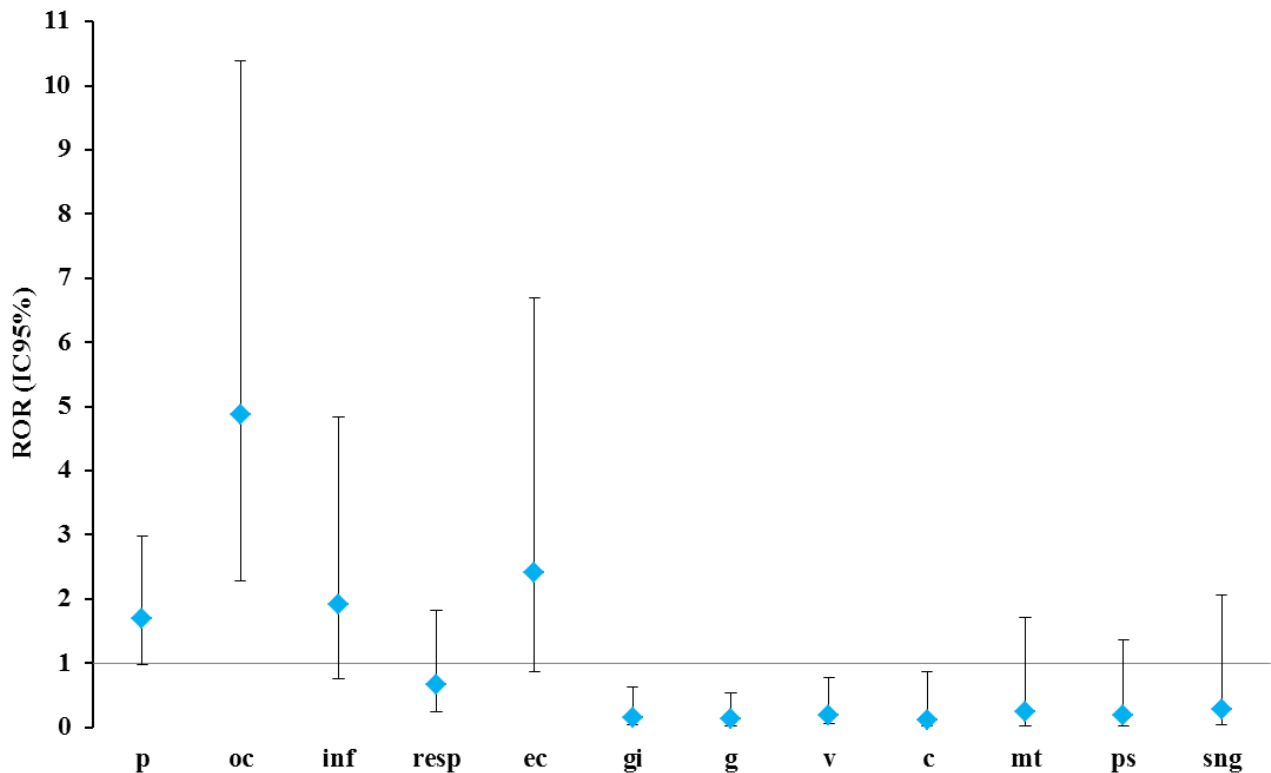
##### 4.6.1. Distribución por órgano y sistema

Se autorizó la comercialización del panitumumab en España en el año 2007. En la tabla 4.34 se muestra la distribución por órgano-sistema de las reacciones adversas asociadas a las notificaciones de este medicamento.

*Tabla 4.34. Distribución por órgano-sistema de las reacciones adversas de panitumumab*

Órgano-sistema	Número reacciones (n)	% (n / total reacciones)	ROR	IC95%
<b>Piel</b>	<b>20</b>	<b>39,22</b>	<b>1,70</b>	<b>(0,97-2,98)</b>
<b>Oculares</b>	<b>8</b>	<b>15,69</b>	<b>4,88</b>	<b>(2,29-10,38)</b>
Infecciones	5	9,80	1,92	(0,76-4,83)
Respiratorios	4	7,84	0,66	(0,24-1,83)
Exploraciones complementarias	4	7,84	2,41	(0,87-6,70)
Gastrointestinales	2	3,92	0,15	(0,04-0,63)
Generales	2	3,92	0,13	(0,03-0,54)
Vasculares	2	3,92	0,19	(0,05-0,78)
Cardíacos	1	1,96	0,12	(0,02-0,87)
Metabolismo	1	1,96	0,24	(0,03-1,72)
Psiquiátricos	1	1,96	0,19	(0,03-1,36)
Sangre	1	1,96	0,28	(0,04-2,06)
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100</b>		

El resultado del análisis de desproporcionalidad a través del cálculo del ROR (IC95%) para los órganos y sistemas correspondientes a las reacciones adversas sospechosas de ser inducidas por panitumumab se muestra en la figura 4.18.



**Órganos y sistemas:** *p* (trastornos de la piel), *oc* (trastornos oculares), *inf* (infecciones), *resp* (trastornos respiratorios), *ec* (exploraciones complementarias), *gi* (trastornos gastrointestinales), *g* (trastornos generales), *v* (trastornos vasculares), *c* (trastornos cardíacos), *mt* (trastornos del metabolismo y nutrición), *ps* (trastornos psiquiátricos), *sng* (trastornos de la sangre).

*Fig. 4.18. Distribución en función del ROR (IC95%) de los órganos y sistemas a los que pertenecían las reacciones adversas asociadas a panitumumab*

En base a estos resultados, observamos que sólo los trastornos oculares cumplían nuestro primer criterio de selección, que el límite inferior del IC95% del ROR fuera >1. Además, hemos comprobado si podría existir una asociación entre el tratamiento con panitumumab y la aparición de trastornos cutáneos. De este modo hemos agrupado los términos preferentes acné y dermatitis acneiforme y obtenido un ROR (IC95%) = 90,27 (35,48-229,68), ante lo cual, hemos estudiado también este SOC. Tanto los trastornos cutáneos como los trastornos oculares se indican en color verde en la tabla 4.34 como SOC de estudio en más detalle, al igual que hicimos con el resto de medicamentos de nuestro estudio.

#### 4.6.2. Trastornos oculares

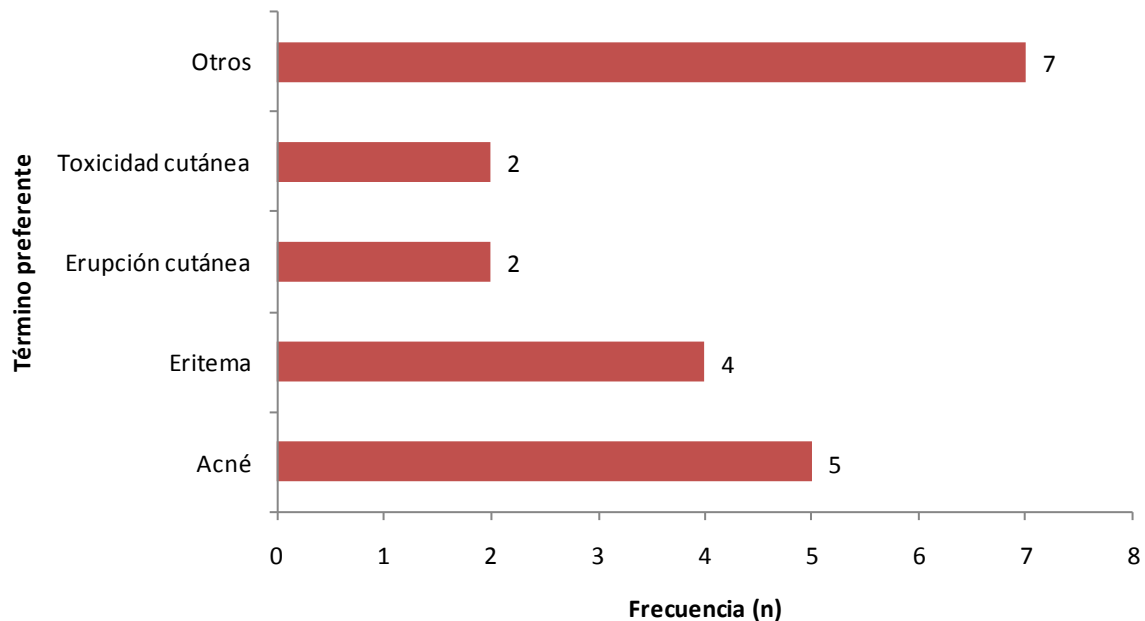
En nuestro estudio se encontraron 3 notificaciones que describían 8 reacciones adversas relacionadas con el SOC trastornos oculares y asociados al tratamiento con panitumumab. Los términos preferentes de cada una de estas reacciones adversas oculares se detallan en la tabla 4.35.

*Tabla.4.35. Trastornos oculares asociados a panitumumab*

Trastornos oculares	Tricomegalia
	Trastorno del ojo
	Prurito en el ojo
	Perforación corneal
	Hiperemia de la conjuntiva
	Dolor ocular
	Ceguera
	Alteración corneal

#### 4.6.3. Trastornos cutáneos

En el período de estudio las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (n= 20) en relación con panitumumab, fueron las asociadas a los trastornos cutáneos. Supusieron el 39,22% del total de reacciones adversas sospechosas de ser inducidas por este medicamento. En la figura 4.19 se representa la distribución de frecuencia de los términos preferentes correspondientes a estas reacciones adversas pertenecientes al SOC trastornos cutáneos.



*Fig.4.19. Trastornos cutáneos asociados a panitumumab*

Al igual que se hicimos con cetuximab se decidió estudiar las características específicas del término acné (constituido por acné y dermatitis acneiforme), frente al resto de trastornos cutáneos asociados a panitumumab (tablas 4.36 y 4.37). De los 5 casos de pacientes que desarrollaron acné, 4 de ellos fueron de sexo masculino, la edad media fue  $55,6 \pm 4,3$  y 4 de los casos (80%) fueron evaluados como graves. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de comparación. En todos los pacientes que presentaron trastornos cutáneos inducidos por este medicamento, ya fuera acné u otro tipo de trastornos cutáneos, panitumumab fue el único medicamento sospechoso.

*Tabla 4.36. Características de los casos de acné frente a otros trastornos cutáneos asociados a panitumumab, en base a variables cuantitativas del estudio*

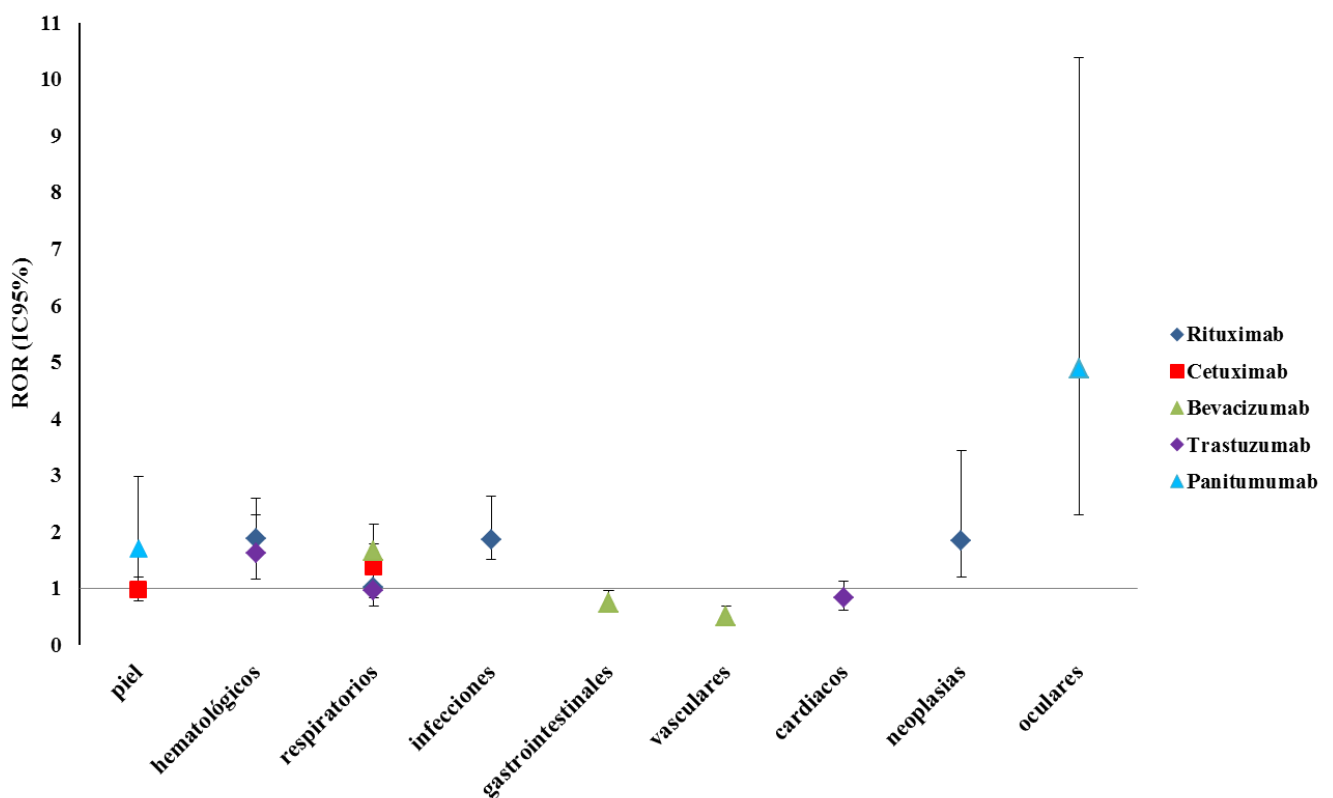
	Acné (n = 5)	Otros trastornos cutáneos (n = 11)	ROR	p
Edad, media ± SEM (n)	55,6± 4,3 (5)	61,6± 4,5 (10)	-0,23	0,42
Latencia, días, mediana, rango, (n)	4 (2-15) (4)	60,5 (15-154) (4)	-0,61	0,11
Recuperación, días, mediana, rango, (n)	16 (4-28) (2)	20,5 (11-30) (2)	-0,20	0,80
Fármacos sospechosos, media ± SEM (n)	1,0 ± 0,0 (5)	1,0 ± 0,0 (13)	-	-

*Tabla 4.37. Características de los casos de acné frente a otros trastornos cutáneos asociados a panitumumab, en base a variables cuantitativas del estudio*

	Acné (n = 5)	Otros trastornos cutáneos (n = 11)	ROR	IC 95%	p
Sexo, n (%)			2,67	(0,21-33,49)	0,60
	Femenino	4 (36,4)			
	Masculino	6 (54,5)			
	Desconocido	1 (9,1)			
Indicación terapéutica, n (%)					0,46
	Autorizada	9 (81,8)			
	Desconocido	2 (18,2)			
Gravedad SEFV-H, n (%)			1,00	(0,07-14,64)	1,00
	No grave	3 (27,3)			
	Grave	8 (72,7)			
Desenlace, n (%)					0,86
	Recuperado	6 (54,5)	1,00		
	Aún no recuperado	4 (36,4)	1,25	(0,12-13,24)	
	Desconocido	1 (9,1)			

#### **4.7. COMPARACIÓN DE LOS ÓRGANOS Y SISTEMAS SELECCIONADOS, ASOCIADOS A LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES DEL ESTUDIO**

La figura 4.20 muestra los órganos y sistemas asociados a todos los anticuerpos monoclonales antineoplásicos de nuestro estudio, que fueron seleccionados para el análisis más detallado realizado y presentado en los apartados correspondientes a cada uno de los antineoplásicos, en función del ROR (IC95%).



*Fig.4.20. Comparación de los órganos y sistemas asociados a los distintos medicamentos y estudiados en mayor profundidad, en función del ROR (IC95%)*

Además, la figura 4.21 permite la comparación del % de notificaciones correspondientes a cada una de las reacciones adversas (PT) estudiadas en mayor profundidad, en relación al total de RAM de cada uno de los órganos y sistemas implicados (100%), para cada uno de los anticuerpos monoclonales de nuestro estudio. Así, el 84,7% de las notificaciones espontáneas de los trastornos hematológicos asociados a rituximab y el 80%



de las notificaciones correspondientes a ese órgano y sistema asociadas a trastuzumab, fueron granulocitopenias. El 30% de las notificaciones de trastornos respiratorios por trastuzumab, el 20% por rituximab, el 15,7% por cetuximab y el 4,8% por bevacizumab, fueron neumonitis. La embolia pulmonar supuso el 35,5% de las notificaciones de trastornos respiratorios por bevacizumab. El 62,9% de los trastornos cardíacos por trastuzumab fueron insuficiencia cardíaca.

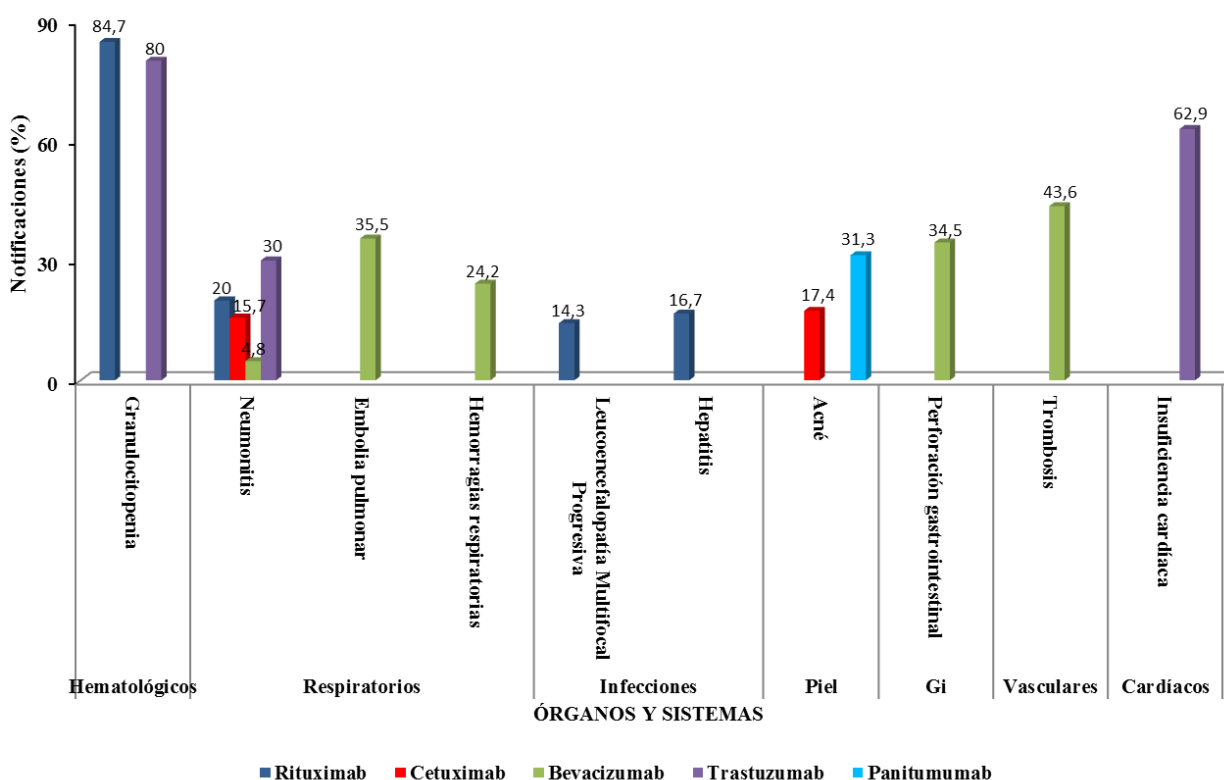


Fig.4.21. Comparación de las notificaciones espontáneas (%), correspondientes a reacciones adversas estudiadas en mayor profundidad, respecto a las correspondientes al total de notificaciones de cada órgano y sistema implicado y para cada medicamento del estudio

## 5. Discusión



La Notificación Espontánea de Reacciones Adversas se basa en observaciones clínicas que relacionan el tratamiento farmacológico con acontecimientos clínicos (Edwards y Aronson, 2000). Es una herramienta útil para detectar reacciones adversas aunque tiene algunas limitaciones bien documentadas. La infranotificación es quizás su principal desventaja, aunque algunos estudios han demostrado que es selectiva y afecta más a las reacciones leves y los efectos mejor conocidos (Schirm et al, 2004). Además, las tasas de notificación espontánea podrían no ser homogéneas para todos los medicamentos comercializados. En un estudio holandés sobre notificación de reacciones adversas que afectaban a niños, Schirm et al (2004) encontraron una mayor frecuencia de notificación para fármacos nuevos, sistémicos y con actividad antibiótica, que afectaban al sistema nervioso central. En relación con la notificación espontánea de reacciones adversas asociadas a nuevos fármacos, Weber describió en el inicio de los años 80 un fenómeno epidemiológico que establece que el número de notificaciones que afecta a un nuevo fármaco se incrementa hasta aproximadamente la mitad y el final del segundo año de comercialización, en la que hace un máximo, y posteriormente cae, a pesar de que se incrementen las tasas de prescripción. Este fenómeno se conoce como “efecto Weber” y ha sido revisado por Wallestein y Fife (2001) y por Hartnell y Wilson (2004). Por otro lado, la identificación de eventos adversos y las tasas de notificación pueden ser mayores si se emite algún tipo de advertencia sobre el fármaco en estudio o recomendaciones de vigilancia específicos (Moore et al, 2003). Algunos de estos sesgos podrían afectar a las notificaciones analizadas en este trabajo, aunque el alto número de notificaciones y su mantenimiento en el tiempo, probablemente minimicen su influencia.

En la Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas mediante “Tarjeta Amarilla”, con frecuencia se observan diferencias entre los notificadores en la descripción de reacciones adversas. Algunos profesionales sanitarios tienden a notificar un solo término, que describe el cuadro clínico (por ejemplo, hepatitis colestásica o síndrome de secreción inadecuada de ADH), mientras que otros prefieren notificar síntomas aislados, incluyendo o no una reacción adversa principal o un término que define un cuadro clínico. Cualquiera de los sistemas de notificación es correcto, pero en el análisis por órgano y sistema de las reacciones adversas, la notificación de síntomas aislados podría generar una

sobrecarga artificial de algunos órganos y sistemas, de tal manera que en el análisis de las reacciones adversas el apartado de trastornos generales sería el que se presentara con mayor frecuencia. Sin embargo, en nuestro estudio solo rituximab y trastuzumab presentan esta distribución, siendo los trastornos cutáneos asociados a cetuximab y panitumumab, y los trastornos respiratorios de bevacizumab, los notificados con mayor frecuencia, lo que subraya la importancia de las reacciones adversas distintos de los trastornos generales asociados a estos fármacos.

## **5.1. RITUXIMAB**

### **5.1.1. Distribución por órgano y sistema**

En los datos obtenidos a partir del Sistema de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas, la distribución por órgano y sistema de las reacciones adversas notificadas, a menudo no aporta una idea clara de la frecuencia de los cuadros clínicos que reflejan, ya que pueden verse enmascarados por síntomas asociados. Es por ello que hemos obviado el órgano y sistema de trastornos generales, en lo que a número de notificaciones se refiere, por contener términos preferentes muy diversos e inespecíficos y que con frecuencia son síntomas de un mismo cuadro clínico. En base a nuestros criterios de elección de órgano y sistema obtuvimos que los órgano y sistema de rituximab fueron los trastornos hematológicos, respiratorios, infecciones y neoplasias. Las reacciones adversas incluidas en los trastornos respiratorios muy probablemente reflejan reacciones de infusión que no se encuentran descritas como tales en FEDRA<sup>®</sup>, ya que los términos incluidos en esta base de datos deben ajustarse a los incluidos en la clasificación de terminología de reacciones adversas (MedDRA), por ello, las reacciones de infusión se encontrarán descritas como síntomas, muchos de ellos clasificados dentro de los trastornos generales, trastornos respiratorios o, en algunos casos, en los trastornos vasculares.

En la Ficha Técnica del producto se describe que las reacciones adversas graves, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la perfusión, infecciones y trastornos cardíacos; sin embargo, en nuestro estudio las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron los trastornos cutáneos

seguidos de trastornos hematológicos y respiratorios. Hasta Junio de 2006, el estudio realizado con los mismos criterios de búsqueda observó mayor frecuencia de notificaciones en los trastornos hematológicos, seguidos de respiratorios y cutáneos (González et al, 2008).

Si comparamos nuestra distribución con la descrita en la Ficha Técnica del producto observamos coincidencia en los trastornos respiratorios, probablemente asociados a reacciones de infusión, pero con frecuencias diferentes (10,4% de nuestro estudio versus 23-50% en Ficha Técnica). La diferencia de porcentaje en los trastornos respiratorios puede deberse a que en Ficha Técnica se incluyen, como hemos comentado anteriormente, las reacciones de infusión, que comprenden más de un órgano y sistema. Sin embargo, en nuestro estudio, las infecciones y los trastornos cardíacos representan el 9,3% y el 3,4%, respectivamente, del total de reacciones adversas del fármaco. Esto puede deberse a que las reacciones adversas graves tiendan a notificarse preferentemente al Sistema Español de Farmacovigilancia. Álvarez-Requejo et al (1998) estudiaron la infranotificación de reacciones adversas en un centro de farmacovigilancia español y observaron que la infranotificación es menor para reacciones adversas graves y que afectan a principios activos de reciente comercialización.

### **5.1.2. Alteraciones hematológicas**

Las notificaciones de trastornos hematológicos asociadas a rituximab referían casos de granulocitopenia, agranulocitosis, neutropenia, neutropenia autoinmune, neutropenia febril, pancitopenia, insuficiencia de médula ósea, leucopenia, linfopenia y policitemia. Estas reacciones adversas se agruparon bajo el término granulocitopenia y en 20 de estas notificaciones, rituximab era el único fármaco sospechoso; los 74 casos restantes recibían simultáneamente otra medicación antineoplásica potencialmente inductora de leucopenia. La linfopenia inducida por rituximab es consecuencia directa de la unión del fármaco al antígeno CD20 de la membrana de los linfocitos, acción en la que se basa su eficacia terapéutica. Probablemente por ello el médico tiende a no notificar reacciones de alta frecuencia, asociadas al efecto terapéutico y sí notifique reacciones graves de menor frecuencia, como los casos de granulocitopenia y leucopenia analizados. La

infranotificación de reacciones adversas es un hecho bien documentado en la literatura, y afortunadamente afecta menos a las reacciones adversas leves y conocidas (Hazell y Shakir, 2006; Mazzitello et al, 2013).

Los casos de granulocitopenia asociados a rituximab se presentaron en pacientes con una media de edad superior a los pacientes con trastornos hematológicos diferentes y mostraron una mediana de periodo de latencia de 22 días (rango, 2-1038 días), tras la primera dosis de rituximab y una mediana de periodo de recuperación significativamente menores que estos mismos periodos en el resto de trastornos hematológicos asociados a rituximab (9 versus 47,5 días). De los casos de granulocitopenia, 49 correspondieron a neutropenia, y 9 de ellos obtuvieron periodos de latencia superiores a 100 días, con una mediana de tiempo de aparición de 18 días (rango, 2-510 días).

Diversos autores han publicado casos de neutropenia de aparición retardada asociada al tratamiento con rituximab, estimando su incidencia entre el 3-35,5% (Wolach et al, 2010). En nuestro estudio los casos de neutropenia comprendían el 4,3% del total de las reacciones adversas asociadas a rituximab y la mediana de tiempo de aparición fueron 175 días (rango, 77-204 días).

En el estudio de Dunleavy et al (2010), la duración de la neutropenia se encontraba entre los 11 y 16 días en aquellos pacientes que no recibieron factores de crecimiento. En nuestro estudio se recuperaron un 69,4% del total de los pacientes con neutropenia y la mediana del tiempo de recuperación fue de 10 días (rango, 2-16 días), obtenido de 32 casos de los que se disponía de datos.

En el estudio llevado a cabo por Nitta et al (2007), la latencia de neutropenia fue de 124 días (rango, 46-384 días) tras la última administración de rituximab, y la recuperación se produjo tras 28 días (rango, 5-84 días). Sin embargo, se encontraron tiempos más prolongados en el estudio realizado años más tarde por Besada et al (2012), según el cual, para la aparición de neutropenia trascurrieron 23 semanas (rango, 7-48 semanas) siendo la mediana de recuperación de 6,5 días (rango, 3-270 días).

Entre nuestros casos de neutropenia uno resultó mortal, en una mujer de 66 años en tratamiento con rituximab por linfoma de células B en estadio IV, y en tratamiento concomitante con gemcitabina, oxaliplatino e ifosfamida. Los factores de riesgo para el desarrollo de neutropenia de aparición retardada son poco conocidos. Las tasas más altas se presentan en pacientes con linfoma que recibieron quimioterapia previa, dosis altas de rituximab, el uso previo de análogos de la purina o regímenes que contienen metotrexato en dosis elevadas (Cattaneo et al, 2006; Nitta et al, 2007). También se han notificado con más frecuencia casos en pacientes que recibieron dosis altas de agentes mielotóxicos, como los utilizados en trasplantes alogénicos y autólogos de células hematopoyéticas, que en pacientes que recibieron quimioterapia menos intensa. (Cairolí et al, 2004; Lemieux et al, 2004; Nitta et al, 2007; Tesfa et al, 2008). Sin embargo, un estudio posterior llevado a cabo en una población homogénea de pacientes con linfoma difuso de células beta B grandes, tratados con ciclos de R-CHOP, no pudo identificar ningún factor predisponente importante en el análisis de la edad del paciente y su estado funcional, estadio de la enfermedad, niveles de la lactato deshidrogenasa sérica del paciente, estado de médula ósea, índice pronóstico internacional, hemograma o niveles de albúmina (Fukuno et al, 2006).

El mecanismo responsable de la aparición de neutropenia no parece ser un efecto tóxico directo de rituximab sobre el neutrófilo, ya que ni esta célula ni sus precursores expresan CD20. Cartron et al (1996) han sugerido un mecanismo autoinmune, mediado por IgM, para la neutropenia retardada en pacientes con LNH. El tratamiento con rituximab deplecciona la población de linfocitos B normales, que se recuperan a los 3-9 meses. Durante la recuperación, la adquisición de una nueva respuesta autoinmune se produce en condiciones que podrían favorecer la producción transitoria de autoanticuerpos, algunos de los cuales podrían estar dirigidos contra los neutrófilos u otras células hematopoyéticas (Voog et al, 2003). Papadaki et al (2002) observaron una pequeña población de linfocitos granulados T de gran tamaño (T-LGL) en la médula ósea de dos pacientes con neutropenia retardada asociada a rituximab. Esta población no había sido identificada antes del tratamiento con rituximab. Los linfocitos T-LGL inducen neutropenia, aunque el



mecanismo de esta inducción no se conoce. Se ha descrito la participación de vías dependientes e independientes del ligando Fas/Fas (Coakley et al, 2000; Liu et al, 2000).

La reacción adversa trombocitopenia de grado 3/4 en pacientes que recibieron rituximab en monoterapia en comparación con pacientes que recibieron quimioterapia, se ha visto sólo en el 1,7% de los pacientes (McLaughlin et al, 1998) y esta cifra apenas se incrementó cuando el AcMo se combinó con quimioterapia. Cattaneo et al (2006) describieron una incidencia del 10,4% en 72 pacientes en tratamiento con rituximab para LNH y tras un total de 317 infusiones del fármaco. En un paciente con leucemia de células pilosas y otro con linfoma de células del manto se produjo trombocitopenia transitoria aguda tras la administración de rituximab. Ambos casos se resolvieron unos pocos días tras la retirada del anticuerpo, aunque el mecanismo subyacente sigue siendo poco claro. La expresión del antígeno CD20, molécula diana de rituximab, en las plaquetas, y la lisis mediada inmunológicamente por rituximab podría haber contribuido a este evento, por lo que los autores señalaron el papel de la médula ósea en la proliferación masiva de linfocitos B (Otrock et al, 2005). A partir del estudio de un caso de trombocitopenia inducida por rituximab y una revisión de la literatura, Ram et al, (2009) describieron la presencia de anticuerpos frente a rituximab y encontraron que los niveles de IL-1 e IL-6 no se incrementaron pero sí lo hicieron los del complemento. Por lo que concluyeron que la trombocitopenia transitoria inducida por los AcMo podría estar asociada con un CRS y probablemente mediada por la activación del complemento.

En FEDRA<sup>®</sup> se recogen 6 casos de trombocitopenia asociados a rituximab, de los cuales 3 pacientes fueron tratados con este fármaco por linfoma, 1 por LLC y en los dos restantes la indicación era desconocida. En un solo caso rituximab fue el único fármaco antineoplásico, y en los otros 5 casos el tratamiento se combinó con otros medicamentos, como bendamustina que también podrían haber sido sospechoso de producir la reacción adversa (Bendamustina, Ficha Técnica, 2014).

Es conveniente hacer una aclaración en relación con la presencia de fármacos sospechosos en las notificaciones de reacciones adversas. Esto aplica no solo a los

trastornos hematológicos sino también al resto de los órganos y sistemas de todos los fármacos en estudio. Con frecuencia observamos que algunas notificaciones incluyen un único fármaco sospechoso (ej.: rituximab) asociado a las reacciones adversas (ej.: trastornos hematológicos), mientras que otros notificadores son exhaustivos en la inclusión de todas las medicaciones que recibe el paciente simultáneamente. En el primer caso resulta difícilmente creíble que un paciente por ejemplo con artritis reumatoide reciba solo rituximab como inmunosupresor, pero el notificador informa así porque considera que es el principal medicamento responsable. Por lo tanto, los datos relativos a los fármacos sospechosos deben analizarse con cautela y entendiendo que existe un sesgo asociado a la notificación.

### **5.1.3. Trastornos respiratorios**

La reacción más frecuentemente observada en nuestro estudio fue la disnea. De las 119 reacciones adversas asociadas a trastornos respiratorios, 43 de ellas correspondían a los casos recodificados como disnea, lo que constituye un 36,1% del total de reacciones adversas respiratorias asociadas a rituximab. Esta es una reacción adversa conocida para el fármaco, que puede formar parte de cuadros de reacciones de infusión o de reacciones alérgicas así como ser parte de los síntomas de otros trastornos respiratorios asociados al fármaco. Así lo indica la revisión bibliográfica realizada por (Hadjinicolaou et al, 2012), donde 65 casos (70,7%) de enfermedad pulmonar intersticial relacionados con rituximab desarrollaron disnea, o constituir un síntoma del síndrome de liberación de citoquinas (Breslin, 2007).

Aunque rituximab es en general un fármaco bien tolerado (Kimby, 2005; Mohrbacher, 2005; Cvetković y Perry, 2006; Solal-Céligny, 2006), con una tasa de toxicidad pulmonar de menos del 0,03% en un estudio realizado en 540.000 pacientes (Kimby, 2005), se han notificado gran número de efectos adversos pulmonares que pueden amenazar la vida del paciente (Davis et al, 1999; Hainsworth et al, 2003; Leon et al, 2004; Ghesquieres, 2005; Montero et al, 2005; Herishanu et al, 2006; Wagner et al, 2007; Wu et al, 2007; Liu et al, 2008)

Un estudio prospectivo realizado en Corea describió a 107 pacientes con LNH tratados con rituximab. Entre estos pacientes, 9 (8%) desarrollaron neumonitis intersticial durante la terapia con rituximab (Liu et al, 2008), lo que sugiere una alta incidencia de enfermedades pulmonares asociadas a rituximab. Diversos factores pueden explicar el limitado número de casos relacionados con este tipo de reacciones adversas. El primero podría ser la infranotificación de casos asociados a desenlaces negativos; el segundo la falta de reconocimiento de esta complicación al atribuir los síntomas a las infecciones de la enfermedad de base y el tercer factor sería el uso frecuente de corticosteroides para tratar las enfermedades pulmonares asociadas a rituximab (Wagner et al, 2007).

Aunque la presentación y características clínicas son muy similares, existen diferencias con respecto a las descripciones patológicas de las enfermedades pulmonares asociadas a rituximab. Entre los casos publicados, el hallazgo predominante fue bronquiolitis obliterante asociada a neumonía organizativa (Alexandrescu et al, 2004; Feenstra et al, 2004; Leon et al, 2004; Macartney et al, 2005; Biehn et al, 2006; Herishanu et al, 2006; Mian et al, 2006; Tonelli et al, 2009). Diversos autores han identificado también casos de neumonitis intersticial o neumonitis sin fibrosis intersticial (Byrd et al, 2003; Herishanu et al, 2006; Wagner et al, 2007; Heresi et al, 2008; Kim et al, 2008), así como neumonitis por hipersensibilidad (Alexandrescu et al, 2004; Heresi et al, 2008; Tonelli et al, 2009) y casos de hemorragia alveolar (Alexandrescu et al, 2004; Heresi et al, 2008).

En nuestro estudio las reacciones adversas de alteraciones respiratorias asociadas a rituximab fueron 21 (17,9%) cuadros relacionados con neumonitis. Entre los términos preferentes incluidos en este término se encuentra la infiltración pulmonar y la enfermedad pulmonar intersticial, ambas reacciones adversas descritas en la Ficha Técnica del producto y con resultado mortal conocido en el segundo caso.

La neumonitis es una reacción adversa rara y poco conocida asociada a este fármaco. La revisión llevada a cabo por Fernández et al (2013), describe una incidencia de enfermedad pulmonar intersticial asociada a rituximab que oscila entre el 3,7% (1/27

pacientes) hasta el 10% (9/90 pacientes) (Kanelli et al, 2001; Ennishi et al, 2008; Hadjinicolaou et al, 2012). La edad media de los pacientes (dato disponible en 80/121 casos) fue de 59,6 años (entre 9-88 años) con ligero predominio del sexo masculino (56,5%) registrado en 92 casos (Hadjinicolaou et al, 2012), lo que concuerda con la media de edad de los pacientes de nuestro estudio, 58,6 años que también se ha registrado con más frecuencia en hombres que en mujeres (68,4% versus 31,6%). Es una reacción adversa moderada/grave, ocasionalmente fatal, y retardada, que en los casos analizados por nosotros requirió para su presentación como media 70,4 días, hasta 4,1 ciclos (entre 1 y 12 ciclos) en algunos casos publicados (Hadjinicolaou et al, 2012), o de 30 días hasta 6 meses según Zayen et al, (2011). El largo periodo de latencia puede explicarse por la dificultad del diagnóstico de la reacción adversa y su posible confusión con las infecciones pulmonares (Burton et al, 2003; González et al, 2008).

Hasta Junio de 2006, se habían identificado en FEDRA<sup>®</sup> cuatro casos de neumonitis asociados a rituximab con un tiempo medio de latencia de  $85,8 \pm 21,9$  días y  $73 \pm 31,8$  días para la recuperación (González et al, 2008). La recuperación de los casos revisados hasta diciembre de 2013 requirió una mediana de tiempo de 15 días (rango, 8-120 días) y aunque 8 pacientes (42,1%) se recuperaron, y 4 (21,1%) se encontraban en recuperación, 5 casos resultaron mortales (26,3%). Hemos localizado 8 casos de enfermedad pulmonar intersticial de los cuales dos resultaron mortales, y un único caso de infiltración pulmonar cuyo desenlace fue desconocido. Los otros tres casos fatales, correspondieron a dos pacientes con neumonitis y a otro con microlitiasis alveolar pulmonar. La revisión más extensa realizada por Hadjinicolaou et al (2012) describió que de 99 casos documentados, 68 (68,7%) experimentaron recuperación completa tras la supresión de rituximab, y en cinco de ellos no se requirió administrar medicación; 9 (9,1%) pacientes tuvieron remisión parcial, y 18 casos fueron mortales (18,2%), por tanto la mayoría de los casos analizados por nosotros y los recogidos en la literatura evolucionaron favorablemente tras la retirada de rituximab y el tratamiento con corticoides.

Hadjinicolaou et al (2012) también concluye que aunque una relación causal definitiva entre rituximab y neumonitis resulta difícil de probar, en 30 casos (30,3%) los

pacientes fueron tratados con rituximab en monoterapia, frente al resto, 69 (69,7%) en donde se emplearon además otras terapias concomitantes, como agentes citotóxicos en su mayoría para el LNH, que también son conocidos por causar toxicidad pulmonar; una descripción muy parecida a los casos descritos en nuestro análisis, donde 5 pacientes (26,3%) recibieron rituximab en monoterapia, frente a 14 (73,7%) tratados con rituximab en combinación con otros agentes antineoplásicos.

El mecanismo patogénico de neumonitis asociado a rituximab aún no se ha dilucidado. Debido a la larga vida media de rituximab, la depleción prolongada de células B puede interferir con la liberación de linfocitos, produciendo linfocitos T citotóxicos (CTL) y promoviendo así el daño pulmonar (Selenko et al, 2001; Alexandrescu et al, 2004). Otros mecanismos postulados para el desarrollo de neumonitis son la leucostasis pulmonar (Jensen et al, 1998; Byrd et al, 1999), la liberación de citoquinas inflamatorias (Bienvenu et al, 2001; Burton et al, 2003) y la liberación de sustancias citotóxicas (Smith, 2003), así como el síndrome de lisis tumoral (Smolen et al, 2007).

#### **5.1.4. Infecciones**

Debido al mecanismo de acción de rituximab y puesto que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune, los pacientes tratados con rituximab pueden tener un mayor riesgo de infección (Rituximab, Ficha Técnica, 2014). Así lo indica también un metaanálisis realizado con rituximab en terapia de mantenimiento en pacientes VIH negativos en el que el riesgo de infecciones en el grupo de tratamiento fue el doble que en el grupo control (Vidal et al, 2009). Otra publicación de series de casos también sugieren que rituximab aumenta el riesgo de infecciones virales (Aksoy et al, 2007). Sin embargo el metaanálisis realizado por Lanini et al (2011) indica que la terapia de rituximab en combinación con otros agentes quimioterápicos incrementa la respuesta comparado con el tratamiento sin rituximab, sólo con quimioterapia, sin aumentar la incidencia de infecciones graves, excepto en pacientes con VIH o portadores de VHB, en los que se deben realizar más estudios al respecto.

Debido a la diversidad de reacciones adversas asociadas a infecciones tras el tratamiento con rituximab, decidimos estudiar las más numerosas y relevantes: hepatitis B y LMP (14 y 12 casos respectivamente). En nuestro estudio el 100% de las infecciones se evaluaron como graves. Los casos de hepatitis se relacionaron con 6 muertes (42,9%) y los de LMP con 5 (41,7%). En los 57 casos recogidos por Carson et al (2009) fallecieron el 90% de los pacientes tratados con rituximab por LMP.

El hecho de que el total de las infecciones analizadas sean graves en nuestro estudio puede ser debido, a que en los casos más comprometidos el notificador está más sensibilizado; ya se ha comentado anteriormente la mayor tendencia a notificar reacciones graves. Incluso las infecciones más leves pueden pasar desapercibidas por el clínico por falta de información por parte del paciente.

La reactivación del VHB se produce con mayor frecuencia en pacientes con LNH con incidencias notificadas que van desde el 24-67% cuando se comparó con pacientes con otro tipo de tumores (Yeo et al, 2000; Takai et al, 2005). Este hallazgo se atribuye directamente a los intensos regímenes de quimioterapia para el tratamiento del linfoma y a tasas relativamente altas del HBsAg en los pacientes con linfoma (Yeo et al, 2000; Takai et al, 2005; Hsu et al, 2008; Engels et al, 2010). Así ocurre en nuestro estudio en el que 10 pacientes que desarrollaron VHB fueron tratados con rituximab por linfoma, lo que constituye el 71,4% de los casos desarrollados y la media del número de fármacos sospechosos que recibieron estos pacientes fue de 1,3.

Aunque la LMP esté descrita en la Ficha Técnica del producto como una reacción adversa de frecuencia muy rara (Rituximab, Ficha Técnica, 2014), son varios los casos encontrados en la literatura de esta enfermedad en pacientes con artritis reumatoide (Fleischmann, 2009; Clifford et al, 2011) que apoyan la hipótesis de que el rituximab aumenta el riesgo de LMP. La artritis reumatoide no se ha asociado frecuentemente con LMP, aunque los pacientes que padecen esta enfermedad generalmente toman otros fármacos inmunosupresores que se han asociado con esta reacción adversa (Amend et al, 2010). Calabrese y Molloy (Calabrese y Molloy, 2008; Molloy y Calabrese, 2008; Molloy

y Calabrese, 2009) utilizaron la base de datos Americana Nation Wide In Patient Sample para documentar que la tasa de LMP en pacientes con artritis reumatoide era de 0,4 por cada 100.000 pacientes registrados, comparado con el 0,2 en la población general (excluyendo pacientes de alto riesgo con VIH, cáncer y trasplantados), mientras que otro estudio realizado no encontró ningún caso de LMP (Amend et al, 2010). En los casos recogidos en FEDRA<sup>®</sup> de LMP asociado a rituximab ningún paciente fue tratado con el fármaco para artritis reumatoide, ya que de los 12 casos registrados, 4 (33,3%) padecían algún tipo de linfoma, 6 (50%), LLC, 1 paciente se trató por lupus eritematoso y el otro por macroglobulinemia de Waldenström.

En el estudio realizado por Tuccori et al (2010) los criterios de inclusión permitieron la selección de 976 pacientes con NHL en tratamiento con quimioterapia, de los cuales, 517 recibieron al menos una dosis de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>). En la población de expuestos se identificaron 5 casos, lo que supone un 1% del total de casos de LMP comparado con ningún caso en la población de no expuestos. Hemos identificado un porcentaje parecido en los 12 casos recogidos en nuestro estudio, lo que constituye un 2,1% de casos de LMP frente al total de notificaciones (12/567), y con una mediana del tiempo de aparición de la reacción de 210 días (rango, 30-1687 días).

#### **5.1.5. Neoplasias**

Aunque en nuestro análisis inicial de distribución por órgano y sistema, las neoplasias asociadas a rituximab constituían un grupo de estudio, el análisis por frecuencias de los términos preferentes notificados no muestra homogeneidad en lo que a distribución se refiere, siendo las más frecuentes, carcinoma de cérvix con tres términos preferentes y síndrome mielodisplásico con dos. En la Ficha Técnica de rituximab se describe que los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas en pacientes con artritis reumatoide, pero en base a la limitada experiencia con rituximab en este tipo de pacientes, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas, aunque no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos. Los casos de carcinoma de cérvix de nuestro estudio se desarrollaron en pacientes tratados con rituximab para linfoma, artritis reumatoide y nefritis en el lupus;

de los cuales dos de ellos se recuperaron y en el paciente con nefritis desconocíamos el desenlace final.

Recientemente se han descrito cuatro casos de empeoramiento de melanoma o desarrollado tras el tratamiento con rituximab en pacientes con linfoma de células B. En tres casos tratados con rituximab y quimioterapia, el melanoma se diagnosticó antes o al mismo tiempo que el linfoma de células B y se observó una rápida progresión metastásica. En el cuarto caso, el melanoma apareció tras 5 años de tratamiento con rituximab para el linfoma folicular. Otro caso de melanoma nodular fue descrito por Peuvrel et al (2013) en un paciente de 45 años con LNH tras 2 años de tratamiento con rituximab, junto con los 15 casos de melanoma hallados en 13 pacientes recogidos en la Base de datos Europea de Farmacovigilancia, EudraVigilance. Sólo 4 pacientes tenían varios melanomas concomitantes y otros 2 casos correspondían a melanomas nodulares. Estos datos histológicos y evolutivos sugieren que los melanomas asociados a rituximab podrían ser potencialmente más agresivos en pacientes con trasplantes de órganos (Dinh and Chong, 2007), aunque esta patología subyacente no parece ser un factor determinante. Curiosamente en nuestro estudio hemos encontrado un caso de linfoma cutáneo en un hombre de 44 años y un caso de carcinoma neuroendocrino de la piel en una mujer de 86 años. El paciente con linfoma cutáneo recibió rituximab y tacrólimus para el tratamiento de enfermedad aguda de injerto contra huésped y finalmente tuvo desenlace fatal. La mujer se encontraba en tratamiento con rituximab para LLC y desconocemos el desenlace de la reacción adversa.

En EudraVigilance, la duración media del tratamiento con rituximab fue de 12,5 meses, con una mediana de sólo 4,5 meses, debido al alto número de tratamientos cortos. De hecho, en 3 casos, la duración de tratamiento con rituximab fue menor de 3 meses, mientras que fue mayor de 6 meses en otros dos pacientes. En nuestro caso de carcinoma neuroendocrino de la piel se administró rituximab durante 170 días, y en el caso de linfoma cutáneo la duración del tratamiento fue desconocida. En los casos de EudraVigilance el melanoma parece ocurrir ya sea al inicio del tratamiento con rituximab o después de un uso prolongado, lo que concuerda con nuestro estudio donde el carcinoma de piel se desarrolló



tras 282 días. Una de las hipótesis para el desarrollo de melanoma podría ser que rituximab agrave el estado de inmunosupresión preexistente de los pacientes, actuando de inductor en el desarrollo de la RAM, añadido al hecho de que el número de pacientes que desarrollan un melanoma tras la exposición a rituximab podría estar infraestimado ya que este fármaco se utiliza ampliamente en linfoma, y esta enfermedad multiplica de 2,3 a 3,1 el riesgo de desarrollar un melanoma (Peuvrel et al, 2013). La hipótesis fisiopatológica que explica la aparición de melanoma se basa en la disminución de linfocitos CD20+, ubicados en el microambiente del melanoma ya que se ha demostrado que representan entre el 5 y el 20% de los linfocitos que infiltran el tumor (Pinc et al, 2012) y desempeñan su papel mediante la interacción con los linfocitos T reactivos. Aunque sería prematuro concluir sobre el papel del rituximab en el melanoma, un cuidadoso seguimiento y registro de estos casos sería necesario para obtener una mayor comprensión sobre el tema (Velter et al, 2014).

En nuestro estudio los dos casos de síndrome mielodisplásico se desarrollaron sobre un paciente con 22 años en tratamiento con rituximab para trastorno hemorrágico y el otro se notificó en una mujer de 14 años para régimen de acondicionamiento de médula ósea. En el hombre la reacción apareció en el mismo mes tras la primera dosis de rituximab y el desenlace fue no recuperado en el momento de la recogida de los datos, mientras que en la mujer el periodo de latencia fueron 447 días y desconocemos el desenlace.

## 5.2. CETUXIMAB

### 5.2.1. Distribución por órgano y sistema

En relación a cetuximab hemos estudiado los trastornos cutáneos y los trastornos respiratorios. En nuestro estudio, los órganos y sistema a los que afectaban las reacciones adversas a este fármaco, y que hemos estudiado coinciden con la Ficha Técnica del producto donde se refleja que las principales reacciones adversas de cetuximab son las reacciones cutáneas, que se producen en más del 80% de los pacientes; y las reacciones relacionadas con la perfusión, que se asocian con síntomas de leves a moderados en más del 10% de los pacientes tratados con cetuximab y con síntomas graves en más del 1% de los pacientes. Como hemos comentado para rituximab, parte de las reacciones relacionadas con la perfusión podrían ser síntomas de los trastornos respiratorios.

### 5.2.2. Trastornos cutáneos

Recientemente, Sinclair (2014) describió que la toxicidad más común asociada con los inhibidores de EGFR son las erupciones en la piel. La activación de EGFR desempeña un papel en la respuesta inmune innata de la piel y la inhibición reduce la estabilidad de la misma. La toxicidad cutánea inducida por cetuximab se manifiesta, por orden de aparición, como: foliculitis; xerosis, prurito generalizado y fisura distal; paroniquia y cambios en el pelo. Parece existir una correlación directa entre la gravedad de la erupción generada por los fármacos inhibidores de EGFR y la supervivencia del paciente en función del tipo de tumor (Saltz et al, 2004; Vincenzi et al, 2006; Hecht et al, 2007).

El desarrollo de pápulas similares al acné y pústulas que se centran en los folículos del pelo, la cara, el cuero cabelludo y el tronco superior, se produce dentro del primer mes de tratamiento. La ausencia de comedones abiertos lo distingue del acné adolescente. En contraste con el acné adolescente, donde las lesiones individuales aparecen a intervalos variables y se presentan en diferentes fases de desarrollo, las lesiones individuales de foliculitis por EGFR son monomórficas, lo que indica una fecha de inicio común. La foliculitis se produce en algún grado en el 85% de los pacientes tratados con cetuximab, de

los cuales el 10-20% desarrollan la fase grave (grados 3-4 toxicidad) y el inicio de la reacción aparece 7-10 días después de iniciar el tratamiento haciéndose cada vez más grave y refractaria a los tratamientos convencionales. En nuestros 15 casos (disponíamos de información de 8 de ellos), la mediana de tiempo de aparición de la reacción fue de 14 días (rango, 4-134 días), y la media de 30,5 días; tiempo ligeramente mayor al encontrado en el estudio realizado por Santiago et al (2011), cuya media de aparición fueron 13,5 días (entre 1 y 6 semanas).

En nuestro estudio las reacciones cutáneas suponen un 20,9% del total de reacciones adversas asociadas a cetuximab (108/516) y el acné, que ha sido la reacción estudiada, constituye el 2,9% (15/516). Aunque como hemos descrito anteriormente las reacciones cutáneas pueden manifestarse como graves, la mayoría de casos de acné han sido notificadas como no graves (9 versus 6) con el 33,3% de los casos recuperados en el desenlace. En la publicación de Santiago et al (2011), la xerosis, que frecuentemente se manifiesta en el tronco y las extremidades, se produce en aproximadamente del 4-35% de los pacientes en tratamiento con cetuximab (Agero et al, 2006; Hu et al, 2007); puede ser grave y causar un gran malestar, con dolor en los nudillos de los dedos, siendo más susceptibles los pacientes de edad avanzada o aquellos con eczema atópico y sometidos con anterioridad a tratamiento de quimioterapia (Segaert y Van Cutsem, 2005; Agero et al, 2006; Deslandres et al, 2008). En el SEFV-H, sin embargo, en la fecha de búsqueda no se ha encontrado ningún caso de esta afectación.

Hemos localizado un caso de paroniquia, otra complicación asociada a menudo con los inhibidores de EGFR, una inflamación de la zona proximal o lateral de las uñas que se presenta en un periodo más prolongado que otras reacciones cutáneas en menos del 15% de los pacientes tratados con cetuximab; causando dolor, eritema y, en algunos casos, abscesos y deformaciones (Agero et al, 2006; Fox, 2007; Hu et al, 2007). Nuestro paciente, hombre de 70 años, y en tratamiento con cetuximab para cáncer de colon, desarrolló trastorno de uñas 13 días después de la primera dosis del fármaco; la reacción se identificó por el notificador como no grave y no se requirió tratamiento para su recuperación, pero desconocemos el desenlace de la misma.

Otro efecto tardío descrito en la bibliografía, que ocurre hasta en el 20% de los pacientes, es el cambio en la textura y el crecimiento del pelo. El pelo puede volverse fino, frágil o encrespado; de lento crecimiento; así como alopecia frontal e hipertrichosis. Sin embargo, la recuperación de esta reacción adversa ocurre en el intervalo de 1 mes tras la interrupción del tratamiento (Segaert y Van Cutsem, 2005; Agero et al, 2006; Li y Perez-Soler, 2009). No hemos identificado ningún paciente con alteraciones en el pelo, sin embargo, este número podría aumentar con el tiempo de seguimiento de estos pacientes, ya que los efectos adversos cutáneos asociados a cetuximab difieren en el período de aparición; la erupción papulopustular tiende a aparecer pocos días después de la administración del fármaco, a diferencia de la xerosis y cambio en el cabello, que tienden a aparecer de forma retardada. (Santiago et al, 2011).

La toxicidad ocular puede ocurrir en alrededor un tercio de los pacientes, y se manifiesta como blefaritis, tricomelia (el efecto ocular más documentado, aunque raro y tardío), triquiasis, ojo seco y conjuntivitis, entre otros (Guhl et al, 2006). Del 2-36 % de los pacientes en tratamiento con cetuximab también pueden presentar mucositis o estomatitis de gravedad leve a moderada, no dependiente de la dosis; y telangiectasia asociada con erupción acneiforme, que tienden a desaparecer con el tiempo y que puede causar hiperpigmentación residual agravada por la exposición al sol (Segaert y Van Cutsem, 2005; Agero et al, 2006; Hu et al, 2007). A pesar de estas descripciones en la literatura, no hemos identificado ninguna de estas reacciones adversas cutáneas en nuestros pacientes.

### **5.2.3. Trastornos respiratorios**

En la Ficha Técnica de cetuximab figura que se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, siendo la mayoría de los pacientes de población japonesa. Satoh et al (2014), investigaron la incidencia de trastornos pulmonares graves asociados a cetuximab en población japonesa con cáncer colorrectal en un estudio prospectivo con los datos obtenidos del Registro Nacional de Notificaciones Japonés. En el estudio se identificaron 2006 pacientes siendo la incidencia de trastornos pulmonares graves asociados a cetuximab del 1,2% (24/2006), comparado con el rango del 0,2-0,6% registrado en otros países; por lo que este estudio indica que la incidencia de trastornos pulmonares graves asociados a

cetuximab, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, es mayor en Japón que en otros países, lo que sugiere que hay una diferencia racial en esta enfermedad.

Los casos analizados de neumonitis en nuestro trabajo comprendían 4 casos de enfermedad pulmonar intersticial (1 de ellos asociado a fibrosis pulmonar) (0,8% del total de reacciones adversas), 2 casos de neumonitis (0,4%) y otros 2 con neumonitis intersticial aguda (0,4%). En el estudio japonés las reacciones pulmonares graves se identificaron en 18 hombres (75%) y seis mujeres (25%), mismos porcentajes que los obtenidos por nosotros; y la mediana de edad en los pacientes japoneses fue de 70 años (rango, 45-80 años), edad superior a la registrada en FEDRA<sup>®</sup>, 61 años (rango, 29-82 años). El periodo de latencia hasta la aparición de las reacciones en la población japonesa fue de 101 días (rango, 17-431 días), donde la mitad de pacientes desarrollaron la reacción en el día 91 o más tarde; mientras que en los pacientes españoles el tiempo hasta la aparición de la reacción adversa fue menor, 58 días (rango, 49-78 días).

Los notificadores españoles relacionan los 8 casos de neumonitis como graves, resultando 3 casos mortales (37,5%), 1 caso recuperado (12,5%), 3 en proceso de recuperación (37,5%) y un dato desconocido. Los resultados de Satoh et al (2014) coinciden en cierta manera con los nuestros, ya que describieron 10 muertes (41,7%), 6 casos todavía no recuperados (25%), 2 recuperados (8,3%), y un dato desconocido. Varias publicaciones más identifican casos mortales en este tipo de trastornos respiratorios, como un caso de bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa descrita por Chua et al (2009) en un paciente varón de 78 años en tercera línea de tratamiento con cetuximab e irinotecan para cáncer colorrectal metastásico; o la descripción de un paciente varón de 61 años con adenocarcinoma rectal al que se administró cetuximab como tercera línea de tratamiento, y que falleció por enfermedad pulmonar intersticial dentro de las cuatro semanas tras la primera dosis (Shablak y Conn, 2014).

También se encuentran diferencias en las incidencias de reacciones pulmonares entre distintas indicaciones de cetuximab; se han notificado casos entre el 0-0,5% en pacientes con cáncer de cabeza y cuello frente al 0,71% descrito en cáncer de colon (Chua

et al, 2009; Ishiguro et al, 2012). Aunque la incidencia sea menor en la primera indicación, existen casos aislados publicados, como el caso mortal de neumonitis intersticial identificado por Matsuyama et al (2014) en un varón de 86 años con carcinoma de células escamosas en la laringe en tratamiento con cetuximab y radioterapia. Curiosamente no ocurre lo mismo en nuestro análisis donde 3 pacientes (37,5%) padecían cáncer de cabeza y cuello (2 de ellos, laríngeo), y sólo 1 (12,5%), cáncer de colon. El mecanismo por el que se desarrolla la enfermedad pulmonar intersticial no se conoce completamente, aunque la propuesta fisiopatología implica la interrupción de las funciones de mantenimiento y reparación del epitelio alveolar, normalmente realizado por los neumocitos tipo 2 que expresan EGFR con el consiguiente desarrollo de la lesión pulmonar (Suzuki et al, 2003). De acuerdo con este mecanismo de acción, el riesgo de enfermedad pulmonar intersticial es mayor en fumadores y en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente (Takano et al, 2004; Ando et al, 2006; Kudoh et al, 2008).

### 5.3. **BEVACIZUMAB**

#### 5.3.1. **Distribución por órgano y sistema**

Las reacciones adversas más graves asociadas al tratamiento con bevacizumab fueron: perforaciones gastrointestinales, hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, y tromboembolismo arterial (Bevacizumab, Ficha Técnica, 2014). Diversas publicaciones han informado de casos de hipertensión, proteinuria, trombosis, fístulas y perforación gastrointestinal (Zureikat y McKee, 2008; Richardson et al, 2010).

#### 5.3.2. **Trastornos respiratorios**

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos de bevacizumab fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor y hemorragias mucocutáneas menores, como epistaxis. En los ensayos clínicos en todas las indicaciones del fármaco, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 según la National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versión 3.0, osciló desde el 0,4% hasta el 6,5% en los pacientes tratados con bevacizumab, comparado con hasta un 2,9% de los pacientes del grupo control (Bevacizumab, Ficha Técnica, 2014). Además dos metaanálisis también describen que el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de diversos tipos de tumores comparado con sólo quimioterapia, confieren un riesgo significativamente mayor de eventos hemorrágicos, entre los que se encuentran la epistaxis y las hemorragias pulmonares  $RR= 2,48$ ,  $IC95\% = 1,93-3,18$  (Hapani et al, 2010) y de casos mortales donde las hemorragias constituyeron el 23,5% del total de las reacciones asociadas a bevacizumab (Ranpura et al, 2011).

El VEGF sobre el que actúa bevacizumab no sólo promueve la proliferación de células endoteliales sino que también estimula la supervivencia de las mismas, por lo que la inhibición de VEGF podría afectar a la capacidad de regeneración de las células endoteliales (Seet et al, 2011); así como a los cambios patológicos debidos al cáncer, como por ejemplo la erosión de los vasos generada por el tumor (Kamba y McDonald, 2007) lo que puede provocar la aparición de trombosis o hemorragia.

La epistaxis es un efecto adverso asociado a bevacizumab, que se presenta en aproximadamente el 80% de los pacientes (Aogi et al, 2011). En la mayoría de los pacientes, se manifiesta de forma leve, no requiere tratamiento, y comienza antes del cuarto ciclo de tratamiento. La epistaxis calificada como grado 3 o 4 según la NCI-CTCAE v.4.0 se ha notificado entre un 1,7% y un 2,5% de los pacientes tratados con terapia de paclitaxel y bevacizumab en combinación (Miller et al, 2007; Aogi et al, 2011). Aunque la mayoría de nuestros casos de epistaxis fueron considerados graves (85,7% versus 14,3%), finalmente evolucionaron favorablemente.

Se ha descrito un caso de un paciente varón, fumador de 86 años que desarrolló hemorragia alveolar difusa tras inyección intravítrea de bevacizumab para el tratamiento de oclusión de la vena central de la retina (Seto et al, 2011). En un ensayo clínico de fase II se identificó una mujer de 71 años, no fumadora, con adenocarcinoma primario en estadio IIIB que desarrolló esputo con sangre el día 32, después del cuarto ciclo de quimioterapia. La medicación administrada fue docetaxel, cisplatino y bevacizumab como tratamiento de primera línea. La paciente falleció el día 34 y la autopsia reveló una hemorragia alveolar difusa sin daño alveolar difuso (Ikeda et al, 2014). En nuestro estudio hemos identificado un caso de hemorragia pulmonar y otro de hemorragia alveolar pulmonar. El paciente con hemorragia pulmonar era un varón de 39 años en tratamiento con bevacizumab e irinotecan para astrocitoma. Tras 328 días de la administración con la terapia el paciente desarrolló la reacción adversa y finalmente falleció 20 días después. El caso de hemorragia alveolar pulmonar desarrolló también hemoptisis y se manifestó en una mujer de edad desconocida tras tratamiento con bevacizumab y paclitaxel para cáncer de mama. El notificador no aporta datos sobre la fecha de aparición de la reacción adversa ni sobre el desenlace de la misma. El cáncer de pulmón se relaciona con aproximadamente el 20-30% de los casos de hemorragia pulmonar asociada a hemoptisis (Santiago et al, 1991; Hirshberg et al, 1997; Uzun et al, 2010).

Aunque los factores de riesgo que pueden provocar el desarrollo de hemorragia alveolar difusa no han sido identificados, la edad avanzada y el hábito de fumar pueden



favorecer el desarrollo de lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda (Iribarren et al, 2000).

### **5.3.3. Trastornos gastrointestinales**

Las complicaciones gastrointestinales más frecuentemente notificadas incluyen perforación gastrointestinal, fístula abdominal externa, dehiscencia de anastomosis, sangrado intraperitoneal, hemorragia gastrointestinal y celulitis (Pavlidis y Pavlidis, 2013) mientras que en nuestro estudio han sido las perforaciones gastrointestinales seguidas de vómitos, diarrea y hemorragia gastrointestinal. La perforación gastrointestinal se manifiesta con dolor abdominal, náuseas y vómitos e incluye la formación de fístulas y abscesos intraabdominales, que aun siendo reacciones raras, pueden desarrollar complicaciones graves, llegando a ser mortales (Smith y Browne, 1998; Collins et al, 2009). La incidencia de aparición de esta reacción adversa se identificó por debajo del 2% en una población de 1400 pacientes tratados con bevacizumab y en la mayoría de ellos la perforación gastrointestinal remitió sin necesidad de intervención quirúrgica (Badgwell et al, 2008). Tal y como se ha descrito la perforación gastrointestinal puede ir acompañada de fístulas, lo que constituye en nuestro estudio el 5,4% (24/444) del total de reacciones adversas asociadas a bevacizumab.

Se han identificado diversos factores de riesgo asociados a la aparición de perforación gastrointestinal tras el uso de bevacizumab entre los que se incluye la cirugía intestinal, presencia de úlceras o el tipo de cáncer (Sliesoraitis y Tawfik, 2011). Además, existen evidencias que demuestran la asociación significativa entre úlcera péptica y perforación intestinal relacionadas con la capacidad de inhibición del VEGF. En un estudio fase III realizado por el Grupo de Cáncer Colorrectal Danés con 755 pacientes en tratamiento con oxaliplatino, capecitabina, y bevacizumab versus el mismo régimen de tratamiento más cetuximab; se identificaron 12 pacientes que desarrollaron perforación intestinal y 4 con perforación intestinal y úlcera gástrica (Tol et al, 2008).

Ciertos tipos de cáncer pueden también pueden constituir factores de riesgo para el desarrollo de perforaciones; 52 pacientes con tumor pancreático y tratados con

bevacizumab presentaron una incidencia de desarrollo del 8% (Kindler et al, 2005) frente al 15,4% observado en cáncer de ovario (Han and Monk, 2007); en otros estudios, sin embargo, la incidencia de desarrollo fue del 2,5% (Tol et al, 2008). En pacientes con cáncer colorrectal avanzado la incidencia se encuentra entre el 1-2% (Hurwitz et al, 2004; Saif et al, 2007); mientras que en un estudio en fase II con 47 pacientes con carcinoma gástrico avanzado o cáncer gastroesofágico tratados con bevacizumab y quimioterapia se indicó que la reacción adversa aparecía en el 6% de los pacientes (Shah et al, 2006). En varias publicaciones el desarrollo de perforación gastrointestinal en el tratamiento de gliomas se muestra como una reacción adversa rara (< 4%) (Cohen et al, 2009; Friedman et al, 2009; Narita, 2013). No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en un metanálisis realizado con pacientes en tratamiento con bevacizumab solo o en combinación con quimioterapia para el tratamiento de cáncer de mama metastásico o recurrente (Cortes et al, 2012). Nuestros resultados coinciden con la información de la Ficha técnica del medicamento donde la incidencia de la reacción adversa fue mayor en los pacientes con cáncer de colon, rectal o colorrectal, lo que constituye el 52,6% del total de indicaciones terapéuticas; los cánceres ginecológicos (cáncer de mama y cáncer de ovario) constituyeron el 21% del total de los casos y sólo un paciente desarrolló perforación gastrointestinal durante el tratamiento de glioblastoma multiforme. Por otro lado, el estadio de la enfermedad, el tratamiento previo con quimioterapia así como la cirugía pueden constituir también factores de riesgo (Kaye, 2007). Se han notificado varios casos de perforación años después de la cirugía y en el lugar de la anastomosis, posiblemente debido a una falta de curación del intestino (Tol et al, 2008).

Sliesoraitis y Tawfik (2011) han propuesto varios mecanismos de acción para explicar el desarrollo de perforación intestinal. El primero de ellos se basa en que la inhibición de VEGF por bevacizumab podría causar trombosis de la esplénica menor o de los vasos mesentéricos, desarrollando una isquemia en el intestino y finalmente la perforación intestinal (Han y Monk, 2007; Choi et al, 2008). Cuando bevacizumab inhibe al VEGF, inhibe también a otros factores relacionados con el sangrado y la trombosis, como el factor III, el factor de Von Willebrand o el activador del plasminógeno (Roodhart et al, 2008). El segundo posible mecanismo está relacionado con la mucosa intestinal. La

constante proliferación de la pared intestinal y la curación depende de la microcirculación, la protección con óxido nítrico, la presencia de prostaciclina, y el funcionamiento normal de las plaquetas, todos ellos dependientes de VEGF. La recuperación intestinal tras la cirugía también depende de todos estos procesos. Incluso sin daño previo, la mucosa intestinal podría ser susceptible a las úlceras e incluso a la perforación como resultado de la inhibición de VEGF por bevacizumab, especialmente tras el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (Roodhart et al, 2008). El descenso en los niveles de prostaciclina puede conducir a la disminución de las secreciones gástricas, aumentando el daño a la pared intestinal y a la aparición de úlceras. El tercer posible mecanismo involucra la invasión de la mucosa por el tumor. La estructura del tumor puede proporcionar cierta estabilidad a la pared intestinal, y la muerte tumoral crear un área susceptible de perforación (Han and Monk, 2007; Choi et al, 2008; Chéreau et al, 2009). Finalmente, el cuarto mecanismo posible, observado en estudios con animales, sería la disminución de los niveles normales sanguíneos. Cuando el tejido se ve privado del suministro adecuado de sangre, existe una posibilidad incrementada de daño celular, necrosis y perforación (Kamba et al, 2006).

Los pacientes analizados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en edad o sexo frente al resto de pacientes con otras reacciones gastrointestinales asociadas a bevacizumab, presentando una edad media de aparición de la reacción adversa de 58,4 años casi con similar incidencia en hombres como en mujeres.

En el estudio danés (Tol et al, 2008), la mayoría de los casos de perforación (89%) se desarrollaron dentro de las 15 primeras semanas tras el inicio del tratamiento con bevacizumab, periodo bastante similar al obtenido en nuestra investigación, con una mediana de tiempo de aparición de 79 días (rango, 4-704 días).

En los ensayos clínicos descritos en la Ficha Técnica de bevacizumab se notificó desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre el 0,2% y el 1% de todos los pacientes tratados con el fármaco. Sin embargo en nuestro estudio, se identificaron diferencias

estadísticamente significativas en el desenlace de la reacción adversa, ya que casi la mitad de los pacientes (47,4%) fallecieron frente al 5,6% de los pacientes con otros trastornos gastrointestinales. Los casos mortales notificados al SEFV-H por esta reacción adversa frente al total de notificaciones asociadas a bevacizumab, constituyen un porcentaje mayor que el descrito en la información del producto (3,4%). En los ensayos descritos en la Ficha Técnica del producto también se encontraron casos con presencia de aire libre detectados en radiografía simple de abdomen, que se resolvieron sin necesidad de tratamiento, al igual que sucede en nuestro estudio donde casi la mitad de pacientes se recuperaron finalmente (42,2%) tras una mediana de tiempo de 17 días (rango, 4-136 días).

#### **5.3.4. Trastornos vasculares**

Se ha asociado un incremento del riesgo de eventos vasculares (tromboembólicos arteriales y tromboembólicos venosos) tras el uso de bevacizumab, como así lo demuestran significativamente dos metaanálisis tras el uso de este fármaco utilizado en todo tipo de tumores (Scappaticci et al, 2007; Nalluri et al, 2008). El trabajo de Scappaticci et al, identificó que los subgrupos de pacientes con mayor tendencia a desarrollar eventos tromboembólicos arteriales por cada 100 personas-año en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab, fueron los pacientes mayores de 65 años, los pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos arteriales, y pacientes con ambos factores de riesgo. La influencia de la edad también se manifiesta en la revisión realizada por Sclafani y Cunningham, (2014). Además, también se han notificado casos de incremento de riesgo para el desarrollo de infarto de miocardio y angina (Ranpura et al, 2010; Scappaticci et al, 2007). Sin embargo, en nuestro estudio, no hemos identificado ningún caso de tromboembolismo arterial.

Para Nalluri et al (2008) el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso se incrementa en el grupo tratado con bevacizumab, no encontrando diferencias entre la dosis de 2,5 y 5 mg/Kg/semana. Sin embargo, el metaanálisis de Zuo et al (2014) determinó diferencias entre la dosis de 2,5 mg/kg/semana y la dosis de 5 mg/kg /semana. Este mismo estudio encontró que el riesgo aumentaba en los pacientes tratados con bevacizumab para el cáncer colorrectal metastásico, confirmando así los resultados publicados en 2012, sobre



un estudio de cohortes en pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV (Meyerhardt et al, 2012). Los glioblastomas y gliomas malignos son factores de riesgo para el desarrollo de tromboembolismo venoso, como así lo indica el estudio desarrollado por Semrad et al (2007) en el que se recogieron un 7,5% de casos de tromboembolismo venoso en pacientes con gliomas malignos, en los dos años de seguimiento del estudio. Los factores de riesgo asociados incluyen la edad avanzada, histología de glioblastoma y comorbilidades crónicas. Otro estudio observó una incidencia acumulada de casos del 21% tras tres meses de tratamiento y del 26% observada 12 meses tras la cirugía (Simanek et al, 2007). No hemos encontrado diferencias significativas en la edad de ambos grupos de estudio (59 años versus 60,1 años), y el cáncer colorrectal fue la indicación terapéutica más frecuente en el uso de bevacizumab (64,7%). Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el sexo, ya que los casos se presentaron en su mayoría en hombres (76,5%), frente al resto de trastornos vasculares asociados a bevacizumab manifestados en su mayoría en mujeres (54,5%); así como en la gravedad de los casos, siendo graves en el 100%.

## **5.4. TRASTUZUMAB**

### **5.4.1. Distribución por órgano y sistema**

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de trastuzumab se encuentran casos de disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad, en particular neutropenia, infecciones y reacciones adversas pulmonares (Trastuzumab, Ficha Técnica, 2014). Resultados coincidentes con los encontrados en nuestro estudio, donde los trastornos cardíacos constituyen el 12% del total de reacciones adversas, los trastornos respiratorios el 10% y los trastornos hematológicos el 9,8%.

### **5.4.2. Trastornos cardíacos**

La toxicidad cardíaca ha sido el efecto adverso mayoritario identificado en los ensayos clínicos tras el tratamiento con trastuzumab para el cáncer de mama (Slamon et al, 2001; Marty et al, 2005). Se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva sintomática o fracción de eyección del ventrículo izquierdo asintomática y el riesgo está aumentado cuando el fármaco se utiliza conjuntamente con antraciclinas, cuyo potencial cardiotoxico es también conocido y está relacionado con la capacidad para generar radicales libres (Von Hoff et al, 1979; Ryberg et al, 2008).

La cardiotoxicidad inducida por trastuzumab, a diferencia de la generada por antraciclinas, se clasifica como tipo II, por lo que tienen mecanismos de acción y clínicas diferentes (Ewer y Lippman, 2005). La cardiotoxicidad tipo II no es dosis dependiente, es altamente reversible, y no se asocia con cambios estructurales. Dato coincidente con nuestro estudio en el que, a pesar del que el 95,5% de los casos de eventos cardíacos fueron considerados como graves, se resolvieron el 50% de los mismos, y sólo uno resultó mortal.

Los factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad incluyen el uso previo o concomitante de antraciclinas, edad del paciente de más de 50 años, disfunción cardíaca

preexistente, uso de medicamentos para el tratamiento de la hipertensión, e índice de masa corporal elevado (Russell et al, 2010; Bowles et al, 2012; Romond et al, 2012; de Azambuja et al, 2009). El riesgo parece ser mayor cuando se administra trastuzumab simultáneamente con antraciclinas, principalmente cuando la dosis acumulativa de doxorubicina supera los  $300 \text{ mg/m}^2$  (Seidman et al, 2002). Las dosis acumuladas de hasta  $180 \text{ mg/m}^2$  de antraciclinas pueden considerarse dosis seguras para administrar concomitantemente con trastuzumab (Gianni et al, 2014), aunque no hay datos que demuestren que este enfoque sea más eficaz que la administración secuencial.

Un metaanálisis de 10 ensayos controlados aleatorizados con un total de 11.882 pacientes describió un aumento del riesgo relativo de fallo cardíaco asociado al uso de trastuzumab siendo el riesgo similar entre los pacientes con estadio temprano de la enfermedad y con enfermedad metastásica (Chen et al, 2011). Se identificó un riesgo menor de cardiomiopatía o fallo cardíaco en el estudio de cohorte retrospectivo de Tsai et al (2014), aunque parte de estas diferencias pueden ser debidas a las diferentes poblaciones de pacientes.

En el metaanálisis de Chen et al (2011), el riesgo de fallo cardíaco resultó ser significativamente mayor en los pacientes en tratamiento con trastuzumab y quimioterapia con antraciclinas, que en los pacientes que recibían otros regímenes de tratamiento; al igual que sucede en el estudio retrospectivo de Bowles et al (2012), en el que se incluyeron 12.500 mujeres de edades comprendidas entre los 22-99 años y en el que se encontraron diferencias entre las pacientes tratadas con trastuzumab más antraciclinas, comparado con el tratamiento de trastuzumab en monoterapia. El 41% de los casos de cardiomiopatía o fallo cardíaco tratados con trastuzumab del estudio de Tarantini et al, (2012), desarrolló la reacción adversa dentro de los tres primeros meses de terapia; y la mayor parte eran pacientes de edad avanzada pretratados con doxorubicina. La población de Chen et al tenía una media de edad de 75 años, comparada con la mediana de edad de  $< 57$  años de los ensayos clínicos (Chen et al, 2011; Goldhirsch et al, 2013). Además en el estudio de Chen et al, se incluyeron pacientes con antecedentes de estas reacciones adversas mientras que

en la mayoría de los ensayos se excluyeron estos pacientes, lo que explicaría las diferencias encontradas en los RRs.

La edad media de nuestros pacientes fue 55,6 años, la mediana del tiempo de aparición 64 días; y sólo 2 pacientes tenían tratamiento con trastuzumab más doxorubicina frente a 9 pacientes con trastuzumab en monoterapia. En otro caso el paciente recibía simultáneamente pamidronato sódico, que puede actuar como factor contribuyente descompensando cuadros de insuficiencia cardíaca (Suter et al, 2004). Al resto se les administró otro tipo de fármacos antineoplásicos como taxanos o carboplatino. En 3 casos se administró paclitaxel y en 5 casos docetaxel más trastuzumab; aunque no está clara la participación de estos fármacos en la cardiotoxicidad. Datos aislados sugieren que los taxanos incrementan el riesgo de arritmias (McGuire et al, 1989) y trombosis (Stone et al, 2007), pero no de insuficiencia cardíaca. Se han encontrado diferencias significativas en nuestro estudio en relación al número de fármacos sospechosos, cuya media fue de 1,6 versus 1 de fármacos sospechosos administrados en los pacientes con otros trastornos cardíacos, que pueden haber contribuido a la aparición de la insuficiencia cardíaca.

Aunque no se conoce por completo el mecanismo de asociación entre trastuzumab y cardiotoxicidad (Sengupta et al, 2008; Serrano et al, 2012), se sospecha que la interferencia con la vía de señalización de HER-2 pueda desempeñar un papel importante (Sengupta et al, 2008). La interrupción específica de la vía de señalización de HER-2 en los cardiomiocitos de ratones conduce a cardiomiopatía y a una mayor susceptibilidad a factores de estrés como isquemia, sobrecarga de presión, o a medicamentos cardiotoxicos como antraciclinas (Cote et al, 2013; Geisberg et al, 2012). El uso de trastuzumab bloquea los receptores HER-2 (Tarantini et al, 2012) inhibiendo así el crecimiento, la reparación, y la supervivencia de los cardiomiocitos tras los daños causados por agentes quimioterapéuticos cardiotoxicos (Sengupta et al, 2008; Serrano et al, 2012; Tarantini et al, 2012). Sin embargo, los resultados clínicos iniciales con lapatinib, otro inhibidor de HER-2, indicaron un efecto de cardiotoxicidad mínima, lo que sugiere que la alteración de las vías de señalización de HER-2 puede no explicar completamente la asociación entre trastuzumab y cardiotoxicidad (Force et al, 2007). Otra posible explicación es que



trastuzumab, al ser una IgG1, puede estimular la cardiotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (Sliwkowski et al, 1999). Sin embargo, pertuzumab, otro agente IgG1, mostró una alteración cardíaca mínima, destacando de este modo la complejidad de los mecanismos biológicos de trastuzumab en la inducción de cardiotoxicidad.

Por todo ello, los pacientes candidatos al tratamiento con trastuzumab deben ser cuidadosamente evaluados en su función cardíaca antes y durante el tratamiento, además los fabricantes de trastuzumab advierten que el fármaco debe administrarse con extraordinaria precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca.

#### **5.4.3. Trastornos respiratorios**

Durante la fase post-comercialización, se han notificado reacciones pulmonares graves tras el uso de trastuzumab. En la Ficha Técnica del producto se indica que algunas resultaron mortales siendo las reacciones adversas más frecuentes los casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. En nuestro estudio hemos identificado cuatro pacientes con neumonitis intersticial aguda, dos pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, 1 caso de infiltración pulmonar y otro de neumonitis. Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos (Ho and Mackey, 2014).

En el estudio retrospectivo realizado por Cook-Bruns en el que se administró trastuzumab a 25.000 pacientes, el único acontecimiento adverso respiratorio grave observado fue broncoespasmo (Cook-Bruns, 2001), que generalmente aparece dentro de las 2,5 horas después de la administración. Sin embargo, aparte del broncoespasmo relacionado con la perfusión descrito anteriormente, se han notificado en raras ocasiones, casos de neumonitis intersticial. Se identificó un paciente con neumonía organizativa y otro con neumonitis, ambos eventos probablemente debidos a la administración de trastuzumab (Radzikowska et al, 2003; Vahid y Mehrotra, 2006). En los ensayos clínicos

descritos por Romond et al (2005) se hallaron cuatro pacientes con neumonitis intersticial en el grupo tratado con trastuzumab frente al tratado con paclitaxel, uno de los cuales finalmente falleció, así como cinco pacientes con neumonitis de grado 3+ o infiltrados pulmonares, donde también uno de los pacientes falleció.

En 2011 Abulkhair y El Melouk publicaron un caso de neumonitis intersticial en una mujer de 41 años tratada con trastuzumab y paclitaxel para el tratamiento de cáncer de mama. La reacción apareció tras 10 semanas después del inicio de la terapia aunque la recuperación se produjo dentro de las horas siguientes tras tratamiento con corticosteroides. Ante este caso, y dado que no se ha encontrado ninguna asociación de causalidad, se debe investigar más sobre la posible relación entre el tratamiento con trastuzumab y paclitaxel y la aparición de neumonitis intersticial.

En nuestro análisis, un caso de neumonitis intersticial falleció tras tratamiento de trastuzumab y doxorubicina y otro tras recibir trastuzumab y paclitaxel. El caso con infiltración pulmonar resultó mortal tras tratamiento con trastuzumab, doxorubicina y paclitaxel. Los fármacos sospechosos asociados a los casos de neumonitis han resultado estadísticamente significativos frente al resto de trastornos respiratorios, por lo que pueden haber favorecido la aparición de la reacción adversa.

#### **5.4.4. Trastornos hematológicos**

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril en el tratamiento de trastuzumab y las reacciones adversas frecuentes incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia (Trastuzumab, Ficha Técnica, 2014). La incidencia de neutropenia se estimó en un 87,8% en los pacientes en tratamiento con trastuzumab, docetaxel y carboplatino, frente al 74% de los que recibieron trastuzumab y docetaxel, aunque no se observaron diferencias entre los grupos en la neutropenia de grado 3 o 4. En ambos grupos la mayoría de episodios de neutropenia febril, se desarrollaron durante el primer ciclo de tratamiento, al igual que sucede en nuestro estudio donde la mediana de días para el desarrollo de la reacción adversa fue de 10 días, resultado estadísticamente significativo frente al resto de trastornos hematológicos.

La trombocitopenia, en todos los grados, se mostró significativamente más elevada en el grupo con carboplatino (75,6% versus 20,6%) (Valero et al, 2011). Las alteraciones hematológicas, y concretamente la neutropenia, se incrementan considerablemente con la asociación de trastuzumab a taxanos o vinorelbina. Slamon et al (2001) en un ensayo clínico abierto randomizado observaron leucopenia en un 24% de los tratados con trastuzumab mas paclitaxel. La asociación de trastuzumab a vinorelbina también aumenta la incidencia de neutropenia, que se estima en un 43% de los pacientes que reciben esta asociación (Cobleigh et al, 1999; Cersosimo, 2003).

## 5.5. PANITUMUMAB

### 5.5.1. Distribución por órgano y sistema

El análisis de los datos obtenidos en todos los pacientes con CCRm con panitumumab en monoterapia y en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos (n= 2588), muestra que las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones cutáneas que se presentan en aproximadamente el 93% de los pacientes (Panitumumab, Ficha Técnica, 2014). Las reacciones adversas muy frecuentes notificadas que ocurren en  $\geq 20\%$  de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales, trastornos del metabolismo y de la nutrición, infecciones e infestaciones y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Sin embargo, en nuestro estudio los trastornos oculares han sido el segundo órgano y sistema más notificado tras el tratamiento con panitumumab.

### 5.5.2. Trastornos oculares

Entre los trastornos oculares asociados a panitumumab hallados en un ensayo clínico controlado randomizado realizado en 463 pacientes tratados con panitumumab más flúoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan para el cáncer colorrectal metastásico, se identificaron casos de conjuntivitis, hiperemia ocular, aumento de lagrimeo irritación ocular, y crecimiento de pestañas (Panitumumab, Drugdex drug evaluations, 2015). Las 8 reacciones adversas asociadas a trastornos oculares de nuestro estudio han aparecido en 3 mujeres con una media de edad de 52,7 años, todas ellas en tratamiento con panitumumab para cáncer colorrectal (2 en monoterapia, y la tercera con fluorouracilo y ácido folínico). En una de las mujeres las reacciones adversas observadas fueron alteración corneal, ceguera, dolor ocular, hiperemia de la conjuntiva y perforación corneal; otra paciente desarrolló prurito y trastorno del ojo; mientras que para la última se notificó tricomegalia. Todas las reacciones se consideraron graves, y la información disponible sobre el desenlace nos indica que una paciente se recuperó, otra se encontraba en recuperación en el momento de la recogida de los datos, y el tercer dato fue desconocido. En la información disponible en Drugdex drug evaluations la mediana del tiempo para el desarrollo de alteraciones oculares fueron 14 días tras la primera dosis administrada de panitumumab y

la mediana del tiempo de recuperación tras la última dosis del medicamento fueron 84 días. En nuestro análisis disponemos de información de un solo paciente en cuanto al periodo de latencia se refiere (15 días), pero desconocemos el tiempo de recuperación de la reacción adversa.

En la etapa postcomercialización, en raras ocasiones han sido notificados casos graves de queratitis y queratitis ulcerosa. Ante la aparición de estas reacciones adversas se debe interrumpir el tratamiento con panitumumab (Panitumumab, Drugdex drug evaluations, 2015).

### **5.5.3. Trastornos cutáneos**

Los casos de trastornos cutáneos observados en nuestro estudio se desarrollaron en su mayoría en hombres con cáncer de colon con una media de edad de 55,6 años. La reacción adversa tardó una mediana de 4 días en aparecer y aunque el 80% de los casos fueron considerados graves, 2 pacientes se recuperaron tras 16 días. Con respecto al número de fármacos sospechosos, tres pacientes fueron tratados solo con panitumumab, mientras que otros dos pacientes recibieron irinotecan y oxaliplatino con fluouracilo. Sin embargo, el notificador no identificó a estos fármacos como sospechosos de producir las reacciones cutáneas.

Las reacciones cutáneas asociadas a panitumumab se desarrollan de igual manera que las reacciones adversas asociadas a cetuximab, debido a la capacidad de ambos para inhibir el EGFR. La reacción más frecuentemente observada es la erupción acneiforme caracterizada por pústulas y pápulas foliculares estériles localizadas en la cara, cuero cabelludo y parte superior del tronco. La histopatología muestra foliculitis con acúmulo de neutrófilos y linfocitos alrededor de los folículos. Es esencial entender que esta erupción se asemeja al acné (de ahí el término "acneiforme"), pero en realidad no lo es. Esta erupción carece de comedones y no responde a los retinoides tópicos. Los estudios realizados para explicar la patogénesis de la erupción acneiforme causada por los inhibidores del EGFR indican que el receptor está presente en los queratinocitos de las capas basales y suprabasales de la epidermis y en las capas externas de los folículos pilosos. La

estimulación de la vía EGFR promueve la supervivencia y la proliferación de los queratinocitos (Urbany Anadkat, 2013). En la Ficha Técnica del producto se describe que las reacciones dermatológicas, se presentan en casi todos los pacientes (aproximadamente el 90%) tratados con panitumumab mientras que en nuestro estudio el 59,3% de los pacientes desarrollaron por lo menos, una reacción adversa cutánea. Asimismo, el porcentaje de desarrollo de este tipo de reacciones adversas fue menor en la publicación de Douillard et al (2010), que describieron los resultados de un ensayo clínico en fase III del grupo de panitumumab con fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino (FOLFOX) comparado con el grupo de monoterapia con FOLFOX. De los 545 pacientes tratados con monoterapia para cáncer colorrectal metastásico sólo 10 desarrollaron toxicidad cutánea, frente a los 182 pacientes de los 539 tratados con panitumumab y quimioterapia (33,8%).



## 6. Conclusiones





1. Rituximab es el antineoplásico para el que se han notificado más reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia seguido de bevacizumab, cetuximab, trastuzumab y panitumumab. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la frecuencia de notificación no se relaciona solo con la toxicidad; también influyen otros factores como el tiempo de comercialización y el consumo.
2. Los órganos y sistemas afectados preferentemente en las notificaciones espontáneas asociadas a estos fármacos fueron: a) con rituximab, los trastornos hematológicos, respiratorios, infecciones y neoplasias, b) con cetuximab, los trastornos cutáneos y respiratorios, c) con bevacizumab, los trastornos respiratorios, gastrointestinales y vasculares, d) con trastuzumab, los trastornos cardíacos, respiratorios y hematológicos y e) con panitumumab, trastornos cutáneos y oculares.
3. Los trastornos respiratorios se asociaron a rituximab, bevacizumab, cetuximab y trastuzumab, y dentro de ellos fueron especialmente relevantes las neumonitis, lo que concuerda con lo descrito en la Ficha Técnica de estos medicamentos.
  - Las neumonitis asociadas a rituximab mostraron una aparición retardada y evolución favorable tras la retirada del fármaco y tratamiento con corticoides, siendo probablemente debida a la liberación de citoquinas secundaria al tratamiento con rituximab y al uso de otros fármacos antineoplásicos sospechosos.
  - En relación a bevacizumab, en algunos casos de neumonitis los pacientes recibieron otro tipo de fármacos sospechosos, que puede haber contribuido a la aparición de las mismas. Además fueron frecuentes las notificaciones de embolia pulmonar y las hemorragias

4. Los pacientes tratados con rituximab pueden tener un mayor riesgo de infección. Las infecciones más frecuentes asociadas a rituximab han sido casos de hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva. La reactivación del virus de la hepatitis B se produce con más frecuencia entre los pacientes tratados por linfoma no-Hodgkin, atribuido directamente a los intensos regímenes de quimioterapia y a las tasas altas del antígeno de superficie de la hepatitis B en estos pacientes. Aunque la leucoencefalopatía multifocal progresiva está descrita en la Ficha Técnica del producto como una reacción adversa rara asociada con mayor frecuencia a los pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab, entre los casos de nuestro estudio, ningún paciente recibía tratamiento para esta enfermedad.
  
5. El órgano y sistema afectado con más frecuencia en las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas asociadas a cetuximab y panitumumab fueron las alteraciones cutáneas. El término preferente observado con mayor frecuencia en ambos fue la erupción acneiforme, derivada de la disminución de la supervivencia y la proliferación de los queratinocitos.
  - Los casos asociados a cetuximab se caracterizaron por un periodo de aparición ligeramente superior al descrito en los casos publicados, y aunque la reacción adversa puede evolucionar a la fase grave, en nuestro estudio la mayoría de los casos se notificaron como no graves y evolucionaron favorablemente.
  
  - La frecuencia de aparición de reacciones cutáneas asociadas a panitumumab fue del 59%, porcentaje comprendido entre los datos recogidos en la información del producto (90%) y los encontrados en la fase pre-comercialización (34%). La mediana del periodo de latencia y de recuperación de nuestros casos fue menor que el descrito en la Ficha Técnica del medicamento.



6. Las perforaciones gastrointestinales acompañadas de fístulas asociadas a bevacizumab han sido las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los trastornos gastrointestinales tal y como se describe en la literatura. Se desarrollaron con mayor frecuencia en pacientes con cáncer rectal o colorrectal, datos coincidentes con la información contenida en la Ficha Técnica del producto y contradictorios con algunas publicaciones de la bibliografía.
7. Los trastornos vasculares asociados a bevacizumab incluían como reacciones adversas más frecuentes casos de trombosis. A pesar de que el tratamiento con bevacizumab se asocia a tromboembolismo arterial, en nuestro estudio no hemos identificado ningún caso de esta reacción adversa. Los 17 casos identificados de tromboembolismo venoso se relacionaban en su mayoría con pacientes con cáncer colorrectal, confirmando la información descrita en algunos estudios publicados.
8. La insuficiencia cardíaca ha sido la reacción adversa notificada con más frecuencia en los trastornos cardíacos. La mitad de los casos se recuperaron, lo que confirma que la cardiotoxicidad es altamente reversible. Sin embargo, sólo dos pacientes recibieron tratamiento concomitante con doxorubicina, conocido factor de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad, frente a siete pacientes en tratamiento con monoterapia. El resto de pacientes recibieron medicación previa o concomitante como paclitaxel o docetaxel, que siendo notificados como sospechosos de producir la reacción, no está clara su participación en la cardiotoxicidad. La edad avanzada constituye otro factor de riesgo para la presentación de esta reacción adversa.



## 7. Bibliografía



- Abulkhair O, El Melouk W. Delayed Paclitaxel-trastuzumab-induced interstitial pneumonitis in breast cancer. *Case Rep Oncol*. 2011;4(1):186-91.
- Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):657-70.
- Akiyama K, Ebihara S, Yada A, Matsumura K, Aiba S, Nukiwa T, Takai T. Targeting apoptotic tumor cells to Fc gamma R provides efficient and versatile vaccination against tumors by dendritic cells. *J Immunol*. 2003;170(4):1641-8.
- Askoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Dede DS, Dizdar O, Altundag K, Barista I. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(7):1307-12.
- Alexandrescu DT, Dutcher JP, O'Boyle K, Albulak M, Oiseth S, Wiernik PH. Fatal intra-alveolar hemorrhage after rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(11):2321-5.
- Alho HS, Maasilta PK, Harjula AL, Hämmäinen P, Salminen J, Salminen US. Tumor necrosis factor-alpha in a porcine bronchial model of obliterative bronchiolitis. *Transplantation*. 2003;76(3):516-23.
- Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJ, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(2):157-66.
- Alonso S, Soto M, Alonso J, del Riego A, Miján A. Associated metabolic and nutritional side effects to biological cancer therapy. *Nutr Hosp*. 2014;29(2):259-68.
- Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(6):483-8.
- Álvarez-Suárez B, de-la-Revilla-Negro J, Ruiz-Antorán B, Calleja-Panero JL. Reactivación de la hepatitis B y su impacto clínico actual. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010; 102(9):542-552.
- Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology*. 2010;75(15):1326-32.
- Amigorena S, Bonnerot C. Fc receptors for IgG and antigen presentation on MHC class I and class II molecules. *Semin Immunol*. 1999;11(6):385-90.
- Amigorena S. Fc gamma receptors and cross-presentation in dendritic cells. *J Exp Med*. 2002;195(1):1-3.
- Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2549-56.
- Anónimo. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Disponible en: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). [Último acceso en Noviembre 2014].
- Anónimo. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf). [Último acceso en Noviembre 2014].
- Aogi K, Masuda N, Ohno S, Oda T, Iwata H, Kashiwaba M, Fujiwara Y, Kamigaki S, Ito Y, Ueno T, Takashima S. First-line bevacizumab in combination with weekly paclitaxel for metastatic breast cancer: efficacy and safety results from a large, open-label, single-arm Japanese study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(3):829-38.
- Aoyagi K, Kouhiji K, Kizaki J, Isobe T, Hashimoto K, Shirouzu K. Molecular targeting to treat gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13741-55.
- Archimbaud C, Bailly JL, Chambon M, Tournilhac O, Travade P, Peigue-Lafeuille H. Molecular evidence of persistent echovirus 13 meningoencephalitis in a patient with relapsed lymphoma after an outbreak of meningitis in 2000. *J Clin Microbiol*. 2003;41(10):4605-10.
- Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain*. 1958;81(1):93-111.
- Austin EB, Robins RA, Durrant LG, Price MR, Baldwin RW. Human monoclonal anti-idiotypic antibody to the tumour-associated antibody 791T/36. *Immunology*. 1989;67(4):525-30.



- Badgwell BD, Camp ER, Feig B, Wolff RA, Eng C, Ellis LM, Cormier JN. Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature. *Ann Oncol.* 2008;19(3):577-82.
- Baldo BA. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology.* 2013;2(10):e26333.
- Baliga RR, Pimental DR, Zhao YY, Simmons WW, Marchionni MA, Sawyer DB, Kelly RA. NRG-1-induced cardiomyocyte hypertrophy. Role of PI-3-kinase, p70(S6K), and MEK-MAPK-RSK. *Am J Physiol.* 1999;277:2026-37.
- Banerjee D, Matthews P, Matayeva E, Kaufman JL, Steinman RM, Dhodapkar KM. Enhanced T-cell responses to glioma cells coated with the anti-EGF receptor antibody and targeted to activating FcγRs on human dendritic cells. *J Immunother.* 2008;31(2):113-20.
- Batchelor T, Shih HA, Carter BS. Management of recurrent malignant gliomas. In *UptoDate*, 2013.
- Båve U, Magnusson M, Eloranta ML, Perers A, Alm GV, Rönnblom L. Fc γRIIIa is expressed on natural IFN-α-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) and is required for the IFN-α production induced by apoptotic cells combined with lupus IgG. *J Immunol.* 2003;171(6):3296-302.
- Bendamustina. Ficha técnica. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/79179/FT\\_79179.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/79179/FT_79179.pdf). [Último acceso en Noviembre 2014].
- Bergtold A, Desai DD, Gavhane A, Clynes R. Cell surface recycling of internalized antigen permits dendritic cell priming of B cells. *Immunity.* 2005;23(5):503-14.
- Bermúdez A, Marco F, Conde E, Mazo E, Recio M, Zubizarreta A. Fatal visceral varicella-zoster infection following rituximab and chemotherapy treatment in a patient with follicular lymphoma. *Haematologica.* 2000;85(8):894-5
- Besada E, Koldingsnes W, Nossent J. Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: a case review analysis from a single center. *QJM.* 2012;105(6):545-50.
- Bevacizumab. Ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Último acceso en Noviembre 2014].
- Bhandari PR, Pai VV. Novel applications of Rituximab in dermatological disorders. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(3):250-9.
- Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola D. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(2):237-44.
- Biehn SE, Kirk D, Rivera MP, Martinez AE, Khandani AH, Orłowski RZ. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia after rituximab therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol.* 2006;24(4):234-7.
- Bienvenu J, Chvetzoff R, Salles G, Balter C, Tilly H, Herbrecht R, Morel P, Lederlin P, Solal-Celigny P, Audhuy B, Christian B, Gabarre J, Casasnovas O, Marit G, Sebban C, Coiffier B; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Tumor necrosis factor alpha release is a major biological event associated with rituximab treatment. *Hematol J.* 2001;2(6):378-84.
- Boruchov AM, Heller G, Veri MC, Bonvini E, Ravetch JV, Young JW. Activating and inhibitory IgG Fc receptors on human DCs mediate opposing functions. *J Clin Invest.* 2005;115(10):2914-23.
- Bousquet C, Lagier G, Lillo-Le Louët A, Le Beller C, Venot A, Jaulent M-C. Appraisal of the MedDRA conceptual structure for describing and grouping adverse drug reactions. *Drug Saf.* 2005;28(1):19-34.
- Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, Allen LA, Nekhlyudov L, Goddard KA, Davis RL, Habel LA, Yood MU, McCarty C, Magid DJ, Wagner EH; Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(17):1293-305.
- Bradt BM, DeNardo SJ, Mirick GR, DeNardo GL. Documentation of idiotypic cascade after Lym-1 radioimmunotherapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma: basis for extended survival? *Clin Cancer Res.* 2003;9:4007-12.

- Breslin S. Cytokine-release syndrome: overview and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs*. 2007;11(1):37-42.
- Burton C, Kaczmarski R, Jan-Mohamed R. Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2690-1.
- Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viillard JF, Bonnotte B, Fain O, Godeau B, Michel M. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol*. 2009;84(3):153-7.
- Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, Murphy T, Ward FT, Monahan BP, Sipe MA, Donegan S, White CA. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):791-5.
- Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, Vardiman JW, Rai K, Schiffer CA, Larson RA. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*. 2003;101(1):6-14.
- Cai J, Ma H, Huang F, Zhu D, Bi J, Ke Y, Zhang T. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcomes of metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2013;11:306.
- Cairoli R, Grillo G, Tedeschi A, D'Avanzo G, Marengo P, Morra E. High incidence of neutropenia in patients treated with rituximab after autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2004;89(3):361-3.
- Calabrese LH, Molloy ES. Progressive multifocal leukoencephalopathy in the rheumatic diseases: assessing the risks of biological immunosuppressive therapies. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):64-5.
- Capellâ D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: *Principios de epidemiología del medicamento*. Masson-Salvat 1993; pp 147-170.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mantani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;113(20):4834-40.
- Cartron J, Fior R, Boué F, Tertian G, Gane P, Cartron JP. Non Hodgkin's lymphoma presenting as neutropenia related to an IgM monoclonal anti-i antibody. *Hematol Cell Ther*. 1996;38(2):225-30.
- Carvajal A, Prieto Jr, Sánchez A, García Ortiz A. Farmacovigilancia. En: *Farmacoe epidemiología*. Carvajal A. Universidad de Valladolid 1993;pp 49-60.
- Carvajal A, Macías D, Gutiérrez A, Ortega S, Sáinz M, Martín Arias LH, Velasco A. Gynaecomastia associated with proton pump inhibitors: a case series from the Spanish Pharmacovigilance System. *Drug Saf*. 2007;30(6):527-31.
- Carvajal A, Macías D, Salado I, Sáinz M, Ortega S, Campo C, García del Pozo J, Martín Arias LH, Velasco A, Gonçalves S, Pombal R, Carmona R. Heart rhythm disturbances associated with rupaadine: a case series from the Spanish and Portuguese pharmacovigilance systems. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(5):481-4.
- Casanova Estruch B. Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment. *Neurologia*. 2013;28(3):169-78.
- Cattaneo C, Spedini P, Casari S, Re A, Tucci A, Borlenghi E, Ungari M, Ruggeri G, Rossi G. Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(6):1013-7.
- Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 1. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(15):1531-48.
- Cetuximab. Ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Último acceso en Noviembre 2014].

- Chamuleau ME, Souwer Y, Van Ham SM, Zevenbergen A, Westers TM, Berkhof J, Meijer CJ, van de Loosdrecht AA, Ossenkoppele GJ. Class II-associated invariant chain peptide expression on myeloid leukemic blasts predicts poor clinical outcome. *Cancer Res.* 2004;64(16):5546-50.
- Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, Wu Z, Wu S. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(4):312-20.
- Cheng AL1, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, Kao WY, Uen WC, Hsu CH, Tien HF, Chao TY, Chen LT, Whang-Peng J; Lymphoma Committee of Taiwan Cooperative Oncology Group. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology.* 2003;37(6):1320-8.
- Chéreau E, Stefanescu D, Selle F, Rouzier R, Daraï E. Spontaneous rectovaginal fistula during bevacizumab therapy for ovarian cancer: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(1):15-6.
- Cheung NK, Cheung IY, Canete A, Yeh SJ, Kushner B, Bonilla MA, Heller G, Larson SM. Antibody response to murine anti-GD2 monoclonal antibodies: correlation with patient survival. *Cancer Res.* 1994;54(8):2228-33.
- Cheung NK, Guo HF, Heller G, Cheung IY. Induction of Ab3 and Ab3' antibody was associated with long-term survival after anti-G(D2) antibody therapy of stage 4 neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2000;6(7):2653-60.
- Choi YI, Lee SH, Ahn BK, Baek SU, Park SJ, Kim YS, Shin SH. Intestinal perforation in colorectal cancers treated with bevacizumab (Avastin). *Cancer Res Treat.* 2008;40(1):33-5.
- Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, Bellmunt J, Burstein HJ, Schutz FA. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):632-8.
- Chua W, Peters M, Loneragan R, Clarke S. Cetuximab-associated pulmonary toxicity. *Clin Colorectal Cancer.* 2009;8(2):118-20.
- Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist.* 2008;13(6):725-32.
- Clark JI, Alpaugh RK, von Mehren M, Schultz J, Gralow JR, Cheever MA, Ring DB, Weiner LM. Induction of multiple anti-c-erbB-2 specificities accompanies a classical idiotypic cascade following 2B1 bispecific monoclonal antibody treatment. *Cancer Immunol Immunother.* 1997;44(5):265-72.
- Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, Perry A, Yerra R, Schmidt R, Alvarez E, Tyler KL. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol.* 2011;68(9):1156-64.
- Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med.* 2000;6(4):443-6.
- Coakley G, Iqbal M, Brooks D, Panayi GS, Lanchbury JS. CD8+, CD57+ T cells from healthy elderly subjects suppress neutrophil development in vitro: implications for the neutropenia of Felty's and large granular lymphocyte syndromes. *Arthritis Rheum* 2000;43(4):834-43.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon DJ. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2639-48.
- Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist.* 2009;14(11):1131-8.
- Collins D, Ridgway PF, Winter DC, Fennelly D, Evoy D. Gastrointestinal perforation in metastatic carcinoma: a complication of bevacizumab therapy. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(4):444-6.
- Colomer R. Anticuerpos monoclonales en Oncología. *Oncología Médica*, tomo 1. Ed.H. Costés H, Díaz E, García J, Germá JR, Guillén V, López JJ, Moreno JA, Pérez G. Nova Sidonia Oncología.1999;pp 190-8.
- Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology.* 2001;61(2):58-66.

- Cortes J, Calvo V, Ramírez-Merino N, O'Shaughnessy J, Brufsky A, Robert N, Vidal M, Muñoz E, Perez J, Dawood S, Saura C, Di Cosimo S, González-Martín A, Bellet M, Silva OE, Miles D, Llombart A, Baselga J. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1130-7.
- Cote GM, Sawyer DB, Chabner BA. ERBB2 inhibition and heart failure. *N Engl J Med.* 2013;367(22):2150-3.
- Cvetković RS, Perry CM. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2006;66(6):791-820.
- Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, Schiller JH, Johnson DH. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):949-54.
- Dai MS, Wu PF, Shyu RY, Lu JJ, Chao TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver Int.* 2004;24(6):540-6.
- Davis TA, Czerwinski DK, Levy R. Therapy of B-cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. *Clin Cancer Res.* 1999;5(3):611-5.
- Davis TA, White CA, Grillo-López AJ, Velásquez WS, Link B, Maloney DG, Dillman RO, Williams ME, Mohrbacher A, Weaver R, Dowden S, Levy R. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of rituximab. *J Clin Oncol.* 1999;17(6):1851-7.
- Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, Maloney DG, Weaver RL, Rosenberg J, Levy R. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3135-43.
- de Abajo FJ. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: Carvajal A, Álvarez A, Martín LH, Prieto JR, Sánchez A, García A, Diogene E, de Abajo FJ, Honorato J, Rodríguez F, del Rey J, Álvarez J, Queipo D, del Río C, Velasco A. *Farmacoepidemiología.* Universidad de Valladolid, 1993; pp 75-82.
- de Azambuja E1, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far?. *Target Oncol.* 2009;4(2):77-88.
- de Bono JS, Rha SY, Stephenson J, Schultes BC, Monroe P, Eckhardt GS, Hammond LA, Whiteside TL, Nicodemus CF, Cermak JM, Rowinsky EK, Tolcher AW. Phase I trial of a murine antibody to MUC1 in patients with metastatic cancer: evidence for the activation of humoral and cellular antitumor immunity. *Ann Oncol.* 2004;15(12):1825-33.
- den Haan JM, Bevan MJ. Constitutive versus activation-dependent cross-presentation of immune complexes by CD8(+) and CD8(-) dendritic cells in vivo. *J Exp Med.* 2002;196(6):817-27.
- Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med.* 2001;344(1):68-9.
- Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord JP. Cutaneous side effects associated with epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitors. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;1:16-24.
- de Stefano A, Carlomagno C, Pepe S, Bianco R, de Placido S. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(5):1207-13.
- Dewdney A, Cunningham D, Barbachano Y, Chau I. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcome in the BOXER study, a phase II study of capecitabine, oxaliplatin (CAPOX) plus bevacizumab as peri-operative treatment in 45 patients with poor-risk colorectal liver-only metastases unsuitable for upfront resection. *Br J Cancer.* 2012;106(11):1718-21.
- Dhodapkar KM, Krasovsky J, Williamson B, Dhodapkar MV. Antitumor monoclonal antibodies enhance cross-presentation of cellular antigens and the generation of myeloma-specific killer T cells by dendritic cells. *J Exp Med.* 2002;195(1):125-33.
- Dhodapkar KM, Kaufman JL, Ehlers M, Banerjee DK, Bonvini E, Koenig S, Steinman RM, Ravetch JV, Dhodapkar MV. Selective blockade of inhibitory Fcγ receptor enables human dendritic cell maturation with IL-12p70 production and immunity to antibody-coated tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(8):2910-5.



- Dhodapkar KM, Dhodapkar MV. Recruiting dendritic cells to improve antibody therapy of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(18):6243-4.
- Dhodapkar KM, Banerjee D, Connolly J, Kukreja A, Matayeva E, Veri MC, Ravetch JV, Steinman RM, Dhodapkar MV. Selective blockade of the inhibitory FcγRIIB in human dendritic cells and monocytes induces a type I interferon response program. *J Exp Med*. 2007;204(6):1359-69.
- Dhodapkar MV, Dhodapkar KM, Palucka AK. Interactions of tumor cells with dendritic cells: balancing immunity and tolerance. *Cell Death Differ*. 2008;15(1):39-50.
- Dillman, RO. Antibodies as cytotoxic therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:1497-1515.
- Dinh QQ, Chong AH. Melanoma in organ transplant recipients: the old enemy finds a new battleground. *Australas J Dermatol*. 2007;48(4):199-207.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4697-705.
- Dungarwalla M, Marsh JC, Tooze JA, Lucas G, Ouwehand W, Pettengell R, Dearden CE, Gordon EC, Elebute MO. Lack of clinical efficacy of rituximab in the treatment of autoimmune neutropenia and pure red cell aplasia: implications for their pathophysiology. *Ann Hematol*. 2007;86(3):191-7.
- Dunleavy K1, Tay K, Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *Semin Hematol*. 2010;47(2):180-6.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
- Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):827-34.
- Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Takeuchi K, Ikeda K, Tanimoto M, Hatake K. Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combined with rituximab. *Int J Hematol*. 2008;87(4):393-7.
- Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1129-36.
- Ergin AB, Fong N, Daw HA. Rituximab-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Case Rep Med*. 2012;2012:680431.
- Eudravigilance Expert Working Group. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance Data Analysis System. Doc. Ref EMEA/106464/2006rev 1; London, 26 June 2008. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/11/WC500011434.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf). [Último acceso el 24 de febrero de 2015].
- Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):483-6.
- Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, Dai MS, Chiu BC, Fintel B, Cheng Y, Chuang SS, Lee MY, Chen TY, Lin SF, Kuo CY. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol*. 2011;22(5):1170-80.
- Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2900-2.
- Fagerberg J, Steinitz M, Wigzell H, Askelöf P, Mellstedt H. Human anti-idiotypic antibodies induced a humoral and cellular immune response against a colorectal carcinoma-associated antigen in patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(11):4773-7.
- Feenstra JF, Hickey BP, Blackwell EA. Acute respiratory failure associated with cladribine pneumonitis. *Intern Med J*. 2004;34(9-10):583-4.
- Fernández Casares M, Espósito G, González A, Segovia J, Galperín Mde L, Del Valle E. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(4):343-5.

- Ferreira R, Carvalheiro J, Torres J, Fernandes A, Giestas S, Mendes S, Agostinho C, Campos MJ. Fatal hepatitis B reactivation treated with entecavir in an isolated anti-HBs positive lymphoma patient: a case report and literature review. *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18(4):277-81.
- Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3225-8.
- Foon KA, Chakraborty M, John WJ, Sherratt A, Köhler H, Bhattacharya-Chatterjee M. Immune response to the carcinoembryonic antigen in patients treated with an anti-idiotypic antibody vaccine. *J Clin Invest.* 1995;96(1):334-42.
- Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(5):332-44.
- Fox LP. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(3):460-5.
- Frangé C, Lefaucheur C, Medioni J, Jacquot C, Hill GS, Nochy D. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2007;8(2):177-8.
- Franki SN, Steward KK, Betting DJ, Kafi K, Yamada RE, Timmerman JM. Dendritic cells loaded with apoptotic antibody-coated tumor cells provide protective immunity against B-cell lymphoma in vivo. *Blood.* 2008;111(3):1504-11.
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4733-40.
- Fukuno K, Tsurumi H, Ando N, Kanemura N, Goto H, Tanabashi S, Okamoto K, Moriwaki H. Late-onset neutropenia in patients treated with rituximab for non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol.* 2006;84(3):242-7.
- Gahr M, Zeiss R, Lang D, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. Hepatotoxicity associated with agomelatine and other antidepressants: Disproportionality analysis using pooled pharmacovigilance data from the Uppsala Monitoring Centre. *J Clin Pharmacol.* 2015. [Epub ahead of print].
- Ganjoo KN, Raman R, Sobel RA, Pinto HA. Opportunistic enteroviral meningoencephalitis: an unusual treatable complication of rituximab therapy. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(4):673-5.
- Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol.* 2010;47(2):187-98.
- Geisberg C, Pentassuglia L, Sawyer DB. Cardiac side effects of anticancer treatments: new mechanistic insights. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9(3):211-8.
- Ghesquieres H. Severe interstitial pneumonitis following rituximab and bleomycin-containing combination chemotherapy. *Ann Oncol.* 2005;16(8):1399.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov VL, Luch A, Tjulandin S, Zambetti M, Moliterni A, Vazquez F, Bykhov MJ, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Magazzù D, Heinzmann D, Steinseifer J, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640-7.
- Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS, Kroll MS, Rowley SD, Waintraub SE, Imrit K, Preti RA. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood.* 2002;99(4):1486-8.
- Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, Jackisch C, Cameron D, Weber HA, Heinzmann D, Dal Lago L, McFadden E, Dowsett M, Untch M, Gianni L, Bell R, Köhne CH, Vindevoghel A, Andersson M, Brunt AM, Otero-Reyes D, Song S, Smith I, Leyland-Jones B, Baselga J; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9897):1021-8.
- González V, Salgueiro E, Jimeno FJ, Hidalgo A, Rubio T, Manso G. Post-marketing safety of antineoplastic monoclonal antibodies: rituximab and trastuzumab. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(7):714-21.

- Gould HJ, Sutton BJ, Bevil AJ, Bevil RL, McCloskey N, Coker HA, Fear D, Smurthwaite L. The biology of IGE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:579-628.
- Groh V, Li YQ, Cioca D, Hunder NN, Wang W, Riddell SR, Yee C, Spies T. Efficient cross-priming of tumor antigen-specific T cells by dendritic cells sensitized with diverse anti-MICA opsonized tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(18):6461-6.
- Guhl G, González-de Arriba A, Daudén E. Epidermal growth factor receptor inhibitors side effects. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(5):296-310.
- Gutzmer R, Becker JC, Enk A, Garbe C, Hauschild A, Leverkus M, Reimer G, Treudler R, Tsianakas A, Ulrich C, Wollenberg A, Homey B. Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(3):195-203.
- Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, Ostör AJ. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):653-62.
- Hainsworth JD, Litchy S, Lamb MR, Rodriguez GI, Scroggin C, Greco FA. First-line treatment with brief-duration chemotherapy plus rituximab in elderly patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma: phase II trial. *Clin Lymphoma.* 2003;4(1):36-42.
- Hamaki T, Kami M, Kusumi E, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, Mutou Y. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am J Hematol.* 2001;68(4):292-4.
- Han ES, Monk BJ. What is the risk of bowel perforation associated with bevacizumab therapy in ovarian cancer? *Gynecol Oncol.* 2007;105(1):3-6.
- Hanbali A, Khaled Y. Incidence of hepatitis B reactivation following Rituximab therapy. *Am J Hematol.* 2009;84(3):195.
- Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(4):325-38.
- Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology.* 2010;79(1-2):27-38.
- Hartmann JT, Meisinger I, Kröber SM, Weisel K, Klingel K, Kanz L. Progressive bicytopenia due to persistent parvovirus B19 infection after immunochemotherapy with fludarabine/cyclophosphamide and rituximab for relapsed B cell lymphoma. *Haematologica.* 2006;91(12):49.
- Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the Weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy.* 2004;24(6):743-9.
- Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385-96.
- Heath WR, Carbone FR. Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:47-64.
- Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyan S, Navale L, Amado RG, Meropol NJ. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2007;110(5):980-8.
- Hedenmalm K, Samuelsson E. Fatal venous thromboembolism associated with different combined oral contraceptives: a study of incidences and potential biases in spontaneous reporting. *Drug Saf.* 2005;28:907-916.
- Heijnen IA, van de Winkel JG. Human IgG Fc receptors. *Int Rev Immunol.* 1997;16(1-2):29-55.
- Herdeiro MT, Figueiras A, Polónia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. *Drug Saf.* 2005;28(9):825-33.
- Heresi GA, Farver CF, Stoller JK. Interstitial pneumonitis and alveolar hemorrhage complicating use of rituximab: case report and review of the literature. *Respiration.* 2008;76(4):449-53.
- Herishanu Y, Polliack A, Leider-Trejo L, Grieff Y, Metser U, Naparstek E. Fatal interstitial pneumonitis related to rituximab-containing regimen. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;6(5):407-9.
- Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest.* 1997;112(2):440-4

- Ho MY, Mackey JR. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2014;6:253-9.
- Horinouchi Y, Sakurada T, Nakamura T, Tajima S, Nishisako H, Abe S, Teraoka K, Kujime T, Kawazoe K, Minakuchi K. Hypertension as a predictive factor of effect of bevacizumab in treatment of colorectal cancer. *Yakugaku Zasshi.* 2011;131(8):1251-7.
- Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1844-54.
- Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, Lin TH, Hsiao HH, Young JH, Chang MC, Liao YM, Li CC, Wu HB, Tien HF, Chao TY, Liu TW, Cheng AL, Chen PJ. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology.* 2008;47(3):844-53.
- Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):317-26.
- Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, Leung N, Luk JM, Lie AK, Kwong YL, Liang R, Lau GK. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology.* 2006;131(1):59-68.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42.
- Hysing J, Wist E. Cardiotoxic effects of trastuzumab. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2011;131(22):2239-41.
- Ikeda S, Sekine A, Kato T, Yoshida M, Ogata R, Baba T, Nagahama K, Okudela K, Ogura T. Diffuse alveolar hemorrhage as a fatal adverse effect of bevacizumab: an autopsy case. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(5):497-500.
- Inman WH. Attitudes to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41(5):434-5.
- Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, Gross MD, Eisner MD. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: a 15-year cohort study in a managed care setting. *Chest.* 2000;117(1):163-8.
- Ishiguro M, Watanabe T, Yamaguchi K, Satoh T, Ito H, Seriu T, Sakata Y, Sugihara K. A Japanese post-marketing surveillance of cetuximab (Erbix®) in patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(4):287-94.
- Isobe Y, Sugimoto K, Shiraki Y, Nishitani M, Koike K, Oshimi K. Successful high-titer immunoglobulin therapy for persistent parvovirus B19 infection in a lymphoma patient treated with rituximab-combined chemotherapy. *Am J Hematol.* 2004;77(4):370-3.
- Jensen M, Winkler U, Manzke O, Diehl V, Engert A. Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab). *Ann Hematol.* 1998;77(1-2):89-91.
- Jinushi M, Hodi FS, Dranoff G. Therapy-induced antibodies to MHC class I chain-related protein A antagonize immune suppression and stimulate antitumor cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(24):9190-5.
- Jourdan E, Topart D, Richard B, Jourdan J, Sotto A. Severe autoimmune hemolytic anemia following rituximab therapy in a patient with a lymphoproliferative disorder. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(5):889-90.
- Kalergis AM, Ravetch JV. Inducing tumor immunity through the selective engagement of activating Fcγ receptors on dendritic cells. *J Exp Med.* 2002;195(12):1653-9.
- Kamba T, Tam BY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, Norberg SM, O'Brien SM, Davis RB, Gowen LC, Anderson KD, Thurston G, Joho S, Springer ML, Kuo CJ, McDonald DM. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(2):560-76.
- Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2007;96(12):1788-95.
- Kandula P, Kouides PA. Rituximab-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report. *Arch Dermatol.* 2006;142(2):246-7.



- Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science*. 2006;313(5787):670-3.
- Kanelli S, Ansell SM, Habermann TM, Inwards DJ, Tuinstra N, Witzig TE. Rituximab toxicity in patients with peripheral blood malignant B-cell lymphocytosis. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(6):1329-37.
- Katsuya H, Suzumiya J, Sasaki H, Ishitsuka K, Shibata T, Takamatsu Y, Tamura K. Addition of rituximab to cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone therapy has a high risk of developing interstitial pneumonia in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(11):1818-23.
- Kaye SB. Bevacizumab for the treatment of epithelial ovarian cancer: will this be its finest hour? *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5150-2.
- Kiani-Alikhan S, Skoulidis F, Barroso A, Nuovo G, Ushiro-Lumb I, Breuer J, Lister A, Mattes F. Enterovirus infection of neuronal cells post-Rituximab. *Br J Haematol*. 2009;146(3):333-5.
- Kim KM, Kim HC, Jeon KN, Kim HG, Kang JH, Hahm JR, Lee GW. Rituximab-CHOP induced interstitial pneumonitis in patients with disseminated extranodal marginal zone B cell lymphoma. *Yonsei Med J*. 2008;49(1):155-8.
- Kim MJ, Kim HO, Kim HY, Park YM. Rituximab-induced vasculitis: A case report and review of the medical published work. *J Dermatol*. 2009;36(5):284-7.
- Kim MK, Ahn JH, Kim SB, Im YS, Lee SI, Ahn SH, Son BH, Gong G, Kim HH, Kim WK. Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer: a single institution's experience. *Korean J Intern Med*. 2007;22(4):237-43.
- Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 2005;31(6):456-73.
- Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, Taber DA, Karrison T, Dachman A, Stadler WM, Vokes EE. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8033-40.
- Klein PM, Dybdal N. Trastuzumab and cardiac dysfunction: update on preclinical studies. *Semin Oncol*. 2003;30(5):49-53.
- Kleinberg M, Wilkinson Mosdell K. Current and future considerations for the new classes of biologicals. *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61:695-710
- Klepfish A, Rachmilevitch E, Schattner A. Parvovirus B19 reactivation presenting as neutropenia after rituximab treatment. *Eur J Intern Med*. 2006;17(7):505-7.
- Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. 1975. *J Immunol*. 2005;174(5):2453-5.
- Koprowski H, Herlyn D, Lubeck M, DeFreitas E, Sears HF. Human anti-idiotypic antibodies in cancer patients: Is the modulation of the immune response beneficial for the patient? *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(1):216-9.
- Krause PJ, Gewurz BE, Hill D, Marty FM, Vannier E, Foppa IM, Furman RR, Neuhaus E, Skowron G, Gupta S, McCalla C, Pesanti EL, Young M, Heiman D, Hsue G, Gelfand JA, Wormser GP, Dickason J, Bia FJ, Hartman B, Telford SR 3rd, Christianson D, Dardick K, Coleman M, Giroto JE, Spielman A. Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):370-6.
- Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, Tsuboi M, Yokota S, Nakagawa K, Suga M; Japan Thoracic Radiology Group, Jiang H, Itoh Y, Armour A, Watkins C, Higenbottam T, Nyberg F. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1348-57.
- Kumar D, Gourishankar S, Mueller T, Cockfield S, Weinkauff J, Vethanayagam D, Humar A. Pneumocystis jirovecii pneumonia after rituximab therapy for antibody-mediated rejection in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2009;11(2):167-70.
- Kunkel L, Wong A, Maneatis T, Nickas J, Brown T, Grillo-López A, Benyunes M, Grobman B, Dillman RO. Optimizing the use of rituximab for treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a benefit-risk update. *Semin Oncol*. 2000;27(6):53-61.
- Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol*. 2009;90(1):13-23.

- Lanini S, Molloy AC, Fine PE, Prentice AG, Ippolito G, Kibbler CC. Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2011;9:36.
- Lee MY, Chiou TJ, Hsiao LT, Yang MH, Lin PC, Poh SB, Yen CC, Liu JH, Teng HW, Chao TC, Wang WS, Chen PM. Rituximab therapy increased post-transplant cytomegalovirus complications in Non-Hodgkin's lymphoma patients receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2008;87(4):285-9.
- Lemieux B, Tartas S, Traulle C, Espinouse D, Thieblemont C, Bouafia F, Alhusein Q, Antal D, Salles G, Coiffier B. Rituximab-related late-onset neutropenia after autologous stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(9):921-3.
- Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* 2007;12(5):601-9.
- Leon RJ, Gonsalvo A, Salas R, Hidalgo NC. Rituximab-induced acute pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(7):949-953.
- Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Target Oncol.* 2009;4(2):107-19.
- Liao CA, Lee CM, Wu HC, Wang MC, Lu SN, Eng HL. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2002;116(1):166-9.
- Lima MA, Marzocchetti A, Autissier P, Tompkins T, Chen Y, Gordon J, Clifford DB, Gandhi RT, Venna N, Berger JR, Koralnik IJ. Frequency and phenotype of JC virus-specific CD8+ T lymphocytes in the peripheral blood of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol.* 2007;81(7):3361-8.
- Lindquist M, Ståhl M, Bate A, Edwards IR, Meyboom RH. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Saf.* 2000;23:533-42.
- Lioté H1, Lioté F, Séroussi B, Mayaud C, Cadranet J. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J.* 2010;35(3):681-7.
- Liu JH, Wei S, Lamy T, Epling-Burnette PK, Starkebaum G, Djeu JY, Loughran TP. Chronic neutropenia mediated by fas ligand. *Blood.* 2000;95(10):3219-22.
- Liu X, Hong XN, Gu YJ, Wang BY, Luo ZG, Cao J. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(9):1778-83.
- Llop E, de la Revilla J, Pons F, Peñas B, Martínez JL, Abreu L, Calleja JL. Decrease in viral load at weeks 12 and 24 in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine or adefovir predicts virological response at week 48. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(11):763-7.
- Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol.* 2005;23(9):1117-25.
- Losman MJ1, Hansen HJ, Sharkey RM, Goldenberg DM, Monestier M. Human response against NP-4, a mouse antibody to carcinoembryonic antigen: human anti-idiotypic antibodies mimic an epitope on the tumor antigen. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(8):3421-5.
- Macartney C, Burke E, Elborn S, Magee N, Noone P, Gleadhill I, Allen D, Kettle P, Drake M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with non-Hodgkin's lymphoma following R-CHOP and pegylated filgrastim. *Leuk Lymphoma.* 2005;46(10):1523-6.
- Madurga M, de Abajo FJ, Martín-Serrano G, Montero D. El Sistema Español de Farmacovigilancia. En: Grupo IFAS, compiladores. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Madrid. Jarpyo Editores 1998; pp 37-61.
- Madurga M. Organización de la farmacovigilancia. En: Farmacovigilancia. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014; pp 65-88.
- Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. «Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol.* 2011;17(12):1531-7.
- Marengo JL. Applications of monoclonal antibodies and biotechnology products in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Rev Clin Esp.* 2005;205:127-36.

- Marques I, Araújo A, de Mello RA. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer: current and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2013;19(44):7955-71.
- Martín E, Rendón P, De Diego L, Soria MJ, Martínez MC, Martín L. Role of lamivudine in the reactivation of hepatitis B virus infection in immunodepressed patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003;95(11):804-8.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Antón A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4265-74.
- Matsuyama, Asakawa, Shinbori, Shodo, Yamazaki, Ueki, Izumi, Miura, Takahashi. A case of fatal interstitial pneumonia during treatment of radiotherapy plus cetuximab for patient with head and neck carcinoma. *Int Canc Conf J.* 2014;1-5.
- Mazzitello C, Esposito S, De Francesco AE, Capuano A, Russo E, De Sarro G. Pharmacovigilance in Italy: An overview. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(1):20-8.
- McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, Grumbine FC, Ettinger DS, Armstrong DK, Donehower RC. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med.* 1989;111(4):273-9.
- McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence-Bruckler I, White CA, Cabanillas F, Jain V, Ho AD, Lister J, Wey K, Shen D, Dallaire BK. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2825-33.
- Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin Invest.* 2005;115(2):407-17.
- Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell.* 2001;106(3):255-8.
- Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, Shear N, Lacouture M. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol.* 2009;16(1):16-26.
- Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, Carpenter W 4th, Schrag D. Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for Medicare patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(6):608-15.
- Mian M, Rass C, Hutarew G, Kofler B, Fiegl M, Greil R. Extensive organizing pneumonia during chemo-immunotherapy containing rituximab and G-CSF in a patient with diffuse large B-cell lymphoma: case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(8):1683-5.
- Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(26):2666-76.
- Mir O, Coriat R, Cabanes L, Ropert S, Billefont B, Alexandre J, Durand JP, Treluyer JM, Knebelmann B, Goldwasser F. An observational study of bevacizumab-induced hypertension as a clinical biomarker of antitumor activity. *Oncologist.* 2011;16(9):1325-32.
- Mohrbacher A. B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety experience. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):19-25.
- Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? *Autoimmun Rev.* 2008;8(2):144-6.
- Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3761-5.
- Montero AJ1, McCarthy JJ, Chen G, Rice L. Acute respiratory distress syndrome after rituximab infusion. *Int J Hematol.* 2005;82(4):324-6.
- Moore N, Hall G, Sturkenboom M, Mann R, Lagnaoui R, Begaud B. Biases affecting the proportional reporting ratio (PPR) in spontaneous reports pharmacovigilance databases: the example of sertindole. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12(4):271-81.

- Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 (rituximab). *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):817-9.
- Motto DG, Williams JA, Boxer LA. Rituximab for refractory childhood autoimmune hemolytic anemia. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(11):1006-8.
- Multani PS, Grossbard ML. Monoclonal antibody-based therapies for hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3691-710.
- Nagata Y, Ono S, Matsuo M, Gnjatic S, Valmori D, Ritter G, Garrett W, Old LJ, Mellman I. Differential presentation of a soluble exogenous tumor antigen, NY-ESO-1, by distinct human dendritic cell populations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(16):10629-34.
- Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(19):2277-85.
- Narita Y. Drug review: Safety and efficacy of bevacizumab for glioblastoma and other brain tumors. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(6):587-95.
- Newsome B, Ernstoff M. The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies in the treatment of malignancy; have the magic bullets arrived? *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66(1):6-19.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Divergent immunoglobulin g subclass activity through selective Fc receptor binding. *Science.* 2005;310(5753):1510-2.
- Nicola P, Del Principe MI, Maurillo L, Venditti A, Buccisano F, Piccioni D, Amadori S, Del Poeta G. Fulminant B hepatitis in a surface antigen-negative patient with B-cell chronic lymphocytic leukaemia after rituximab therapy. *Leukemia.* 2005;19(10):1840-1.
- Nitta E, Izutsu K, Sato T, Ota Y, Takeuchi K, Kamijo A, Takahashi K, Oshima K, Kanda Y, Chiba S, Motokura T, Kurokawa M. A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: a single-institution study. *Ann Oncol.* 2007;18(2):364-9.
- Okayama Y. Mast cell-derived cytokine expression induced via Fc receptors and Toll-like receptors. *Chem Immunol Allergy.* 2005;87:101-10.
- Olalla FJ, Álvarez C. La vigilancia postcomercialización de los medicamentos en España. La farmacovigilancia a nivel internacional. En: *Farmacoepidemiología.* Matos L ed. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia; 1995: pp 141-56.
- O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, Stinchcombe TE, Moore DT, Berlin JD, Goldberg RM. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3644-8.
- Oshikoya KA, Awobusuyi JO. Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:14.
- Österlund P, Soveri LM, Isoniemi H, Poussa T, Alanko T, Bono P. Hypertension and overall survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy. *Br J Cancer.* 2011;104(4):599-604.
- Otrock ZK, Mahfouz RA, Oghlakian GO, Salem ZM, Bazarbachi A. Rituximab-induced acute thrombocytopenia: a report of two cases. *Haematologica.* 2005;90:23.
- Padate BP, Keidan J. Enteroviral meningoencephalitis in a patient with non-Hodgkin's lymphoma treated previously with rituximab. *Clin Lab Haematol.* 2006;28(1):69-71.
- Palleria C, Leporini C, Chimirri S, Marrazzo G, Sacchetta S, Bruno L, Lista RM, Staltari O, Scuteri A, Scicchitano F, Russo E. Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two «challenging» case reports. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(1):66-72.
- Panitumumab. Drugdex drug evaluations. Micromedex Healthcare Series. Disponible en: <http://thomsonhc.com/home/dispatch>. [Último acceso 3 Febrero de 2015].
- Panitumumab. Ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Último acceso en Noviembre 2014].
- Papadaki T, Stamatopoulos K, Stavroyianni N, Paterakis G, Phisphis M, Stefanoudaki-Sofianatou K. Evidence for T-large granular lymphocyte-mediated neutropenia in Rituximab-treated lymphoma patients: report of two cases. *Leuk Res.* 2002;26(6):597-600.



- Pavlidis ET, Pavlidis TE. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects: a review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(31):5051-60.
- Perceau G1, Diris N, Estines O, Derancourt C, Lévy S, Bernard P. Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):1053-6.
- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, Martino S, Gralow JR, Dakhil SR, Ingle JN, Winer EP, Gelmon KA, Gersh BJ, Jaffe AS, Rodeheffer RJ. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1231-8.
- Petrelli E, Balducci M, Pieretti C, Rocchi MB, Clementi M, Manzin A. Lamivudine treatment failure in preventing fatal outcome of de novo severe acute hepatitis B in patients with haematological diseases. *J Hepatol*. 2001;35(6):823-6.
- Peuvrel L, Chiffolleau A, Quéreux G, Brocard A, Saint-Jean M, Batz A, Jolliet P, Dréno B. Melanoma and rituximab: an incidental association? *Dermatology*. 2013;226(3):274-8.
- Pinc A, Somasundaram R, Wagner C, Hörmann M, Karanikas G, Jalili A, Bauer W, Brunner P, Grabmeier-Pfistershammer K, Gschaider M, Lai CY, Hsu MY, Herlyn M, Stingl G, Wagner SN. Targeting CD20 in melanoma patients at high risk of disease recurrence. *Mol Ther*. 2012;20(5):1056-62.
- Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. 2003;63(8):803-43.
- Precupanu CM, Girodet J, Mariani P, Zanni M, Mathiot C, Escande MC, Brault P, Decaudin D. Pseudo-bowel obstruction due to varicella zoster virus infection after autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2009;84(2):127-8.
- Prussin C, Metcalfe DD. 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):450-6.
- Quartier P, Tournilhac O, Archimbaud C, Lazaro L, Chaletex C, Millet P, Peigue-Lafeuille H, Blanche S, Fischer A, Casanova JL, Travade P, Tardieu M. Enteroviral meningoencephalitis after anti-CD20 (rituximab) treatment. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):47-9.
- Radzikowska E, Szczepulska E, Chabowski M, Bistry I. Organising pneumonia caused by trastuzumab (Herceptin) therapy for breast cancer. *Eur Respir J*. 2003;21(3):552-5.
- Rafiq K, Bergtold A, Clynes R. Immune complex-mediated antigen presentation induces tumor immunity. *J Clin Invest*. 2002;110(1):71-9.
- Ram R, Bonstein L, Gafter-Gvili A, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Raanani P. Rituximab-associated acute thrombocytopenia: an under-diagnosed phenomenon. *Am J Hematol*. 2009;84(4):247-50.
- Ramamoorthy SK, Marangolo M, Durrant E, Akima S, Gottlieb DJ. Unusual reaction to Rituximab with intra-vascular hemolysis, rhabdomyolysis, renal failure and bone marrow necrosis. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(4):747-50.
- Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*. 2010;49(3):287-97.
- Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(5):487-94.
- Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):460-8.
- Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:275-90.
- Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>. [Último acceso Noviembre de 2014].

- Regnault A, Lankar D, Lacabanne V, Rodriguez A, Théry C, Rescigno M, Saito T, Verbeek S, Bonnerot C, Ricciardi-Castagnoli P, Amigorena S. Fcγ receptor-mediated induction of dendritic cell maturation and major histocompatibility complex class I-restricted antigen presentation after immune complex internalization. *J Exp Med*. 1999;189(2):371-80.
- Richardson DL, Backes FJ, Hurt JD, Seamon LG, Copeland LJ, Fowler JM, Cohn DE, O'Malley DM. Which factors predict bowel complications in patients with recurrent epithelial ovarian cancer being treated with bevacizumab? *Gynecol Oncol*. 2010;118(1):47-51.
- Rituximab. Ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Último acceso en Noviembre 2014].
- Robins RA, Denton GW, Hardcastle JD, Austin EB, Baldwin RW, Durrant LG. Antitumor immune response and interleukin 2 production induced in colorectal cancer patients by immunization with human monoclonal anti-idiotypic antibody. *Cancer Res*. 1991;51(19):5425-9.
- Rodriguez A, Regnault A, Kleijmeer M, Ricciardi-Castagnoli P, Amigorena S. Selective transport of internalized antigens to the cytosol for MHC class I presentation in dendritic cells. *Nat Cell Biol*. 1999;1(6):362-8.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.
- Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, Rathi V, Fehrenbacher L, Brufsky A, Azar CA, Flynn PJ, Zapas JL, Polikoff J, Gross HM, Biggs DD, Atkins JN, Tan-Chiu E, Zheng P, Yothers G, Mamounas EP, Wolmark N. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3792-9.
- Roodhart JM, Langenberg MH, Witteveen E, Voest EE. The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of the VEGF/VEGFR pathway. *Curr Clin Pharmacol*. 2008;3(2):132-43.
- Ruch J, McMahon B, Ramsey G, Kwaan HC. Catastrophic multiple organ ischemia due to an anti-Pr cold agglutinin developing in a patient with mixed cryoglobulinemia after treatment with rituximab. *Am J Hematol*. 2009;84(2):120-2.
- Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Phipps JE Jr, Roe MT, Wood F, Paton V, Holmgren E, Mahaffey KW. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3416-21.
- Ryanne Wu R, Lindenberg PA, Slack R, Noone AM, Marshall JL, He AR. Evaluation of hypertension as a marker of bevacizumab efficacy. *J Gastrointest Cancer*. 2009;40(3-4):101-8.
- Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(15):1058-67.
- Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(6):1860-9.
- Saleh MN, Stapleton JD, Khazaeli MB, LoBuglio AF. Generation of a human anti-idiotypic antibody that mimics the GD2 antigen. *J Immunol*. 1993;151(6):3390-8.
- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1201-8.
- Sánchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clin Ther*. 2006;28(8):1123-32.
- Santiago F, Gonçalo M, Reis JP, Figueiredo A. Adverse cutaneous reactions to epidermal growth factor receptor inhibitors: a study of 14 patients. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):483-90.

- Santiago S, Tobias J, Williams AJ. A reappraisal of the causes of hemoptysis. *Arch Intern Med.* 1991;151(12):2449-51.
- Satoh T, Gemma A, Kudoh S, Sakai F, Yamaguchi K, Watanabe T, Ishiguro M, Inoshiri S, Izawa M, Sugihara K, Sakata Y. Incidence and clinical features of drug-induced lung injury in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab: results of a prospective multicenter registry. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(11):1032-9.
- Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, Bergsland E, Ngai J, Holmgren E, Wang J, Hurwitz H. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(16):1232-9.
- Scartozzi M1, Galizia E, Chiellini S, Giampieri R, Berardi R, Pierantoni C, Cascinu S. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol.* 2009;20(2):227-30.
- Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, Monster-Simons MH, de Jong-van den Berg LT. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(3):159-65.
- Schultes BC, Baum RP, Niesen A, Noujaim AA, Madiyalakan R. Anti-idiotype induction therapy: anti-CA125 antibodies (Ab3) mediated tumor killing in patients treated with Ovarex mAb B43.13 (Ab1). *Cancer Immunol Immunother.* 1998;46(4):201-12.
- Schuurhuis DH, Ioan-Facsinay A, Nagelkerken B, van Schip JJ, Sedlik C, Melief CJ, Verbeek JS, Ossendorp F. Antigen-antibody immune complexes empower dendritic cells to efficiently prime specific CD8<sup>+</sup> CTL responses in vivo. *J Immunol.* 2002;168(5):2240-6.
- Scialfani F, Cunningham D. Bevacizumab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J Geriatr Oncol.* 2014;5(1):78-88.
- Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, Kemeny NE, Halpern AC. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5390-6.
- Sedlik C, Orbach D, Veron P, Schweighoffer E, Colucci F, Gamberale R, Ioan-Facsinay A, Verbeek S, Ricciardi-Castagnoli P, Bonnerot C, Tybulewicz VL, Di Santo J, Amigorena S. A critical role for Syk protein tyrosine kinase in Fc receptor-mediated antigen presentation and induction of dendritic cell maturation. *J Immunol.* 2003;170(2):846-52.
- Seet RC, Rabinstein AA, Lindell PE, Uhm JH, Wijndicks EF. Cerebrovascular events after bevacizumab treatment: an early and severe complication. *Neurocrit Care.* 2011;15(3):421-7.
- Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol.* 2005;16(9):1425-33.
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1215-21.
- Selenko N, Maidic O, Draxler S, Berer A, Jäger U, Knapp W, Stöckl J. CD20 antibody (C2B8)-induced apoptosis of lymphoma cells promotes phagocytosis by dendritic cells and cross-priming of CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells. *Leukemia.* 2001;15(10):1619-26.
- Selenko N, Majdic O, Jäger U, Sillaber C, Stöckl J, Knapp W. Cross-priming of cytotoxic T cells promoted by apoptosis-inducing tumor cell reactive antibodies? *J Clin Immunol.* 2002;22(3):124-30.
- Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, Chew H, Harvey D, Zhou H, White RH. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg.* 2007;106(4):601-8.
- Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(2):197-203.
- Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, Pérez J, Vidal M, Muñoz-Couselo E, Carreras MJ, Sánchez-Ollé G, Tabernero J, Baselga J, Di Cosimo S. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol.* 2012;23(4):897-902.

- Seto R, Yamada H, Wada H, Osawa M, Nagao T, Nakano Y. Diffuse alveolar haemorrhage may be associated with intravitreal injection of bevacizumab in a patient with systemic risk factors. *BMJ Case Rep.* 2011. doi: 10.1136/bcr.08.2010.3224
- Shablak A, Conn A. A case of fatal cetuximab-induced interstitial lung disease during the first weeks of treatment. *Target Oncol.* 2014;9(2):177-80.
- Shah MA, Ramanathan RK, Ison DH, Levnor A, D'Adamo D, O'Reilly E, Tse A, Trocola R, Schwartz L, Capanu M, Schwartz GK, Kelsen DP. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(33):5201-6.
- Sharma VR, Fleming DR, Slone SP. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. *Blood.* 2000;96(3):1184-6.
- Shelton E, Yong M, Cohn S. Late onset Pneumocystis pneumonia in patients receiving rituximab for humoral renal transplant rejection. *Nephrology (Carlton).* 2009;14(7):696-9.
- Simanek R, Vormittag R, Hassler M, Roessler K, Schwarz M, Zielinski C, Pabinger I, Marosi C. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2007;9(2):89-95.
- Simpson ND, Simpson PW, Ahmed AM, Nguyen MH, Garcia G, Keeffe EB, Ahmed A. Prophylaxis against chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection with Lamivudine. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37(1):68-71.
- Sinclair R. Anticipating and managing the cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014;10(1):11-7.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92.
- Sliosoraitis S, Tawfik B. Bevacizumab-induced bowel perforation. *J Am Osteopath Assoc.* 2011;111(7):437-41.
- Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, Hotaling TE, Fendly BM, Fox JA. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol.* 1999;26(4):60-70.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sánchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ; HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9555):29-36.
- Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene.* 2003;22(47):7359-68.
- Smith MS, Browne JD. The effect of endothelial cell growth factor on peripheral nerve regeneration. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118(2):178-82.
- Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, Dougados M, Ferraccioli G, Jaeger U, Klareskog L, Kvien TK, Martin-Mola E, Pavelka K; Working Group on the Rituximab Consensus Statement. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):143-50.
- Solal-Céligny P. Safety of rituximab maintenance therapy in follicular lymphomas. *Leuk Res.* 2006;30(1):16-21.
- Song KW, Mollee P, Patterson B, Brien W, Crump M. Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2002;119(1):125-7.
- Steinitz M, Tamir S, Frödin JE, Lefvert AK, Mellstedt H. Human monoclonal anti-idiotypic antibodies. I. Establishment of immortalized cell lines from a tumor patient treated with mouse monoclonal antibodies. *J Immunol.* 1988;141(10):3516-22.
- Steplewski Z, Lubeck MD, Koprowski H. Human macrophages armed with murine immunoglobulin G2a antibodies to tumors destroy human cancer cells. *Science.* 1983;221(4613):865-7.



- Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):998-1008.
- Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(6):473-80.
- Stremtzer S, Sebio A, Stintzing S, Lenz HJ. Panitumumab safety for treating colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(6):843-51.
- Sulica A, Morel P, Metes D, Herberman RB. Ig-binding receptors on human NK cells as effector and regulatory surface molecules. *Int Rev Immunol*. 2001;20(3-4):371-414.
- Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast*. 2004;13(3):173-83.
- Suzuki H, Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition augments a murine model of pulmonary fibrosis. *Cancer Res*. 2003;63(16):5054-9.
- Tahover E, Uziely B, Salah A, Temper M, Peretz T, Hubert A. Hypertension as a predictive biomarker in bevacizumab treatment for colorectal cancer patients. *Med Oncol*. 2013;30(1):327.
- Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, Hara T, Fukuno K, Takahashi T, Oyama M, Onishi H, Tomita E, Takami T, Imawari M, Moriwaki H. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Haematol*. 2005;74(2):158-65.
- Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Tamura T, Kodama T, Saijo N. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer*. 2004;45(1):93-104.
- Tarantini L, Cioffi G, Gori S, Tuccia F, Boccardi L, Bovelli D, Lestuzzi C, Maurea N, Oliva S, Russo G, Faggiano P; Italian Cardio-Oncologic Network. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail*. 2012;18(2):113-9.
- Targhetta C, Cabras MG, Mamusa AM, Mascia G, Angelucci E. «Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy. *Haematologica*. 2008;93(6):951-2.
- Taylor C, Hershman D, Shah N, Suciuc-Foca N, Petrylak DP, Taub R, Vahdat L, Cheng B, Pegram M, Knutson KL, Clynes R. Augmented HER-2 specific immunity during treatment with trastuzumab and chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2007;13(17):5133-43.
- Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Schölmerich J, Fleck M. Fatal *Pneumocystis pneumonia* following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1256-7.
- Tesfa D, Gelius T, Sander B, Kimby E, Fadeel B, Palmblad J, Häggglund H. Late-onset neutropenia associated with rituximab therapy: evidence for a maturation arrest at the (pro)myelocyte stage of granulopoiesis. *Med Oncol*. 2008;25(4):374-9.
- Tol J, Cats A, Mol L, Koopman M, Bos MM, van der Hoeven JJ, Antonini NF, van Krieken JH, Punt CJ. Gastrointestinal ulceration as a possible side effect of bevacizumab which may herald perforation. *Invest New Drugs*. 2008;26(4):393-7.
- Tonelli AR, Lottenberg R, Allan RW, Sriram PS. Rituximab-induced hypersensitivity pneumonitis. *Respiration*. 2009;78(2):225-9.
- Tonini G, Santini D, Vincenzi B, Borzomati D, Dicuonzo G, La Cesa A, Onori N, Coppola R. Oxaliplatin may induce cytokine-release syndrome in colorectal cancer patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2002;16(2):105-9.
- Tsai HT, Isaacs C, Fu AZ, Warren JL, Freedman AN, Barac A, Huang CY, Potosky AL. Risk of cardiovascular adverse events from trastuzumab (Herceptin®) in elderly persons with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):163-70.
- Tsutsumi Y, Shigematsu A, Hashino S, Tanaka J, Chiba K, Masauzi N, Kobayashi H, Kurosawa M, Iwasaki H, Morioka M, Asaka M, Imamura M. «Analysis of reactivation of hepatitis B virus in the treatment of B cell non-Hodgkin's lymphoma in Hokkaido. *Ann Hematol*. 2009;88(4):375-7.

- Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, Miura T, Kanamori H, Obara S, Asaka M, Imamura M, Masauzi N. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2004;83(1):58-60.
- Tuccori M, Focosi D, Blandizzi C, Pelosini M, Montagnani S, Maggi F, Pistello M, Antonioli L, Fornai M, Pepe P, Rossi G, Petrini M. Inclusion of rituximab in treatment protocols for non-Hodgkin's lymphomas and risk for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Oncologist.* 2010;15(11):1214-9.
- Trastuzumab. Ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Último acceso en Noviembre 2014].
- Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: can we reduce risk in patients receiving biological immunomodulatory therapies? *Ann Neurol.* 2010;68(3):271-4.
- Urban C, Anadkat MJ. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. *J Gastrointest Oncol.* 2013;4(3):319-27.
- Uzun O, Atasoy Y, Findik S, Atici AG, Erkan L. A prospective evaluation of hemoptysis cases in a tertiary referral hospital. *Clin Respir J.* 2010;4(3):131-8.
- Vahid B, Mehrotra A. Trastuzumab (Herceptin)-associated lung injury. *Respirology.* 2006;11(5):655-8.
- Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, von Minckwitz G, Roche H, Martin M, Crown J, Mackey JR, Fumoleau P, Rolski J, Mrcic-Krmpotic Z, Jagiello-Gruszfeld A, Riva A, Buyse M, Taupin H, Sauter G, Press MF, Slamon DJ. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):149-56.
- Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, Arnau JM. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(6):653-8.
- Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of diproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:3-10.
- Velter C, Pagès C, Schneider P, Osio A, Brice P, Lebbé C. Four cases of rituximab-associated melanoma. *Melanoma Res.* 2014;24(4):401-3.
- Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Dreyling M, Ghilmini M, Hsu Schmitz SF, Cohen A, Shpilberg O. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(4):248-55.
- Vincenzi B, Santini D, Rabitti C, Coppola R, Beomonte Zobel B, Trodella L, Tonini G. Cetuximab and irinotecan as third-line therapy in advanced colorectal cancer patients: a single centre phase II trial. *Br J Cancer.* 2006;94(6):792-7.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-7.
- Voog E, Morschhauser F, Solal-Céligny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2691-4.
- Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol.* 2007;82(10):916-9.
- Wallenstein EJ, Fife D. Temporal patterns of NSAID spontaneous adverse event reports: the Weber effect revisited. *Drug Saf.* 2001;24(3):233-7.
- Wang F, Xu RH, Luo HY, Zhang DS, Jiang WQ, Huang HQ, Sun XF, Xia ZJ, Guan ZZ. Clinical and prognostic analysis of hepatitis B virus infection in diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer.* 2008;8:115.
- Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol.* 2011;47(6):441-8.
- Weiner LM, Dhodapkar MV, Ferrone S. Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. *Lancet.* 2009;373(9668):1033-40.

- Weng WK. Immune mediated antitumor effects with antibody therapy. ASCO Annual Meeting Educational Book 2005: pp 200-204.
- Wettendorff M, Iliopoulos D, Tempero M, Kay D, DeFreitas E, Koprowski H, Herlyn D. Idiotypic cascades in cancer patients treated with monoclonal antibody CO17-1A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(10):3787-91.
- Wick A, Schäfer N, Dörner N, Schemmer D, Platten M, Bendszus M, Wick W. Arterial hypertension and bevacizumab treatment in glioblastoma: no correlation with clinical outcome. *J Neurooncol*. 2010;97(1):157-8.
- Wiholm BE, Olsson S, Moore N, Wallwe P. Spontaneous Reporting System Outside the US. En STROM B.L. *Pharmacoepidemiology*. Wiley Chicester 2000.
- Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*. 1999;94(7):2217-24.
- Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(5):308-18.
- World Health Organization. Safety of medicines. A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
- Wu SJ, Chou WC, Ko BS, Tien HF. Severe pulmonary complications after initial treatment with Rituximab for the Asian-variant of intravascular lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(1):141-2.
- Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(8):1381-9.
- Yeo W, Steinberg JL, Tam JS, Chan PK, Leung NW, Lam KC, Mok TS, Johnson PJ. Lamivudine in the treatment of hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy. *J Med Virol*. 1999;59(3):263-9.
- Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, Hui P, Leung NW, Zee B, Johnson PJ. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol*. 2000;62(3):299-307.
- Yeo W1, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, Zhong S, Johnson PJ. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol*. 2003;70(4):553-61.
- Yeo W1, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006;43:209-20. *Hepatology*. 2006;43(2):209-20.
- Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, Chan HL, Hui EP, Lei KI, Mok TS, Chan PK. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):605-11.
- Zayen A, Rais H, Rifi H, Ouarda M, Afrit M, Cherif A, Mezline A. Rituximab-induced interstitial lung disease: case report and literature review. *Pharmacology*. 2011;87(5-6):318-20.
- Zhao YY1, Sawyer DR, Baliga RR, Opel DJ, Han X, Marchionni MA, Kelly RA. Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes. *J Biol Chem*. 1998;273(17):10261-9.
- Zuo PY, Chen XL, Liu YW, Xiao CL, Liu CY. Increased risk of cerebrovascular events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):102484.
- Zureikat AH, McKee MD. Targeted therapy for solid tumors: current status. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008;17(2):279-301.