

FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA DE FÁRMACOS NO INCLUIDOS EN PETITORIO EN EL HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY ESSALUD

INTENSIVE PHARMACOVIGILANCY OF PETITORY NOT INCLUDED DRUGS AT HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY ESSALUD

Luis Camacho-Saavedra. Médico Especialista en Medicina Interna. Magister en Docencia Universitaria¹ · Javier Castillo-Rojas Químico Farmacéutico²

RESUMEN

Con el objetivo de conocer las características de las reacciones adversas (RAM), encontradas en el seguimiento intensivo de fármacos no incluidos en el petitorio farmacológico de Essalud. En el hospital Víctor Lazarte Echegaray, se realizó un estudio descriptivo de los reportes de sospecha de reacción adversa, y fichas de evaluación de causalidad. Ingresaron al estudio 15 notificaciones de RAM; el 47% ocurre en mayores de 60 años. La categoría de causalidad más frecuente fue Probable (60%), de severidad seria 67%. La especialidad con mayor número de casos es: Oncología 5 casos, Neurología 4 y Reumatología 3. Del total de pacientes, que recibieron fármacos fuera del petitorio, el 9.2% presentó RAM. Los fármacos más frecuentes fueron: Interferón 27%, Inhibidores de factor de necrosis tumoral 20%, e inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidérmico 20%. El Sistema más afectado es la piel 40% y respiratorio 20%.

Se concluye que: Los fármacos no incluidos en petitorio que ocasionaron reacciones adversas con más frecuencia fueron Interferón beta 1 alfa, los antiTNF y Erlotinib. La proporción de RAM fue de 9.2%. La categoría de causalidad más frecuente fue la probable. Los sistemas más frecuentemente afectados fueron piel y aparato respiratorio y la severidad fue predominantemente seria.

PALABRAS CLAVE: Farmacovigilancia Intensiva. Reacciones adversas. Seguridad.

ABSTRACT

In order to know the characteristics of adverse drug reactions (ADR) found in an intensive pharmacovigilance of not included drugs in EsSalud pharmacologic petitory at hospital Víctor Lazarte Echegaray, a descriptive study of suspected ADR reporting folds and causality assessment cards was carried out. It was included 15 notifications. 10 women, mean age 51 years, 47% equal or more than 60 years. The causality categorie often found was probable (60%). Severity: 67% serious. Speciality: Oncology 5 cases, neurology 4 and reumathology 3. Pharmacology groups: Interferon 27%, antiTNF 20% and Epidermal Grow Factor Receptor inhibitors 20%. Affected system: skin 40%, and respiratory 20%.

It was concluded that ADR were caused more frecuently by interferon, antiTNF and Erlotinib. The proportion of ADR was 9.2% of the whole attended patients. The more frecuent causality categorie was probable. The often affected system was skin and the more frecuent severity of the ADR were serious.

KEY WORDS: Safety. Intensive Pharmacovigilance. Adverse drug reaction.

INTRODUCCIÓN

La prescripción juiciosa es un prerequisite indispensable para el uso apropiado y seguro de medicamentos. El uso racional de medicamentos requiere de estrategias y acciones que trascienden el ámbito sanitario y comprometen a otros sectores como el de educación, comunicación social, economía, industria y comercio ^{1,2}. Entre los principios de la prescripción prudente, se menciona mantener alta vigilancia frente a las reacciones adversas a medicamentos¹. La prescripción no racional es un problema mundial. Una de sus formas es la prescripción excesiva e inherente a la elevada prescripción se presentan las reacciones adversas ³⁻⁵.

Son muchos los esfuerzos para promover el uso racional de medicamentos, los cuales van desde la promoción de buenas prácticas de prescripción hasta el monitoreo de las reacciones adversas ^{6,7}.

La Reacción adversa a medicamentos (RAM) es la respuesta nociva a un fármaco, provocada involuntariamente, que ocurre a dosis aceptada para uso en humanos, con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos ¹. Ocurren en 15% de hospitalizados, 6.7% son graves en hospitalizados, 60 % son prevenibles y se convierten en causa de 4.5% de las Admisiones ^{8,9}. En pacientes ambulatorios se ha estimado en 5 a 35%, de los cuales 13% fueron serias, 28% mejorables y 11% prevenibles¹⁰.

Para la prevención de RAM se ha sugerido individualizar la terapia con drogas, anticipar las RAM, informar al paciente, no permitir que los efectos de las drogas sean peores que los efectos de la enfermedad, proporcionar una tarjeta médica, desarrollo de programas de farmacovigilancia, revisión de la oferta farmacéutica nacional y revisión de información sobre reacciones adversas ^{1,11,12}.

Farmacovigilancia es el conjunto de procedimientos y actividades destinadas a la detección, evaluación, registro, difusión y prevención de las RAM, cuyo objetivo es contribuir al uso seguro y racional de medicamentos, supervisando y evaluando permanentemente sus riesgos².

El sistema nacional de farmacovigilancia ha propuesto diversas estrategias tales como el sistema de notificación espontánea, sistemas de vigilancia hospitalaria, estudios epidemiológicos, vigilancia intensiva y estudios experimentales. Se ha emprendido la vigilancia intensiva con el objetivo de identificar las RAM de las Estrategias Sanitarias de manera sistemática, de esta forma, se está vigilando la terapia antirretroviral, el programa de control de tuberculosis y el programa de malaria, habiéndose encontrado reacciones serias asociadas al uso de fármacos antituberculosos ^{2,11,13}.

La Organización Mundial de la salud (OMS) destaca la necesidad de examinar críticamente los sistemas de farmacovigilancia con la intención de incrementar su impacto, de este modo propone implementar estrategias de farmacovigilancia en todos los centros asistenciales, siendo el instrumento mas valioso de detección, la hoja “amarilla” para el reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos ^{14,15}. Para establecer la causalidad de una reacción adversa se emplea el algoritmo de decisión de Karch y Lasagna, cuya puntuación permite establecer las categorías de causalidad que van desde improbable con puntaje menor de cero hasta definida con puntaje mayor o igual a 8 ¹⁶.

En la farmacopea mundial se vienen produciendo permanentemente nuevas alternativas de tratamiento, las mismas que, como parte de su desarrollo tienen que pasar por las cuatro fases de la etapa clínica, esto es, en humanos. En la fase IV, cuando un fármaco es aprobado para su comercialización se delinear temas de seguridad de la droga, hecho muy importante ya que efectos adversos raros pero dramáticos pueden no haber sido detectados antes de la aprobación. Recuérdese que, en promedio, menos de 5.000 pacientes han recibido la nueva droga durante la suma de las fases I, II y III ¹⁷⁻¹⁹.

Entre las alternativas terapéuticas se han incluido recientemente fármacos especiales tales como anticuerpos monoclonales, Inhibidores proteosómicos, inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico, e inhibidor de angiogénesis²⁰.

En el hospital Víctor Lazarte Echeagaray – Red asistencial La Libertad Essalud, se atienden pacientes en especialidades de alta complejidad. Como parte de las prestaciones de salud a dichos pacientes se vienen prescribiendo fármacos no incluidos en el petitorio farmacológico institucional, denominados también medicamentos especiales que requieren supervisión. Los medicamentos no incluidos en el petitorio, son solicitados en documentos especiales que justifican su uso, siendo alternativas de tratamiento para enfermedades refractarias o falta de respuesta a tratamientos habituales, o por intolerancia a fármacos de primera línea y son evaluados para autorización de uso por un comité farmacológico^{21,22}. Recientemente se ha indicado la necesidad de monitorizar intensivamente dichos medicamentos, lo cual implica adaptar el formato para cada fármaco y hacer el seguimiento, extendiendo así la Farmacovigilancia intensiva propuesta por el MINSA hacia medicamentos de uso relativamente nuevo ^{2,11,23}.

En este contexto se propone realizar un estudio para conocer las características de las reacciones adversas a medicamentos no incluidos en petitorio farmacológico institucional reportadas en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio clínico, descriptivo, prospectivo, se realizó en las Oficinas del Comité de Farmacovigilancia y Farmacológico del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Essalud red asistencial La Libertad. La muestra estuvo conformada por todos los reportes de RAM y fichas de evaluación de causalidad de RAM que se presentaron en pacientes usuarios de fármacos no incluidos en el petitorio institucional del Hospital Víctor Lazarte Echegaray Essalud autorizados y dispensados durante el periodo de estudio. Para ello se empleó un formato de registro de datos diseñado para cada fármaco, el cual se basa en la hoja amarilla de reporte de RAM a la que se le añadió una hoja con el listado de reacciones descritas en la literatura y exámenes auxiliares de seguimiento. Los datos se tomaron de la historia clínica del paciente, de los informes de resultados de exámenes auxiliares y de entrevistas con los pacientes al momento de recoger sus medicamentos en el servicio de farmacia.

UNIVERSO:

La población objetivo de estudio estuvo dada por todos los pacientes que recibieron fármacos no incluidos en el petitorio de EsSalud, autorizados por el comité farmacológico de la Red Asistencial La Libertad en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el año 2011. Los datos se recopilaban a partir de los dictámenes de autorización de cada fármaco.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Formatos de sospecha de RAM llenados correcta y completamente por los profesionales notificadores.
- Formatos de evaluación de causalidad de RAM llenados correcta y completamente por los miembros de los Comités Farmacológico y de Farmacovigilancia.

DEFINICIONES OPERACIONALES

- **Farmacovigilancia:** es el conjunto de procedimientos y actividades destinadas a la detección, evaluación, registro, difusión y prevención de las RAM, cuyo objetivo es contribuir al uso seguro y racional de medicamentos, supervisando y evaluando permanentemente sus riesgos ².
- **Farmacovigilancia intensiva:** es el monitoreo sistemático de la aparición de eventos adversos de un principio activo durante toda la etapa de prescripción. Consiste en la

recolección simultánea y detallada de información sobre un determinado número de individuos, de medicamentos por ellos recibidos (representa el denominador), y las RAM por ellos presentadas (representa el numerador). Puede centrarse en el medicamento, la reacción adversa o el paciente, y puede realizarse en forma prospectiva o retrospectiva. Permite calcular incidencias, descubrir RAM no descritas ²⁴.

TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos fueron obtenidos por medio de un instrumento a partir de las fichas en las que se reporta una RAM. Se recogieron los datos relacionados con edad, sexo del paciente, servicio, gravedad de RAM, categoría de causalidad y fármaco implicado. Asimismo, los datos de cantidad de pacientes que recibieron fármacos fuera del petitorio se obtuvieron del sistema de gestión hospitalaria y el registro del Comité Farmacológico del hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos obtenidos se presentan en cuadros y gráficas y el análisis se realiza en base a proporciones con su intervalo de confianza, promedios y desviaciones estándar para su posterior discusión.

RESULTADOS

Se reportaron 15 reacciones adversas en 163 pacientes que recibieron fármacos no incluidos en el petitorio de Essalud durante el año 2011. Promedio de edad 51.13 con rango de 29 a 79 años. 7 pacientes fueron mayores de 60 años, 67% mujeres.

Los fármacos más frecuentemente prescritos fueron Rituximab 20%, trastuzumab 15% y Etanercept 7%.

Las especialidades de los médicos prescriptores fueron Oncología, Neurología, Reumatología, Hematología e Infectología; todas las prescripciones fueron en ambulatorio.

Los fármacos no incluidos en petitorio causantes de RAM fueron, interferon beta 1 alfa, Adalimumab, Infliximab, Erlotinib, Bortezomib, Oxaliplatino, Darunavir, Lenalidomida y Bevacizumab.

La categoría de causalidad Probable alcanzó 60%, seguida de posible con 33% y condicional con 7%.

Las reacciones que presentaron los pacientes fueron: rash, prurito, cefalea, resfrío, diarrea, mialgias, insuficiencia cardiaca congestiva y shock.

DISCUSIÓN

La mayoría de reacciones adversas ocurrió en mujeres. La edad promedio (51 años) fue similar a la de otras series y estuvo influida por el hecho que cerca de la mitad de reacciones se presentaron en pacientes de 60 años y más, lo que coincide con la literatura ya que la edad es un factor de riesgo para las RAM^{25,26}.

En relación a la severidad de las RAM, la mayoría (2/3) fueron calificadas como serias, esto es, manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento¹⁶. Es probable que la baja prevalencia de RAM No serias se deba a su escasa notificación y ésta, a su vez, debida al carácter leve de la reacción, el cual sería no comunicado por el paciente en la consulta ambulatoria o subestimado por el médico.

Respecto a la categoría de causalidad, 60% fueron catalogadas como probables, seguidos de posibles con 33%; en relación a esto, Ortiz-Saavedra y col, hallaron 79% de RAM probables en adultos mayores que fueron admitidos debido a reacciones adversas²⁵. Los hallazgos encontrados estarían relacionados con la calidad de los reportes de sospecha de RAM; se observa que los reportes alcanzan las categorías posible o condicional cuando los formatos fueron llenados por los internos de Farmacia; no obstante, también hay que considerar la escasa información que registran los médicos prescriptores en la historia clínica.

La tercera parte de RAM fueron de la especialidad de Oncología y dentro de ésta el grupo terapéutico causal con más frecuencia fue el de inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico Erlotinib.

La proporción de RAMs reportadas (9.2%) es menor al 20% esperado en la población general¹⁰. Esta proporción está asociada a la escasa notificación espontánea por parte del personal profesional de la salud. A pesar de que las RAM son una causa importante de morbimortalidad, permanecen subestimadas y este hecho es más frecuente con fármacos especiales²⁷.

Los 3 grupos terapéuticos causales de RAM más frecuentes fueron los interferones, anti TNF y los inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidérmico.

El interferon Beta 1 alfa x 30 mg está indicado en pacientes con esclerosis múltiple recurrente; ocurrieron RAMs en 4 de 6 pacientes. Se han descrito reacciones similares a influenza hasta en 50% de usuarios, menos frecuentemente se presenta síntomas de

depresión. La mialgia que se presentó en uno de los pacientes se ha descrito en 25 a 29% y la lumbalgia, que se presentó en otro paciente se ha reportado en 23 a 25%^{28,29}.

Entre los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (anti TNF) se presentaron 2 RAM con Adalimumab y una con Infliximab (3 de 7 pacientes). Ambos están recomendados junto a Etanercept como una opción de tratamiento de adultos con artritis reumatoide que no ha respondido a 2 drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad. En nuestra serie ocurrió un caso de resfrío, uno de rash y uno de cefalea con estas drogas. Respecto al rash, se reporta 6 a 12% con Adalimumab y 1 a 10% con Infliximab; la infección respiratoria alta se ha descrito en 17% y 32% y la cefalea en 12% y 18% respectivamente^{29,30}.

Erlotinib es un agente antineoplásico inhibidor de la tirosin kinasa por medio de la inhibición del receptor de factor de crecimiento epidérmico, indicado como una alternativa de segunda línea para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se presentaron 2 casos de rash y uno de infección con esta droga; se ha comunicado la ocurrencia de rash en 49 a 75% de usuarios y la infección en 24%^{29,31}.

El órgano más frecuentemente afectado fue la piel (40%); al respecto Crosi y colaboradores señalan que las reacciones cutáneas son las RAM más frecuentes, ocurriendo en 2% de todos los tratamientos; Machado y Moncada en Colombia hallaron 32% solo en urticaria alérgica, por lo que recomiendan prestar especial atención a la observación de piel, seguida del aparato digestivo y neurológico^{22,23}.

CONCLUSIONES

- ✧ Los fármacos no incluidos en petitorio que ocasionaron RAM con más frecuencia fueron Interferon, los antiTNF y Erlotinib.
- ✧ 2/3 de las RAM fueron de categoría de causalidad PROBABLE.
- ✧ El sistema más frecuentemente afectado fue piel.
- ✧ La mayoría de RAM por fármacos fuera del petitorio fueron serias.
- ✧ La frecuencia de notificación de RAM por fármacos no incluidos en petitorio es muy escasa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Schiff G, Galanter W, Duhig J, Lodolce A, Koronkowsky M, Lambert B. *Principles of conservative prescribing*. *Arch Intern Med* 2011; 171(16):1433-1440
2. Ministerio de salud. POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS CONSEJO NACIONAL DE SALUD Lima, 2004. Disponible en:
<http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/servicios/politicanacmed.pdf>
3. Maldonado F. Uso y prescripción de medicamentos antimicrobianos en el Hospital de Apoyo La Merced- Perú. *Rev Per Med Exp Salud Pública* 2002; 19 (4)
4. Ministerio de Salud. Informe final: estudio sobre la prescripción, uso y reacciones adversas a los antimicrobianos en el hospital Sergio Bernales. Lima MINSA 2000.
5. Mayca J. Prescripción de antibióticos en la consulta ambulatoria del servicio de Medicina Interna del Hospital Cayetano Heredia. Tesis Bach UPCH Lima Perú 2001.
6. CONFEDERACION MÉDICA DE LA REPÚBLICA ARGENTINA. Promoción de la Prescripción Racional: Una perspectiva internacional. Disponible en:
http://www.comra.health.org.ar/medicos hoy/marzo05/10_medicamentos.htm
7. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Disponible en: <http://www.femeba.org.ar>
8. Bates D, Cullen D, Laird N, Petersen L, Small S, Servi D et al. Incidence of adverse drugs events and potential adverse drug events . *JAMA* 1995;274:29-34,
9. Lazarou J, Pomeranz B, corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patient. *JAMA* 1998;279:1200-1205
10. Gandhi T . Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *N Engl J Med* 2003;348(16): 1556-64).
11. Ministerio de Salud. Manual de buenas prácticas de prescripción. Proyecto Vigía (MINSA/USAID). Lima-Perú 2005. P 83-87.
12. Aronson K. Meyler´s side effects of drugs. 15 ed. Ed Elsevier. Oxford-United Kingdom 2005. P 1-2.
13. Rodriguez D, Ramirez J, Pacheco V, Salazar L, Casalino E, Lizarzaburu L et al. Efectos adversos de consecuencia fatal por tratamiento con fármacos antituberculosos. *Rev Med Hered* 2002;13(4):148-152
14. WHO. The importance of Pharmacovigilance. Safe monitoring of medicinal products. The Uppsala monitoring centre. WHO United Kingdom 2002. P 4-35.

15. WHO. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia The Uppsala monitoring centre. WHO 2001. P4-11.
16. Resolución directoral N 813-2000-DG- DIGEMID. Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos.
17. Marovac J. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. Revista Médica de Chile (Revista en internet). 2001; 129(1):99-106. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000100015&lng=es.
18. Magos G, Lorenzana-Jimenez M. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. Rev Fac Med UNAM 2009;52(6):260-264. Disponible en: www.medigrafic.com/fac-med.
19. Atkinson A, Abernethy D, Daniels Ch, Dedrik R, Markey S. Principles of Clinical Pharmacology. 2nd edition. Ed. Elsevier. Burlington USA. 2007.
20. National Institute for Health and clinical excellence. NICE guidances. Disponible en: www.nice.org.uk.
21. Directiva de Gerencia general Nª 005 – GG-ESSALUD 2010. Normativa de uso del Petitorio Farmacológico del seguro social de salud - Essalud. Resolución de Gerencia General Nª 232-GG-ESSALUD-2010.
22. Directiva de Gerencia general Nª 007 – GG-ESSALUD 2010. Reglamento de los Comités Farmacológicos de Essalud. Resolución de Gerencia General Nª 053-GCPS-ESSALUD-2010.
23. Carta circular Nª 396. Gerencia Central de Prestaciones de Salud- Essalud, del 30-04-2010. Farmacovigilancia intensiva de medicamentos especiales que requieren supervisión.
24. Ferner R, Mann R.D. Seguridad farmacológica y farmacovigilancia. En: Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B. Farmacología integrada. Ed Harcourt España 1997. P 83-90.
25. Ortiz-Saavedra P, Juarez-García M, Valdivia-Infantas M, Varela-Pinedo L. Hospitalización por eventos adversos relacionados a medicamentos en adultos mayores. Rev Soc Peru med Interna 2009;22(2):53-56.
26. Budnitz D, Shehab N, Kegler S, Richards C. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med* 2007;147(11):755-765.

27. Nebeker J, Barach P and Samore M. Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. *Ann Intern Med* 2004;140(10):795-801.
28. Technology appraisal Guidance N 32. Beta interferon and Glatiramer for the treatment of multiple sclerosis. Review date November 2004. National Institute for Health and clinical excellence. NICE guidances. Disponible en: www.nice.org.uk .
29. Up To Date. Desktop 19.1 2011.
30. Technology appraisal Guidance N 130. Adalimumab, Etanercept and Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis . Review date September 2010. National Institute for Health and clinical excellence. NICE guidances. Disponible en: www.nice.org.uk .
31. Technology appraisal Guidance N 162. Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. Review date June 2010. National Institute for Health and clinical excellence. NICE guidances. Disponible en: www.nice.org.uk .

Tabla 1. Relación de Fármacos no incluidos en petitorio farmacológico de EsSalud aprobados y administrados durante el año 2011

FÁRMACO	N	%
RITUXIMAB	33	20,2
TRASTUZUMAB	25	15,3
ETANERCEPT	12	7,4
ERTAPENEM	8	4,9
IMATINIB	7	4,3
LINEZOLID	7	4,3
BORTEZOMIB	6	3,7
CASPOFUNGIN	6	3,7
INTERFERON B 1 A	6	3,7
SUNITINIB	6	3,7
ERLOTINIB	5	3,1
INFLIXIMAB	5	3,1
LENALIDOMIDA	4	2,5
MESALAZINA	4	2,5
BEVACIZUMAB	3	1,8
ENTECAVIR	3	1,8
RALTEGRAVIR	3	1,8
MOXIFLOXACINO	2	1,2
POSACONAZOL	2	1,2
DARUNAVIR	2	1,2
IXABEPILONE	2	1,2
ADALIMUMAB	2	1,2
FLUDOCORTISONA	1	0,6
HIDROCORTISONA	1	0,6
TIGECILINA	1	0,6
VORICONAZOL	1	0,6
CETUXIMAB	1	0,6
COLISTINA	1	0,6
DASATINIB	1	0,6
DEFERASIROX	1	0,6
LEVETIRACETAM	1	0,6
PEMETREXED	1	0,6
TOTAL	163	100,0

Figura 1. Distribución de 15 pacientes que presentaron RAM, según grupo etario.

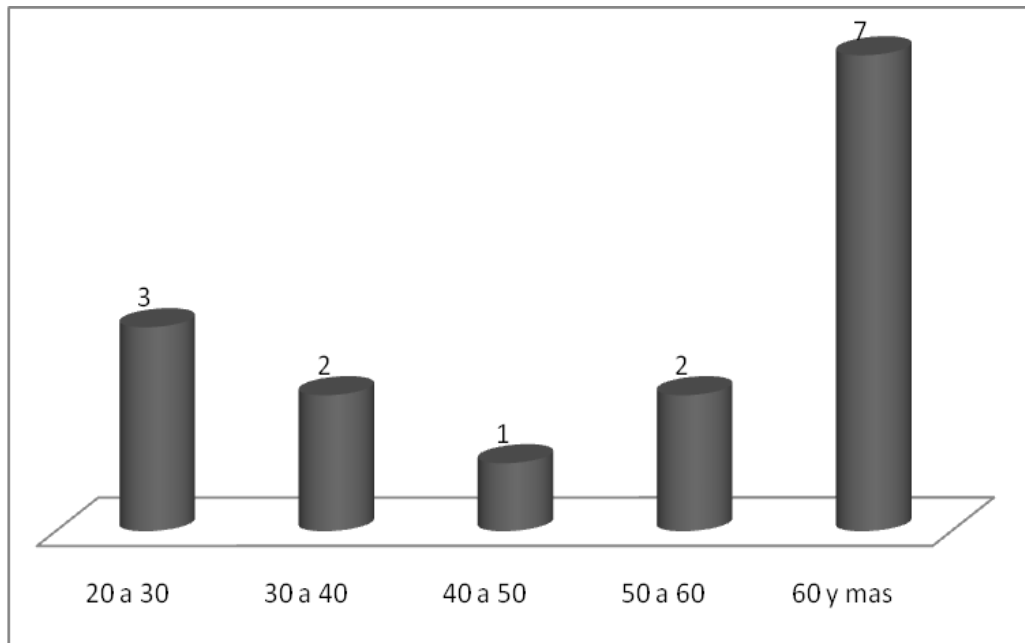


Figura 2. Distribución de 15 pacientes con RAM según especialidad en la que se prescribió fármacos no incluidos en petitorio

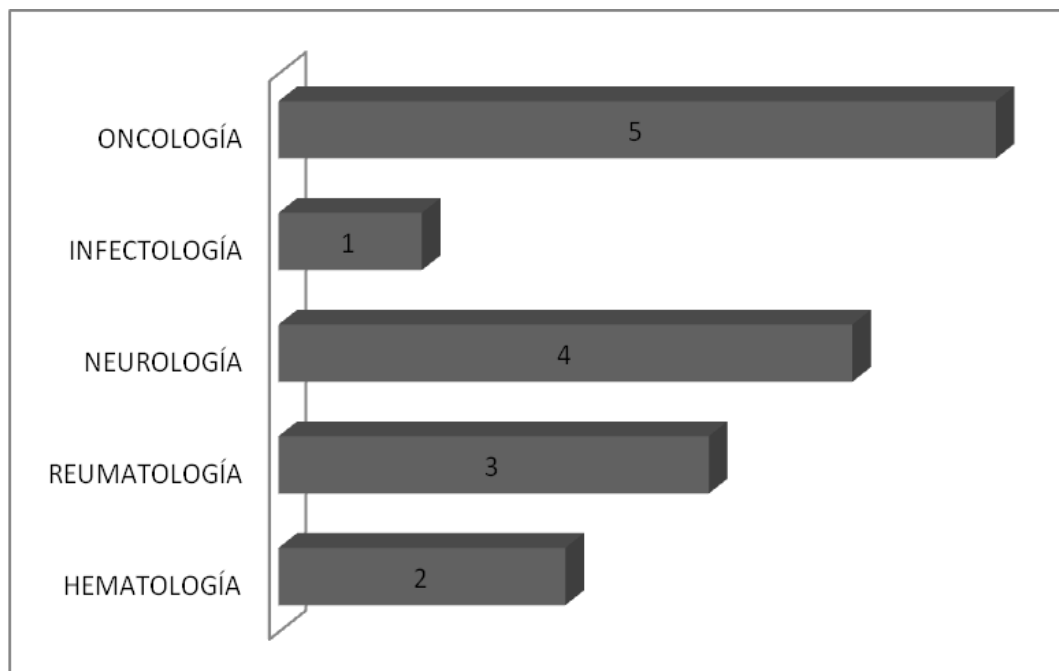
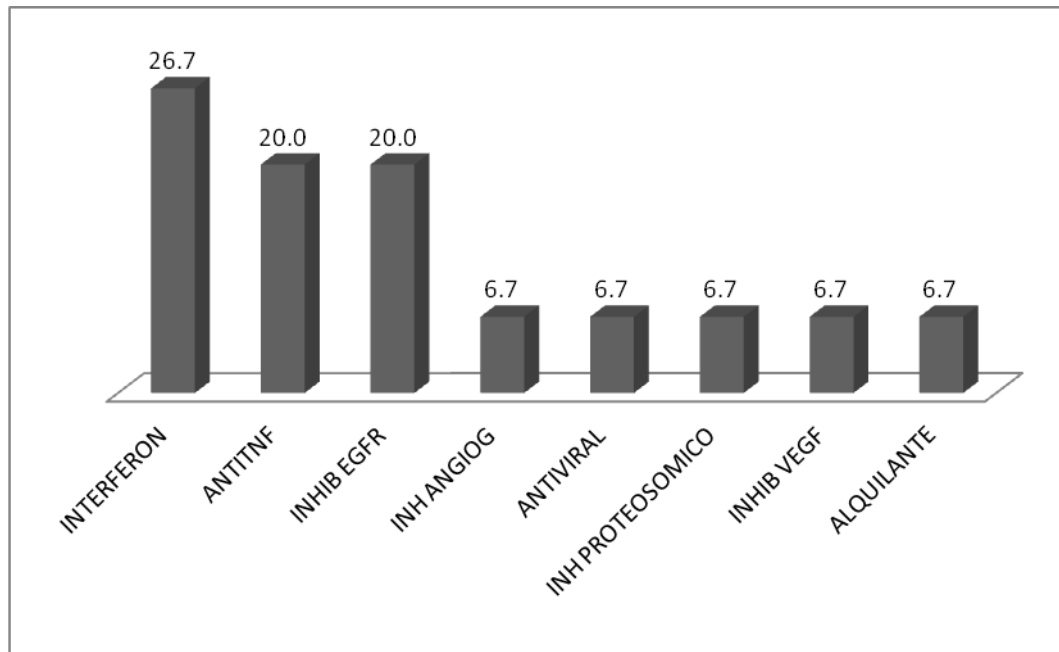


Figura 3. Distribución porcentual de 15 pacientes según el grupo farmacológico causante de la RAM



INH PROTEOSÓMICO: Inhibidor proteosómico

INHIB EGFR: inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico

INH ANGIOG: inhibidor de angiogénesis

INHIB VEGF: inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular

Figura 4. Distribución porcentual de 15 pacientes con RAM según sistema afectado.

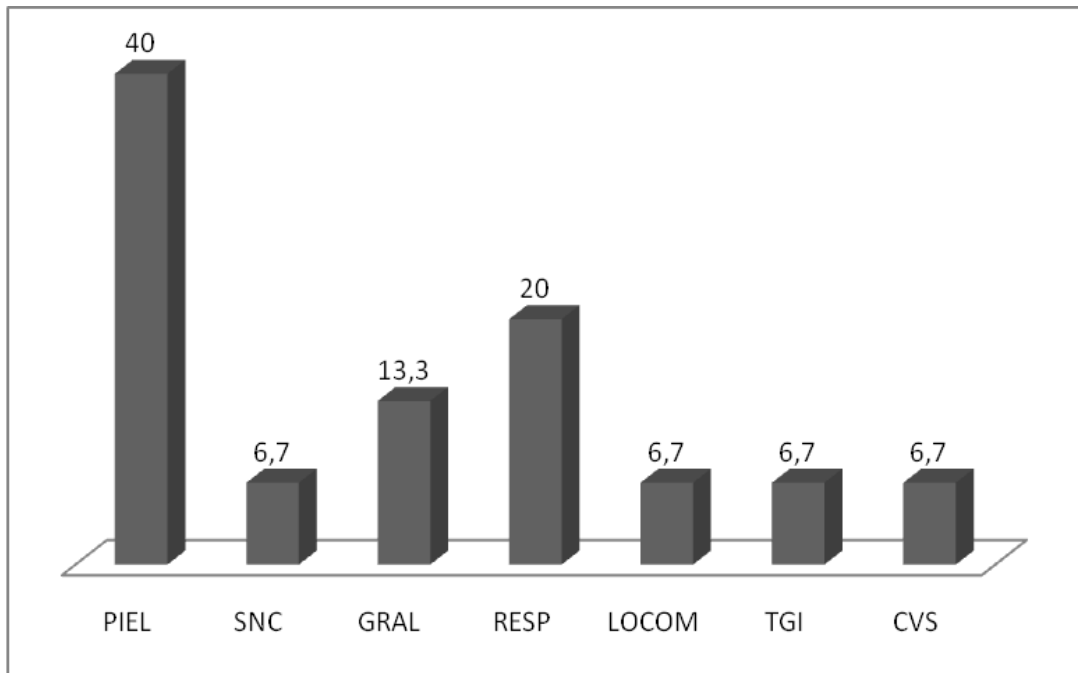


Figura 5. Distribución porcentual de 15 pacientes con RAM según la severidad de la reacción.

