



DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Estudio y caracterización de la seguridad de los tratamientos con etanercept desde la consulta de atención farmacéutica

Tesis Doctoral realizada por Ernesto Sánchez Gómez



DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**Memoria presentado por Ernesto Sánchez Gómez
para la colación del grado de Doctor en Farmacia.**

Firmado: Ernesto Sánchez Gómez

El Director de la Tesis Doctoral

**Firmado: Dr. Joaquín Herrera Carranza
Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Sevilla.**



**DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

Joaquín Herrera Carranza, Doctor en Farmacia y Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Sevilla.

CERTIFICA: Que la memoria que se presenta para la colación del grado de Doctor en Farmacia realizada por el Licenciado en Farmacia Don Ernesto Sánchez Gómez, cuyo título es:

“Estudio y caracterización de la seguridad de los tratamientos con etanercept desde la consulta de atención farmacéutica”, ha sido realizada bajo mi dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su defensa.

Para que conste, y a petición del interesado, firmo el presente:

En Sevilla, a 10 de enero de 2006.

Cuando emprendas tu viaje hacia Ítaca
debes rogar que el viaje sea largo, lleno de peripecias, lleno de experiencias.

No has de temer ni a los lestrigones ni a los cíclopes
ni la cólera del airado Poseidón.

Nunca tales monstruos hallarás en tu ruta
si tu pensamiento es elevado, si una exquisita
emoción penetra en tu alma y cuerpo.

Los lestrigones y los cíclopes
y el feroz Poseidón no podrán encontrarte
si tú no los llevas dentro, en tu alma,
si tu alma no los conjura ante ti.

Debes rogar que el viaje sea largo,
que sean muchos los días de verano;
que te vean arribar con gozo, alegremente, a puertos que tú antes ignorabas.

Que puedas detenerte en los mercados de Fenicia,
y comprar unas bellas mercancías.

Acude a muchas ciudades del Egipto
para aprender, y aprender de quienes saben.

Conserva siempre en tu alma la idea de Ítaca:

Llegar ahí, he aquí tu destino.

Más no hagas con prisas tu camino;
mejor será que dure muchos años,
y que llegues ya viejo, a la pequeña isla,
rico de cuanto habrás ganado en el camino.

No has de esperar que Ítaca te enriquezca:
Ítaca te ha concedido ya un hermoso viaje.

Sin ella, jamás habrías partido;
mas no tiene otra cosa que ofrecerte.

Y si la encuentras pobre, Ítaca no te ha engañado.

Y siendo ya tan viejo, con tanta experiencia,
sin dudas sabrás ya qué significa Ítaca.

Konstantinos Kavafis (1863 – 1933)

Agradecimientos:

A Joaquín Herrera Carranza, por su tiempo, dedicación y sabios consejos en la elaboración de esta tesis doctoral.

A José Santiago Vacas Faraco, posiblemente quién con más entusiasmo me alentó en la elaboración de este trabajo.

A mi esposa, Carmen Vacas Barranco, por su paciencia y excelentes indicaciones en la mejora de la redacción de esta tesis doctoral.

A mi mujer, mis padres, mis hermanas,...

A cuantos creyeron en mí, y a quienes
robé la mayor parte del tiempo que empleé en la
elaboración de este trabajo. Gracias.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ABC	Área bajo la curva
ACR	Colegio Americano de Reumatología
ACR20	Criterio de mejoría del 20% del ACR
ACR50	Criterio de mejoría del 50% del ACR
ACR70	Criterio de mejoría del 70% del ACR
Adm	Administración
AEM	Agencia Europea del Medicamento
AF	Atención Farmacéutica
AINE	Antiinflamatorios no esteroídicos
anti-TNF	Anti factor de necrosis tumoral
ARJP	Artritis crónica juvenil poliarticular
AS	Artritis psoriásica
ASHP	<i>American Society of Health-System Pharmacist</i>
ATC	Anatomoterapéutica clínica
AVC	Ambulatorio Virgen de la Cinta
BIOBADASER	Base de datos de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas
CADIME	Centro Andaluz de Información del Medicamento
CD3+	Proteína receptora de algunos linfocitos
CD38+	Proteína 45 en la superficie de ciertos linfocitos
CD68+	Glucoproteína 110 en la superficie de ciertos linfocitos
Cl	Aclaramiento
Cmax	Concentración plasmática máxima
COX-1	Ciclooxigenasa tipo 1o constitutiva
COX-2	Ciclooxigenasa tipo 2 o inducible
EA	Espondilitis anquilosante
EC	Entrevista clínica
ELISA	Ensayo Inmuno Enzimático Absorbente
EMEA	Agencia Europea del Medicamento
EULAR	Liga europea contra el reumatismo
EVA	Evaluación global del paciente
FAME	Fármacos modificadores de la enfermedad
Fc	Fracción constante
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
FEDRA	Base de datos de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia
FSC-GM	Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos
FT	Ficha Técnica
HAQ	Cuestionario de evaluación de la salud
HHCC	Historia clínica
HIE	Hospital Infanta Elena
HJRJ	Hospital Juan Ramón Jiménez
HLA-DR	Sistema mayor de histocompatibilidad de clase II pares de genes DR
I.M.	Intramuscular

IL-1	Interleukina 1
IL-10	Interleukina 10
IL-6	Interleukina 6
IL-8	Interleukina 8
IM	Inmunomodulador
IS	Inmunosupresor
ITU	Infección del tracto urinario
K-L	Karch Lasagna
L	Litros
L/h	Litros/hora
LIRA	Liga Reumatológica Española
mcg/ml	Microgramos / mililitros
mcgxh/ml	Microgramos por hora / mililitros
mg/dl	miligramos / decilitros
mg/kg	Miligramos / kilogramos
mg/L	Miligramos / litro
mm/h	Milímetros/horas
mmol	Milimol
MMP	Metaloproteinasas de la matriz
mosm/kg	miliosmoles/kilogramos
MTX	Metotrexato
ng/ml	Nanogramos / mililitros
NICE	Instituto Nacional por la Excelencia Clínica
OMS	Organización mundial de la salud
PCR	Proteína C reactiva
PP	Placas psoriásicas
ppm	Partes por millón
PRM	Problema relacionado con medicamentos
PROSEREME	Programa Selectivo de Revisión de Medicamentos
PUVA	Psoralenos vía oral seguidos de irradiación con UVA
QUALY	Año de vida ganado ajustado por calidad de vida
RAM	Reacción adversa a medicamentos
RD	Real Decreto
Sd.	Síndrome
SEFV	Sistema Español de Farmacovigilancia
SER	Sociedad Española de Reumatología
SFH	Servicio de Farmacia Hospitalaria
SF-36	Cuestionario abreviado para la salud
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TBC	Tuberculosis
Tmax	Tiempo para concentración plasmática máxima
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNF-alfa	Factor de necrosis tumoral alfa
UFC	Unidades formadoras de colonias
VSG	Velocidad de sedimentación globular

INDICE

Páginas

1.-EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS PATOLOGÍAS ARTICULARES Y SU TRATAMIENTO.	1
1.1.-Las ligas reumatológicas.	3
1.2.-Hitos históricos de la reumatología.	4
2.- INTRODUCCIÓN.	9
2.1.- Aspectos generales de las patologías en las que puede emplearse etanercept.	11
2.1.1.-Artritis reumatoide.	12
2.1.2.-Artritis psoriásica.	18
2.1.3.-Artritis reumatoide juvenil poliarticular.	18
2.1.4- Espondilitis anquilosante.	18
2.1.5.-Placas psoriásicas.	19
2.1.6.-Indicaciones no aprobadas.	19
2.2.-Farmacoterapia de la artritis reumatoide.	20
2.2.1.-Analgésicos.	21
2.2.2.-Antiinflamatorios no esteroídicos (AINE).	21
2.2.3.-Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).	23
2.2.4.-Corticoides.	24
2.2.5.-Anti-citokinas.	24
2.2.6.-Indicaciones de la terapia anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) en pacientes no tratados previamente con FAME.	26
2.2.7.-Indicaciones de la terapia anti-TNF en pacientes tratados previamente con FAME.	27
2.3.-Evaluación de la respuesta y modificaciones del tratamiento en pacientes con terapia anti-TNF.	27

2.4.-Futuro del tratamiento de la artritis reumatoide y otras patologías articulares.	28
3.-ASPECTOS GENERALES DEL FÁRMACO.	31
4.-SEGURIDAD DEL FÁRMACO.	41
4.1.- Reacciones adversas a medicamentos (RAM).	43
4.1.1.- Concepto, tipos e importancia.	43
4.1.2.-Árboles de decisiones medicamento – RAM (algoritmos).	48
4.2. En diversas poblaciones:	49
4.2.1.-Generalidades.	49
4.2.2.-Adultos.	51
4.3.- Niños.	52
4.4.- Uso en condiciones especiales.	53
5.-ASPECTOS RELACIONADOS CON LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES.	55
6.-ATENCIÓN FARMACÉUTICA.	59
6.1.-Conceptos generales de Atención Farmacéutica.	61
6.2.-Entrevista clínica.	65
6.3.-Dispensación a pacientes externos.	67
7.-OBJETIVOS.	71
8.-MATERIAL Y MÉTODO.	75

9.-RESULTADOS.	81
9.1.-Descripción de los pacientes incluidos en el estudio.	83
9.2.- Descripción de las RAM.	89
9.2.1.-Tiempo hasta RAM por etanercept.	89
9.2.2-Distribución de las RAM.	90
9.2.3-Distribución de los fármacos sospechosos y el aparato o sistema afectado.	95
9.2.4.-Relación entre RAM y fármacos IS/IM.	97
9.2.5.-Puntuación de las RAM según el algoritmo de Karch Lasagna y clasificación y desenlace.	100
9.2.6.-Relación fármaco - tiempo de exposición – tipo de RAM de naturaleza infecciosa.	109
9.2.7.- Continuidad del tratamiento con etanercept.	114
9.3.-Resultados relativos a la entrevista clínica.	115
10.-DISCUSIÓN.	119
11.-CONCLUSIONES.	139
12.-BIBLIOGRAFÍA.	143
13.-ANEXOS.	165

13.1.-Cuadro resumen de los FAME en el tratamiento de las patologías articulares.	167
13.2.-Algoritmo de Karch-Lasagna.	171
13.3.-Hoja de recogida de datos de la revisión de las historias clínicas.	175
13.4.- Encuesta de recogida de datos de las entrevistas clínicas.	179
13.5.-Informes personalizados de la revisión de historias clínicas.	183
13.6.-Ficha técnica de Enbrel®.	339
13.7.-Informe de las RAM notificadas al Centro de Farmacovigilancia del Reino Unido.	345
13.8.-Informes emitidos por el <i>WHO Collaborating centre for International Drug Monitoring</i> .	357

**1.-EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS
PATOLOGÍAS ARTICULARES Y SU TRATAMIENTO.**

El reconocimiento de las enfermedades reumáticas pudo haber comenzado hace 2400 años, cuando en los escritos de Hipócrates se sugerían remedios para las articulaciones. El término reuma, que significa "una sustancia que fluye," fue introducido en el primer siglo antes de Cristo, y proviene del antiguo concepto de que las sustancias (o "humores") fluyen a través del cuerpo. Se creía que las aflicciones dolorosas se producían en partes del cuerpo hasta donde los humores fluirían y se detendrían. Aunque la enfermedad que los reumatólogos modernos identifican como artritis reumatoide (AR) podría haber sido menos frecuente hace mucho tiempo, existen pruebas que demuestran que muy probablemente haya existido durante siglos. De hecho, se puede avalar la existencia de AR en Norte América hace tanto como 3000 años por el descubrimiento de restos óseos que presentan la típica y reveladora distribución de lesiones. (1).

La artritis reumatoide y por lo general el resto de patologías articulares graves, cursan con una gran discapacidad, deformidades de articulaciones, progresivo deterioro de distinta índole que provocan una gran pérdida de la esperanza de vida así como de la calidad de ésta, siendo las repercusiones económicas brutales, que puede ser minimizada mediante un tratamiento adecuado (2).

1.1.-Las ligas reumatológicas

La lucha contra los reumatismos, en lo que concierne a los problemas sociales que origina, se inició en Europa en 1924, fijando la liga holandesa una serie de objetivos en la lucha contra las enfermedades reumáticas que son aún válidas:

- Apoyar la investigación.
- Divulgar entre la población general los conocimientos básicos sobre este grupo de enfermedades
- Promover la formación de personal paramédico (enfermeras, fisioterapeutas y asistentes sociales).
- Proveer a los pacientes de personal y medios de ayuda prácticos para facilitarles la vida diaria.

Tras la liga holandesa se fueron fundando otras, siendo en España en el periodo de 1960 a 1970 cuando se llevo a cabo. La filosofía de estas organizaciones, que se ha extendido por el mundo entero, es aumentar el conocimiento de la población general acerca de las enfermedades reumáticas y, sobre todo y al mismo tiempo, luchar por mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Las ligas nacionales son conscientes de que las enfermedades reumáticas afectan a individuos de todas las edades y se distribuyen por toda la geografía del planeta, por lo que la lucha debe persistir sin pausa.

EULAR (*European Ligue Against Rheumatism* o liga europea contra el reumatismo), es una entidad europea que abarca las sociedades científicas nacionales de reumatología (en España, la SER o Sociedad Española de Reumatología) y las ligas nacionales (como la LIRA o Liga Reumatológica Española, cuya finalidad es la acción social) (3).

1.2.-Hitos históricos de la reumatología

Si en un principio los avances de la medicina fueron fruto de la observación, tanto de los hechos clínicos como de los usos terapéuticos, en el transcurso de los siglos, el conocimiento y las aplicaciones de otras técnicas han permitido el desarrollo de la ciencia médica hasta alcanzar las cotas espectaculares de los últimos años.

La reumatología se benefició inicialmente del apoyo de la anatomía patológica, luego del de la microbiología, más tarde del empleo de los rayos X y de los métodos de diagnóstico por imagen, el descubrimiento de los antibióticos, de la cortisona, y de otros fármacos antirreumáticos, los avances de la cirugía ortopédica y los estudios bioquímicos, inmunológicos, de ingeniería genética y de biología molecular.

El término “gota” sirvió durante más de 20 siglos para denominar a la mayoría de enfermedades reumáticas, hasta que se fueron identificando otras entidades. En 1803, Beauvais describe la “gota asténica primitiva” que corresponde a nuestra artritis reumatoide, y en 1804, Heberden diferencia los nódulos artrósicos que hoy se conocen con su nombre.

Los estudio clínicos y anatómicos de Charcot en 1855 y Adams en 1857, separan definitivamente la gota de otros reumatismos que Charcot englobó bajo el término de “reumatismo crónico deformante” y Adams “artritis crónica reumática”.

Respecto a otras patologías articulares incluso debemos retroceder en el tiempo hasta 1683, donde Connor, publicó un estudio anatómico que mostraba una columna totalmente calcificada, fue la primera descripción de la espondilitis anquilosante, que ya en el siglo XIX, fue “descubierta” por Strumplel. En 1891, Diamant-Berger presentó una tesis sobre la artritis reumatoide juvenil poliarticular, posteriormente en 1987 Frederic Still publicó una serie de 22 casos de artritis crónica juvenil (4).

En 1940 Comroe utilizó por primera vez el término “reumatólogo” para designar al especialista dedicado al estudio de esta disciplina de la Medicina Interna, siendo doce años después cuando se reconoce la Especialidad de Reumatología por el Ministerio de Educación de nuestro país. La formación especializada actual comenzó en 1984 requiriendo que los aspirantes superen un examen, tras lo cual podrían optar a unas de las plazas de formación por un periodo de cuatro años de residencia.

Hasta comienzos del siglo pasado, el tratamiento de la artritis reumatoide se basaba en medidas de cuidado general, y en tratamientos en balnearios, donde estas personas se beneficiaban del efecto relajante y analgésico sobre el dolor articular y muscular del calor administrado mediante baños y lodos. El descubrimiento de la capacidad analgésica de los salicilatos primero, y algo después de la conocida como Aspirina® (un salicilato mejor tolerado) supuso un importante avance en el cambio del siglo XIX al XX, por su capacidad para disminuir el dolor y la inflamación; a pesar de que con este tratamiento el dolor se hacía mas llevadero, la progresión de la enfermedad no se detenía y la incapacidad resultante no disminuía. Las mujeres afectas de artritis reumatoide mejoran a veces durante embarazo; de estos tiempos viene una antigua recomendación a las mujeres con artritis reumatoide de estar continuamente embarazadas

En los años treinta se descubrió la capacidad de ciertas sales de oro de hacer desaparecer la inflamación articular de estos pacientes. Su uso se generalizó, y fue la

base del tratamiento durante un tiempo prolongado. Algunos pacientes "entraban en remisión", esto es, la inflamación desaparecía por completo, y con ella sus síntomas. Esta situación podía ser muy prolongada, y permitía a quienes la experimentaban una vida normal. Desgraciadamente sólo un pequeño porcentaje de pacientes se beneficiaba a medio plazo, ya que el resto debía suspender el tratamiento por efectos secundarios, o por falta de eficacia. En aquellos pacientes en los que el tratamiento resultaba eficaz, la progresión de la artritis y el daño a las articulaciones se detenía, demostrando claramente que si se disponía de medios eficaces y seguros de eliminar la inflamación de las articulaciones, las consecuencias de la enfermedad y su progresión podrían evitarse. La aparición de los corticoides a mediados del siglo supuso una enorme esperanza, aunque pronto fue evidente que no era posible mantener indefinidamente las dosis necesarias para detener consistentemente la inflamación articular sin que aparecieran excesivos efectos indeseables. Los corticoides en dosis menores o su inyección en el interior de articulaciones inflamadas siguen siendo útiles en el tratamiento de la artritis reumatoide, aunque con un papel generalmente auxiliar.

Con la introducción del metotrexato (MTX) hace un cuarto de siglo, nuestra capacidad para eliminar la inflamación de las articulaciones y detener la enfermedad dio un salto hacia delante. Es habitualmente bien tolerado, y en un porcentaje importante de pacientes resulta eficaz. En sus comienzos se administraban dosis demasiado bajas, con lo que muchos pacientes no llegaban a beneficiarse. Con el tiempo se han desarrollado esquemas de tratamiento (esencialmente consistentes en una subida de dosis relativamente rápida cuando el fármaco es ineficaz, y alcanzando dosis superiores a las de hace unos años) con los que un porcentaje alto de personas afectas de artritis reumatoide entran en remisión. Pero todavía en un importante porcentaje de pacientes las articulaciones permanecían inflamadas progresando la enfermedad a pesar de dosis óptimas de metotrexato. En su momento a estos pacientes en los que el tratamiento era ineficaz, o sólo parcialmente eficaz, se les consideró refractarios al tratamiento.

A lo largo del último lustro han aparecido nuevos fármacos que permiten un tratamiento eficaz en la gran mayoría de los pacientes previamente considerados refractarios: se trata de los llamados antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) (infliximab, etanercept y adalimumab); este TNF es uno de los eslabones de la cadena de la inflamación (en la que, como piezas de dominó, unas sustancias "activan" o

actúan sobre otras hasta llegar a producir las responsables directas de la inflamación). Estos anti TNF, interrumpiendo esa cadena reducen de manera muy marcada la inflamación de las articulaciones. Se ha podido ver además que cuando estos fármacos son activos, además de desaparecer los síntomas, la enfermedad o deja de progresar, o lo hace a ritmo mucho más lento, y permite frecuentemente a personas que llevaban años haciendo vida de enfermos, retornar a una actividad mucho mas cercana a la normalidad. Pero no todo está resuelto en artritis reumatoide. Siguen existiendo algunos pacientes refractarios al tratamiento. Por otro lado la disponibilidad de mayor número de fármacos activos y de tratamientos más complejos requiere por parte de los reumatólogos técnicas de evaluación, vigilancia y seguimiento de dichos tratamientos mucho más depuradas de lo que eran antes (5).

El futuro del tratamiento de estas enfermedades reumáticas es desconocido, pero posiblemente, junto al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), sea donde más recursos se están destinando a investigación. No obstante si puede vislumbrarse, como el más que probable futuro empleo del rituximab para la artritis reumatoide (6), de antagonistas de la interleukina (IL)-6 (7), así como el papel de diversas moléculas que transmiten la señal pro inflamatoria al interior celular (8) o proteínas implicadas en la coestimulación de células T moduladas por el abatacept o efalizumab (9-11), incluso manipulaciones de antagonistas del TNF-alfa como el cetolizumab (12).

2.-INTRODUCCIÓN.

2.1.-ASPECTOS GENERALES DE LAS PATOLOGÍAS EN LAS QUE PUEDE EMPLEARSE ETANERCEPT

La artritis reumatoide es una de las principales enfermedades reumáticas (13). En este capítulo nos centraremos en aquellas en las que se ha aprobado el etanercept, así como las reumáticas o no en las que se ha ensayado o se están diseñando estudios para valorar la utilidad de este fármaco.

Clase de enfermedad reumática	Patología
Tejidos blandos	Fibrositis Lesiones de tejidos y tendones Síndrome de fibromialgia
Enfermedad degenerativa	Artrosis
Artritis inflamatoria	Artritis reumatoide Espondiloartropatías: espondilitis anquilosante, psoriásica, reactiva, asociada con enfermedad inflamatoria intestinal.
Vasculares	Poliarteritis nodosa Enfermedad de Wegener Enfermedad de Churg-Strauss Arteritis temporal, polimialgia reumática
Enfermedad sistémica del tejido conectivo	Lupus eritematoso sistémico Esclerosis sistémica grave Polidermatomiositis
Enfermedades óseas	Osteoporosis
Artropatía por depósito de cristales	Gota

A continuación se comentan aspectos relacionados con las patologías en las que se encuentra indicado Enbrel[®], haciéndose más hincapié por su importancia en la artritis reumatoide, para luego comentar brevemente otras patologías para las que también puede resultar útil.

2.1.1.-Artritis reumatoide: Es una sinovitis crónica sistémica, predominantemente articular, de etiología desconocida. Existe una predisposición genética a padecer esta enfermedad. Se ha visto que existe asociación con el producto génico del HLA-DR.

No obstante, estos factores genéticos no explican en su totalidad la incidencia de artritis reumatoide, lo que sugiere la participación de factores ambientales en su etiología. Se tienen evidencias de que el agente causal podría sea infeccioso, como el virus de Epstein Barr, herpesvirus causantes de mononucleosis infecciosa, o algunos tipos de micobacterias (14).

Se cree que el desencadenante es un antígeno, exógeno o autoantígeno, que provoca una respuesta inmune de la que se deriva el proceso inflamatorio. En la respuesta “defensiva” se generan gran cantidad de citocinas que explican muchas de las manifestaciones locales y sistémicas de la artritis reumatoide (por ejemplo IL-1, IL-6, FSC-GM, FNT-alfa, etc. secretados por linfocitos, macrófagos activados, fibroblastos y células endoteliales).

El TNF-alfa es una citocina con un papel importante en la artritis reumatoide, pues ejerce distintos efectos que contribuyen a la inflamación sinovial y las alteraciones articulares resultantes (15,16). Para ello:

- Estimula la liberación de citocinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-6, IL-8 y el FSC-GM.
- Potencia la liberación de metaloproteinasas de la matriz (MMP) a partir de los fibroblastos sinoviales, osteoclastos y condrocitos, e inhibe la producción de inhibidores hísticos de las MMP, contribuyendo así a la degradación del cartílago.
- Estimula a los fibroblastos para que expresen moléculas de adhesión provocando una rápida migración de los leucocitos.

- Potencia el desarrollo de osteoclastos, responsables de la degradación ósea.
- Estimula la angiogénesis contribuyendo a la transformación de la sinovial del *pannus*.

En el suero y en el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide se detectan concentraciones elevadas de receptores solubles de FNT-alfa, producido por el líquido sinovial, fibroblastos del líquido sinovial y por la unión cartílago *pannus* (17). También en artritis reumatoide juvenil y en lesiones cutáneas psoriásicas, lo que indica que puede ser un mediador general de inflamación y destrucción articular.

Los efectos del TNF-alfa están mediados por la unión a uno de sus receptores de membrana, p55 o p75, presentes en la superficie de muchos tipos celulares (membrana sinovial y unión cartílago *pannus*) (15), pero también en el líquido sinovial y el suero de enfermos de artritis reumatoide hay una gran concentración de receptores solubles del TNF (18), quien regula de forma natural la acción de los TNF-alfa, pero para el caso de la artritis reumatoide no son suficientes para inactivar todo el TNF-alfa producido.

En esta inflamación del medio sinovial se activan distintos procesos que perpetúan la inflamación: sistema del complemento, de coagulación y de fibrinólisis.

Pese a existir una amplia gama de manifestaciones sistémicas, la alteración característica es una sinovitis inflamatoria persistente que generalmente afecta a las articulaciones periféricas con distribución simétrica. Por esta inflamación sinovial se destruye lentamente el cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares en fases avanzadas.

La prevalencia de artritis reumatoide en España es del 0.5% (19), y 3 veces mayor en mujeres que en hombres, si bien esta diferencia disminuye al aumentar la edad.

El diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos pues no existe ninguna prueba específica, sí bien el factor reumatoide pese a encontrarse en sanos (5%) está en dos terceras partes de los adultos enfermos. No establece diagnóstico de artritis reumatoide, pero si es factor pronóstico, pues los pacientes con títulos elevados suelen presentar una afectación más grave y progresiva.

De los criterios diagnósticos el más aceptado procede de la *American College of Rheumatology* (ACR), consiste en 7 criterios de los que al menos deben cumplirse 4, y del 1 al 4 deben cumplirse durante un mínimo de 6 semanas. (13).

Los criterios son:

- Rigidez matutina: rigidez en y alrededor de las articulaciones que dura una hora antes de que se alcance la mejoría funcional.
- Artritis de tres o más áreas articulares, observadas simultáneamente por un médico.
- Artritis de las articulaciones de la mano: artritis de la muñeca, articulaciones metacarpofalángicas o articulación interfalángica proximal.
- Artritis simétrica: Afectación simultánea de las mismas áreas articulares en ambos lados del cuerpo.
- Nódulos reumatoides: nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observadas por un médico.
- Factor reumatoide positivo.
- Alteraciones radiológicas: erosiones o descalcificaciones en articulaciones de la mano o de la muñeca.

La evolución de la artritis reumatoide puede ser variable, el patrón más frecuente consiste en una progresión ininterrumpida que finalmente conduce a unas deformidades incapacitantes de las articulaciones.

No obstante sobre un tercio de los pacientes presentan síntomas leves o moderados que tras unas semanas de tratamiento desaparecen, para volver con mayor intensidad.

El patrón menos frecuente es aquel en el que pueden sufrir una repentina aparición de los síntomas tras los cuales se continúa de una fase prolongada de remisión de la enfermedad.

Habitualmente la sintomatología específica aparece de forma gradual, con afectación poliarticular, especialmente en manos, muñecas, pies y rodillas, y por lo general de forma simétrica. La manifestación más frecuente es el dolor en las articulaciones afectadas, que se agrava con el movimiento. La rigidez matutina superior a una hora es una característica casi invariable de la artritis reumatoide y es útil para diferenciar esta patología de otras articulares de carácter no inflamatorio.

No obstante pueden aparecer manifestaciones extraarticulares al ser la artritis reumatoide una patología sistémica. Estas manifestaciones incluso pueden requerir tratamiento por si solas y suelen aparecer en pacientes con título elevado de factor reumatoide (anticuerpos frente la fracción fc de la inmunoglobulina G). Entre las más importantes destacan los nódulos reumatoides, vasculitis reumatoide, manifestaciones pleuropulmonares, osteoporosis secundaria, y Síndrome de Felty (artritis reumatoide crónica, esplenomegalia, neutropenia, y en ocasiones anemia y trombocitopenia).

La remisión completa de la artritis reumatoide pasa por el cumplimiento de unos criterios estandarizados, deben cumplirse al menos 5 durante un periodo nunca inferior a 2 meses consecutivos. Dichos criterios de remisión clínica completa son los siguientes:

- Que no exista dolor en las articulaciones.
- Rigidez matutina menor de 15 minutos.
- Que no exista fatiga.
- Inexistencia de dolor durante el movimiento.
- VSG (Westergren´s) menor 30mm/h (mujeres) o 20 mm/h (hombres)
- Que no exista inflamación periarticular.

Evaluación clínica, funcional y radiográfica de la artritis reumatoide.

Los parámetros mínimos que deben ser medidos en todos los pacientes para evaluar la actividad de la enfermedad, y así saber sobre bases objetivas si se ha conseguido el objetivo terapéutico son (20):

1.-Número de articulaciones dolorosas: Realizar recuentos por separado del número de articulaciones dolorosas y tumefactas en un mínimo de 28 articulaciones.

2.-Dolor evaluado por el paciente: Se recomienda para ello que el enfermo sea quién se valore el dolor mediante una escala analógica horizontal de 10 centímetros, que represente una escala del 1 al 10.

3.-Evaluación global de la enfermedad efectuada de forma independiente por el médico y el enfermo. Al igual que en el caso anterior se usaran descriptores numéricos.

4.-Reactantes de fase aguda: utilizar la VSG y los niveles de proteína C reactiva

5.- Evaluación de la capacidad funcional física autopercebida mediante cuestionarios validados. (21)

6.-Evaluación del daño estructural: se recomienda realizar una radiografía de manos y pies, así como cualquier otra articulación especialmente afectada, con una frecuencia anual durante los primeros 3 o 4 años de evolución de la enfermedad, o cuando se inicie tratamiento anti-TNF.

7.-Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud.

En tanto no se haya conseguido el objetivo terapéutico, las evaluaciones deberán realizarse al menos cada 3 meses. Una vez conseguido dicho objetivo este intervalo puede ampliarse, pero se recomienda que no sea superior a 6 meses.

El criterio de valoración clínico principal en los ensayos clínicos realizados, así como en la práctica diaria médica (reumatológica principalmente), se basa en determinar la mejoría de la actividad de la enfermedad mediante los criterios del *American collage of Rheumatology* (ACR) (22). Estos criterios definen la respuesta según el grado de mejoría: 20% (ACR20), 50% (ACR50), o 70% (ACR70).

Una respuesta ACR20 está considerada como la mínima respuesta clínicamente significativa y se define como una disminución mayor o igual al 20% en el número de articulaciones dolorosas o tumefactas más una mejoría mayor o igual al 20% al menos en 3 de los siguientes 5 criterios:

1. Evaluación del dolor realizada por el paciente
2. Evaluación global del estado de la enfermedad realizado por el paciente
3. Evaluación global del estado de la enfermedad realizado por el médico
4. Evaluación de la discapacidad realizada por el paciente
5. Reactantes de fase aguda (valores del VSG o PCR).

La SER, mediante un consenso ha definido el fracaso terapéutico como la presencia de una respuesta inferior al índice del ACR20, y en cualquier circunstancia la presencia de 6 o más articulaciones inflamadas. También acordaron considerar como fracaso terapéutico la presencia de inflamación en cualquier articulación, que por las circunstancias especiales del paciente, produzca una pérdida de la capacidad funcional, según su opinión o la del médico.

3.1.2.-Artritis psoriásica (AS): espondiloartropatía psoriásica inflamatoria que suele asociarse a psoriasis (enfermedad crónica de la piel y las uñas). Todavía no existen criterios diagnósticos de AS, siendo muy variable su presentación en los pacientes (17).

Afecta a un 5% - 7% de los pacientes con psoriasis, diferenciándose entre otras cosas de la AR en la posible afectación asimétrica, oligoarticular, axial y/o de las articulaciones interfalángicas distales, dactilitis y entesis. (23).

El empleo de etanercept para esta patología se encuentra limitado a los pacientes adultos cuando la terapia con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME) ha sido insuficiente.

La negatividad del factor reumatoide y los signos radiográficos de osteólisis, fibrosis y formación de hueso nuevo son también indicativos de AS, pese a que estas características no siempre están presentes.

2.1.3-Artritis reumatoide juvenil: la artritis inflamatoria crónica es la enfermedad reumática más frecuente en la infancia y constituye una causa importante de discapacidad funcional en el niño. Los cálculos de la incidencia anual de artritis en niños y adolescentes menores de 16 años generalmente lo sitúan entre 5 y 20 por 100.000 niños, y los cálculos de la prevalencia han oscilado entre 8 – 400 por 100.000 (24).

Etanercept está disponible para artritis crónica juvenil poliarticular en (ARJP) niños de 4 a 7 años con una respuesta insuficiente o intolerancia al MTX. No ha sido estudiado en menores de 4 años.

2.1.4.-Espondilitis anquilosante (EA): su término procede del griego “*spondylos*”, vértebra y “*ankylos*”, soldadura. Enfermedad inflamatoria de etiología desconocida, que afecta principalmente a la columna vertebral, así como articulaciones periféricas y estructuras extraarticulares, con tendencia a la fibrosis y la anquilosis ósea. La enfermedad tiene un curso crónico y progresivo (25). Aparece principalmente en adultos jóvenes, entre 15 y 25 años, teniendo en mujeres un curso más leve. Su diagnóstico se encuentra asociado al antígeno HLA-B27, aunque no todas las personas con esta molécula tienen por qué padecer la enfermedad (1).

Se ha aprobado la administración de etanercept en este grupo de pacientes (casos de EA activa grave sin respuesta adecuada a la terapia convencional) gracias a los buenos resultados obtenidos en los ensayos realizados (26 - 29).

2.1.5.-Placas psoriásicas (PP): es una alteración inflamatoria crónica que afecta al 2% de la población mundial. Se produce una infiltración en piel de linfocitos T activados y una proliferación anómala de queratinocitos, habiéndose observado una mayor concentración de TNF en las lesiones psoriásicas que en la piel no afectada. Se ha observado una importante mejoría en pacientes tratados en monoterapia con etanercept (30-31), encontrándose actualmente indicado en casos de psoriasis en placas de moderada a grave cuando no han respondido, no toleren o está contraindicada otra terapia alternativa incluyendo ciclosporina, MTX o PUVA.

2.1.6.-Indicaciones no aprobadas: granulomatosis de Wegener, enfermedad de Crohn, desordenes cocleovestibulares, síndrome del macrófago activado, síndrome nefrótico, uveítis en niños, dolor metastático, sarcoidosis, shock séptico, pénfigo, cáncer de mama metastático, etc. (32-36).

2.2.- FARMACOTERAPIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

El objetivo terapéutico de la AR es conseguir la remisión de la enfermedad, lo cual es actualmente imposible en la mayoría de los pacientes. Como alternativa se debe aspirar a obtener el mejor control posible de la enfermedad o, en otras palabras, una respuesta terapéutica satisfactoria, que debe incluir:

- Disminución de la actividad inflamatoria
- Alivio sintomático
- Conservación de la capacidad funcional para realizar las tareas cotidianas como: mantener la capacidad laboral y la calidad de vida.
- Retraso del daño estructural articular.
- Prevención de la morbilidad y mortalidad.

El tratamiento de la artritis reumatoide consiste en una combinación de intervenciones entre las que se encuentran el descanso, el ejercicio físico, el apoyo emocional, la terapia ocupacional y la administración de fármacos.

Clásicamente el tratamiento de esta patología se ha realizado con fármacos antiinflamatorios no esteroídicos (AINE) con el objetivo de aliviar los síntomas, reservando los FAME para cuando ésta ha progresado. No obstante este esquema está cambiando y actualmente la tendencia es a utilizar los FAME en fases tempranas de la enfermedad en aquellos pacientes en fase activa, erosiva, o en pacientes con AR activa a pesar de llevar más de 6 – 8 semanas con un tratamiento a altas dosis de AINE, ya que existen evidencias de mejores resultados a largo plazo con un control de los síntomas y un retraso de la progresión de la enfermedad.

Los fármacos más empleados son:

2.2.1.-Analgésicos:

Sólo una pequeña porción de pacientes se controlan únicamente con analgésicos. Si es posible se recomienda utilizar analgésicos simples en lugar de AINE e introducir FAME en fases tempranas para enlentecer la destrucción articular (13)

2.2.2.-AINE:

Pueden utilizarse como tratamiento inicial para el tratamiento de la AR moderada, pero no previenen ni enlentecen la enfermedad a pesar de su acción antiinflamatoria y analgésica.

Algunos AINE se consideran inaceptables en su uso para la artritis reumatoide por su perfil de toxicidad, como el ácido mefenámico, azapropazona y piroxicam

Para minimizar el riesgo de toxicidad debe tenerse en cuenta una serie de recomendaciones:

- Debe prescribirse la dosis más baja compatible con el alivio sintomático.
- Se debe reducir la dosis y, a ser posible, suspenderlo cuando se alcance una buena respuesta con un FAME.
- Introducir gastroprotección en pacientes con factores de riesgo de complicaciones gastrointestinales. Los inhibidores de la bomba de protones son los que han demostrado más efectividad.

La acción de estas moléculas se debe a una inhibición de la ciclooxigenasa, de la cual existen dos isoformas, una constitutiva (COX-1), encargada preferentemente de la producción de prostaglandinas implicadas en la integridad de la mucosa gástrica, hemostasia vascular y regulación del flujo sanguíneo renal. La otra es inducible (COX-2), quién se encuentra preferentemente en las zonas de inflamación, la expresión de la COX-2 es prácticamente indetectable en tejidos normales y es altamente regulada en respuesta a un estímulo inflamatorio, tal como las citocinas y los lipopolisacáridos bacterianos.

La toxicidad de los AINE se debe fundamentalmente a esta inhibición no específica, por lo que teóricamente los inhibidores selectivos de la COX-2 deberán tener la ventaja de inhibir la inflamación con menos efectos tóxicos que aquellos no selectivos.

Son cada vez más numerosos los COX-2 disponibles en el mercado (parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, etc), pero con su empleo tras la comercialización ha quedado patente el riesgo cardiovascular que presenta. El rofecoxib ya no se encuentra disponible tras ser retirado por el laboratorio propietario de la patente. El resto de coxibs han visto como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emprendió diversas medidas reguladoras con el objetivo de promover su uso seguro, imponiendo numerosos cambios en las fichas técnicas de estos productos (nuevas contraindicaciones, precauciones especiales de empleo, recomendaciones de duración y dosificación del tratamiento, etc). (37-41).

Además, contrariamente a lo que inicialmente se esperaba, la toxicidad renal de estos coxibs ha sido similar a la del resto de AINE comparados, por lo que se recomienda precaución en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva e hipertensión arterial por la posible retención de líquidos y edemas que pueden ocasionar (42, 43).

El grupo M01AX de la clasificación ATC (anatomoterapéutica clínica) abarca a un grupo de fármacos denominados: “Otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos”, como la diacereína, isonixina, glucosamina, nabumetona y otros fármacos que pueden emplearse en patologías articulares, pero carecen de un lugar en la farmacoterapia indiscutiblemente definido y consensuado. De esta forma la diacereína, posiblemente la más prescrita entre estos fármacos, ha sido definida por el Centro Andaluz de Información del Medicamento (CADIME) como novedad poco concluyente y con escasa evidencia clínica (44); no se ha demostrado que reduzca la necesidad de tratamiento analgésico o antiinflamatorio estándar, ni que detenga significativamente la progresión de la artrosis (45).

Sociedades como la *American College of Rheumatology* aún consideran el paracetamol como el tratamiento de primera elección en patología articular y, en segundo lugar, los antiinflamatorios no esteroideos, considerando aún insuficientes la evidencias que la glucosamina presenta (46).

Muchas de ellas se consideran novedades terapéuticas no recomendadas, por su debilidad en cuanto a la evidencia clínica de los estudios existentes, así como su alto coste y alternativas más coste-eficaces.

2.2.3-Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad:

Son útiles para todo aquel paciente con una elevada actividad de la enfermedad o bien que no responde a un régimen de descanso, ejercicio, y tratamiento de 6 – 8 semanas con AINE.

Son fármacos que proporcionan un alivio sintomático y que mejoran el curso de la enfermedad, de esta forma disminuyen la inflamación de la articulación, y reducen o previenen su deterioro, pero no revierte los cambios degenerativos ya producidos.

Algunos valores bioquímicos como la proteína C reactiva, el elevado recuento de plaquetas y la velocidad de sedimentación eritrocitaria disminuyen notoriamente con estos fármacos y no con los AINE.

En todos ellos el comienzo de acción es lento, nunca es predecible la eficacia para un paciente concreto y habrá de monitorizarse el perfil de toxicidades de cada FAME, en el cuadro que se adjunta (anexo 13.1) se resumen los más importantes y sus características más relevantes.

En las fases iniciales de la artritis reumatoide no se ha demostrado que el uso concomitante de varios de estos FAME sea más eficaz que su uso aislado, y sí se ha visto el aumento que se produce en la toxicidad. Por esto su uso en asociación ha quedado relegado a fases más avanzadas de la enfermedad, en la que la respuesta a la monoterapia no es adecuada.

2.2.4.-Corticoides:

Pueden emplearse de forma local o sistémica. Cuando se utilizan localmente es para conseguir un efecto rápido de los síntomas de dicha articulación con mínimos efectos sistémicos indeseables. Al ser usados de forma sistémica son especialmente útiles durante el tiempo en el cual aún no han comenzado a actuar los FAME, siempre y cuando el número de articulaciones afectadas sea bajo. Sin embargo, su uso también está limitado dado los efectos indeseables que presentan, como acelerar el deterioro óseo y cartilaginoso.

A dosis bajas, administrados por vía oral, proporcionan un beneficio funcional y clínico que no es sostenido en el tiempo, pero al contrario que en la administración local, se ha demostrado que previene el deterioro radiológico de la articulación. Su uso por periodos prolongados se ha asociado a múltiples efectos secundarios importantes como la osteoporosis, aumento del peso, diabetes, cataratas, hipertensión, aumento del riesgo de infecciones, etc. Por todo esto la dosis diaria está limitada a 10 mg de prednisona o su bioequivalente y debe ser administrado durante el menor tiempo posible y retirándose bajando gradualmente la dosis para evitar el posible efecto rebote.

Se atiende a limitar su utilización en aquellas situaciones específicas en las que están contraindicados los AINE o en las que hay dificultad en el tratamiento con los FAME.

2.2.5.-Anticitocinas.

Como ya hemos visto los TNF y las IL-1 son las citocinas que parecen tener un papel más importante en la AR. Ambos son mediadores de la inflamación y están producidos por macrófagos activados y linfocitos T en las articulaciones afectadas por la AR, jugando un papel muy importante en la patogenia de la enfermedad.

Para bloquear la acción de los TNF existen actualmente tres moléculas aprobadas en nuestro país: infliximab, etanercept y adalimumab y sólo una con acción antagonista de los receptores de la IL-1: anakinra. Se recomienda evitar el uso indiscriminado de estos inhibidores por su alto coste y falta de conocimiento suficiente en sus efectos adversos cuando se administran de forma prolongada. (19)

Antes de su utilización se recomienda el uso de al menos dos de los FAME más relevantes (según la SER metotrexato, leflunomido y sulfasalazina). Se considera candidato al tratamiento con estos fármacos a aquellos pacientes en los que el uso de esos FAME, bien como terapia única o combinada, haya conducido al fracaso terapéutico o a la toxicidad, siempre que uno de los fármacos ensayados sea el metotrexato.

1.-Infliximab (Remicade[®]): Anticuerpo monoclonal quimérico humano que inhibe la actividad funcional del TNF-alfa. Ha demostrado ser eficaz en reducir los signos y síntomas de la AR, prevenir los daños de la estructura articular y mejorar la función física en pacientes con AR activa que no respondieron de manera satisfactoria al MTX.

Se administra a dosis de 3 mg/kg peso vía intravenosa durante 2 horas en un régimen de semana 0, 2, 6, 8 y cada 8 semanas. Debe administrarse con metotrexato y de esta forma disminuir la producción de anticuerpos contra infliximab. Los efectos secundarios más importantes son: mayor riesgo de infecciones (tuberculosis), reacciones de hipersensibilidad tardía, reacciones durante la administración, etc. (47)

2.-Adalimumab (Humira[®]): Anticuerpo monoclonal humano recombinante expresado en células de ovario de hámster chino. Útil como tratamiento de la AR activa moderada a severa en pacientes adultos, cuando la respuesta a FAME incluido el MTX ha sido insuficiente. Siempre debe administrarse con MTX salvo si existe una intolerancia manifiesta a éste o cuando el tratamiento continuado con metotrexato es inapropiado.

Se administra inicialmente como dosis única en semanas alternas acompañado de metotrexato, no obstante, podrá administrarse una vez por semana en el caso de que la eficacia obtenida no sea suficiente, incluso puede administrarse sólo en caso de intolerancia a MTX. No se recomienda su asociación a anakinra o etanercept. Los efectos adversos son comparables con el resto de fármacos anti-TNF. (48,49)

3.-Anakinra (Kineret[®]): Proteína recombinante con acción antagonista del receptor de la IL-1 producida por el organismo. Se encuentra indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la AR en combinación con MTX, en aquellos pacientes en los que hay una respuesta insuficiente al MTX sólo.

Se administra bajo inyección subcutánea diaria, con los efectos secundarios semejantes al resto de moléculas aquí comentadas. (50)

2.2.6-Indicaciones de la terapia anti-TNF en pacientes no tratados previamente con FAME

El panel de expertos de la SER considera que se debe prestar una atención muy especial a los enfermos con un diagnóstico reciente de AR, puesto que en ellos es razonable esperar que un tratamiento correctamente programado sea especialmente eficaz. En este sentido la necesidad de instaurar tratamiento con FAME tan pronto como se ha establecido el diagnóstico de AR a fin de evitar su progresión está firmemente establecida. (51)

Antes de iniciar tratamiento con un anti-TNF en estos pacientes, los miembros de la SER consideran necesario el uso de al menos dos de los FAME más relevantes, según las pautas especificadas en el siguiente apartado. Se consideran que son candidatos a la terapia anti-TNF aquellos pacientes en los que el tratamiento con al menos dos de estos FAME, ya sea en monoterapia o en terapia combinada y siempre que uno de ellos sea el MTX, no hayan conseguido el objetivo terapéutico o bien que el FAME haya tenido que suspenderse por toxicidad o intolerancia.

2.2.7.-Indicaciones de la terapia anti-TNF en pacientes tratados previamente con FAME

1. Si ha sido tratado correctamente y no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, se recomienda iniciar terapia anti-TNF.
2. Si no ha sido tratado correctamente, se recomienda antes de iniciar la terapia anti-TNF iniciar de nuevo el tratamiento con FAME siguiendo las pautas recomendadas.
3. Para pacientes en los que la artritis reumatoide hubiese entrado en remisión con un FAME concreto, éste se hubiese suspendido y la enfermedad se hubiese reactivado se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME que indujo la remisión, antes de considerar la terapia anti-TNF.

2.3.-EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TERAPIA ANTI-TNF

Una vez iniciado el tratamiento con algunos de los fármacos anti-TNF disponibles, se evaluará la respuesta terapéutica a las 16 semanas. Si con el agente utilizado se obtiene el objetivo terapéutico, se continuará el tratamiento de forma indefinida realizando cada 3 – 4 meses las evaluaciones pertinentes.

Si a las 16 semanas no se ha conseguido el objetivo terapéutico, se considerará la posibilidad de modificar la terapia anti-TNF de acuerdo con el esquema:

- Si el paciente recibe tratamiento con etanercept deberá cambiar a infliximab a la dosis estándar recomendada (3mg/kg peso) y evaluar a las 14 – 16 semanas.
- Si el paciente es tratado con infliximab a las dosis estándar aumentarla hasta 5 mg/kg peso (esta dosificación no está recogida en la ficha técnica del medicamento, por lo que deberá autorizarse previamente el uso compasivo). Si al evaluar el cambio a las 14 – 16 semanas no se consigue el objetivo terapéutico se cambiará a etanercept y se reevaluará a las 16 semanas.

En ambas situaciones, si en la evaluación realizada a las 16 semanas del cambio del agente anti-TNF no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, pero se obtiene una mejoría superior al 20% en la evaluación global de la enfermedad por el paciente (EVA) o por el médico, y teniendo en cuenta que actualmente no existen otras alternativas terapéuticas, el panel considera que se debe mantener en tratamiento con el agente anti-TNF que el clínico considera de elección para ese paciente.

2.4.-FUTURO DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y OTRAS PATOLOGÍAS ARTICULARES.

El futuro del tratamiento de estas enfermedades reumáticas es desconocido, pero posiblemente, junto al SIDA, sea donde más recursos se están destinando a investigación. No obstante si puede vislumbrarse, como el más que probable futuro empleo de diversos fármacos, algunos ya conocidos y otros de nueva generación.

El rituximab, anticuerpo monoclonal que se une específicamente al CD-20 de linfocitos B y pre-B maduros, está siendo evaluado en numerosos ensayos clínicos para la AR, diversos estudios muestran cómo este fármaco empleado en tratamientos quimioterápicos, puede ser útil en pacientes con AR (6,52-53).

Los antagonistas de la IL-6 (7), así como el papel de diversas moléculas que transmiten la señal pro inflamatoria al interior celular (8) han sido estudiados y aún no se conoce exactamente el rendimiento que las investigaciones pueden terminar por obtener.

Algunas proteínas implicadas en la coestimulación de células T pueden ser moduladas, como es el caso de abatacept, nuevo fármaco que provoca modulación selectiva de células T a través de un bloqueo de la coestimulación, inhibiéndose su activación y proliferación. Parecen tener un papel prometedor tanto en el lupus (54), como la psoriasis y el AR (10), habiéndose obtenido resultados que muestran su eficacia y seguridad (9).

Efalizumab, un anticuerpo monoclonal humano, bloquea específicamente la subunidad alfa de una beta 2 integrina, que se encuentra en la superficie de las células T, evitándose la activación del linfocito T, y afectando por tanto a la señal de coestimulación. Se encuentra aprobado en Estados Unidos para la psoriasis en placas (11).

Existen otras líneas de investigación, también orientadas al bloqueo de interleukinas proinflamatorias, como la actuación a nivel de la IL-17 (55)

3.-ASPECTOS GENERALES DEL FÁRMACO.

Etanercept (Enbrel®) es una proteína recombinante completamente humana y dimérica, obtenida por tecnología recombinante del ADN en células mamíferas de ovario de hámster chino, constituida por dos receptores solubles (p75) del factor de necrosis tumoral unidos a una fracción constante de la IgG1 humana, que da estabilidad a la molécula (13).

Por lo tanto, es una secuencia de aminoácidos que como tal no existe en la naturaleza, considerándose un dímero de una proteína quimérica construida genéticamente.

Este fármaco se comercializó en España en abril del año 2003, mientras que la fecha del primer registro en la Unión Europea fue en Septiembre del año 2000.

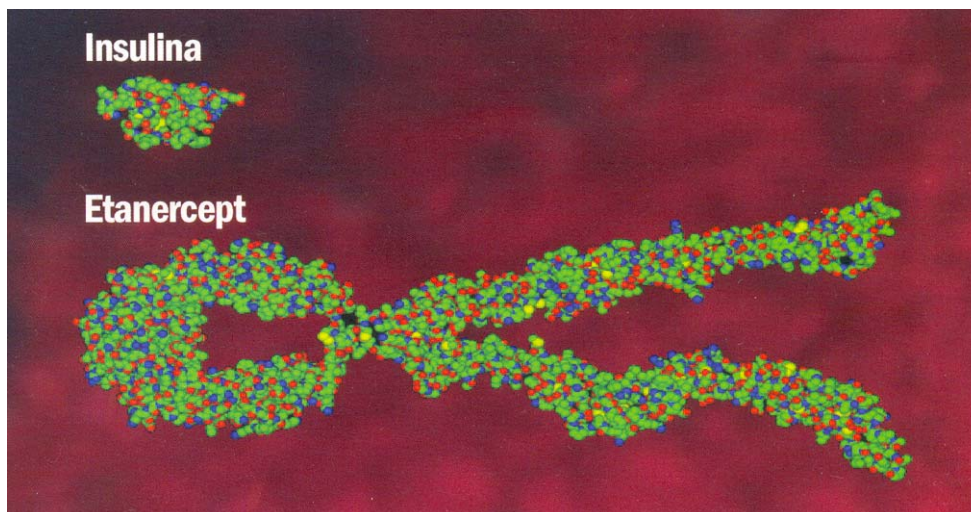
Se administra por vía subcutánea, en dosis de 25mg para adultos (salvo para psoriasis, donde puede duplicarse durante 12 semanas), dos veces por semana.

Existen dos receptores fisiológicos para el TNF (p55 y p75) tanto en la superficie celular como solubles en la circulación. Los receptores solubles naturales tienen unas funciones reguladoras sobre la acción proinflamatoria del TNF, controlando su actividad biológica al unirse a esta citocina e impidiendo su interacción con sus receptores de membrana en las células efectoras del sistema inmunitario.

El mecanismo de acción de etanercept es tan fisiológico como el de los receptores solubles naturales del organismo, es decir, se une al TNF e inhibe su acción proinflamatoria de forma competitiva al bloquear su interacción con los receptores de superficie de la célula y atenuando por ello sus efectos proinflamatorios. De esta forma, se refuerza un mecanismo fisiológico que se produce de forma natural en el organismo (17)

Etanercept se une principalmente al TNF-alfa, pero también al TNF-beta (linfotóxina beta). Ésta citocina proinflamatoria parece tener un papel importante en la patogenia de la artritis idiopática juvenil, ya que se encuentra en elevadas concentraciones plasmáticas o en el líquido sinovial de estos pacientes (56-57).

La molécula de etanercept contiene 934 aminoácidos, con un peso molecular de 150kd (se muestra en la siguiente imagen). La formula estructural refleja que Enbrel[®] es actualmente uno de los fármacos biológicos con mayor complejidad biotecnológica.



La estructura de etanercept permite la unión de una única molécula con dos de TNF-alfa siendo entre 50 y 1000 veces más eficaz que el receptor soluble monomérico del TNF para neutralizar la actividad del TNF-alfa *in vitro* (58). Etanercept también ha demostrado mayores efectos que el receptor soluble monomérico *in vivo* (13). La porción Fc de la molécula de Enbrel[®] aumenta su vida media en plasma, de esta manera permanece durante más tiempo (5 veces) en la circulación que los receptores solubles naturales.

Este fármaco parece tener mayor afinidad por el TNF que infliximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra los TNF). (17)

En pacientes con artritis reumatoide Enbrel[®] redujo las concentraciones plasmáticas de interleukina 6 (59), metaloproteinasas de matriz 1 y 3 (65,66), lo cual se relacionó con una mejoría clínica al asociarse con una disminución de los valores de marcadores analíticos de velocidad de sedimentación globular y cifras de proteína C reactiva. Disminuyó la población de células T CD3+, CD38+, así como la expresión de moléculas clase 1 de adhesión de células vasculares y de interleukina 1 beta; estas modificaciones se asociaron a mejoría clínica. También disminuyó la población de

macrófagos CD68+ y la expresión de la molécula-1 de adhesión intercelular, pero no en grado significativo (60).

Etanercept también redujo los valores elevados de TNF-alfa y de células mononucleares productoras de IL-1 en sangre periférica de pacientes con AR que recibieron tratamiento a largo plazo, pero no a corto plazo (61). Enbrel[®] aumentó el número de células mononucleares de células periféricas productoras de citocinas antiinflamatorias (IL-10) a largo plazo (9 meses), pero no a corto plazo, en pacientes con AR. (61)

Debe tenerse presente que al no ser un anticuerpo, no lisa las células productoras de TNF cuando se une a esta citocina expresada en la membrana celular. Además no genera anticuerpos neutralizantes anti-Enbrel[®] que pudieran afectar a su eficacia a largo plazo.

Para la administración del fármaco se seleccionará un punto de inyección en el muslo, abdomen o en la parte trasera del antebrazo. Se utilizará un sitio diferente para cada administración, distanciándose al menos tres centímetros de la anterior. Nunca se inyectará en áreas sensibles, enrojecidas o endurecidas. Deberá limpiarse el sitio donde se inyectará el etanercept antes de su administración con la torunda empapada en alcohol, sin volver a tocarse este área antes de ponerse la inyección.

Para preparar la dosis de Enbrel[®], se reconstituirá el etanercept con el agua para inyección que contiene la jeringa precargada tras previamente limpiar la superficie del vial con la segunda torunda impregnada en alcohol, tras lo cual se carga la jeringa con la solución resultante y se cambia la aguja, y finalmente podrá administrarse el medicamento.

Nunca deben reutilizarse ni las agujas ni la jeringa, sino que se depositaran en un contenedor adecuado.

Respecto a las propiedades farmacocinéticas la absorción es lenta desde el lugar de la inyección, alcanzándose la concentración máxima (C_{max}) a las 51 horas en voluntarios sanos y 69 horas en enfermos de AR (35).

La biodisponibilidad se cifra en un 58% (62), pero si se consultan otras fuentes esta cifra asciende hasta un 76% (35).

Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones estacionarias sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis sc única de 25 mg de etanercept, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de 1,65 mcg/ml, y el área bajo la curva (ABC) fue de 235 mcgxh/ml.

Los datos de algunos estudios que cuantifican diversos parámetros farmacocinéticos (17,35,63). Muestran una C_{max} mg/L de 1.1 mg/dL, con un tiempo necesario para su obtención de 102 horas. El área bajo la curva fue de 154 mcgxh/ml.

En pacientes con 6 meses en tratamiento (64) la C_{max} era levemente superior al doble del valor obtenido para una única administración.

El fármaco se distribuye ampliamente por el organismo, incluyendo el líquido sinovial, donde las concentraciones de etanercept se incrementaron tras 4 semanas de tratamiento respecto a los valores basales (17). Utilizando una técnica de marcaje radioactivo se detectó una distribución del fármaco por hígado, riñón, hueso y bazo (35).

El volumen de distribución tras dos dosis de 10 mg en voluntarios sanos fue de 17 litros (L). (62), mientras que está cifrado en 7.6 L el volumen central de distribución de etanercept.

La relación concentración – tiempo sigue una curva biexponencial.

En sendos estudios con 12 voluntarios sanos no se han descrito interacciones entre Enbrel[®] y warfarina (65) ni digoxina (66,67). Tampoco se ha descrito que la coadministración con metotrexato modifique la farmacocinética del etanercept (66).

Tras la unión del etanercept al TNF (alfa y beta), el complejo formado puede ser metabolizado por procesos proteolíticos de igual forma que otras proteínas del organismo. Los subproductos resultantes pueden ser reutilizados o eliminados (en bilis u orina o ambos).

Enbrel[®] es eliminado lentamente del organismo, con una vida media de 70 a 100 horas y un aclaramiento tras dosis única subcutánea en voluntarios sanos de 25 mg de 0.16 L/h, no obstante en un análisis de farmacocinética de población se ha descrito un aclaramiento de etanercept de 0.066 L/h en pacientes con AR (17).

La principal vía de eliminación es la bilis, orina o ambas (17), no se detectaron concentraciones de etanercept especialmente elevadas en pacientes con fallo hepático o renal agudo (35). Los pacientes con insuficiencia renal o hepática no precisan cambios de dosificación. En un estudio se detectó en la leche materna de una mujer que no amamantaba a su hijo un nivel máximo alcanzado de 75 ng/ml, cuando sus concentraciones sanguíneas eran de 2 mg/dl. (68). Se desconoce la absorción oral que en recién nacidos puede tener etanercept, pues aunque para las proteínas es por lo general baja, los niños absorben inmunoglobulinas de la leche materna, y así podría ser para una proteína de fusión.

Las propiedades farmacocinéticas fueron similares para varones y mujeres (69), no se observó que se modificaran con la edad o las características étnicas. No obstante, el aclaramiento en niños entre 4 y 8 años sufrió una ligera reducción. (35)

Pacientes con AR y EA tienen similares parámetros farmacocinéticos, por lo que no parece que la distinta patología afecte a la farmacocinética del fármaco. (70)

La administración de una dosis de 50mg semanal en vez de 2 de 25 resultó tener una farmacocinética comparable (71).

Etanercept esta siendo objeto de numerosos estudios para determinar su farmacocinética y farmacodinamia en indicaciones y condiciones de uso aún no aprobadas, como es el caso de administraciones intravítreas (72), o para tumores de mama metastáticos (36).

En la administración intraarticular existen ya algunos casos publicados con aceptables resultados en cuanto eficacia y seguridad en monoartritis (73-76); incluso se han publicado algunas reacciones adversas a medicamentos (RAM) tras su administración que resultaron ser equivalentes a las reacciones locales tras su administración subcutánea (77).

Cada envase comercial (pack) contiene cuatro bandejas de dosificación, con todos los elementos necesarios para la administración durante dos semanas de tratamiento (4 dosis). Además, el pack de Enbrel[®], contiene una guía con instrucciones detalladas para facilitar la administración del fármaco.

El medicamento se presenta como viales liofilizados con 25mg de etanercept que se reconstituye con 1 mililitro de agua para inyección resultando la solución reconstituida de ligero aspecto opalescente y un color amarillento. No contiene conservantes antibacterianos, por lo que, el producto una vez reconstituido debe utilizarse inmediatamente o en las 6 horas siguientes si se conserva entre 2°C y 8°C. Puede conservarse durante 6 horas refrigerado debiendo evitarse la congelación. Debe evitarse la mezcla de este medicamento con otro al carecerse de estudio de compatibilidad (35).

La disolución tiene un pH de 7.2 a 7.6, una osmolaridad de 232 a 348 mosm/kg y una concentración de 22.5 a 27.5 mg/ml. Las impurezas medidas por ELISA, constituyen menos de 180 unidades/mg (23), resultando un contenido de:

- Contenido microbiológico < 10 UFC/10ml
- Proteína A (determinada por ELISA) < 80 ppm
- IgG bovina (determinada por ELISA) < 60 ppm.

El polvo liofilizado contiene además de Etanercept 25mg, manitol (220mmol), sacarosa (29mmol) y tampón Tris (10mmol), el cual mantiene el pH en un rango de 7.1 a 7.7. El manitol actúa como agente agregante, mientras que la sacarosa es crioprotectora y favorece la formación de cristales pequeños. El producto liofilizado carece de conservantes como ya se ha comentado, pero también de ningún otro producto de origen animal o humano. Los viales son sellados bajo atmósfera de nitrógeno líquido.

El envase que contiene al polvo liofilizado es un vidrio 2/4 ml (2R) tipo I (ph Eur) sellados con tapones Daiko de 13 mm, con cubierta de aluminio Fluorotec[®], con tapa de plástico *flip-off*.

4.-SEGURIDAD DEL FÁRMACO.

4.1.-REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS.

4.1.1.-Concepto y clasificaciones.

Los fármacos son capaces de modificar de forma significativa diversos procesos fisiológicos y como consecuencia su empleo puede estar asociado al desarrollo de reacciones adversas. Además su consumo ha aumentado como consecuencia de la mayor longevidad, la socialización de la medicina, las características de la vida moderna, la creencia en los medicamentos milagrosos, la automedicación, etc.

Los riesgos y beneficios de todo tratamiento farmacológico deben ser conocidos y evaluados cuidadosamente antes de que se adopte la decisión de prescribir un fármaco.

Según la OMS una reacción adversa a medicamento (RAM) es “cualquier respuesta nociva e involuntaria a un medicamento, producida a dosis aplicadas normalmente en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad, o para el restablecimiento, la corrección o modificación de las funciones fisiológicas”.

El Real Decreto 711/2002, por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, define el término reacción adversa como: “cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a las dosis que se aplican normalmente en el ser humano para la profilaxis, el tratamiento o el diagnóstico de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas”.

Por lo tanto se considera que las RAM no suponen un mal uso de los medicamentos, es decir, que no se producen por un error de medicación (78), entendiéndose éste como “cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de estos medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o del consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con las prácticas profesionales, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, e incluyen los fallos en la

prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización de los medicamentos” (79).

Por acontecimiento adverso entendemos “cualquier daño grave o leve causado por el uso terapéutico (incluyendo la falta de uso) de un medicamento, clasificándose como prevenibles y no prevenibles”.

La relación entre estos conceptos puede resumirse indicando que los errores de medicación se consideran, por definición, prevenibles. Son, en sí mismos, una causa de error. Muchos de ellos son poco importantes, y no causan daño al paciente, pero indican una calidad asistencial inadecuada. Engloban a los acontecimientos adversos prevenibles, los potenciales y los errores de medicación banales.

Los acontecimientos adversos se consideran errores de medicación (excepto las RAM) y son el efecto de dicho error, que supondrían un daño. En cambio, los acontecimientos adversos potenciales son errores de medicación que podrían haber causado un daño, pero que no lo llegaron a provocar, bien por suerte o bien porque se interceptaron antes de que llegaran al paciente.

Las RAM son un tipo de acontecimiento adverso que es inevitable, inherente a los medicamentos, y por tanto, no son consecuencia de ningún error.

En la actualidad para la notificación de las RAM existe una organización de centros y comités que en su conjunto forman el Sistema Español de Farmacovigilancia. En cada Comunidad Autónoma existe un Centro Autonómico de Farmacovigilancia, encargado entre otras obligaciones, de la recogida de las comunicaciones espontáneas emitidas por los profesionales de la salud. Estas notificaciones son estudiadas y evaluadas por otros organismos de mayor peso, como el comité Técnico de Farmacovigilancia, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, o incluso por la Agencia Española del Medicamento, quién toma las decisiones. El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, un órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento, le asesora en la toma de dichas decisiones (80,81).

Existe un centro coordinador encargado de custodiar y explorar la base de datos de Farmacovigilancia, FEDRA, acrónimo de Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas. FEDRA es una aplicación informática que supone un proceso geográficamente descentralizado, al que los profesionales de la salud tienen acceso a través de sus Centros Autonómicos respectivos, pudiendo en cualquier momento realizar una consulta.

España, como miembro de la Unión Europea, debe hacer partícipe a los demás Estados miembros de todos aquellos problemas de seguridad relacionados con medicamentos en los que pueda verse involucrado al menos otro país de la Unión. Existen foros de discusión (el *Pharmacovigilance Working Party*, constituido por expertos en Farmacovigilancia de todas las agencias reguladoras nacionales), y el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la UE (*Committee of Proprietary Medicinal Products*, CPMP), al que reporta el primero, y en el que se adoptan las decisiones de alcance comunitario, los procedimientos elaborados para tal finalidad y se viene desarrollando un marco legal cada vez más preciso.

Además, España forma también parte del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, junto a otros 78 países, y como tal envía periódicamente todas las notificaciones de reacciones adversas detectadas en nuestro país (e incluidas en la base de datos FEDRA) a la base de datos informatizada de la Organización Mundial de la Salud en Uppsala.

El *Who Collaborating Center for International Drug Monitoring* o UMC se encuentra disponible a todos los profesionales de salud gracias a Internet, ofreciendo una muy amplia gama de productos y servicios derivadas de las notificaciones espontáneas de farmacovigilancia de todos los países que la componen, siendo por tanto la principal biblioteca mundial con casos notificados. La consulta de las RAM provocadas por un fármaco a este centro es gratuita para profesionales de la salud, y permite no solo ampliar nuestro conocimiento, sino contrastar un posible evento infrecuente o de nuestro interés bajo motivos meramente científicos.

No es sencillo poder cuantificar la frecuencia de aparición de RAM, lógicamente son la experiencia y el tiempo lo que nos permite conocer todas las características de un fármaco, fundamentalmente lo relacionado con RAM e interacciones.

Existen diversos tipos de reacciones adversas, se han propuesto distintas clasificaciones, posiblemente la de Park y Coleman (82), que propone cuatro categorías, sea la que más hace tomar conciencia de que muchas reacciones adversas no son fortuitas, lo que nos permite en muchas ocasiones poder evitarlas.

- Tipo A: Corresponden al termino inglés “*augmented*” (aumentada). Son reacciones dosis dependientes y desde el punto de vista clínico previsible, aparecen con relativa frecuencia y en general no revisten gravedad. Constituyen sobre el 75% de todas las RAM y suelen manifestarse como un aumento del efecto farmacológico, ligado al efecto principal o no. Habitualmente se conocen antes de la comercialización del fármaco. (83).
- Tipo B: De “*bizarre*” (rara, anómala). Son reacciones no dependientes de las dosis, incluso puede producirse a dosis subterapéuticas y suelen ser más graves que las anteriores. Son entre otras las reacciones idiosincrásicas. Son imprevisibles y la farmacovigilancia es de una enorme importancia para su conocimiento. Son cualitativamente anormales, muy heterogéneas en sus manifestaciones y sólo aparecen en determinadas personas.
- Tipo C: Proviene de “*chronic*” (crónico) y son consecuencia de tratamientos prolongados, que pueden ser meses o incluso años. Aparecen como consecuencia de una interacción permanente y mantenida de un fármaco con un órgano diana.
- Tipo D: De “*delayed*” (demora, retraso), corresponden a las reacciones adversas que aparecen tiempo después de la administración del fármaco y se diferencian de las anteriores en que la exposición puede ser ocasional y no continuada. Es bastante difícil poder detectarlas, debido a lo prolongado del tiempo, lo que supone una dificultad poder establecer una relación causa efecto.

Una innegable evidencia de la importancia de las RAM y sus repercusiones se desprende de las numerosas tesis publicadas que tratan sobre estos efectos no deseados (84-87), y que pueden consultarse en la base de datos Teseo, además de las muy numerosas publicaciones de acontecimientos adversos puntuales, estudios postcomercialización de los diversos fármacos, etc.

La gravedad de las RAM se han tratado mediante diferentes clasificaciones. Tal vez el más aceptado por la comunidad científica sea el siguiente, en el que se distinguen 4 tipos (88):

1. Reacción leve: Aquella que no complica significativamente la enfermedad primaria en la que los fármacos sospechosos pueden ser o no retirados y las manifestaciones clínicas pueden o no requerir tratamiento.
2. Reacción moderada: Aquella de sintomatología marcada, pero en la que los órganos vitales se encuentran moderadamente afectados. En este caso se requiere hospitalización del paciente, prolongación de la estancia o atención en las urgencias hospitalarias.
3. Reacción grave: Aquella que amenaza directamente la vida del paciente o disminuye sus expectativas de vida, o bien cuando la reacción moderada persiste por un tiempo superior al mes.
4. Reacción mortal: Cuando es responsable de la muerte de un paciente.

El Real Decreto 711/2002, en el artículo número 2, define a las RAM graves como “aquellas cuya reacción adversa ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la ya existente, ocasione una incapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto de su nacimiento. A efectos de su notificación, se trataran también como graves aquellas sospechas de reacciones adversas que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores”.

Todas las no contempladas en la anterior definición serán consideradas no graves, aunque esta norma no lo especifique explícitamente.

Este Real Decreto define a las reacciones adversas inesperadas como: "cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica".

Asimismo, en lo referente a la evolución de la RAM podemos diferenciar entre:

1. Desconocido: el paciente abandona el medio sanitario sin que puede concluirse el estudio.
2. Recuperado: cuando el paciente carece de secuelas al terminar los efectos ocasionados por la RAM.
3. Recuperado con secuelas: cuando persisten secuelas.
4. Exitus: muerte por la RAM.

4.1.2.-Árboles de decisiones medicamento – RAM (algoritmos)

Es necesaria una herramienta que nos permita relacionar la posible causa (fármaco) al efecto observado (posible RAM), y además cuantificar la relación que se manifieste. Estos instrumentos de medida son los denominados algoritmos. Para la evaluación sobre la causalidad de una RAM con un fármaco se pueden emplear diversos algoritmos, el más común y sencillo es el de Naranjo, que consiste en 10 preguntas que serán puntuadas desde -2 a +2 según la respuesta (sí, no, no sabe), obteniéndose una puntuación final que determinará la causalidad (dudosa, posible, probable o definitiva). Sin embargo, para este trabajo se decidió emplear el de Karch-Lasagna modificado (K-L) (anexo 13.2), que es el empleado por el Centro Español de Farmacovigilancia, y el cual se consideró más apropiado para el fármaco objeto de estudio. La relación causal se establece en función de 5 ítems que son: la relación cronológica o temporal de aparición de la RAM, la mejoría tras la retirada del fármaco sospechoso, y el empeoramiento en caso de readministración y, por último, la existencia de otras causas con las que poder relacionar el evento. La puntuación para cada cuestión oscila entre +3 y -2, según cada caso, y estableciéndose una escala de causalidad según la puntuación en: improbable, condicional, posible, probable y definida.

Los cinco criterios de causalidad son (89):

1. Secuencia temporal razonable.
2. La manifestación patológica sigue una respuesta farmacológica conocida.
3. La manifestación patológica mejora al suspender el fármaco.
4. Reproducción a la reexposición.
5. Ausencia de explicación alternativa.

Un algoritmo es, en síntesis, un conjunto de preguntas que pretenden “calificar” cada sospecha de relación medicamento-reacción con un determinado grado de probabilidad. Hay publicados hasta 20 diferentes, si bien esta abundancia, en la práctica, no constituye un problema ya que cada país utiliza uno sólo, que se ha convertido en el algoritmo oficial del sistema y la integración de los datos en la base internacional de Uppsala es posible ya que existe una correspondencia bastante estrecha entre los diversos algoritmos (80).

El diagnóstico etiológico del origen medicamentoso de una reacción adversa no dispone de pruebas específicas; por ello, en general, suele realizarse por exclusión y no pasa del carácter de sospecha. La única certidumbre a este respecto la da la reexposición del paciente y la reaparición del cuadro (*positive rechallenge*). Esta información, por diversas razones (fundamentalmente éticas) sólo está disponible en un número limitado de casos.

4.2.-EN DIVERSAS POBLACIONES.

4.2.1.-Generalidades.

Nos encontramos ante un fármaco cuyos estudios de tolerabilidad muestran que su uso es seguro cuando es utilizado correctamente. En general, fue bien tolerado por los adultos y niños incluidos en los ensayos clínicos, que comprenden unos 1200 pacientes adultos con AR y 157 de AS que fueron tratados por un periodo desde 6 hasta 36 meses. También existen datos de 69 niños y adolescentes con artritis reumatoide juvenil que recibieron tratamiento durante periodos de hasta 12 meses. (17) En los ensayos clínicos realizados últimamente y que han permitido obtener la últimas

indicación del fármaco, estas son, PS y EA, se han tratado a 490 pacientes y 248 respectivamente, con una duración en el tratamiento de 24 semanas para el primer caso y de 2 a 4 meses para la espondilitis anquilosante (26,28,30, 90-93)

La comunicación puntual de aquellas reacciones adversas graves detectadas por profesionales sanitarios es variada (94-105) y son de gran importancia para valorar RAM infrecuentes, graves y/o suficientemente relevantes como para provocar una comunicación oficial por parte del organismo competente, como sucedió con notificaciones de discrasias sanguíneas y alteraciones desmielinizantes del sistema nervioso central por parte de la Agencia Europea del Medicamento relacionadas con etanercept. (106-107)

La base actual del conocimiento sobre la tolerancia a este fármaco se fundamenta en los ensayos clínicos, no obstante, dadas las características de éstos (duración limitada del tratamiento, muestra seleccionada, especial relación médico-paciente, etc.), son necesarios estudios postcomercialización para valorar aspectos desconocidos de posibles reacciones adversas a medicamentos no detectados en las fases iniciales de su utilización, donde las limitaciones del ensayo clínico han desaparecido y el fármaco entra en contacto con multitud de pacientes en multitud de circunstancias. Sólo se ha encontrado un estudio postcomercialización diseñado exclusivamente para buscar RAM ocasionadas por este fármaco (108), además de aquel que precedió a este trabajo presentando por el doctorando (109), que fue presentado al comité evaluador del Diploma de Estudios Avanzados del doctorando siendo calificado como sobresaliente y publicado por la revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericana.

Es tal la relevancia de la seguridad en los fármacos anti-TNF que la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y la SER, pusieron en marcha en 2001 una base de datos para el registro exclusivo de efectos adversos de los agentes biológicos en enfermedades reumáticas, denominándose BIOBADASER. Su objetivo es el de disponer del máximo conocimiento y lo más compartido posible acerca de las reacciones adversas a fármacos biológicos anti-TNF. Participan más de 80 hospitales repartidos por la geografía

española acorde a un protocolo de trabajo aprobado en el año 2000 en el que se busca definir el papel de todos los agentes anti TNF en relación a la seguridad.

4.2.2.-Adultos.

Los aspectos a tener en cuenta son los siguientes:

1. La tasa de retirada por acontecimientos adversos en los pacientes tratados con etanercept fue parecida a la observada en los que recibieron placebo en los ensayos clínicos controlados (alrededor del 4%) (110-113).
2. En un estudio comparativo entre metotrexato y etanercept se observaron más retiradas por acontecimientos adversos en el grupo del metotrexato que en el del etanercept. (17).
3. La tasa de retirada fue baja en los pacientes tratados con etanercept durante un tiempo prolongado. (17).
4. El acontecimiento adverso comunicado con mayor frecuencia fue el de las reacciones en el punto de inyección, destacando por ser leves y originar eritema con o sin prurito, dolor o tumefacción. Raramente requirieron tratamiento o la suspensión del fármaco. Habitualmente se resolvieron en una media de 3 a 5 días. La tasa de reacciones fue máxima en el primer mes de tratamiento.
5. Otro acontecimiento frecuente en estos pacientes fue el de las infecciones. La incidencia de las infecciones de las vías respiratorias superiores fue estadísticamente significativa. Se identificaron infecciones graves como: artritis séptica, pielonefritis, osteomielitis, celulitis, neumonías, bronquitis, abscesos del pie, etc. Es de gran importancia la asociación de varios fármacos inmunodepresores en este tipo de pacientes (metotrexato, etanercept, corticoides, etc.) que podrían justificar la mayor incidencia de infecciones.
6. Se han observado casos de tuberculosis en pacientes tratados con anti-TNF.

7. Se diagnosticaron neoplasias malignas de diverso tipo en los pacientes tratados con etanercept, aunque la incidencia fue similar a la observada en una población de edad y sexo equivalente.
8. Además se observaron los siguientes anticuerpos autoinmunes: anticuerpos antinucleares y anticuerpos frente al DNA de doble cadena.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva al ser tratados con agentes anti-TNF, al haberse constatado postcomercialización un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva con y sin factores de precipitación identificables en pacientes con etanercept (114).

Existen descritos casos postcomercialización de pacientes en los que se desarrollan autoanticuerpos adicionales en conexión con exantemas o síntomas compatibles con un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico durante el tratamiento con etanercept.

A pesar de las infecciones descritas existen otras que se han intentado asociar de forma postcomercialización en pacientes que además de la AR presentaban otras patologías subyacentes (diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, etc.).

4.2.3.-Niños:

El tipo y la frecuencia de acontecimientos adversos en niños que recibieron etanercept fueron en general semejantes a los observados en adultos. Algunas diferencias comunicadas son: varicela, depresión, trastorno de la personalidad, diabetes mellitus tipo I y neuritis óptica.

4.2.4.-Uso en condiciones especiales.

- Ancianos: Tras estudiar el comportamiento del fármaco en personas de edad avanzada, se estimó que el aclaramiento y volumen, en pacientes 65 y 87 años, fueron similares a los de los pacientes menores de 65 años de edad.
- Lactancia: Según la ficha técnica del medicamento se desconoce si este fármaco se excreta por la leche materna, no obstante, como se ha comentado anteriormente, se han encontrado concentraciones en sangre medibles, como se ha comentado con anterioridad.

Embarazo: Los estudios realizados en animales de experimentación (ratas y conejos) no evidenciaron daño fetal o neonatal. No se disponen de datos preclínicos sobre toxicidad peri- y postnatal de etanercept y de los efectos de etanercept en la fertilidad y desarrollo general de la reproducción. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por tanto no se recomienda el uso de etanercept en mujeres embarazadas, y aquellas en edad fértil deben ser advertidas de no quedarse embarazadas durante la terapia, aunque exista un estudio donde se comenta que en 15 mujeres embarazadas no se observaron anomalías congénitas en sus hijos al nacer y dos sufrieron abortos (115). Fármaco calificado como categoría B de la FDA.

- Precaución en las siguientes situaciones (114):
 - A. Suspender temporalmente el tratamiento si hay signos de varicela.
 - B. Trastornos desmielinizantes del SNC.
 - C. Historia de anomalías hematológicas.
 - D. Diabetes avanzada o pobremente controlada.
 - E. Vacunación reciente con virus vivos atenuados.
 - F. Paciente con infección activa.
 - G. Tratamiento inmunosupresor coadministrado.

- H. Realizar test de la tuberculina previo a iniciar el tratamiento con etanercept.
- I. En el caso de artritis juvenil poliarticular es conveniente que los pacientes se encuentren vacunados antes de comenzar la terapia anti-TNF.
- J. Posible desarrollo de lupus-like.
- K. Podría aumentarse el riesgo de enfermedades malignas.

Solamente esta contraindicado su uso en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, así como en estado de sepsis o riesgo de sepsis. En pacientes con infecciones activas graves no debe iniciarse el tratamiento con etanercept. En informes postcomercialización se han descritos casos de sepsis o infecciones graves con riesgo de muerte, hospitalización, o administración de antibióticos intravenosos. No deben administrarse vacunas con organismos vivos simultáneamente a etanercept.

**5.-ASPECTOS RELACIONADOS CON LA CALIDAD
DE VIDA DE LOS PACIENTES.**

La OMS define la calidad de vida como: "percepción individual de las personas sobre su propia disposición en la vida, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en el que viven, y en relación con sus objetivos, expectativas y estándares y preocupaciones."

Los enfermos de AR sufren, generalmente, un grave empeoramiento de su estado físico con la evolución de la enfermedad, de hecho se ha estimado que sobre el 50% de los pacientes son incapaces de trabajar pasados 10 años de enfermedad, y a los 20, el 90% de los pacientes con un curso más agresivo de la enfermedad están totalmente discapacitados. La esperanza de vida puede disminuir entre 10 y 15 años en los pacientes con afectación grave (35).

La calidad de vida en medicina ha sido sinónimo de otros muchos conceptos (felicidad, satisfacción con la vida, etc.), pero aún a pesar de la disparidad conceptual sí existe consenso en los campos mínimos a estudiar para medirla en un paciente con AR. Estos son:

1.-Aspectos físicos: deterioro de funciones, síntomas y dolor provocado por la enfermedad o su tratamiento.

2.-Aspectos psicológicos: cubrir un amplio rango de estados emocionales.

3.-Aspectos sociales: aislamiento social, autoestima.

No obstante en la calidad de vida influyen otros aspectos como son los sociodemográficos (edad, sexo, ingresos, etc.) y los relacionados con la salud (desenlace, variables del proceso, etc.) (116).

Existen tres tipos básicos de medida de la calidad de vida de los pacientes (21).

1.-Medidas globales: miden la calidad en su conjunto mediante una única pregunta o varias. Suele usarse un único cuestionario, el procedente de la "*Flanagan Quality of Life Scale*", que consta de 16 preguntas.

2.-Medidas genéricas: Miden la calidad global, al igual que la anterior, y principalmente para propósitos descriptivos. Puede utilizarse para distintas enfermedades y poblaciones, y por lo tanto permiten comparaciones. Posee una baja sensibilidad para cambios. Hay diversidad de cuestionarios, con distintas clasificaciones de las áreas a encuestar y su número de ítems son también variables.

3.-Medidas específicas: Se diferencian de las 2 anteriores en que se centran en grupos o problemas particulares, pero no permiten comparaciones. Presentan una alta sensibilidad para cambios. También existen diversos cuestionarios según la orientación del objetivo final de la encuesta.

6.-ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

6.1.-CONCEPTOS GENERALES

El término y la filosofía de la Atención Farmacéutica (AF) originó un cambio importante para la práctica profesional farmacéutica, tanto a nivel de Oficina de Farmacia como de Servicios de Farmacia Hospitalaria, encontrándose hoy día respaldada tanto por normativas nacionales (117) como internacionales (118). Incluso la dirección General de Farmacia editó un Consenso sobre Atención Farmacéutica donde se recogen los aspectos más relevantes en esta materia (119).

La dispensación de medicamentos constituye el acto profesional que mejor identifica a la farmacia y debe ser entendido como un acto asistencial y como un eslabón natural de la cadena terapéutica del medicamento o su proceso de utilización. La propia Ley del Medicamento establece que “la presencia y actuación profesional del farmacéutico es condición y requisito inexcusable para la dispensación al público de medicamentos” (120).

La práctica de la AF diseña en la actualidad el acto de la dispensación como una actuación profesional que consiste no solo en la entrega del medicamento, o producto sanitario, en condiciones óptimas, sino en una responsabilidad que comprende, por exigencia legal (Ley de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia, artículo 1.5), “la información y el seguimiento de los tratamientos farmacológicos a los pacientes” (117)

Tras los comienzos de la AF por Hepler y Strand en Estados Unidos, y su desarrollo en España entre otras por la Fundación *Pharmaceutical Care* España, el Grupo de Investigación sobre Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, el Grupo Torcal, etc, la situación actual pasa por el Consenso de AF, donde se unificaron criterios relativos a la terminología, definiciones y contenidos de la misma, siendo en este último donde se materializó la AF. En la actualidad, se recogen en dos libros, el Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica (121) y Atención Farmacéutica en Geriatría (122).

Las funciones del farmacéutico se agrupan en dos grandes áreas, las orientadas al medicamento (adquisición, custodia, almacenamiento y conservación) y las orientadas al paciente (dispensación, farmacovigilancia, educación sanitaria, uso racional, seguimiento farmacoterapéutico, etc.).

Podemos definir la Atención Farmacéutica según el Consenso de Atención Farmacéutica como: “la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y el seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades”.

Otros conceptos definidos en dicho consenso y de sumo interés son:

Atención Farmacéutica Clínica: “Dentro de la atención farmacéutica se distinguen actividades que podrían agruparse en el ámbito de la clínica por estar orientadas a asistencia al sujeto en el manejo de los medicamentos antes que al medicamento en sí. Son actuaciones como: la indicación de medicamentos que no requieren prescripción médica, prevención de la enfermedad, educación sanitaria, farmacovigilancia, seguimiento personalizado y todas aquellas otras que se relacionan con el uso racional del medicamento.”

Seguimiento Farmacoterapéutico Personalizado: “Es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación, de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”.

En la actuación profesional es de vital importancia el seguimiento farmacoterapéutico personalizado, donde el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM), de forma

continuada, sistemática y documentada, en colaboración con el paciente y con los demás profesionales de la sanidad, con el objetivo de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del mismo y el empleo seguro de los medicamentos (123).

El seguimiento farmacoterapéutico es la actividad clínica cuyo objetivo es contribuir a evitar la morbi/mortalidad asociada al uso de fármacos, a través de la prevención y resolución de problemas relacionados con los medicamentos.

Los fármacos en muchas ocasiones fallan por problemas de seguridad, necesidad o efectividad, es este un importante campo de trabajo para detectar, identificar y solventar los distintos tipos de PRM o evitar su aparición si fuera posible. Por lo tanto los PRM son fallos en la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a que no se alcancen los objetivos terapéuticos o se produzcan efectos no deseados.

Los PRM considerados en la actualidad son (124):

PRM 1. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir el medicamento que necesita.

PRM 2. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.

PRM 3. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación

PRM 4. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación

PRM 5. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento

PRM 6. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento

Los PRM 1 y 2 hacen referencia a la necesidad del fármaco o no, los PRM 3 y 4 a la efectividad y los 5 y 6 a la seguridad.

Esta labor debe ser activa, sistemática, continuada y documentada.

Existen diversos motivos que justifican el cada vez mayor número de RAM (socialización de la medicina, mayor número de medicamentos, automedicación,...). Los riesgos y beneficios de todo tratamiento farmacológico deben ser conocidos y evaluados cuidadosamente antes de que se adopte la decisión de prescribir un fármaco. En aquellos de nuevo uso el perfil de seguridad se encuentra “limitado” a los ensayos clínicos. Pese a que de éstos se obtienen los datos de miles de pacientes que aportan un conocimiento inicial en esta materia, las propias características de los ensayos clínicos limitan los datos de seguridad. Algunas de estas limitaciones son:

1. Duración limitada del tratamiento.
2. Muestra de pacientes estrictamente seleccionada. No niños, embarazadas, ancianos, polimedicados, pluripatológicos...
3. Especial relación médico-paciente, que no sucede en la práctica médica habitual.
4. Número insuficiente de personas tratadas para detectar algunas reacciones adversas.
5. Empleo de dosis fijas para todo paciente en todas las circunstancias.
6. Estricto control de cualquier otra medicación que tome habitualmente el enfermo.

Esto justifica que deban elaborarse estudios post comercialización y fomentarse las notificaciones puntuales para aumentar el conocimiento del perfil de seguridad de los fármacos, pues el alcance de pacientes y circunstancias clínicas será mayor en el empleo tras la autorización y el ensayo clínico

Sin embargo, el Real Decreto 711/2002 (125), según el cual se regula la farmacovigilancia de uso humano, define las RAM como:” Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a una dosis que se aplique normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de las enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones biológicas.”

Las notificaciones de las potenciales RAM detectadas en nuestra práctica profesional deben ser notificadas según la legislación vigente, para ello se emplearán las conocidas como fichas o tarjetas amarillas, las cuales tras ser rellenas en tantos campos como sea posible, serán enviadas al centro regional de Farmacovigilancia para su evaluación y registro si procede en la base de datos FEDRA.

6.2.-ENTREVISTA CLÍNICA

El paciente es en AF la principal fuente de información de la que dispone el farmacéutico, por lo que la entrevista clínica (EC) es la técnica más adecuada para establecer el flujo comunicativo, dándose ésta en un marco de propósitos e intenciones que en muchas ocasiones se plantea como un proceso de negociación. Entendemos por negociación el contraste de opiniones y alternativas, persuadir y ser persuadido, pactar o eximir de responsabilidades para conseguir llegar a un acuerdo (126).

Son dos los factores determinantes a la hora de trazarse objetivos para un encuentro clínico: el contexto de la relación y la demanda expresada por el paciente.

A través de una comunicación adecuada con el usuario nos será posible realizar una serie de funciones que contribuirán, en muchos casos, al éxito de la farmacoterapia prescrita, pero también a racionalizar el empleo de los fármacos, como detectar las posibles RAM que aparezcan.

Pueden realizarse distintos tipos de EC, como se resumen a continuación (127):

- Libre: el sujeto entrevistado desarrolla los contenidos según éstos le vayan surgiendo, mientras que el entrevistador sólo participa a través de preguntas abiertas. Son por ejemplo las empleadas por los psicólogos.
- Estructurada o dirigida: carencia de comunicación bidireccional, siendo el sanitario quién conduce el proceso. La principal desventaja sería que el usuario quizás no exponga aquello que más le preocupe. Como ejemplos, un protocolo de trabajo o un cuestionario preelaborado.
- Semiestructurada o semidirigida: se establece un dialogo entre ambas partes, el profesional sanitario reconocerá los intereses y problemas del usuario y obtendrá aquella información que sea necesaria. Es la más frecuente en AF.

Sea la entrevista como fuere, uno de los objetivos incuestionables es la detección de las potenciales reacciones adversas. Para ello al entrevistar podemos integrar una serie de preguntas destinadas, tanto a detectar como a establecer una relación causal con los medicamentos que el paciente este tomando. En la elaboración de protocolos de detección de los PRM es útil incluir preguntas acerca de las reacciones adversas más frecuentes producidas por la medicación evaluada, pero también podemos realizar preguntas abiertas, de carácter general, para que sea el usuario quién desarrolle el tema.

El empleo de cuestionarios es cada vez más frecuente en las consultas de AF para valorar diversos aspectos de la misma.

Para los Servicios de Farmacia Hospitalaria es de vital importancia conocer la calidad de sus actuaciones y la percepción del paciente en el transcurso de la EC. Con este objetivo se diseñó un estudio previo en el Servicio de Farmacia Hospitalaria (128) obteniéndose resultados positivos, que finalmente derivaron en una propuesta de mejora que en su conjunto constituyó el proyecto titulado “Calidad de la atención farmacéutica y grado de satisfacción en la consulta de pacientes externos”, ganador del Primer Previo Esteve titulado:”Unidos por la atención al paciente”.

Un cuestionario es un proceso estructurado de recogida de información a través de la cumplimentación de una serie de preguntas. Estructurado quiere decir que a todos los pacientes se les realizan las mismas preguntas, de la misma forma y en la misma secuencia. La finalidad es conseguir la máxima fiabilidad en la información. (129).

En el diseño de la encuesta se evitaban preguntas ambiguas, formular las preguntas de forma negativa, evitar un número muy elevado de opciones en las preguntas cerradas, además de una redacción lógica, adecuada, que despierte el interés del encuestado y aumente su colaboración para colaborar.

Es importante recoger la cantidad mínima de datos necesarios para alcanzar los objetivos del estudio, así como comenzar por las preguntas abiertas en caso de que se combinen con cerradas, para que los pacientes puedan expresar sus opiniones y no estén influenciados por las distintas alternativas de las preguntas cerradas.

6.3.-DISPENSACIÓN A PACIENTES EXTERNOS

La Ley del Medicamento (120), recogiendo lo señalado en la Ley General de Sanidad (130), establece que los servicios de Farmacia Hospitalaria deben “garantizar y asumir la dispensación de los medicamentos precisos para aquellos tratamientos extrahospitalarios que requieran una particular vigilancia, supervisión y control”.

Posteriormente, con la entrada en vigor de la quinta fase del Programa Selectivo de Revisión de Medicamentos o PROSEREME V en 1991 (Circular 12/91 de 17 de Abril de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios), se clasifican una serie de especialidades farmacéuticas como de uso hospitalario, las cuáles deben ser prescritas por un médico adscrito a los servicios de un hospital y dispensadas por los Servicios de Farmacia de los hospitales, no sólo a enfermos hospitalizados, sino también a enfermos ambulatorios, asumiendo junto con la dispensación, su control.

Tanto la OMS como la ASHP (*American Society of Health-System Pharmacist*) han desarrollado unas recomendaciones que sirvan de guía en la atención farmacéutica al paciente no hospitalizado (123). Con la base de que el objetivo fundamental de la AF en cualquier marco es garantizar el uso seguro y apropiado de los fármacos, establece

recomendaciones en dos líneas fundamentales, el proceso prescripción-dispensación y la información.

Por lo tanto en los hospitales españoles se dispensa alguna medicación a los definidos como pacientes externos, siendo éstos aquellos que no requieren el cuidado hospitalario, pero si medicación que se suministra en el Hospital, por tratarse de medicación de uso hospitalario, ensayo clínico, etc.

La consulta de AF o unidad de dispensación a pacientes externos tiene como objetivo dispensar medicamentos y material sanitario, estableciendo un adecuado seguimiento en cada caso, y desarrollando técnicas de educación sanitaria e información sobre los tratamientos y productos dispensados. Así mismo se promueve el uso racional de los medicamentos.

Generalmente los fármacos que se dispensan en este área de los Servicios de Farmacia Hospitalaria son muy caros, indicados para enfermedades muy poco prevalentes, y en los que no se conoce su perfil de eficacia y seguridad en igual cuantía que otros de gran uso.

La consulta de AF del hospital Juan Ramón Jiménez fue creada en la década de los noventa, donde se ha dispensado medicación para un gran número de patologías como SIDA, artritis reumatoide, artritis psoriásica, placas psoriásicas, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, fibrosis quística, gliomas, insuficiencia renal, Síndrome de Turner, esclerosis lateral amiotrófica, etc. El crecimiento de la actividad es incuestionable, aumentando con el tiempo el número de patologías, especialidades farmacéuticas y enfermos asistidos al día.

A modo de ejemplo se citan algunos datos:

- En el año 2004 se emplearon 10.771.762,24 euros en el coste de adquisición de los fármacos dispensados en la consulta de AF del HGJRJ, frente a los 5.319.468,15 euros consumidos en pacientes ingresados.
- El fármaco en el cual más se facturó fue el etanercept, con 664.834,96 euros. Le siguieron los factores plasmáticos y antirretrovirales.

- En el año 2003 se consumieron 1916 unidades de etanercept, en el 2004 4920.
- Al día asistimos a una media de 45 personas.

En la consulta de AF se valoran, entre otros aspectos de importancia para el correcto seguimiento farmacoterapéutico, la posible aparición de reacciones adversas, objetivo de este trabajo.

7.-OBJETIVOS.

Detectar y evaluar posibles RAM relacionadas con el etanercept para:

1. Identificar las reacciones adversas a medicamentos desconocidas, así como las conocidas pero en circunstancias no descritas por la literatura científica hasta la actualidad.
2. Caracterizar la población tratada con etanercept, las RAM observadas y la relación entre ambos.
3. Identificar grupos de mayor riesgo de padecer RAM por etanercept.
4. Determinar las RAM de tipo infeccioso antes y después del inicio del tratamiento con etanercept, relacionándolo con el conjunto del tratamiento base para la patología articular.

La muestra seleccionada ya no se encuentra sometida a las restricciones del ensayo clínico, sino que responde a un uso habitual postcomercialización del etanercept. De esta forma se complementa, y tal vez se amplíe, el conocimiento de las reacciones adversas de este fármaco al tratarse unas circunstancias inexistentes al realizar un ensayo clínico.

8.-MATERIAL Y MÉTODO.

El estudio abarcó la provincia de Huelva, en cuya área sanitaria se encuentran los siguientes hospitales públicos:

- Hospital General Juan Ramón Jiménez.
- Hospital Infanta Elena.
- Hospital de Río Tinto.

El trabajo consta de dos fases:

1.-Fase: revisión de las historias clínicas

Población objeto de estudio: todo paciente al cual se le haya dispensado etanercept alguna vez y pertenezca a alguna de las áreas hospitalarias de la provincia de Huelva.

Identificación de la población a estudio: se utilizó, en cada caso, la base de datos del programa informático de pacientes externos de la consulta de Atención Farmacéutica del Servicio de Farmacia Hospitalaria, donde se identificó a la población que alguna vez había retirado Enbrel[®] hasta la fecha 31/12/2004.

Fuente de Información: Se procedió a revisar pormenorizadamente las historias clínicas de los pacientes en busca de posibles RAM ocasionadas por etanercept, así como las de etiología infecciosa previas a etanercept y relacionadas con otros fármacos inmunomoduladores y/o inmunosupresores.

Se elaboró una hoja de recogida de datos (anexo 13.3), donde se solicitaron: sexo, edad, antecedentes, centro de referencia, indicación terapéutica, fecha de inicio y de fin (si lo hubo) del tratamiento, medicación concomitante, sospecha y valoración de RAM, etc. Esta misma hoja se utilizó tanto para las sospechas de RAM por etanercept, como para la identificación de procesos infecciosos en el tratamiento previo al etanercept.

En el anexo citado se utilizó la clasificación de RAM de *Park y Coleman*, tras identificar las RAM se clasificaron según su gravedad en 4 categorías (87), se determino

la relación entre el fármaco y la RAM mediante el algoritmo de Karch-Lasagna (anexo 13.2) modificado (utilizado por el SEFV) (131-132) y fueron clasificadas de acuerdo con el vocabulario de RAM de la OMS por el aparato o sistema al que afectan (133).

Toda esta información fue recogida en una base de datos informática creada para tal efecto.

Criterio de inclusión:

1. Todo paciente a quién alguna vez se le haya dispensado etanercept

Criterio de exclusión:

1. Se excluyen aquellos pacientes cuya historia clínica (HHCC) no albergue un mínimo de información, entendiéndose como tal:
 - Revisiones en consultas externas hospitalarias o centros de salud, relativas a su patología articular, durante el periodo en el que el/la paciente está siendo tratado con etanercept.
 - Especificación completa de la medicación concomitante al fármaco objeto de estudio.
 - Información relativa al periodo previo al inicio de Enbrel[®], al menos en un periodo de tiempo igual a la duración de éste.

Pérdidas aceptables: Se acepta tolerable un máximo de pérdidas de HHCC según el muestreo para la estimación de una población finita total del número de pacientes identificados, estableciéndose una precisión absoluta del 5% y un nivel de confianza del 95%, para un porcentaje esperable de RAM del 40% según la literatura específica, lo que nos permite un máximo de 12 pérdidas.

2.-Fase: entrevista clínica con los pacientes.

Población objeto de estudio: todo paciente, o en su ausencia el familiar directo a su cargo, que acuda a la consulta de Atención Farmacéutica a pacientes externos del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva para retirar etanercept entre los meses de marzo a abril del año 2005.

Fuente de Información: entrevista personal estructurada con el paciente, o en su ausencia el familiar directo a su cargo.

La recogida de los datos fue realizada de acuerdo con un cuestionario diseñado específicamente para la entrevista clínica (anexo 13.4), cuyos ítems se aplicaron a los participantes de idéntica forma y secuencia. Su fiabilidad fue medida gracias al cálculo de la consistencia interna a través de la α de Chronbach y la repetibilidad por un test-retest a aquellos pacientes que repitieron el cuestionario. Se elaboró una base de datos para tratar estos resultados.

Criterio de inclusión:

1. Todo paciente, o en su ausencia el familiar directo a su cargo, que acuda a nuestra consulta y tenga prescrito Enbrel[®].

Criterio de exclusión:

1. Todo paciente que retire por primera vez la medicación.
2. Todo familiar que retire la medicación del paciente y carezca de información suficiente como para responder al cuestionario de forma veraz. Se entenderá que no posee la suficiente información sobre los posibles efectos adversos cuando no responda con seguridad a las $\frac{3}{4}$ partes de las preguntas.

Observaciones a ambos estudios:

Tratamiento estadístico de los datos: Se realizó un análisis descriptivo, empleándose ratios, medias aritméticas y porcentajes con intervalos de confianza binomial al 95%. Para el análisis inferencial se compararon proporciones, y variables cualitativas

mediante los test de chi-cuadrado y chi-cuadrado lineal por lineal para establecer la relación entre variables cualitativas. Se utilizó el programa SPSS 12.0 y Epi info 6.0.

Para dar cumplimiento al Real Decreto 711/2002 las sospechas de RAM fueron notificadas al Centro Andaluz de Farmacovigilancia mediante las tarjetas amarillas (125).

Para la elaboración del presente trabajo se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Huelva.

9.-RESULTADOS.

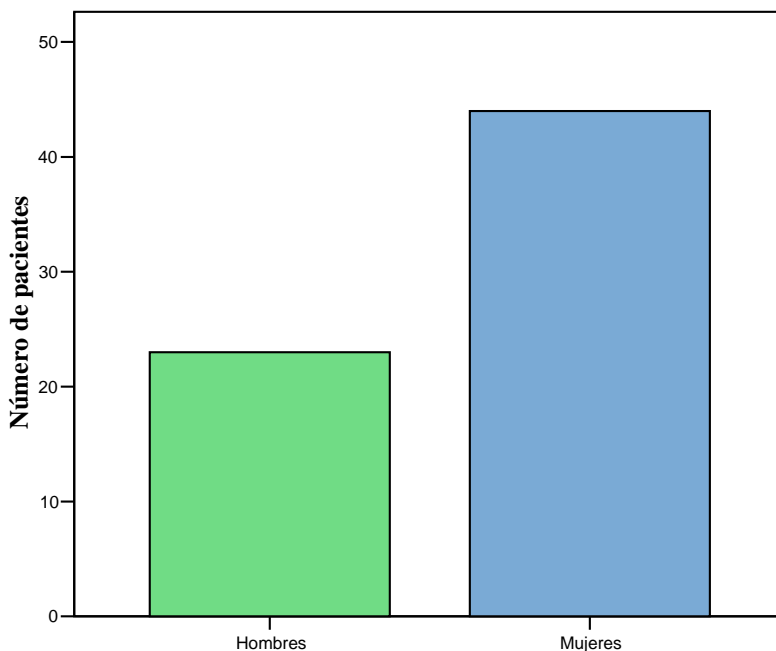
9.1.-Descripción de los pacientes incluidos en el estudio

Se identificaron un total de 74 pacientes en la fecha seleccionada (31 de diciembre del año 2004). Se perdieron 7 (9.45%), 2 del Hospital Infanta Elena (HIE) y 5 del Ambulatorio Virgen de la Cinta (AVC) y se revisaron 67 (90.54%) (1 del HIE, 13 del AVC y 53 del HJRJ), cuyos datos pueden ser consultados en el anexo 13.5.

Las razones que motivaron la pérdida de historias fueron: ausencia de historias clínicas (3), carencia de datos relativos a la administración de etanercept (4).

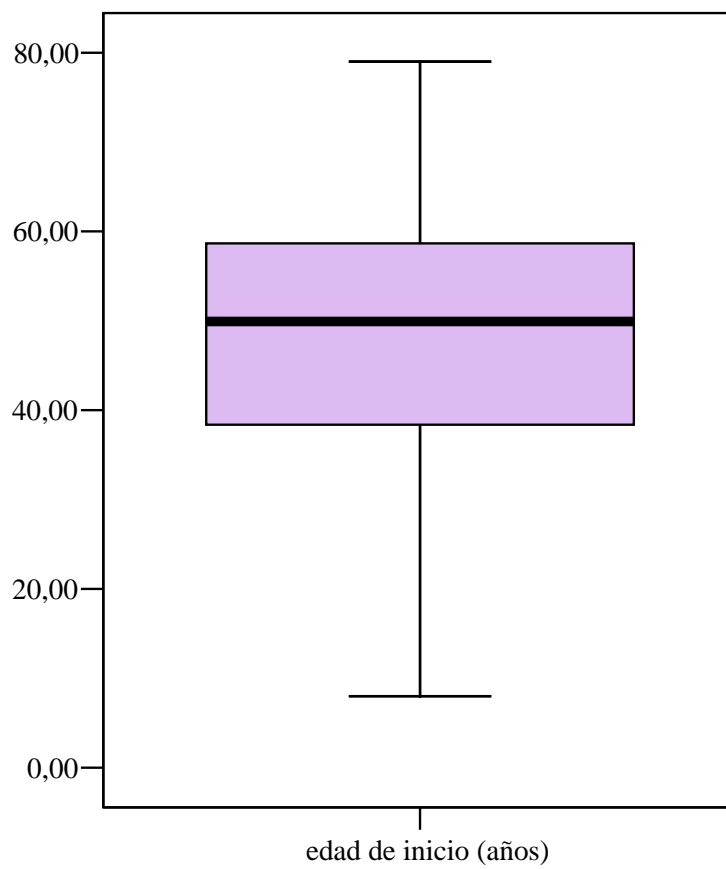
Se identificaron y revisaron un total de 67 pacientes, 90.54% del total de la población tratada en la provincia de Huelva con etanercept. Se encontraron 44 mujeres (65.7% IC 53.06 – 76.84) y 23 hombres (34.3% IC 23.15 – 46.93). El ratio mujeres hombre fue de 1.92.

Distribución por sexos



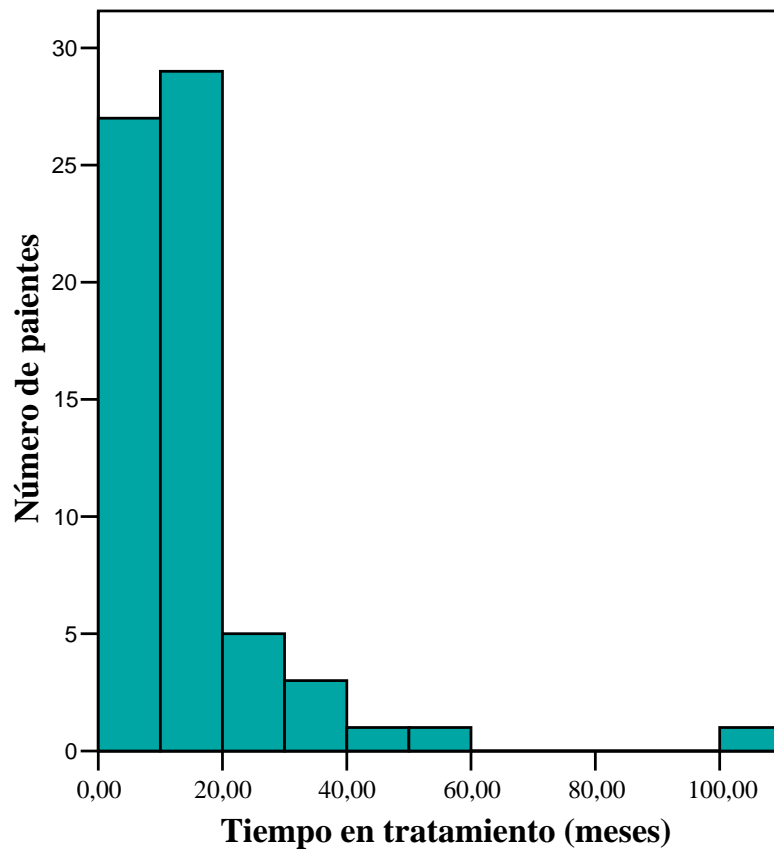
La edad media de inicio del tratamiento fue de 47.11 años (IC 43.04 – 51.18).

Gráfico de *box-flot* para la edad al inicio del tratamiento



El tiempo medio de seguimiento del tratamiento fue de 14.85 meses (IC 11.26 – 18.45).

Histograma de la distribución de pacientes según el tiempo en tratamiento



El fármaco se empleo según cuatro indicaciones aprobadas, fueron:

Indicaciones Terapéuticas en los pacientes tratados

ITA	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
AR	49	73.1	73.1
ARJP	6	9.0	82.1
AS	10	14.9	97.0
EA	2	3.0	100.0
Total	67	100.0	

El creciente empleo de fármaco puede observarse en la siguiente tabla:

Año de inicio de los tratamientos con etanercept

AÑO	Nuevos inicios	Porcentaje	Porcentaje acumulado
2004	21	31.3	31.3
2003	34	50.7	82.1
2002	4	6.0	88.1
2001	3	4.5	92.5
2000	3	4.5	97.0
1999	2	3.0	100.0
Total	67	100.0	

En los 67 pacientes estudiados se observaron RAM potenciales por etanercept en 34, correspondiente al 50.74% (IC 38.24 – 63.18), tras un periodo medio de 3.86 meses (IC 1.78 – 5.94).

De los 67 pacientes cuyas historias clínicas fueron revisadas, en 56 (83.58% IC 72.52 – 91.50) se observaron antecedentes de interés, y en 11 casos no (16.41% IC 8.49 – 27.48). Los correspondientes al total de la población fueron agrupados por categorías tras identificarse, según se expone a continuación:

- Respiratorios: en 8 pacientes se observaron: EPOC (2), asma (6).
- Digestivos y metabolismo: en 12 pacientes: hepatotoxicidad por MTX (8), colecistectomizada (3), VHB (1), enfermedad de Crohn (1).
- Órganos de los sentidos: en 4 pacientes: oculotoxicidad por corticoides (4).
- Sistema Nervioso: en 6 pacientes: cefalea tensional (2), síndrome depresivo (4).
- Locomotor: en 22 pacientes: luxación atloaxoidea (5), osteoporosis por fármacos (14), síndrome de Sjogren (4), quiste de Baker (11).
- Cardiovascular: en 16 pacientes: valvulopatía aórtica (1), fibrilación auricular (1), IAM (1), cardiopatía isquémica (2), HTA (15), dislipemia (3), síndrome de Raynaud (1).
- Genitourinario: en 10 pacientes: litiasis renal (2), insuficiencia renal leve (3), Histerectomía más doble anexectomía (2), histerectomía (3).
- Endocrino: en 9 pacientes: diabetes mellitus (4), bocio (1), hipertiroidismo (2), hipotiroidismo (2).
- Hábitos tóxicos: en 10 pacientes: fumador/exfumador (10).
- Herencia: en 10 pacientes: familiar con AR (10).
- Otros: en 7 pacientes: fibromialgia (1), radioterapia (1), amigdalectomizados (5).

De los 67 pacientes, 56 presentaron antecedentes de interés, de los cuales 21 presentaron solamente antecedentes enmarcados en una categoría (31.34 IC 20.55 – 43.83%), 21 presentaron dos (31.3% IC 20.55 – 43.83%), 12 en tres (17.9% IC 9.61 – 29.19) y 2 en cuatro (2.98% IC 0.36 – 10.37).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin antecedentes y la frecuencia de RAM por etanercept. Al analizar los subgrupos solamente se observa relación no estadísticamente significativa para los antecedentes calificados como urinarios (Fischer $p = 0.083$, chi cuadrado 0.045 (una casilla con una frecuencia mínima esperada de 4.93), endocrinos ($p = 0.15$).

Antecedentes por categorías en pacientes con y sin RAM por etanercept

Categoría	Frecuencia en pacientes con RAM por etanercept	Frecuencia en pacientes sin RAM por etanercept
Urinario	8	2
Respiratorio	5	3
Digestivo y metabolismo	7	5
Órganos de los sentidos	2	2
Sistema Nervioso	2	4
Aparato locomotor	12	10
Cardiovascular	9	7
Endocrino	7	2
Hábitos tóxicos	3	7
Herencia	5	5
Otros	5	2

9.2.- Descripción de las RAM.

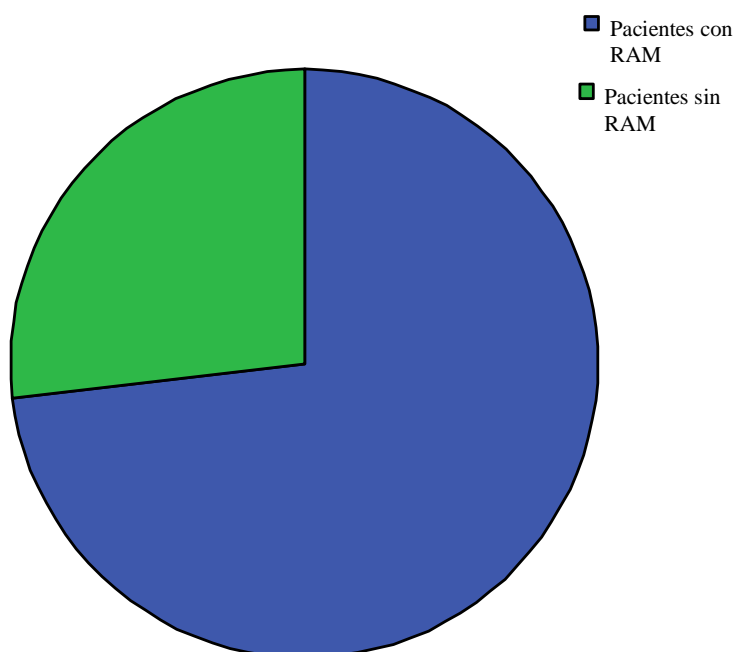
9.2.1.-Tiempo hasta RAM por etanercept.

Tiempo hasta RAM en meses	RAM	Sexo
0.5	Aftas bucales	Mujer
9	Amigdalitis	Mujer
1	Anemia	Mujer
2	Anemia	Mujer
8	Anemia	Mujer
1	Anemia	Mujer
0.75	Bursitis séptica	Mujer
3	Caída del cabello	Mujer
7	Candidiasis orofaríngea	Mujer
3	Candidiasis orofaríngea	Hombre
30	Catarro	Mujer
5	Catarro	Mujer
5	Catarro	Mujer
2.5	Coledocolitiasis con hepatomegalia	Mujer
1.5	Disfagia	Mujer
0.5	Disfonía	Mujer
0	Eritema	Mujer
0.75	Gastritis	Mujer
3.5	HDA	Mujer
0	Hipercolesterolemia	Mujer
2	Hipercolesterolemia	Mujer
1	Hipercolesterolemia	Hombre
3	Hipercolesterolemia	Hombre
1	Hipercolesterolemia	Mujer
0.5	Hipertransaminasemia	Mujer
0.5	Hipertransaminasemia	Hombre
7	Infección bacteriana respiratoria	Hombre
7	ITU	Mujer
8	ITU	Mujer
11	ITU	Mujer
8	ITU	Mujer
16	ITU	Hombre
4	ITU	Mujer
2	Lesiones cutáneas	Mujer
3	Lesiones cutáneas urticariformes	Hombre
1	Malestar general tras adm	Mujer
0.75	Malestar general tras adm	Mujer
8	Malestar general tras adm	Mujer
2	Nauseas	Mujer
4	Neumonía grave bilateral	Hombre
1	Neutropenia	Mujer
0.5	Prurito	Mujer
0	Reacción local con eritema y dolor	Mujer
5	Reacción urticarial	Mujer
14	Sinusitis	Mujer
3	Tiña incognito	Mujer
1	Toxicodermia generalizada	Mujer
7	Urticaria	Hombre
5	urticaria generalizada	Hombre

9.2.2-Distribución de las RAM.

Del total de pacientes (67), 49 (73.1% IC 60.9 – 83.23) tuvieron RA provocadas por etanercept u otro fármaco IS / IM que le ocasionó algún proceso infeccioso. 18 no tuvieron ningún tipo de RAM por ningún fármaco IS / IM. 34 fueron aquellos que padecieron RAM por etanercept (50.74% IC 38.2 – 63.18), de los cuales 15 (23.43% IC 13.75 – 35.69) tuvieron exclusivamente RAM potenciales por etanercept.

Distribución de RAM por pacientes

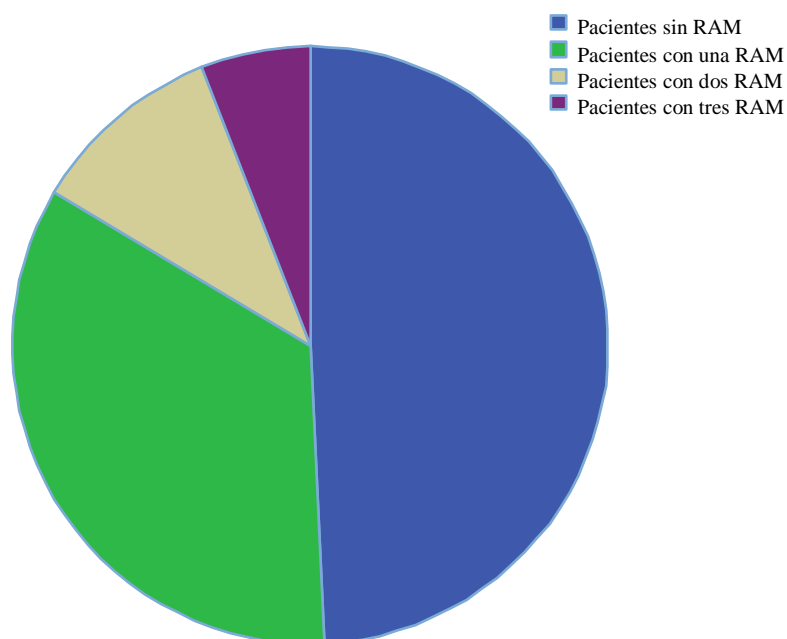


Se observaron un total de 49 RAM provocadas por etanercept en los 34 pacientes mencionados, (1.44 RAM por paciente) que se repartieron de la siguiente forma:

Número de RAM por etanercept / paciente

Número de eventos	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	33	49.3	49.3
1	23	34.3	83.6
2	7	10.4	94.0
3	4	6.0	100.0
Total	67	100.0	

Número de RAM por etanercept por paciente



Distribución de RAM de etanercept por indicaciones

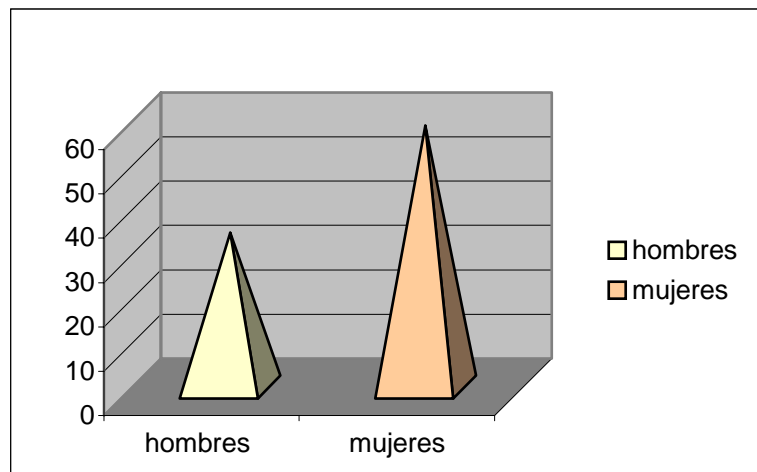
ITA	Pacientes con RAM por etanercept		Total
	NO	SÍ	
AR	22	27	49
ARJP	4	2	6
AS	5	5	10
EA	2	0	2
Total	33	34	67

Se observó una menor proporción de RAM en pacientes con ACJP (menores de 18 años) (33.3% IC 4.32 – 77.72) que para el resto de indicaciones (mayores de 18 años) (52.45% IC 39.26 – 65.40). No se obtuvo significación estadística ($p = 0.32$).

Pacientes con RAM por etanercept según sexo

Pacientes con RAM por etanercept			Total
Sexo	no	sí	
Hombre	15	8	23
Mujer	18	26	44
Total	33	34	67

Representación del porcentaje de pacientes con RAM por etanercept según sexo



La relación mujeres / hombres fue de 1.92, sin embargo el ratio mujeres con RAM por etanercept con secuelas versus hombre fue de 3. La ratio: mujeres con RAM por etanercept versus hombres 1.70.

El 59.09% (IC 43.24 – 73.66) de las mujeres padecieron RAM por etanercept en algún momento durante su farmacoterapia, frente a un 34.78% (IC 16.37 – 57.26) en los hombres. No se alcanzó la significación estadística $p = 0.058$.

Número de RAM detectadas justificables por etanercept u otro IS/IM

Número de RAM	Número de pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	23	46,9	44,9
2	12	24,5	71,4
3	7	14,3	85,7
4	5	10,2	95,9
5	2	4,1	100,0
Total pacientes	49	100,0	

El número total de RAM observadas tanto por etanercept como por otros fármacos fue de 98.

RAM totales detectadas

Tipo de RAM	Frecuencia	Porcentaje
Aftas Bucales	4	4,1
Amigdalitis	3	3,1
Anemia	4	4,1
Aumento del colesterol	5	5,1
Bacteriemia	1	1,0
Bursitis	1	1,0
Caída del cabello	1	1,0
Candidiasis orofaríngea	3	3,1
Catarro vías altas	12	12,2
Coledocolitiasis	1	1,0
Disfagia	1	1,0
Disfonía	1	1,0
Faringitis	1	1,0
Gastritis	1	1,0
Gripe	3	3,1
HDA	1	1,0
Herpes zoster	2	2,0
Hipertransaminasemia: hepatotoxicidad	2	2,0
Infección bacteriana respiratoria	3	3,1
ITU	19	19,4
Lesiones cutáneas	3	3,1
Malestar general tras administración	3	3,1
Micosis no filiada	1	1,0
Muget	2	2,0
Nauseas	1	1,0

Tipo de RAM	Frecuencia	Porcentaje
Neumonía	3	3,1
Neutropenia	1	1,0
Pielonefritis	2	2,0
Pitiriasis versicolor	3	3,1
Reacción urticarial	5	5,1
Sinusitis	1	1,0
Tinea cruris	2	2,0
Tiña incognito	1	1,0
Toxicodermia	1	1,0
Total	98	100,0

RAM justificables por etanercept detectadas

Tipo de RAM	Frecuencia	Porcentaje
Aftas bucales	1	2.0
Amigdalitis	1	2.0
Anemia	4	8.2
Aumento del colesterol	5	10.2
Bursitis	1	2.0
Caída del cabello	1	2.0
Candidiasis orofaríngea	2	4.1
Catarro vías altas	3	6.1
Coledocolitiasis	1	2.0
Disfagia	1	2.0
Disfonía	1	2.0
Gastritis	1	2.0
HDA	1	2.0
Hipertransaminasemia:	2	4.1
Hepatotoxicidad		
Infección bacteriana respiratoria	1	2.0
ITU	6	12.2
Lesiones cutáneas	3	6.1
Malestar general tras administración	3	6.1
Nauseas	1	2.0
Neumonía	1	2.0
Neutropenia	1	2.0
Reacción Urticarial	5	10.2
Sinusitis	1	2.0
Tiña incognito	1	2.0
Toxicodermia	1	2.0
Total	49	100,0

9.2.3-Distribución de los fármacos sospechosos y el aparato o sistema afectado.

Fármacos sospechosos relacionados con el aparato o sistema en el que se ocasiona

la RAM

		Fármaco sospechoso							
		Etanercept	MTX	Infliximab	Deflazacort	Prednisona	Ciclosporina	Azatioprida	Aurotiomalato
Aparato	no	48	32	6	2	1	4	3	1
Locomotor	sí	1	0	0	0	0	0	0	0
Tracto respiratorio superior	no	42	20	4	1	0	3	3	1
	sí	7	12	2	1	1	1	0	0
Tracto respiratorio inferior	no	48	30	6	2	1	4	3	1
	sí	1	2	0	0	0	0	0	0
Urinario	no	43	23	4	1	1	2	3	0
	sí	6	9	2	1	0	2	0	1
Digestivo	no	40	28	6	2	1	4	1	1
	sí	9	4	0	0	0	0	2	0
Sanguíneas	no	44	32	5	2	1	4	3	1
	sí	5	0	1	0	0	0	0	0
Dermatológicas	no	38	27	5	2	1	3	2	1
	sí	11	5	1	0	0	1	1	0
Metabólicas	no	44	32	6	2	1	4	3	1
	sí	5	0	0	0	0	0	0	0
Malestar tras administración	no	45	32	6	2	1	4	3	1
	sí	4	0	0	0	0	0	0	0

Agrupamiento de RAM por categorías:

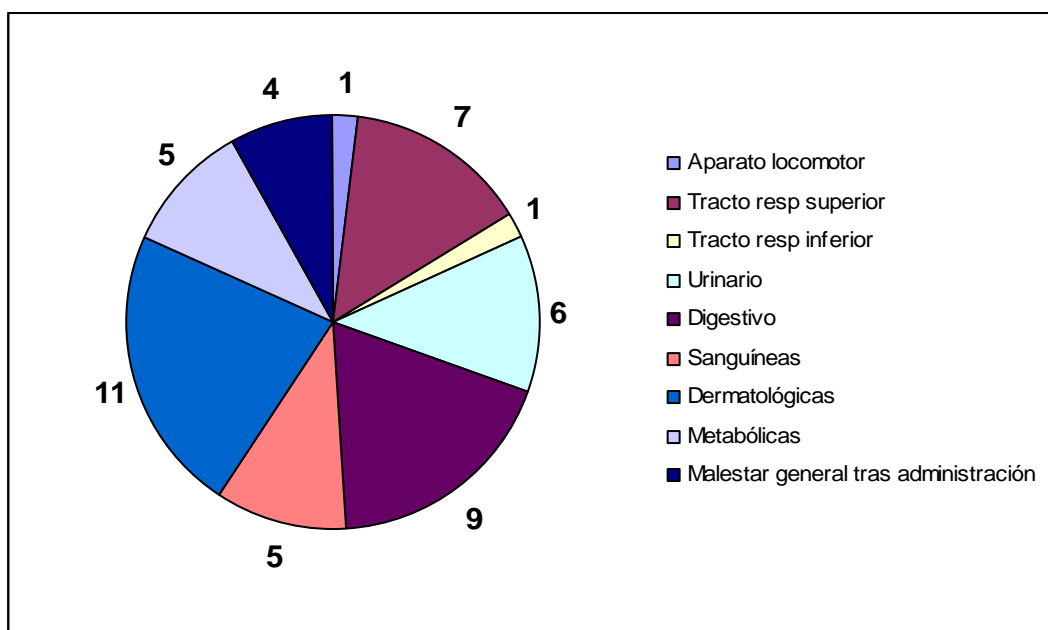
- Locomotor: Bursitis (1).
- Respiratorio superior: catarro vías altas (12), disfonía (1), amigdalitis (3), faringitis (1), sinusitis (1), infección bacteriana tracto superior (3), gripe (3) (se ha clasificado como alta al poder ser tanto alta como baja, y aparenta en las HHCC que es más bien alta).
- Respiratorio inferior: neumonía (3).
- Urinario: ITU (19), pielonefritis (2).

- Digestivo: Muget (2), disfagia (1), candidiasis orofaríngea (3), coledocolitiasis (1), HDA (1), gastritis (1), aftas (4), hepatotoxicidad (transaminasemia) (2).
- Sanguíneo: anemia (4), neutropenia (1), bacteriemia (1).
- Dermatológico: reacción urticarial (5), toxicodermia (1), pitiriasis versicolor (3), herpes zoster (2), lesiones cutáneas (3), alopecia (1), tiña incógnito (1), micosis no filiada (1), tinea cruris (2).
- Metabólicas: hipercolesterolemia (5).
- Malestar general: malestar general (fiebre más cefalea) (3), náuseas (1).

Agrupamiento de las RAM exclusivas de etanercept por categorías:

- Locomotor: Bursitis (1).
- Respiratorio superior: catarro vías altas (3), disfonía (1), amigdalitis (1), sinusitis (1), infección bacteriana tracto superior (1).
- Respiratorio inferior: neumonía (1).
- Urinario: ITU (6).
- Digestivo: disfagia (1), candidiasis orofaríngea (2), coledocolitiasis (1), HDA (1), gastritis (1), aftas (1), hepatotoxicidad (transaminasemia) (2).
- Dermatológico: reacción urticarial (5), toxicodermia (1), lesiones cutáneas (3), alopecia (1), tiña incógnito (1).
- Sanguíneo: anemia (4), neutropenia (1).
- Metabólicas: hipercolesterolemia (5).
- Malestar general: malestar general (fiebre más cefalea) (3), náuseas (1).

Representación de las RAM por etanercept por categorías



9.2.4.-Relación entre RAM y fármacos IS/IM.

RAM relacionadas con el número de IS/IM

Número de IS / IM	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	10	10,2	10,2
2	37	37,8	48,0
3	46	46,9	94,9
4	5	5,1	100,0
Total	98	100,0	

Los fármacos IS/IM asociados al sospechoso para todas las RAM

Asociaciones	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No hay asociación	10	10,2	10,2
Deflazacort	27	27,6	37,8
Cloroquina	1	1,0	38,8
MTX	9	9,2	48,0
MTX + prednisona	3	3,1	51,0
MTX + deflazacort	28	28,6	79,6
Prednisona + sulfasalazina	3	3,1	82,7
Imurel + deflazacort+ cloroquina	2	2,0	84,7
Deflazacort + sulfasalazina	1	1,0	85,7
Deflazacort + cloroquina + aurotiomalato	2	2,0	87,8
Deflazacort + cloroquina + sulfasalazina	1	1,0	88,8
Deflazacort + cloroquina	11	11,2	100,0
Total	98	100,0	

Categorías de fármacos IS/IM asociados al sospechoso para todas las RAM

Asociaciones	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Ausencia	10	10,2	10,2
Corticoide	27	27,6	37,8
FAME	10	10,2	48,0
Corticoide + FAME	46	46,9	94,9
Corticoide + 2 FAME	5	5,1	100,0
Total	98	100,0	

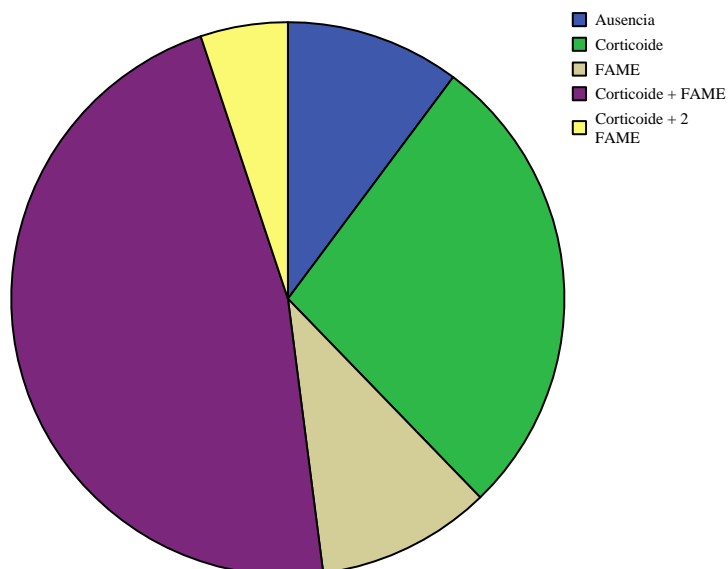
Los fármacos IS/IM asociados al sospechoso para las RAM por etanercept

Asociación	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Ausencia	8	16,3	16,3
Deflazacort	11	22,4	38,8
MTX	9	18,4	57,1
MTX + prednisona	2	4,1	61,2
MTX + deflazacort	19	38,8	100,0
Total	49	100,0	

Categorías de fármacos IS/IM asociados al sospechoso para las RAM por etanercept

Asociación	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Ausencia	8	16,3	16,3
Corticoide	11	22,4	38,8
FAME	9	18,4	57,1
Corticoide + FAME	21	42,9	100,0
Total	49	100,0	

Representación de los fármacos IS/IM asociados al sospechoso de las RAM por categorías



9.2.5.-Puntuación de las RAM según el algoritmo de K-L, calificación, clasificación, desenlace y gravedad.

La puntuación de las RAM por etanercept según el algoritmo de K-L

Puntos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	2	4.1	4.1
1	4	8.2	12.2
2	4	8.2	20.4
3	11	22.4	42.9
4	5	10.2	53.1
5	8	16.3	69.4
6	8	16.3	85.7
7	3	6.1	91.8
8	3	6.1	98.0
9	1	2.0	100.0
Total	49	100.0	

Calificación de las RAM por etanercept

Calificación	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Improbable	2	4,1	4,1
Condicional	19	38,8	42,9
Posible	14	28,6	71,4
Probable	10	20,4	91,8
Definida	4	8,2	100,0
Total	49	100,0	

Puntuación de las RAM no ocasionadas por etanercept

Puntuación	MTX	Infliximab	Deflazacort	Prednisona	Ciclosporina	Azatioprida	Aurotiomalato	Total
0	0	0	0	0	0	0	0	2
1	1	1	1	0	0	0	1	8
2	3	0	0	0	0	0	0	7
3	6	1	1	0	1	0	0	20
4	13	1	0	0	0	2	0	21
5	3	2	0	0	1	1	0	15
6	1	1	0	1	1	0	0	12
7	3	0	0	0	0	0	0	6
8	2	0	0	0	1	0	0	6
9	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	32	6	2	1	4	3	1	

Puntuación de cada RAM ocasionada por etanercept

Tipo RAM	Puntuación										Total
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Aftas	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Amigdalitis	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Anemia	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	4
Bursitis	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Caída cabello	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Candidiasis orofaríngea	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
Catarro vías altas	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	3
Coledocolitiasis	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Disfagia	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Disfonía	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Gastritis	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
HDA	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Hipercolesterolemia	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	5
Hipertransaminasemia	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Infección bacteriana respiratoria	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
ITU	0	0	0	1	1	1	0	1	2	0	6
Lesiones cutáneas	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	3
Malestar general	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	3
Nauseas	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Neumonía	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Neutropenia	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Reacción urticarial	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	5
Sinusitis	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Tiña incógnito	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Toxicodermia	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Total	2	4	4	11	5	8	8	3	3	1	49

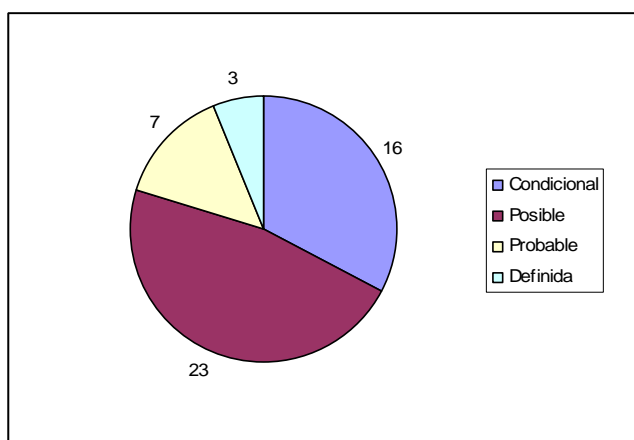
Puntuación de las RAM de naturaleza infecciosa no ocasionadas por etanercept

Tipo RAM	Puntuación								Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Aftas	0	0	1	2	0	0	0	0	3
Amigdalitis	0	0	1	0	0	1	0	0	2
Bacteriemia	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Candidiasis orofaríngea	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Catarro vías altas	0	0	2	4	2	0	1	0	9
Faringitis	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Gripe	0	0	0	2	1	0	0	0	3
Herpes zoster	0	1	0	1	0	0	0	0	2
Infección bacteriana respiratoria	1	0	1	0	0	0	0	0	2
ITU	1	0	0	5	1	2	1	3	13
Micosis no filiada	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Muget	0	0	0	0	1	0	1	0	2
Neumonía	0	1	0	1	0	0	0	0	2
Pielonefritis	1	0	0	1	0	0	0	0	2
Pitiriasis versicolor	0	0	2	0	1	0	0	0	3
Tinea cruris	1	0	1	0	0	0	0	0	2
Total	4	3	9	16	7	4	3	3	49

Calificación de las RAM según el algoritmo de K-L

Calificación	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Improbable	2	2.0	2.0
Condicional	35	35.7	37.8
Posible	36	36.7	74.5
Probable	18	18.4	92.9
Definida	7	7.1	100.0
Total	98	100.0	

Calificación de RAM no debidas a etanercept



Calificación de las RAM infecciosas

Calificación	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Improbable	0	0	0
Condicional	20	30.3	30.3
Posible	29	43.9	74.2
Probable	12	18.2	92.4
Definida	5	7.6	100
Total	66		

Calificación y tipo de RAM provocada por etanercept

Tipo RAM	Improbable	Condicional	Posible	Probable	Definida	Total
Aftas	0	0	0	1	0	1
Amigdalitis	0	0	1	0	0	1
Anemia	0	3	1	0	0	4
Bursitis	0	1	0	0	0	1
Caída cabello	0	1	0	0	0	1
Candidiasis orofaríngea	0	0	1	1	0	2
Catarro vías altas	0	1	2	0	0	3
Coledocolitiasis	0	1	0	0	0	1
Disfagia	0	1	0	0	0	1
Disfonía	1	0	0	0	0	1
Gastritis	0	1	0	0	0	1
HDA	0	1	0	0	0	1

Tipo RAM	Improbable	Condicional	Posible	Probable	Definida	Total
Hipercolesterolemia	0	5	0	0	0	5
Hipertransaminasemia	1	1	0	0	0	2
Infección bacteriana respiratoria	0	0	0	1	0	1
ITU	0	1	2	1	2	6
Lesiones cutáneas	0	1	0	1	1	3
Malestar general	0	0	1	1	1	3
Nauseas	0	0	1	0	0	1
Neumonía	0	0	1	0	0	1
Neutropenia	0	0	1	0	0	1
Reacción urticarial	0	0	1	4	0	5
Sinusitis	0	0	1	0	0	1
Tiña incógnito	0	1	0	0	0	1
Toxicodermia	0	0	1	0	0	1
Total	2	19	14	10	4	49

Calificación y tipo de RAM no provocada por etanercept

Tipo RAM	Condicional	Posible	Probable	Definida	Total
Aftas	1	2	0	0	3
Amigdalitis	1	0	1	0	2
Bacteriemia	0	0	1	0	1
Candidiasis orofaríngea	1	0	0	0	1
Catarro vías altas	2	7	0	0	9
Faringitis	0	1	0	0	1
Gripe	0	2	1	0	3
Herpes zoster	1	1	0	0	2
Infección bacteriana respiratoria	2	0	0	0	2
ITU	1	6	3	3	13
Micosis no filiada	1	0	0	0	1
Muget	0	1	1	0	2
Neumonía	1	0	1	0	2
Pielonefritis	1	1	0	0	2
Pitiriasis versicolor	2	1	0	0	3
Tinea cruris	2	0	0	0	2
Total	16	22	8	3	49

Respecto al desenlace de las 98 RAM potenciales encontradas, en 89 ocasiones los pacientes se recuperaron (90.81% IC 83.28 – 95.71), pero en 9 casos al finalizar la recogida de datos existían secuelas (9.18 IC 4.28 – 16.71), hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.000001$). En ningún caso hubo fallecimiento.

De los 67 pacientes, solamente 8 (11.93% IC 5.29 – 22.17) padecieron RAM por etanercept que no se resolvieron al finalizar el estudio. En todos los casos enfermos tratados de AR salvo un paciente con AS. Fueron: 6 mujeres donde una padeció 2 RAM por etanercept con secuelas (disfonía y disfagia, con 0 y 1 puntos respectivamente y consideración de leve y grave), el resto fueron: 3 RAM por hipercolesterolemia (todas leves con 3, 3, 1 puntos), y 1 de neutropenia mantenida (4 puntos) y 1 de anemia leve (6 puntos). 2 hombres se afectaron por RAM que no se resolvieron. Fueron sendos casos de hipercolesterolemia, leves, con 3 y 2 puntos.

Clasificación de fármacos sospechosos según tipos de RAM

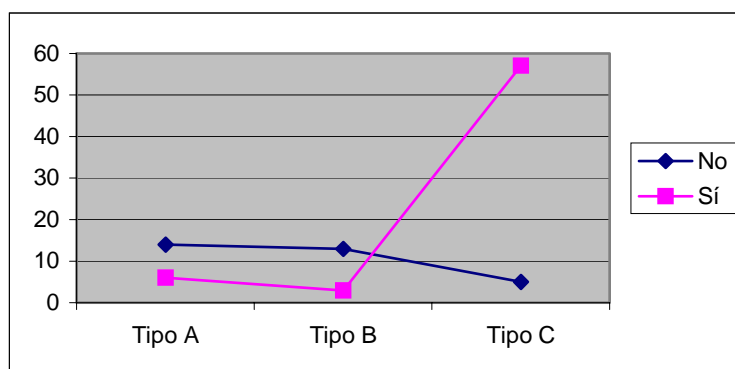
Fármaco sospechoso	Tipo A	Tipo B	Tipo C	Total
Etanercept	16	15	18	49
MTX	3	0	29	32
Infliximab	0	0	6	6
Deflazacort	0	1	1	2
Prednisona	0	0	1	1
Ciclosporina	1	0	3	4
Azatioprida	0	0	3	3
Aurotiomalato	0	0	1	1
Total	20	16	62	98

Se ha observado que en 86.36% (IC 75.68 – 93.57) de las RAM con etiología infecciosa, las potenciales reacciones adversas eran del tipo C, frente a solamente el 15.62% (IC 5.27 – 32.78) de aquellas RAM no relacionadas con procesos infecciosos. Valor de $p < 0.001$.

Clasificación de las infecciones según la clasificación de *Park and Coleman*

Infección	Tipo A	Tipo B	Tipo C	Total
No	14	13	5	32
Sí	6	3	57	66
Total	20	16	62	98

Representación de la clasificación de las infecciones según la clasificación de *Park and Coleman*



Gravedad de la totalidad de las RAM detectadas

Gravedad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Leve	86	87.8	87.8
Moderada	7	7.1	94.9
Graves	5	5.1	100.0
Total	98	100.0	

Gravedad de las RAM por etanercept

Gravedad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Leve	42	85,7	85,7
Moderada	4	8,2	93,9
Graves	3	6,1	100,0
Total	49	100,0	

Las 5 RAM graves fueron todas en enfermos de AR: en 3 mujeres (disfagia por etanercept calificada por 3 puntos, HDA recuperada por etanercept con 3 puntos, y neumonía por MTX con 2 puntos). En hombres se observaron 2, 1 sufrió una bacteriemia por infliximab (2 puntos), y el otro una neumonía recuperada por etanercept (4 puntos). Todos ellos tenían antecedentes de interés, en 2 casos antecedentes respiratorios, 2 digestivo y metabolismo, y en 1 locomotor, órganos de los sentidos. En 2 casos se administró 1 fármaco IS/IM, en otros 2 casos 2, y en un caso 3.

Las 7 RAM moderadas fueron: 6 en mujeres (una con AS) por candidiasis orofaríngea por etanercept (6 puntos), coledocolitiasis por etanercept (3 puntos), toxicodermia por etanercept (5 puntos), bursitis por etanercept (1 punto), pielonefritis por infliximab (4 puntos) y neumonía por MTX (4 puntos). Se observó un caso de infección respiratoria bacteriana en un varón posiblemente ocasionada por infliximab (1 punto).

También en el caso de las RAM moderadas todos los pacientes tuvieron antecedentes de interés, en 3 casos respiratorios, 4 locomotor, 1 digestivo y metabolismo, 1 sistema nerviosos y otro de antecedentes cardiovascular. 2 urinarios y otros 2 endocrinos. En 5 casos los pacientes tomaban 3 fármacos IS/IM, y en 2 casos sólo 1.

Se ha obtenido un valor de asociación lineal por lineal de chi cuadrado de $p = 0.057$ para la relación número de IS/IM y gravedad de las RAM. Parece haber relación en las leves y moderadas pero no en las graves. No obstante, para las RAM en las que etanercept fue el fármaco sospechoso, sí se obtuvo ($p = 0.009$)

Número de fármacos IS/IM y gravedad

Gravedad	Número de fármacos IS/IM				Total
	1	2	3	4	
Leve	6	35	40	5	86
Moderada	2	0	5	0	7
Grave	2	2	1	0	5
Total	10	37	46	5	98

Número de fármacos IS/IM y gravedad para las RAM infecciosas

Gravedad	Número de fármacos IS/IM				Total
	1	2	3	4	
Leve	4	21	28	5	58
Moderada	1	0	4	0	5
Grave	0	2	1	0	3
Total	5	23	33	5	66

En RAM por etanercept, número de IS/IM y gravedad

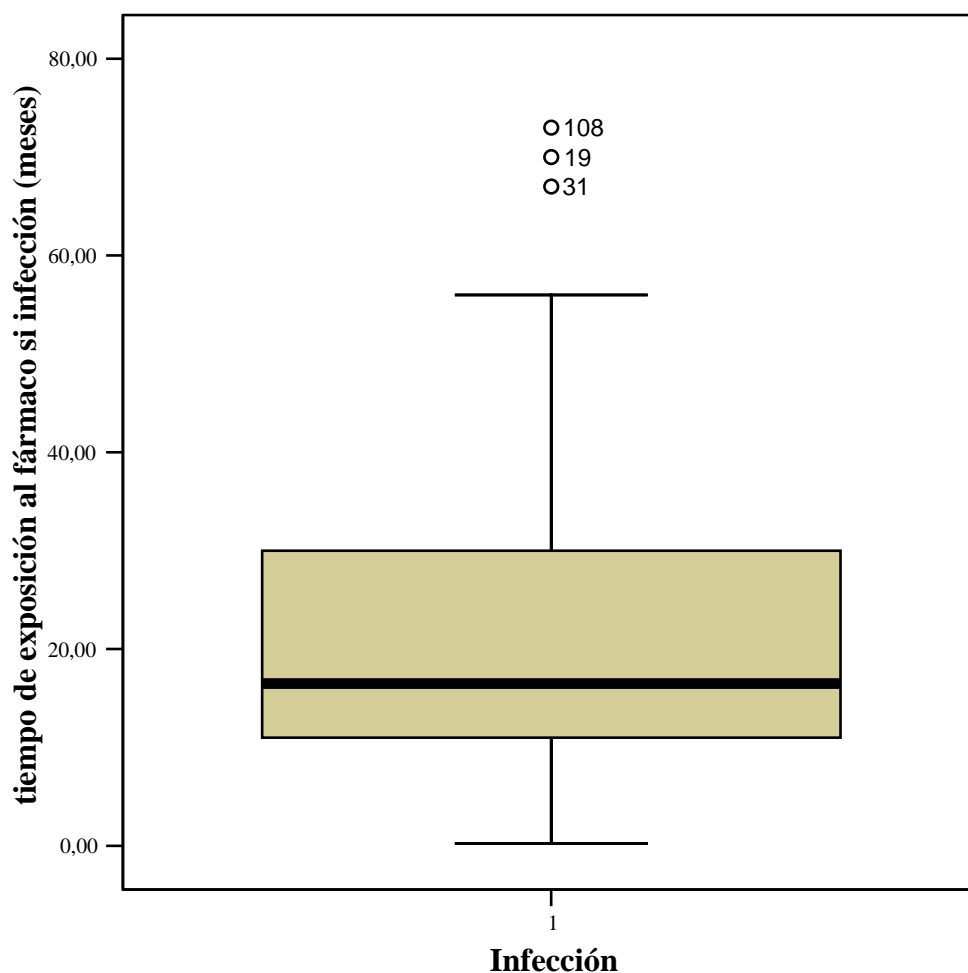
Gravedad	Número de fármacos IS/IM			Total
	1	2	3	
Leve	3	20	19	42
Moderada	2	0	2	4
Grave	2	1	0	3
Total	7	21	21	49

En RAM por MTX, número de IS/IM y gravedad

Gravedad	Número de fármacos IS/IM			Total
	2	3	4	
Leve	12	13	5	30
Moderada	0	1	0	1
Grave	1	0	0	1
Total		14	5	32

El tiempo de exposición total al principal fármaco IS/IM en el caso de las RAM de naturaleza infecciosa fue de 21.70 meses de media (IC 17.64 – 25.76).

Gráfico de *box-flot* para el tiempo de exposición en RAM infecciosas



9.2.6.-Relación fármacos - tiempo de exposición – tipo de RAM de naturaleza infecciosa.

Se observaron infecciones de etiología:

- Fúngica: con una media de exposición de 21.64 meses (IC 11.65 – 31.62).
- Bacteriana: tras un periodo medio de exposición de 20.49 meses (IC 14.71 – 26.26).

- Vírica: con una media de exposición de 24.38 meses (IC 15.88 – 32.89).

Se encontraron de media 0.78 infecciones en los varones y 0.91 en las mujeres.

A continuación se muestra el tiempo medio de exposición al principal fármaco sospechoso por tipo de infección, según el tipo de ésta, referenciado a los tres fármacos con suficiente casuística:

Tiempo de exposición y fármacos sospechosos por tipos de infección

Fármaco	Infección fúngica	Infección bacteriana	Infección vírica
Etanercept	Media: 9.31 (-4.38 – 23)	Media: 14.62 (5.8-23.40)	Media: 33.33 (-29.57 – 96.24).
	Mediana 8	Mediana :13	Mediana: 39
	DT: 8.6	DT: 11.40	DT:25.32
MTX	Media: 34.57 (14.60 – 54.54).	Media: 25.69 (15.70- 35.38).	Media: 24.83 (14.19 – 35.47).
	Mediana: 35.	Mediana: 21.	Mediana:20
	DT: 21.59	DT: 16.52	DT: 16.74
Infliximab	Carece	Media: 22 (-3.41 – 47.41)	Media: 13.20 (3.02-23.37).
		Mediana: 22.	Mediana: 8.
		DT: 2.82	DT: 8.19

Las diferencias con respecto al tiempo medio de exposición entre etanercept y MTX para infecciones de etiología micótica nos muestra un valor de $p = 0.046$. Para aquellas víricas y bacterianas no se obtiene significación estadística (bacteriana $p = 0.09$ y vírica 0.48).

Se han observado un total de 66 procesos infecciosos relacionados con fármacos, el 67.3% (IC 57.13 - 76.48) de todas las RAM notificadas en 49 pacientes, con 16

fúngicas (24.243% IC 14.53 – 36.36), 32 bacterianas (48.48% IC 35.99 – 61.11) del total y 18 víricas (27.27% IC 17.03 – 39.63 IC) del total.

Fármacos sospechosos y tipo de RAM infecciosa

		Fármaco sospechoso							
		Etanercept	MTX	Infliximab	Deflazacort	Prednisona	Ciclosporina	Azatioprida	Aurotiomalato
Infección	No	32	0	0	0	0	0	0	0
	Sí	17	32	6	2	1	4	3	1
Fúngica	No	45	25	5	2	1	3	0	1
	Sí	4	7	1	0	0	1	3	0
Bacteriana	No	40	19	4	1	0	4	3	0
	Sí	9	14	4	1	1	2	0	1
Vírica	No	46	20	5	1	1	3	3	1
	Sí	3	12	1	1	0	1	0	0

Se obtuvo un valor de $p = 0.043$ para la chi cuadrado de asociación lineal por lineal respecto al número de IS/IM y los casos de infecciones descritos. Esta tendencia también se observa para las infecciones de etiología micótica, aunque no se alcanza la significación estadística ($p = 0.582$), así como las víricas ($p = 0.113$). Para las de etiología bacteriana no se observa tendencia del segundo al tercer IS/IM ($p = 0.482$), pero sí de 1 a más de 1 fármaco IS/IM.

Asociaciones de fármacos IS/IM relacionadas con las infecciones y sus tipos

		Número de fármacos IS/IM			
		1	2	3	4
Infección	No	5	14	13	0
	Sí	5	23	33	5
Fúngica	No	8	31	38	5
	Sí	2	6	8	0
Bacteriana	No	8	26	30	2
	Sí	2	11	16	3
Vírica	No	9	32	36	3
	Sí	1	5	10	2

Asociaciones de otros fármacos IS/IM al sospechoso

		Quiénes más causante											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Infección	No	5	8	0	6	0	13	0	0	0	0	0	0
	Sí	5	19	1	3	3	15	3	2	1	2	1	11
Fúngica	No	9	21	0	9	1	24	2	2	1	2	1	10
	Sí	1	6	1	0	2	4	1	0	0	0	0	1
Bacteriana	No	7	19	1	7	2	24	3	1	1	0	1	5
	Sí	3	8	0	2	1	4	0	1	0	2	0	6
Vírica	No	9	23	1	8	3	25	1	1	0	2	0	7
	Sí	1	4	0	1	0	3	2	1	1	0	1	4

1.- No hay fármaco asociado, 2.-Deflazacort, 3.-Cloroquina, 4.-MTX, 5.-MTX + prednisona, 6.-MTX + deflazacort, 7.-Prednisona + sulfasalacina, 8.-Azatioprina + deflazacort + cloroquina, 9.-Deflazacort + sulfasalacina, 10.-Deflazacort + cloroquina + aurotiomalato, 11.-Deflazacort + sulfasalacina + hidroxicloroquina, 12.- Cloroquina + deflazacort.

Asociaciones al fármaco sospechoso de otros fármacos IS/IM agrupados por categorías

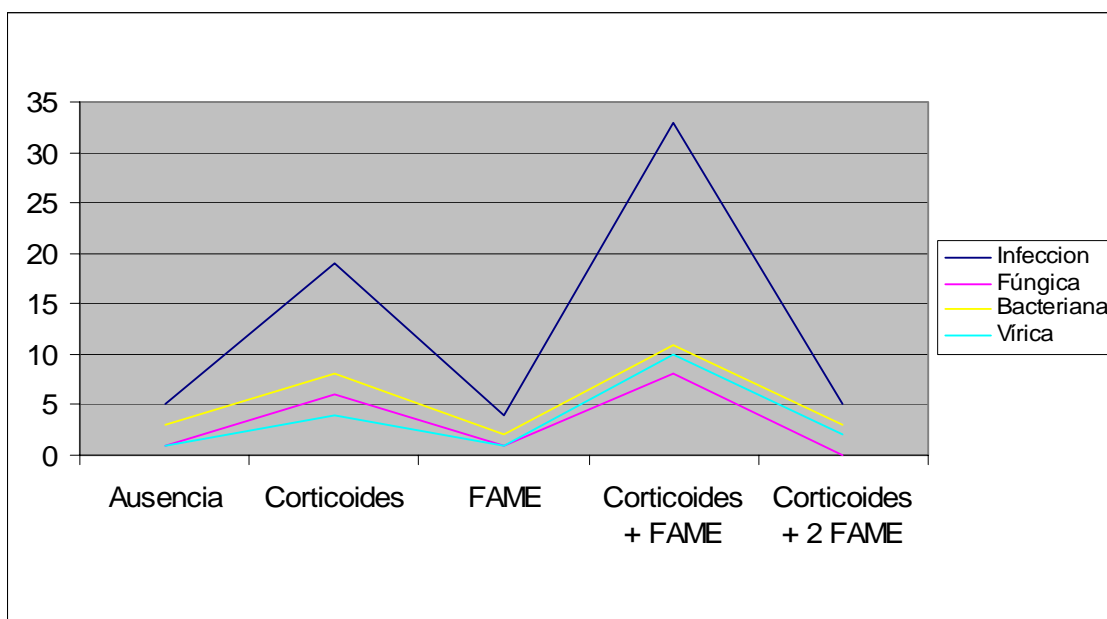
		Ausencia de IS/IM	Corticoides	FAME	Corticoides + FAME	Corticoides + 2 FAME
Infección	No	5	8	6	13	0
	Sí	5	19	4	33	5
Fúngica	No	9	21	9	38	5
	Sí	1	6	1	8	0
Bacteriana	No	7	19	8	35	2
	Sí	3	8	2	11	3
Vírica	No	9	23	9	36	3
	Sí	1	4	1	10	2

Asociaciones etanercept de otros fármacos IS/IM agrupados por categorías

		Ausencia de IS/IM	Corticoides	FAME	Corticoides + FAME
Infección	No	5	8	6	13
	Sí	3	3	3	8
Fúngica	No	7	11	9	18
	Sí	1	0	0	3
Bacteriana	No	6	9	7	18
	Sí	2	2	2	3
Vírica	No	8	10	8	20
	Sí	0	1	1	1

No se ha obtenido asociación lineal por lineal en la prueba del chi cuadrado, no obstante se observa como aumentan los casos al añadir fármacos, lo cual tiene significación para las infecciones vírica ($p = 0.0043$), pero no bacteriana ($p = 0.31$) ni fúngica ($p = 0.28$) aunque se aprecie tendencia en valores porcentuales.

Representación de las categorías de IS/IM versus infecciones



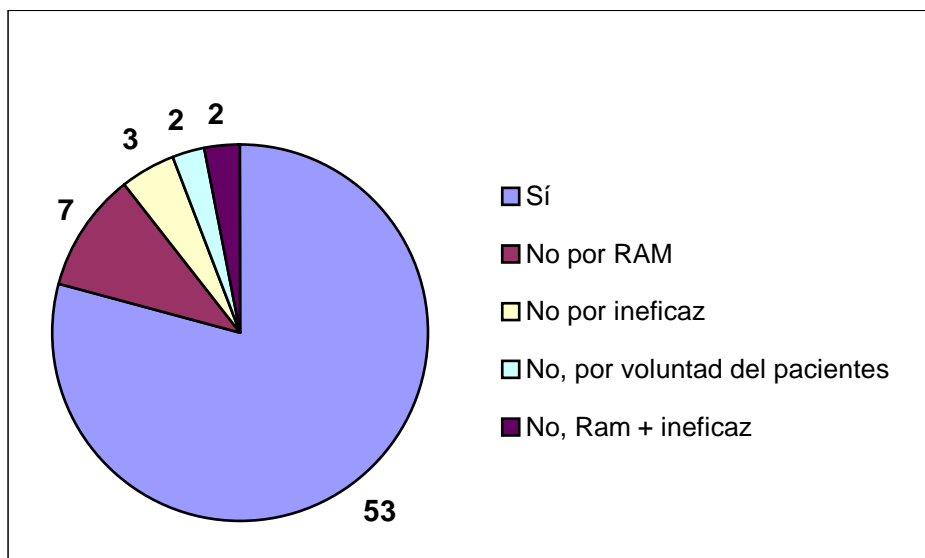
9.2.7.-Continuidad del tratamiento con etanercept.

EL tratamiento con etanercept continuaba en activo en el 79.10% (IC 67.43 – 88.07) de los pacientes en el momento de la obtención de los datos, habiéndose suspendido solamente un 13.4% (IC 6.33 – 23.47) de los tratamiento por una motivación derivadas de sus efectos indeseables, esto sucedió en 9 pacientes.

Continuidad del tratamiento con etanercept

¿Continúa?	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sí	53	79.1	79.1
No por RAM	7	10.4	89.6
No por ineficaz	3	4.5	94.0
No, por voluntad del paciente	2	3.0	97.0
No, Ram + ineficaz	2	3.0	100.0
Total	67	100.0	

Representación de la continuidad del tratamiento con etanercept



9.3.-Resultados relativos a la entrevista clínica

Se realizaron un total de 101 entrevistas clínicas de las cuales 12 resultaron nulas por realizarse a pacientes que no se habían revisado sus historias clínicas (2 pérdidas y 10 nuevos comienzos). El número máximo de entrevistas (no nulas) era de 89, en 50 pacientes. Una media de 1.78 recogida de datos (encuestas válidas) por paciente.

La prueba de Alfa de Cronbach, para 13 ítems y 62 observaciones fue de 0.7112.

Ítem eliminado	Alfa de Cronbach
-----	-----
1	0,6317
2	0,6912
3	0,6924
4	0,6937
5	0,6926
6	0,6925
7	0,7136
8	0,7016
9	0,7052
10	0,6528
11	0,7051
12	0,6948
13	0,7424

El test retest puede observarse en la siguiente tabla:

Calculo del test-retest

TEST	RETEST		TOTAL
	1	2	
1	92	8	100
2	8	267	275
	100	275	375

Test retest: 0.957 reproducibilidad (IC 91.47 - 95.60).

Los resultados se describen a continuación por ítems:

1. En 20 entrevistas (22.47% IC 14.29 – 32.55) de las 89, los pacientes manifestaron creer que en algún momento habían padecido alguna RAM, fueron 12 (24% IC 13.06 – 38.16) pacientes de los 50 totales, sólo en un caso se observó contradicción.
2. En el 88.8% (IC 80.30 – 94.47) de las entrevistas los pacientes afirmaron conocer los potenciales efectos adversos de la medicación. Fueron 79 en 42 pacientes. De los 8 enfermos (16% IC 7.17 – 29.11) que alguna vez contestaron no, 5 respondieron en otras ocasiones que sí.
3. En 26 entrevistas realizadas (29.2% IC 20.05 – 39.80) los pacientes manifestaron haber notado manifestaciones cutáneas tras la administración de etanercept. 13 pacientes (26% IC 14.63 – 40.34) respondieron afirmativamente, de los cuales sólo 2 variaron sus respuestas.
4. En un 9% (IC 3.97 – 16.94) del total (8) los pacientes comentaron una mayor sensación de mucosidad tras comenzar el tratamiento, fueron 6 pacientes (12% IC 4.53 – 24.31), observándose variación en la respuesta en 2.
5. Solamente un paciente en una única entrevistas (1.12% IC 0.03 – 6.10) manifestó sentir un malestar general tras la administración del fármaco.

6. En el 4.5% (IC 1.23 – 11.10) de las entrevistas los pacientes respondieron haber sufrido mareos tras la administración del fármaco, fueron un total de 3 pacientes (6% IC 1.25 – 16.24), sin ninguna contradicción.
7. En 19 entrevistas (21.34% IC 13.36 – 31.31) los pacientes afirmaron haber sufrido algún proceso infeccioso tal como gripe, faringitis, llagas bucales, etc. Fueron 12 enfermos (24% IC 13.06 – 38.16) con contradicciones sólo en 2.
8. La fiebre tras la inyección del fármaco fue manifestada por el 6.7% (IC 2.51 – 14.10) del total de las entrevistas realizadas, estos 6 casos se dieron en solamente 3 pacientes (6% IC 1.25 – 16.54), sin observarse ninguna contradicción.
9. En 2 ocasiones (2.2% IC 0.27 – 7.88) 2 pacientes (4% IC 0.48 – 13.71) afirmaron haber tenido dificultad para tragar tras comenzar el tratamiento, en ambos casos existen otras encuestas con resultados opuestos.
10. Respecto si el paciente había notado algo distinto que le sucediera desde que se administra el fármaco y que no le pasara previamente, 12 (13.5% IC 7.16 – 22.36) de las 89 entrevistas así lo mostraron en 8 pacientes (16% IC 7.17 – 29.11) con respuestas alternas en un único caso.
11. En ninguna entrevista se obtuvo un resultado positivo respecto a un posible cambio de dieta desde que comenzaron con la administración del medicamento.
12. En dos ocasiones (2.24% IC 0.27 – 7.88) se observó que se suspendía el tratamiento cuando la paciente notaba algún evento infrecuente.
13. Dos entrevistas (2.24% IC 0.27 – 7.88) mostraron a 1 paciente que cuando notaban algún evento infrecuente suspendía el tratamiento.
14. Un total de 46 veces (51.7% IC 40.84 – 62.41) el profesional afirmó que el paciente tras ser entrevistado conocía las RAM. Fueron en 26 pacientes (52% IC 37.41 – 66.33) con una discordancia en sólo un paciente.

La revisión de HHCC mostró como 14 pacientes padecieron un total de 17 infecciones (20.89% IC 11.92 – 32.56). Coincide con lo dicho por ellos en las entrevistas (21.34% IC 13.36 – 31.31). No obstante, de los 12 pacientes que respondieron haber tenido algún proceso infeccioso tras comenzar con el tratamiento con etanercept, solamente 9 de todos los pacientes manifestaron tener infecciones y no RAM (18% IC 8.57 – 31.43), así como un 75% (IC 42.81 – 94.51) de todos los que padecieron infecciones.

Cabe destacar que en el transcurso de la entrevista clínica tres pacientes (6% IC 1.2 – 16.54), todas de sexo femenino indicaron no informar a su reumatólogo sobre las RAM que se habían observado (de tipo dérmico) por temor a una suspensión del tratamiento.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pacientes que afirmaba conocer las RAM (84%) y aquellos que así fueron evaluados en las entrevistas clínicas (52%), $p = 0.0006$.

10.-DISCUSIÓN.

Las RAM suponen un problema de salud de primer orden a nivel mundial. Solamente en Estados Unidos provocan unas 120.000 muertes al año, situando a los fallecimientos asociados a esta causa entre el cuarto y sexto motivo de exitus en este país, ocasionando los problemas relacionados con medicamentos un coste de 76.6 a 177 billones de dólares anuales (134).

En nuestro medio, el boletín Alerta de Farmacovigilancia, publicación del Servicio Andaluz de Salud relativo a temas de interés en la vigilancia de las RAM, en un número monográfico sobre la primera década del empleo de las tarjetas amarillas en Andalucía, cuantificaba en un 8.4% los ingresos motivados por RAM, un 1.8% de los motivos de consultas en las urgencias hospitalarias, y el 4.8% de las RAM notificadas en estos 10 años supusieron un peligro real para la vida del paciente, siendo exitus el 0.72%. (135).

A pesar de estos datos, un reciente estudio de 5 años de duración basado en una serie de diagnósticos alertantes cuantificó en solamente un 14% las RAM que eran comunicadas (136). En nuestro medio las cifras también deben hacernos reflexionar, pues los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) comunican solamente 350 RAM por año, casi una por hospital. Teniendo en consideración el enorme potencial informativo de los SFH a través de procesos pasivos de obtención de datos, procedimientos activos de búsqueda o mediante procesos mixtos, esta cifra es ridícula (79). Es responsabilidad, y obligación profesional notificar cualquier sospecha de RAM (123).

La base actual del conocimiento sobre la tolerancia a los fármacos se fundamenta en los ensayos clínicos. No obstante, dadas las características de éstos (duración limitada del tratamiento, muestra seleccionada, especial relación médico-paciente, etc.), son necesarios estudios postcomercialización para valorar aspectos desconocidos de posibles reacciones adversas a medicamentos no identificadas en las fases iniciales de su utilización. En los estudios postautorización las limitaciones del ensayo clínico han desaparecido y el fármaco entra en contacto con multitud de pacientes en multitud de circunstancias.

Previamente al diseño y elaboración de este trabajo, solamente se encontró un estudio postcomercialización diseñado exclusivamente para buscar RAM ocasionadas por etanercept (108), además de aquel que precedió a este trabajo (109), careciéndose en ambos casos de suficiente muestra para obtener conclusiones definitivas (15 y 20 pacientes). No obstante, en los últimos meses han aparecido tres trabajos, uno sueco con 1073 pacientes diagnosticados de AR realizado a nivel nacional (137), otro estadounidense con 468 con AR temprana (138), y finalmente uno alemán con 56 pacientes con ARJP (139) en los que evaluar la seguridad del fármaco era uno de los múltiples objetivos.

No se ha encontrado en España ningún trabajo importante, con la suficiente base muestral, que relacione etanercept y RAM para ninguna de sus indicaciones. La escasa literatura que existe al respecto se limita a los estudios citados, donde los dos nacionales carecen de muestra significativa y los extranjeros poseen un diseño insuficiente para detectar y profundizar en el conocimiento de las RAM en todas sus dimensiones.

Así pues este trabajo es el único con un diseño y unos objetivos exclusivos encaminados a detectar y analizar pormenorizadamente las sospechosas RAM, incluso relacionándolas con la opinión y grado de conocimiento del paciente sobre las mismas.

Las características poblacionales encontradas en este trabajo son similares a las reflejadas en la literatura disponible. Existen más mujeres tratadas con el fármaco que hombres, lo cual es lógico al ser la AR, tres veces más frecuente en mujeres que en hombres, si bien esta diferencia disminuye al aumentar la edad (140). Los datos de BIOBADASER, relativos a los pacientes tratados con cualquier anti-TNF cuantifican esta relación en 1.96 con una edad media global de 50 años (141), frente a la relación 1.92 y 47.11 años encontrada en este trabajo.

El tiempo medio de seguimiento por paciente supero el año (14.85 meses), en lo cual puede observarse como la mayoría de los pacientes que han continuado con el tratamiento lo han hecho hasta el vigésimo mes. A partir de éste se observa una gran disminución de los tratamientos activos con etanercept. Considerando que el 82.1% de los pacientes comenzaron el tratamiento durante el año 2003 y 2004, parece lógico que la media resulte levemente superior al año, teniendo en consideración la fecha de corte.

El porcentaje de pacientes con RAM potenciales por etanercept encontrados en este estudio es del 50.74% (IC 38.24-63.18) (47.76% si no se contabilizan las 2 RAM con 0 puntos), superior al encontrado en otros trabajos. En el informe BIOBADASER (141) se cita un 24%, cifra similar al trabajo de Feltelius N y cols (27%) (137). No obstante, Artacho Criado S y cols (108) cuantificaron un 46%.

Los datos procedentes del trabajo que aquí se discute y de Artacho Criado S y cols, si bien se han obtenido con un menor número de pacientes, se fundamentan en una búsqueda activa de sospechas de RAM. Las procedentes de otros trabajos son inferiores posiblemente por notificar aquellas RAM que pasivamente son observadas por el facultativo o relatadas por los enfermos desde las consultas médicas.

Además es importante reseñar la enorme infranotificación que actualmente existe. En el Reino Unido se ha visto que el número de médicos que notifican no supera el 10%, y solo el 4% de los casos de ingresos hospitalarios asociados a RAM fueron comunicados espontáneamente, lo cual parece también suceder en nuestro país (79).

En el Sistema Español de Farmacovigilancia la mayoría de las RAM son comunicadas desde las consultas médicas de Atención Primaria, donde también se ha observado una infranotificación tanto a nivel cuantitativo como cualitativo. Los facultativos de Atención Primaria confiesan comunicar más las RAM graves que las no graves, habiéndose observado incluso una infranotificación de las graves (140).

El estudio de Feltelius N y cols (137) basa sus notificaciones en un seguimiento del facultativo en el tiempo, basando la notificación en la entrevista clínica. No se han considerado en este trabajo las posibles RAM no relatadas por los pacientes por temor a una supresión del tratamiento, lo cual se observó en el presente trabajo en tres pacientes (4.48%), y afectos de manifestaciones cutáneas.

No obstante resulta sorprendente que los estudios precomercialización cuantifiquen la incidencia de exclusivamente determinadas RAM en una cuantía superior al correspondiente al total de estos trabajos comentados (BIOBADASER y Feltelius N y cols), como sucede con el caso de las afectaciones cutáneas que afectan al 37% de los pacientes (17).

Por estos motivos pensamos que la frecuencia de RAM es superior a la indicada por otros autores. Hay que aceptar que el amplio intervalo de confianza encontrado en este trabajo podría indicar que el valor real pudiera ser inferior al valor medio (50.74% 95% de probabilidad de al menos 38.24%), pero siempre superior a la inmensa mayoría de los trabajos publicados.

El periodo medio de latencia hasta la aparición de las RAM en el presente trabajo fue de 3.86 meses (IC 1.78-4.94). Teniendo en consideración que la mayoría aparecen con las primeras administraciones del fármaco y suelen ser transitorias hasta que se desarrolla tolerancia, como es el caso de las manifestaciones dérmicas, fiebre y malestar general, este resultado es esperable. La bibliografía disponible muestra como las RAM no graves se producen principalmente en los primeros 6 meses de tratamiento, mientras que las graves tienen la misma posibilidad de suceder en cualquier momento durante la farmacoterapia (137). En nuestro caso las dos graves sucedieron pasados dos meses de tratamiento y una tercera tras 4 meses.

No pudo establecerse una relación entre las RAM y los antecedentes de los pacientes. Un trabajo lo intentó y careció de éxito (137). Se observó una relación no estadísticamente significativa para antecedentes de tipo endocrinológicos o urinarios. Aunque sí se ha visto que en pacientes con dos comorbilidades y corticoides además de etanercept, se encontraron el 67% de las infecciones graves (17).

En el presente trabajo se han encontrado más reacciones adversas en pacientes de sexo femenino que en el masculino, sin embargo no se alcanzó la significación estadística ($p = 0.058$). Pensamos que el reducido número de pacientes en el subgrupo mujeres y el subgrupo hombres es el motivo por el que no se ha obtenido la significación, pues la diferencia porcentual es considerablemente grande. Incluso podría pensarse que las mujeres padecen RAM más graves que los hombres.

El único trabajo que ha observado la frecuencia y gravedad de las RAM según el sexo es el estudio de Feltelius N y cols (137), donde cuantifican las diferencias en un 25.7% la frecuencia de RAM para hombres y un 37.59 % para mujeres, obteniéndose la significación estadística. También obtienen este resultado para las RAM de mayor gravedad, donde observaron que el 80% suceden en personas de sexo femenino.

Se ha observado una mayor incidencia de determinadas RAM en mujeres que en hombres, como son la anemia, malestar tras la administración, ITU y catarras. Aunque serán necesarios estudios con más número de participantes para poder afirmar esta hipótesis que se desprende de los resultados de este trabajo.

Algunos organismos oficiales a nivel nacional han realizado revisiones de las comunicaciones espontáneas de RAM y han encontrado también una mayor proporción en mujeres que en hombres, como es el caso de Francia donde hallaron una relación de 8 a 10. (142). En nuestra nación existe un estudio de la Sección de Epidemiología de la Consejería de Sanidad Valenciana, donde observan una mayor proporción de RAM en mujeres frente a hombres (relación 6:4), y especialmente dentro de aquellas que tienen entre 15 y 29 años, y mayores de 65 años (143). Otras instituciones como el Centro de Farmacovigilancia de Navarra (144) han aportado datos similares.

Se observaron un total de 49 RAM por etanercept, lo que supone 1.44 RAM por paciente, prácticamente igual al 1.50 dado por Feltelius N y cols. La mayoría de los pacientes que sufrieron alguna complicación derivada del fármaco padeció solamente una RAM. No obstante, de entre los que padecieron RAM aproximadamente un tercio tuvieron más de una. En la ficha técnica (FT) (anexo 13.6) del medicamento no se ha encontrado información al respecto.

No se ha podido establecer ninguna relación entre la patología y la frecuencia de aparición de RAM, si bien podría haber una menor incidencia en los de menor edad (ausencia de significación estadística). A tenor de los resultados, al menos la AR y la AS combinan los pacientes con y sin RAM por etanercept casi hasta la equidad.

Según la FT en niños las RAM y sus tipos son semejantes a las observadas en adultos. No obstante un trabajo del Servicio de Pediatría de un hospital Alemán, dirigido por Horneen G (139), observó en 56 pacientes tratados con la indicación de artritis reumatoide juvenil poliarticular una menor incidencia que en adultos (1.23). Este estudio confirma nuestra creencia que los pacientes de menor edad sufren una menor incidencia de RAM.

Estos datos son similares a los encontrados para otras indicaciones, El estudio de Mease PJ y cols (23), empleado por la industria para la promoción del fármaco y con tan sólo 30 pacientes, encontró un ratio de 1.33 RAM por paciente entre aquellos afectados de AS, y 1.20 para EA según Calina A y cols en su trabajo con 84 enfermos (145).

La mayoría de los pacientes con RAM por etanercept sufrieron alteraciones a nivel dermatológico y especialmente molestias locales en el punto de inyección. Este tipo de RAM son calificadas como muy frecuentes por la FT, no obstante ésta cuantifica una ligera mayor incidencia de casos, y más rápida aparición que la observada en este estudio.

Las reacciones adversas que afectaron a la piel fueron abundantes: urticarias, eczemas, toxicodermias, incluso un caso de alopecia, todos ellos ya observados en estudios previos y comunicados por los centros responsables de farmacovigilancia y la literatura especializada.

Sorprende en el presente trabajo que el segundo aparato donde más frecuentemente se observaron RAM sea el digestivo, observándose en todos los casos reacciones adversas que merece la pena discutir.

La gastritis es una RAM observada en pacientes jóvenes afectados de ARJP, pero no se encuentra descrita por la FT para adultos. Sólo se han encontrado casos descritos en la base de datos BIOBADASER (3 casos para todos los anti-TNF). La HDA y la coledocolitiasis son RAM infrecuentes y de gravedad. De igual forma al caso anterior, BIOBADASER cita en 4 los casos de HDA y en 8 los cólicos biliares. Respecto a los efectos adversos a nivel biliar, el artículo de Artacho Criado S y cols detectó también un caso. En el centro de farmacovigilancia del Reino Unido, se han observado 4 casos, y 2 de HDA para etanercept.

Respecto a la RAM identificada en el presente estudio de disfagia, como tal no se encuentra en la FT del medicamento, y en la paciente en particular sólo alcanzó la puntuación mínima (1 puntos). No obstante se han encontrado 3 notificaciones en el

Reino Unido, por lo que a pesar de la baja probabilidad de nuestro caso en particular, no puede descartarse definitivamente que no se deba al fármaco sospechoso.

Se detectaron 2 casos de hipertrasaminasemia, con 0 y 3 puntos. La elevación de las trasaminasas en sangre no se encuentra reflejada en la FT del fármaco, y existen casos descritos para población menor de edad de elevación de las enzimas hepáticas en el 8% de los tratados (139).

En el presente trabajo los casos sospechosos resultaron ser un varón con AS en el que se observó un pequeño aumento tras las primeras dosis que disminuyó hasta las cifras previas sin ser necesaria la suspensión del tratamiento, como sí sucedió en la paciente afecta de AR y con antecedentes de hepatotoxicidad por fármacos, en quién no volvió a iniciarse el tratamiento. En la base de datos BIOBADASER se observaron 33 casos, y se han recogido 4 específicos por etanercept en Sistema de Farmacovigilancia del Reino Unido (anexo 13.7).

El tercer aparato más afectado en este trabajo es el tracto respiratorio superior, de quién la ficha técnica del producto alerta que es el lugar donde más infecciones se observaron en los estudios previos a su comercialización. Principalmente son procesos infecciosos de escasa gravedad, a diferencia de las infecciones del tracto respiratorio inferior que pueden comprometer la vida del paciente. En este estudio se observó solamente una infección del tracto respiratorio inferior, una neumonía por etanercept. Son muchos los casos en la literatura que describen infecciones fatales de origen bacteriano y vírico en pacientes tratados con este fármaco anti-TNF (146-149).

Las infecciones urinarias han sido las únicas RAM de tipo urinario detectadas en el presente trabajo, causadas principalmente por Escherichia coli. Se ha demostrado la relación entre la probabilidad de padecer ITU como RAM por etanercept con factores genéticos (150). Esta RAM es calificada por la FT como frecuente.

Se encontraron un total de 5 RAM de tipo sanguíneo, 4 casos de anemia y 1 de neutropenia. Según el laboratorio se cifra su aparición en menos de 1 de cada 1000. La Agencia Europea del Medicamento comunicó la aparición de diez casos de discrasias sanguíneas tras la comercialización del fármaco, cuatro de ellas con resultados mortales,

lo que originó la modificación urgente de la FT del producto (106). La verdadera incidencia de este acontecimiento adverso es desconocida, si bien en la literatura especializada pueden encontrarse casos descritos de síndromes mielodisplásicos, así como en las bases de datos postcomercialización (151-152). Solamente en el estudio de Feltelius N y cols (137) se ha intentado cuantificar su aparición y han estimado que 1.5 pacientes de cada 1000 tratados cada año padecerán leucopenia y 1 de cada 1000 al año síndrome mielodisplásico.

Todas las RAM clasificadas como metabólicas resultaron ser 5 casos de hipercolesterolemia, RAM no comunicada ni en la FT (anexo 13.6), ni en la literatura especializada, ni como descripción de casos sueltos, ni en ensayos clínicos. La gran incidencia de este acontecimiento adverso y nulo conocimiento previo sobre esta RAM nos llevó a una muy profunda búsqueda de otros posibles casos. En España se realizó una consulta al Sistema Español de Farmacovigilancia, con apertura de la base de datos FEDRA, habiéndose encontrado solamente descritos los casos que se enviaron por el autor de este trabajo. El Sistema de Farmacovigilancia del Reino Unido carece de notificaciones al respecto.

En la base de datos BIOBADASER se reflejan las notificaciones de hipercolesterolemias por anti-TNF. Para averiguar el fármaco causante se realizó una consulta a la Sociedad Española de Reumatología, en la que se observaron dos pacientes, ambos con antecedentes de hipertensión arterial e hipercolesterolemia controlada, una mujer con AR en tratamiento con adalimumab y un varón con AR más enfermedad de Crohn en tratamiento con infliximab, que tras comenzar reaparece la hipercolesterolemia.

Tras diversos contactos con el *Who Collaborating Centre for International Drug Monitoring* de la Uppsala, nos suministraron los informes (anexo 13.8) donde se observan un total de 41 casos de aumento de la colesterolemia en pacientes tratados en EEUU (principalmente de sexo femenino) y cuyo fármaco sospechoso fue el etanercept.

Se realizó una consulta a Wyeth sobre la relación entre colesterol y etanercept y nos comunicaron no tener recogido en su base de datos ninguna notificación al respecto y que pensaban podría justificarse por la propia patología. En esta línea se encontraba el

único artículo enviado por el Centro Andaluz de Farmacovigilancia, donde se observaba como en enfermos de Lupus Eritematoso Sistémico con una patología activada, se producía un incremento del TNF que inhibiría la lipoproteinlipasa y podría originar un aumento de los triglicéridos y LDL en sangre (153). En nuestro caso los cambios a etanercept se producían tras meses de ineficacia del tratamiento previo, lo que nos hace pensar que ya habrían aumentado las cifras de colesterol.

Parece poco probable que un rebrote o una actividad mantenida ocasionen una mayor colesterolemia inmediatamente después del cambio de terapia, como sucedió en nuestros pacientes, más si cabe, cuando por el mecanismo de acción del fármaco disminuiría la concentración de TNF. Es más, en los cinco casos las hipercolesterolemias no se recuperaron y el fármaco fue eficaz, luego disminuyó la concentración de TNF sin una modificación de una magnitud importante en las cifras de colesterol.

En todos los casos descritos la aparición del evento sucedió entre 15 y 45 días tras iniciarse el tratamiento con etanercept, en algunos casos con descensos y otros con aumentos de las cifras de HDL. Teóricamente, de originarse por la propia patología, debería disminuir la HDL, hecho que no siempre ha sucedido en nuestro trabajo.

La hipercolesterolemia como RAM por etanercept es una RAM posible, no observada previamente, y con una muy escasa información disponible. Posiblemente no se haya asociado su relación con el etanercept previamente por la hipotética justificación derivada de otras causas. Para determinar si en nuestros casos hubo algún cambio dietético que pudiese justificar este incremento, en la segunda fase del estudio se realizó una pregunta a todos los pacientes sobre esta cuestión, en todos los casos comunicaron no haber modificado su dieta tras comenzar el tratamiento.

La calificación de las RAM encontradas en este trabajo en ocasiones es complicada, dado que se han detectado numerosas RAM no descritas previamente, o en condiciones no contempladas por el conocimiento actual, además de las patologías y medicación concomitante y la ausencia de reintroducir el fármaco cuando se suspendió por sospechas de RAM que generalmente fueron graves. No obstante, la mayoría de las RAM fueron calificadas como posibles o probables. Solamente se ha encontrado un

trabajo que también aplique algún algoritmo para establecer la relación causal, encontrándose unos resultados similares a éste. (108)

Las RAM que más puntuación obtuvieron fueron las afectaciones en la piel y las infecciones, especialmente ITU e infecciones del tracto respiratorio superior. Aquellas que obtuvieron menor puntuación, lógicamente fueron las no descritas previamente por la literatura como las hipercolesterolemias, gastritis en adultos, bursitis o disfonía. No se encontraron estudios con los que comparar.

Las RAM observadas para etanercept se repartieron casi por igual bajo las categorías A, B y C de *Parck and Coleman*, mientras que las correspondientes al resto de fármacos fueron principalmente C, lo cual es una muestra de la necesidad de un periodo temporal para la aparición de la RAM infecciosa.

No se ha encontrado en la literatura disponible otros estudios que indiquen el periodo de tiempo hasta la aparición de RAM de tipo infeccioso. Solamente puede encontrarse esta información para los casos de infecciones de suma gravedad, publicados como casos clínicos sueltos, cuyo análisis exclusivo no es representativo de la totalidad de las RAM de esta naturaleza, graves o no (154-156).

De los 34 pacientes tratados con etanercept y que presentaron RAM por este fármaco, sólo 8 padecieron RAM que no se resolvieron al acabar el estudio (18% de todas las RAM), frente al 16.6% encontrado por Artacho Criado y cols (108). La mayoría fueron mujeres (6 frente a 2 hombres) con hipercolesterolemias no resueltas tras el periodo de tiempo de tratamiento analizado. La literatura publicada muestra descripciones de casos clínicos con RAM fatales o no recuperadas (157-158), pero no se han encontrado más estudios que indaguen en la cantidad de pacientes con RAM no recuperadas.

En el presente estudio no se observaron casos de fallecimientos debidos al fármaco. Otros trabajos, como el de Feltelius N han estimado que un 1% de los tratados fallecen por el tratamiento con el fármaco (137), Genovese MC estimó un 1.4% (138), y Moreland LW un 0.9% (159). Las principales causas fueron las infecciones, seguidas de las cardiovasculares.

En la FT de etanercept se muestra que de un 4% al 6% de las RAM son graves. En el presente trabajo se detectaron 3 RAM graves (6.1% del total), cifra inferior a la recogida por otros autores. Feltelius N determinó un 19% en el 7% de los enfermos, valor similar al de Genovese MC, 20.6% en el 16.1% de los pacientes tratados. El mayor número de participantes de estos estudios nos hace pensar que el valor real sea algo superior al encontrado por nosotros, pero no tanto como los datos de los estudios citados por la propia metodología de los mismos, además de la mayor probabilidad de notificación de las RAM graves por parte del clínico.

Tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo, los fármacos IS/IM relacionados con la aparición de RAM fueron similares a los descritos por los estudios encontrados (137,160), siendo la combinación más frecuente el deflazacort sólo o acompañado a MTX, y la combinación corticoide más FAME la más frecuente para todas las RAM.

En apariencia parece haber un incremento del riesgo de RAM al aumentar el número de IS/IM secuencialmente. Parece haber una asociación entre el número de IS/IM y las RAM de gravedad leves y moderadas. Posiblemente el hecho de la significación estadística para el etanercept aislado y no para el resto de IS/IM sea un problema de tamaño muestral. No obstante se requieren más estudios con una mayor población para verificar esta hipótesis.

En el presente trabajo se pretendió diferenciar claramente las causas de la no continuación del tratamiento, y de hecho no se ha encontrado ningún estudio con tantas categorías. Si observamos las retiradas de tratamientos por RAM o por RAM y asociado a ineficacia del tratamiento, encontramos una cifra del 13.4%, superior al 4% comunicado por los ensayos clínicos precomercialización (17). No obstante nuestra cifra no parece tan elevada, tras contrastarla con el al menos 7% encontrado por Moreland LW (159) y el 13% de Klareskog L (161) en sendas extensiones de sus estudios. El porcentaje de continuación del tratamiento pasado el periodo de seguimiento es similar al comunicado por BIOBADASER.

No se han encontrados trabajos en la literatura especializada que hayan indagado en los conocimientos de los pacientes sobre la seguridad del tratamiento con etanercept, y respecto a otros fármacos, solamente se han obtenido estudios relacionados con el paracetamol en poblaciones adolescentes del Reino Unido y los Estados Unidos, donde es el principal fármaco empleado en intentos autolíticos (162-163).

Todo paciente debería conocer la medicación que toma. Para el profesional sanitario evaluar el conocimiento de sus pacientes acerca de las RAM de su medicación es de suma importancia, pues nos permite promover un correcto cumplimiento y un uso racional de los mismos (164).

La inmensa mayoría de los pacientes (88.8%) considera conocer las potenciales RAM de etanercept, el cual previamente a ser administrado requiere que los pacientes y un testigo firmen el consentimiento informado, por lo que parece lógico pensar que un alto porcentaje de ellos debería contestar de esta forma. No obstante, a criterio del facultativo, solamente un 51.7% realmente conocían dichas RAM ($p < 0.001$).

Posiblemente estas diferencias se justifiquen porque los pacientes tienden a recordar las potenciales RAM más graves, como por ejemplo la tuberculosis al tener que realizarse el mantoux antes de comenzar el tratamiento, así como aquellas más frecuentes, aunque leves, y de las que sí toman conciencia al aparecer la RAM en el lugar de administración, como sucede con las dérmicas (prurito, eritema, etc.).

Existen muchos pacientes que han padecido RAM por etanercept según la revisión de historias clínicas (HHCC) y que no las relacionan en la encuesta (37.1%), estos datos muestran que nuestros pacientes no conocen con tanta profundidad las RAM como ellos creen, lo cual refleja una oportunidad para realizar educación sanitaria desde las consultas de AF, y una muestra del camino que nos queda por recorrer para aumentar la información de nuestros pacientes, quienes en un 62.5% afirmaron en un trabajo previo a éste que no se les informaba en la consulta de AF sobre las RAM por etanercept (128).

Respecto al resto de los resultados de la encuesta es relevante mencionar que hay un mayor número de pacientes que manifestaron la mucosidad como RAM en relación a la que reflejó la revisión de HHCC, lo cual puede deberse a que el facultativo no lo reflejó o que el paciente no lo narró. Sólo un paciente manifestó malestar general tras la administración cuando las HHCC reflejan una mayor incidencia.

Los resultados obtenidos en las encuestas sobre mucosidad, fiebre, malestar tras administrarse el fármaco (también entendida como mareos), afectaciones cutáneas e infecciones se encuentran dentro de la frecuencia esperable de estos efectos adversos. Respecto a los dos casos de molestias al deglutir, en ambas existen respuestas contradictorias, aunque la patología que en ese momento presentaba el paciente podía ser compatible con esta sintomatología. En un caso fue una candidiasis orofaríngea y en el otro una bacteriemia por Salmonella spp que provocó un malestar general que originó ingreso.

El porcentaje de pacientes que afirma haber tenido al menos una infección tras comenzar el tratamiento con etanercept (21.34%) y el referenciado tras la revisión de historias clínicas es realmente similar (20.89%). Pero un análisis más profundo de los datos muestran como muchos pacientes no relacionan las infecciones con RAM por etanercept, a pesar del consentimiento informado.

Las infecciones como RAM por etanercept son, según algunos autores, las cuantitativamente hablando de mayor frecuencia entre las graves, con una cifra en torno al 20% del total (137), y aunque no son la primera causa de muerte asociable a algún acontecimiento adverso, son muchos los que fallecen por algún proceso infeccioso (138). No obstante, no todas las infecciones son graves, y actualmente se desconoce exactamente el riesgo asociado a estas terapias de forma crónica. En nuestro trabajo, de las 5 RAM graves detectadas, tres eran de naturaleza infecciosa, una bacteriemia y dos neumonías.

En este trabajo, se observaron 98 RAM. En 49 de ellas el fármaco sospechoso no fue el etanercept, sino que se trató de otros fármacos IS/IM empleados previamente al tratamiento con etanercept y que ocasionaron RAM de tipo infeccioso.

No se han encontrado otros estudios que evalúen en función de algún algoritmo la relación entre fármaco sospechoso-RAM infecciosa. En nuestro caso, aproximadamente tres cuartas partes fueron condicional o probable, y la mayoría eran pacientes tratados con deflazacort sólo o asociado a MTX, como muestran también otros trabajos (137,160).

El FAME que con más frecuencia apareció fue el metotrexato, lo cual es lógico, pues es dentro de su categoría el más empleado por ser el de mayor tasa de respuesta y mayor eficacia sostenida (13), además de poseer un carácter mielosupresor perfectamente conocido (165). El deflazacort resultó ser el corticoide que con mayor frecuencia apareció en nuestros pacientes, lo cual podría deberse a que teóricamente posee un mejor perfil de seguridad (menor osteopenia y efecto diabetógeno) que la prednisona (166,167).

Nuestros resultados muestran como al aumentar el número de fármacos IS/IM, aumentan los casos de infecciones. A pesar de lo reducido de la muestra, parece haber relación entre el número de IS/IM y la gravedad de los procesos infecciosos. La literatura manifiesta la relación que existe entre los casos de exitus por infecciones y ciertas comorbilidades como la diabetes mellitas, insuficiencia cardiaca congestiva, o antecedentes de infecciones activas o crónicas (17).

Según el EPINE (Evolución de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales de los Hospitales Españoles), la prevalencia de las infecciones comunitarias de los enfermos de los Servicios de Reumatología durante el año 1999 fue del 18.79%, con una prevalencia de infectados del 17.45%, cifra superior a la prevalencia de infectados en España (7%) (168).

Las infecciones fúngicas son habitualmente agentes etiológicos oportunistas (169) que no suelen ocasionar patologías graves salvo en pacientes críticos, en los que pueden poner en serio peligro su vida (170-172). En nuestro caso se produjeron tras un periodo medio de 21.64 meses para todos los casos. Sorprende que para los casos en que el MTX es el sospechoso el tiempo sea de 34.57 meses y sólo de 9.31 cuando fue el etanercept, con quién se registraron en total 4 casos de micosis.

Aunque el bajo tamaño muestral del subgrupo nos hace ser cautos, estas diferencias respecto al tiempo de exposición podrían estar justificadas a que cuando el fármaco sospechoso fue el anti-TNF, además los pacientes estaban tratados con MTX y deflazacort, sumándose sus efectos IS/IM. No obstante se requieren estudios con más pacientes que contrasten esta hipótesis. No se ha encontrado ningún trabajo que relación el tiempo de exposición de estos fármacos con la aparición de este tipo de infecciones.

Resulta curioso como los resultados del presente trabajo coinciden de forma muy aproximada con aquellos que dieron origen a una publicación en la revista *European Journal of Hospital Pharmacist*, pese a incluirse en el mismo a solamente 30 pacientes (173). Se han identificado infecciones de origen micótico en algún momento de la farmacoterapia, con etanercept como fármaco sospechoso o no, en la cuarta parte de los pacientes observados; pero al analizarlas se desprende una mayor prevalencia de ciertas infecciones fúngicas que en la población general. Tal es el caso de la pitiriasis versicolor, que se ha observado en un 4.48% de la muestra, cuando la literatura habla de una prevalencia en EEUU del 0.8%, y en España del 2%, de todas las dermatitis vistas en consultas (174).

Para todos los fármacos sospechosos se han identificado nueve pacientes afectados de Candida spp. Dos presentaban candidiasis de la mucosa bucal y tres del esófago. Al menos una comenzó como muget y evolucionó colonizando la mucosa esofágica, como sucede en un 70% de las mismas (175). La mitad de las micosis detectadas en este trabajo fueron causadas por especies del género Candida, que suele ser el principal agente etiológico de infecciones micóticas oportunistas (176). Su incidencia está aumentando en los países desarrollados por diversos motivos que favorecen la micosis: terapias IS, IM, mayor supervivencia de enfermos con inmunodepresión, etc. (177). Es por ello por lo que la prevalencia de estas formas de candidiasis no se conoce con exactitud.

La prevalencia de Tinea cruris en Huelva en el periodo comprendido entre 1995-1997 fue del 8.4% de todas las dermatofitosis diagnosticadas (178). Existen datos similares de otras regiones españolas; sirva de ejemplo la provincia de Jaén, que en el periodo ya referenciado fue de 7.78% por 1000 habitantes (179). En la respuesta inmune se han identificado anticuerpos específicos que varían de un paciente a otro. Pero el

papel de los fármacos IS en esta micosis parece no haberse evaluado previamente, pues no se han encontrado referencias en la literatura que especifiquen la relación entre la aparición de la Tinea cruris (174) y fármacos IS-IM. En el presente trabajo se describen dos casos en los 67 pacientes revisados.

Para el caso particular de etanercept fueron las especies del género *Candida* las que con mayor frecuencia causaron infecciones bucales u orofaríngeas. El empleo de los anti-TNF para el tratamiento de patologías articulares se ha asociado con un incremento en la incidencia de infecciones micóticas oportunistas, pero aún no ha podido determinarse el riesgo incremental (180). En el Centro de FV del Reino Unido se han detectado un total de 3 candidiasis (2 muget).

Las afectaciones víricas que afectan al aparato respiratorio superior son, a tenor de la FT de etanercept muy frecuentes. En nuestro caso se observaron en 3 pacientes de los 67 tratados, lo cual es una prevalencia inferior a la indicada por los ensayos clínicos. También se han encontrado algunas notificaciones procedentes del Reino Unido y un caso descrito por Artacho Criado y cols. Fue la afectación más frecuente dentro de todas las infecciones de etiología vírica en el presente trabajo. También se observaron dos herpes zoster, pero ninguno con etanercept por fármaco sospechoso. No obstante, en el informe BIOBADASER fue el agente etiológico vírico más frecuente. También se han comunicado casos de meningitis o miocarditis víricas (11, anexo 13.7).

La principal infección de tipo bacteriano encontrada fueron las ITU, tanto en el caso de etanercept como del resto de agentes farmacológicos empleados. Los microorganismos mayoritariamente aislados, cuando pudo obtenerse el agente etiológico, fueron Escherichia coli, como sucede con el 57% de las ITU urinarias (168).

Para todos los fármacos sospechosos fueron encontradas prácticamente el mismo número de infecciones respiratorias del tracto superior e inferior. Respecto a las neumonías adquiridas en la comunidad, constituyen una causa muy importante de morbilidad y mortalidad. En nuestro país, la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos se sitúa entre 2-10 casos por 1.000 habitantes/año, cifra que se eleva a 25-35 casos por 1000 en las personas mayores de 70 años. La mortalidad varía desde menos del 5% a más del 30%, según el agente causal y diversos factores de riesgo

individuales. En los países industrializados, la neumonía adquirida en la comunidad es la primera causa infecciosa de muerte y la sexta de mortalidad general. El número de personas que fallecen cada año en el mundo como consecuencia de esta infección se cifra en aproximadamente 5 millones (181).

En este trabajo se han encontrado un total de 3 neumonías, una en un varón tratado con etanercept y dos en sendas mujeres con MTX por fármaco sospechoso. En todos los casos fue considerada de moderada a grave. Ningún paciente falleció como consecuencia de la neumonía pese a que en dos casos tenían más de 65 años, lo cual supone un factor de riesgo independiente que participa simultáneamente tanto en la incidencia como en la gravedad de la enfermedad (182).

Las infecciones del tracto respiratorio superior son las más frecuentes y se caracterizan por producir una elevada morbi – mortalidad. La dificultad para realizar un diagnóstico microbiológico estriba en que generalmente está colonizado por una flora normal que se modifica continuamente a lo largo de la vida, pues en ella influyen factores como edad, nutrición, condiciones ambientales y estado inmunitario del individuo. Los casos descritos en este trabajo fueron de escasa gravedad, sin identificación de los agentes etiológicos, y resueltos con el tratamiento antibacteriano adecuado.

El EPINE del año 1999 muestra como las infecciones comunitarias con una mayor prevalencia fueron las ITU y las respiratorias por este orden. Generalmente las bases de datos relativas a la notificación de RAM por etanercept muestran como las más frecuentes son las sepsis e infecciones del tracto respiratorio inferior, las cuales debido a su gravedad, el clínico está más predispuesto a notificarlas que las ITU.

El hecho de la enorme diferencia temporal entre los distintos tipos de infecciones cuando etanercept fue el fármaco sospechoso debe ser analizado con suma cautela dada la baja frecuencia de los eventos en algunos subgrupos. Se requieren estudios con más pacientes para profundizar en este aspecto y aclarar si realmente las infecciones fúngicas en pacientes con patología articular y tratados con terapias biológicas suceden antes que las bacterianas y las víricas. No se ha encontrado en la literatura específica estudios comparativos.

11.-CONCLUSIONES.

1. Existe en general una manifiesta infranotificación de las reacciones adversas a los fármacos en la literatura especializada, y en particular, para etanercept.
2. Respecto a la distribución en nuestros pacientes de las RAM por etanercept, las mujeres las padecen en mayor cuantía que los hombres, e incluso podrían ser de mayor gravedad. Los pacientes de menor edad posiblemente tengan una menor probabilidad de padecer RAM. No obstante, no parece haber relación entre las RAM por etanercept y los antecedentes de los pacientes.
3. Los estudios postcomercialización de farmacovigilancia amplían el conocimiento de las RAM por etanercept, al haberse detectado tanto RAM no descritas como descritas, pero en circunstancias distintas de las reflejadas hasta la actualidad por la literatura especializada.
4. La gastritis y la hipertransaminasemia como RAM por etanercept se encuentra descrita como posible en pacientes menores de 18 años tratados con este fármaco, pero podría también aparecer en pacientes adultos.
5. La hipercolesterolemia es un posible efecto adverso derivado del tratamiento con etanercept.
6. Las RAM por etanercept aparecieron principalmente en los pacientes tratados con corticoides (principalmente deflazacort) y MTX además de etanercept. Parece haber una asociación entre el número de IS/IM y la gravedad de las RAM leves y moderadas. No obstante se requieren más estudios para poder contrastar esta observación.
7. Pese a la demostrada seguridad del tratamiento con etanercept, el porcentaje de retiradas del tratamiento por RAM parece ser superior al encontrado en los estudios precomercialización.
8. Entre las RAM graves las de etiología infecciosa son las más prevalentes, aunque no las más letales.

9. A juicio del facultativo, los pacientes sobrevaloran su conocimiento respecto a las potenciales reacciones adversas por etanercept, bien por desconocimiento de las posibles RAM, o por no relacionarlas con la medicación.

10. La infección como RAM por etanercept no solo es posible, sino que podrían llegar a observarse incluso micosis oportunistas con una prevalencia superior a la correspondiente a la población general. No obstante se requieren estudios que profundicen en la valoración cuantitativa del incremento del riesgo de procesos infecciosos en pacientes tratados con varios fármacos IS/IM.

12.-BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-ARISE. Amgen Rheumatology Information Service Europe. ¿Qué es la artritis reumatoide? <http://www.rheumatoid-arthritis-eu.com/spain/pat/facwha.jsp#history>. Consultado el 19/07/05.
- 2.-Rat AC, Boissier MC. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. *Joint Bone Spine*. 2004;71(6):518-24.
- 3.-Función de las ligas reumatológicas. EULAR. Gijón Baños J. En: manual de enfermedades reumáticas de la sociedad española de reumatología. Madrid. Grupo Prodesfarma. 1996; 3-4.
- 4.-Hitos históricos de la reumatología. La reumatología en el arte. Castillo Orugas A. En: manual de enfermedades reumáticas de la sociedad española de reumatología. Madrid. Grupo Prodesfarma. 1996; 5-10.
- 5 -Pascual E. Artritis reumatoide de ayer a hoy. En: Artritis reumatoide: autodestrucción donde más duele. Los Reumatismos (publicación oficial de la sociedad española de reumatología). 2003; 1: pp 7-8.
- 6.-Shaw T, Quan J, Totoris MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD 20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl II): ii 55- ii59.
- 7.-Choy A. Interleukin 6 receptor as a target for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl II): ii68 – ii69.
- 8.-Hammaker D, Sweeney S, Firestein GS. Signal transduction networks in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl II): ii86 – ii89.
- 9.-Ruderman EM, Pope RM. The evolving clinical profile of abatacept (CTLA4-Ig): a novel co-stimulatory modulator for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005, 7(Suppl 2):S21-S25

- 10.-Malmström V, Trollmo C, Klareskog L. Modulating co-stimulation: a rational strategy in the treatment of rheumatoid arthritis?. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(Suppl 2):S15-S20.
- 11.-Cortijo S, García MP, Campo M, Herreros A. Novel biological treatment for psoriasis. *Hosp Farm.* 2005; 20 (3): 79-80.
- 12.-Kaushik VV, Moots RJ. CDP-870 (certolizumab) in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2005; 5 (4):601-606.
- 13.-Duran ME, González Haba E, Herranz A, Pernía S. Reumatología. En: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil Hurlé A, Gamundi Planas MC, Napal Lecumberri V, Valverde Molina E. *Farmacia Hospitalaria. FEFH 3º Ed. Madrid.* 2002 pp. 1465-1490.
- 14.-Lipsky PE. Artritis reumatoide. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison: principios de Medicina Interna.* 13 ed. Madrid. Interamericana McGraw-Hill. 1996; 1895-1902.
- 15.-Jarvis B, Faulds D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 57 (6): 945-66
- 16.-Choy EH, Panayi GS. Citokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344 (12): 907-16
- 17.-Culy CR, Keating GM. Etanercept: revisión actualizada de su utilización en la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la artritis reumatoide juvenil. *Drugs* 2002; 62 (17):2493 – 2537.
- 18.-Cope AP, Aderka D, Doherty M, Engelmann H, Gibbons D, Jones AC, et al. Increased level of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (10): 1160-9.

19.-Miembros del panel (Comité de expertos de la SER) Consenso de la Sociedad de Reumatología sobre la terapia con inhibidores de TNF y otros fármacos inductores de remisión en la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol 2000; 27: 352-354

20.-Miembros del panel (Comité de expertos de la SER) Actualización del consenso de la Sociedad de Reumatología sobre la terapia con inhibidores de TNF en la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol 2002; 29(2): 51-5.

21.-Ballina Garcia F.J. Medición de la calidad de vida en la artritis reumatoide- Rev Esp Reumatol 2002; 29(2):56-64.

22.-Felson DT, Anderson JJ, Borres M. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38 (6): 727-35

23.-Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Van der Stoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept en el tratamiento de la artritis psoriásica y la psoriasis: un ensayo aleatorizado. Lancet 2000; 356: 385-90

24.-Andersson GB. Juvenil arthritis: who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. Clin Exp Rheumatol 1999; 17 (3): 367-74.

25.-Andreu Sánchez JL. Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. 2ª ed. Madrid. Grupo Prodesma.1996.

26.-Sálvador C. Espondilitis anquilosante: cuando las vértebras se sueldan. Los reumatismos. 2004: 3. pp 9-19

26.-Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2003; 48 (6): 1667-75.

27.-Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J, et al. Up regulation of the production of tumor necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in

ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (6): 561-4.

28.-Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346 (18): 1349-56.

29.-Davis JC. The role of etanercept in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (6 suppl 28): S111-5.

30.-Leonardi CL, Powers JL, Matheson MD, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept como terapia única en pacientes con psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349:2014-22.

31.-Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger G, Kang S, Gogge BS, et al. Estudio aleatorizado de etanercept en monoterapia en la psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 1627-1632

32.-Monografía de etanercept. Hutnson TA and Shahan DR (Eds): DRUGDEX system MICROMEDEX Inc, Greenwood Village, Colorado. Consultado el 18/03/2004

33.-D´Haens G, Swijsen C, Noman M, Lemmens L, Ceuppens J, Aghahine H, Geboesk Rutgeets RW. Etanercept in the treatment of active refractory crhon´s disease: a single center pilot trial. *Ann J Gastroenterol.* 2001; 96(9):2564-8.

34.-Srivastava MD. Immunomodulatory effects of etanercept and it´s use in a patient with Crhon´s disease. *Res Commun Mol. Pathol. Pharmacol.* 2001; 109(1-2):125-41.

35.-Enbrel®: Cuestionario de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Wyeth. 2001.

36.-Madhusudan S, Foster M, Muthuramalingam SR, Braybrooke JP, Wilner S, Kaur K, et al. A phase II study of etanercept (Enbrel), a tumor necrosis factor alpha inhibitor in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004 1;10(19):6528-34

37.-Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Parecoxib: riesgo cardiovascular en cirugía de derivación coronaria y reacciones dermatológicas graves. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa de 27 de diciembre de 2004.

38.-Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: Nuevas restricciones de uso. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa de 18 de febrero 2005.

39.-Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Suspensión de comercialización de rofecoxib. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa de 30 de septiembre 2004.

40.-Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa: riesgos cardiovasculares de rofecoxib y celecoxib. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa de 3 de septiembre 2001.

41.-Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa de 20 de diciembre 2004.

42.-Ceox[®]. Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Farmacéuticos. Septiembre 2005.

43.-Celebrex[®]. Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Farmacéuticos. Septiembre 2005.

44.-Diacereína. Ficha de Novedad terapéutica. CADIME. Número 3, año 2004.

45.-Diacereína. Boletín Amarillo. Fundación Instituto Catalán de Farmacología.2004; 17:11-12.

46.- Glucosalina en Artrosis:¿Previene la progresión de la enfermedad? Bol Ter Andal 2002; 18(1):1-3

47.-Remicade[®]. Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Farmacéuticos. Septiembre 2005.

48.-Humira[®]. Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Farmacéuticos. Septiembre 2005.

49.-Monografía de Humira. Hutnson TA and Shahan DR (Eds): DRUGDEX system MICROMEDEX Inc, Greenwood Village, Colorado. Consultado 18/12/2004

50.-Kineret[®]. Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Farmacéuticos. Septiembre 2005.

51.-Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? Rheumatology 2001; 40: 1211-20.

52.-Taylor PC. Antibody therapy for rheumatoid arthritis. Curr Opin Pharmacol. 2003; 3(3):323-8.

53.-Looney RJ, Anolik J, Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol. 2004; 16(3):180-5.

54.-Dall'Era M, Davis J. CTLA4Ig: a novel inhibitor of costimulation. Lupus. 2004; 13(5):372-6.

55.-Leonaviciene L, Bradunaite R, Astrauskas V. Proinflammatory cytokine interleukin-17 and its role in pathogenesis of rheumatoid arthritis. Medicina (Kaunas). 2004; 40(5):419-22

56.-Patat A. Lack of a clinically relevant interaction between Etanercept and digoxin. Clin Pharmacol Ther 2002; 71: pp 64

57.-Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenil rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 342 (11):763-769

58.-Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, Emery H, Passo MH, Glass DN, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, beta, and their receptors in synovia of patints with Juvenil Rheumatoid Arthritis and Juvenile Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (10): 1703-1710.

59.-Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, Goodwin RG, Stremmler KE, Fung VP, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonismts. *J immunol* 1993; 151 (3): 1548-61.

66.-Davies T, Friend D, Smith CA. Comparative TNF binding characteristics of etanercept and infliximab. (abstract no FRI0081 and poster). *Ann Rheum Dis* 2001; 61 Suppl. 1:184.

60.-Drynda S, Kúhne C, Kekow J. Soluble tumor necrosis factor receptor treatment does not affect raised transforming growth factor beta leves in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (3): 254-6.

61.-Catrina AI, Lampa J, Ernestam S, af Klint E, Bratt J, Klareskog L, et al. Anti-tumor necrosing factor therapy down regulates serum matrix metalloproteinase in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41 (5): 484-9

62.-Lebsack MB, Hannan RK Lange MA. Absolute bioavailability of TNF receptor fusion protein following subcutaneous injection in healthy volunteers (abstract no. 233). *Pharmacother* 1997; 17 (5): 1118

63.-Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 161-4.

- 64.-Heilig B, Wermann M, Gallati H, Brockhaus M, Berke B, Egen O, et al. Elevated TNF receptor plasma concentration in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Investig* 1992; 70: 22-7
- 65.-Zhou H, Patat A, Parks V, Buckwalter M, Metzger D, Korth-Bradley J. Absence of a pharmacokinetic interaction between etanercept and warfarin. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44(5):543-50.
- 66.-Zhou H, Mayer PR, Wajdula J, Fatenejad S. Unaltered Etanercept Pharmacokinetics With Concurrent Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Pharmacol*, 2004; 44:1235-1243
- 67.-Zhou H, Parks V, Patat A, Le Coz F, Simcoe D, Korth-Bradley J. Absence of a clinically relevant interaction between etanercept and digoxin. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44(11):1244-51
- 68.-Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol*. 2004; 31(5):1017-8.
- 69.-Lee H, Kimko HC, Rogge M, Wang D, Nestorov I, Peck CC. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of etanercept using logistic regression analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(4):348-65.
- 70.-Zhou H, Buckwalter M, Boni J, Mayer P, Raible D, Wajdula J, et al. Population-based pharmacokinetics of the soluble TNF α etanercept: a clinical study in 43 patients with ankylosing spondylitis compared with post hoc data from patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004; 42(5):267-76.
- 71.-Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (2): 353-63.

72.-Fauser S, Kalbacher H, Alteheld N, Koizumi K, Krohne TU, Jousen AM. Pharmacokinetics and safety of intravitreally delivered etanercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242 (7): 582-6.

73.-Dreher R, Flaig W, Leitzke D. Treatment of rheumatoid arthritis by intra-articular injections with TNF alpha blockers. Proceedings of the 2002 Annual European Congress of Rheumatology; 2002, Stockholm, Sweden.

74.-Bliddal H, Qvistgaard E, Terslev L, Savnik A, Holm CC, Kristoffersen H, et al. Injection of etanercept into arthritic joints. II: dose-response and efficacy. Proceedings of the 2002 Annual European Congress of Rheumatology; 2002, Stockholm, Sweden.

75.-Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, Kristoffersen H, Torp-Pedersen S, Danneskiold-Samsøe B. Injection of etanercept into arthritic joints. I: safety. Proceedings of the 2002 Annual European Congress of Rheumatology; 2002, Stockholm, Sweden.

76.-Osborn TG. Intraarticular etanercept versus saline in rheumatoid arthritis: a single injection double blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 2002; 46 Suppl 9:S518.

77.-Arnold EL, Khanna D, Paulus H, Mark P. Acute injection site reaction to intraarticular etanercept administration. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48 (7): 2078-2079.

78.-Otero MJ, Martín R, Robles MD, Codina C. Errores de medicación. En: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil Hurlé A, Gamundi Planas MC, Napal Lecumberri V, Valverde Molina E. *Farmacia Hospitalaria*. FEFH 3º Ed. Madrid. 2002 pp 714.747.

79.-Giménez Castellanos J, Herrera Carranza J. Errores de medicación: concepto y evolución. *Farm Prof* 2004; 18 (9): 44-50.

80.-Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. En: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil Hurlé A, Gamundi Planas MC, Napal Lecumberri V, Valverde Molina E. Farmacia Hospitalaria. FEFH 3º Ed. Madrid. 2002 pp 575 – 598.

81.-Rodríguez Sasiain JM, Aguirre C. Farmacovigilancia. Bilbao. Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco.2005.

82.-Marhuenda Requena E, Herrera González MD, Bravo Díaz L. Reacciones adversas e interacciones. En: Herrera Carranza J. Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. 1º edición. Madrid. Ed. Elsevier. 2003. pp 263-281.

83.-Roden SM. Introducción a la farmacovigilancia. En: Departamento Internacional de Farmacovigilancia. Glaxo Group Research Laboratorios. Madrid. 1993. pp 1 – 12.

84.-Planells Herrero CD. Contribución al estudio de las reacciones adversas a medicamentos que motivan el ingreso hospitalario. Tesis Doctoral. Valencia. Realizada en el Departamento: Hospital La Fe, Servicio Valenciano de Salud. Universidad de Valencia. 1990.

85.-Benítez Guerrero A. Evaluación de las reacciones adversas por fármacos antiepilépticos en una población pediátrica. Tesis Doctoral. Málaga. Realizada en el Departamento: Farmacología y Pediatría. Universidad de Málaga. 2002.

86.-González Sánchez J. Estudio protocolizado de reacciones adversas a betalactámicos. Tesis Doctoral. Córdoba. Realizada en el Departamento: Farmacología y Pediatría. Universidad de Córdoba 1995.

87.-Fernández Fuentes I. Estudio de reacciones adversas a medicamentos y su importancia en atención primaria. Tesis Doctoral. Málaga. Realizada en el Departamento: Farmacología y Pediatría. Universidad de Málaga. 1997.

88.-Chicano PV, Planeéis C, Escrivá J. Programa BDRAM: gestión informática de las reacciones adversas a medicamentos. Farm Hosp. 1996; 20 (3): 173-179.

89.-Sánchez de Puerta MD, Balfour NW. Como comunicar las sospechas de reacciones adversas de medicamentos. En: Departamento Internacional de Farmacovigilancia. Glaxo Group Research Laboratorios. Graxo. Madrid. 1993.pp 83-99

90.-Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 (6):665-70.

91.-Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, et al. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol*. 2004;31(3):531-8.

92.-Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(11):3230-6.

93.-Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003; 139(12):1627-32.

94.-Wajdula J, Perdensen R, Sanda M, et al. A long term, open label trial of the safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43 Suppl.: 229

95.-Baghai M, Osmon DR, Wolk LE, Haidukewych GJ, Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Proc* 2001; 76: 653-6

96.-Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002; 359: 579-80.

97.-Gershon S, Wise RP, Niu M, Siegel J. Postlicensure reports of infection during use of etanercept and infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2857

98.-Day R. Adverse reactions to TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002; 359: 540-541.

99.-Soliotis F, Glover M, Jawad AS. Severe skin reaction after leflunomide and etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(9):850-1.

100.-Mangge H, Gindl S, Kenzian H, Schauenstein K. Atopic dermatitis as a side effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol.* 2003; 30(11):2506-7.

101.-Hubscher O, Re R, Iotti R. Pulmonary rheumatoid nodules in an etanercept-treated patient. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(7):2077-8.

102.-Clifford LJ, Rossiter JD. Peripheral visual field loss following treatment with etanercept. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(6):842.

103.-Kuruville J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al-Saab S, et al. Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Eur J Haematol.* 2003; 71(5):396-8.

104.-Swale VJ, Perrett CM, Denton CP, Black CM, Rustin MH. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28(6):604-7.

105.-Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(2):319-24.

106.-The European Medicines Evaluation Agency's. Serious haematological reactions in patients treated with etanercept. London, 3 October 2000.

107.-The European Medicines Evaluation Agency's. Demyelination disorders in patients treated with etanercept. London, 6 November 2000.

- 108.-Artacho Criado S, Márquez Saavedra E. Estudio de farmacovigilancia de etanercept en pacientes con patología reumatoide. *Aten Farm* 2003; 5 (1): 51-55.
- 109.-Sánchez Gómez E. Estudio de farmacovigilancia en veinte pacientes tratados con etanercept. *Rev. O.F.I.L.* 2003; 13 (4): 29-34.
- 110.-Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wanke LA, Buatti MC, Ware JE Jr, et al. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. *Am J Manag Care* 2002; 8 (3): 231-40
- 111.-Baumgartner S, Fleischmann RM, Moreland L, et al. Improvement of disability in RA patients early versus established disease after treatment with etanercept. (abstract no. w123). *J Rheumatol* 2001; 28 Suppl. 63: 106.
- 112.-Moreland L, Schiff MH, Baumgartner S, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999 16; 130 (6): 478-86.
- 113.-Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (12): 2862-9.
- 114.-Enbrel[®]. Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Farmacéuticos. Septiembre 2005.
- 115.-Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM: The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003; 30(2):241-246.
- 116.-Ruiz MA, Pardo A. Calidad de vida relacionada con la salud: definición y utilización en la práctica médica. *Pharmacoeconomics* 2005; 2 (1): 31-43.
- 117.-LEY 16/97, de 25 de abril, de regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacias (BOE 26 de abril, 1997).

118.-Resolución ResAP (2001)2 relativa al papel del farmacéutico en el marco de la seguridad sanitaria. Adoptado por el Consejo de Ministros del Consejo de Europa el 21 de marzo de 2001, en la 746 reunión de Delegados de los Ministros.

119.- Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001.

120.-Ley 25/1990, de 20 de diciembre de 1990, del Medicamento. BOE, 306,22 de diciembre.

121.-Herrera Carranza J. Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Madrid. Elsevier. 2003.

122.- Herrera Carranza J, Montero Torrejón JC. Atención Farmacéutica en geriatría. Madrid. Elsevier. 2005.

123.-American Society of Health System Pharmacist. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. Am J Health Syst Pharm 1995; 52:417-9

124.-Faus Dader MJ, Fernández-Llimos F, Machuca González M. Seguimiento Farmacoterapéutico. En: Herrera Carranza J. Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. 1º edición. Madrid. Ed. Elsevier. 2003. pp 454-470.

125.-Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE número 173.

126.-Rubio M, Poveda JL. Negociando con el usuario. En: Poveda JL. La entrevista clínica en atención farmacéutica. 1º Edición. Schering – Plough. Madrid. 2004. pp 131-147.

127.-Valladolid A, Poveda JL. La técnica: la entrevista clínica. En: Poveda JL. La entrevista clínica en atención farmacéutica. 1º Edición. Schering – Plough. Madrid. 2004. 55-74.

- 128.-Fernández LC, Marín I, Martín N, Sánchez E, Jiménez J, Grutzmancher S, et al. Calidad de la atención farmacéutica y grado de satisfacción en la consulta de pacientes externos. I Congreso de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital. Marzo 2004.
- 129.-Estudios de fiabilidad de una medida. Diseño y validación de cuestionarios. En: Arguimón JA, Fernández J. Diseño de Investigación. Madrid. Signo. 2001; 7-69.
- 130.-Ley 14/1986, de 25 de abril, de Sanidad. BOE, 102,29 de abril.
- 131.-Karch FE, Lasagna MD. Toward the operacional identification of adverse drugs reactions. Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 247-54.
- 132.-Anónimo. Manual de especialidades. Centros Autonómicos de Farmacovigilancia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1993.
- 133.-Taxonomía de los errores de medicación. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo Ruiz-Jarabo 2000.
- 134.-Romero A, Malone AC. Accuracy of adverse drug event reports collected using an automated dispensing system. Am J Health-Sys Pharm. 2005; 67: 1375-80.
- 135.- Diez años de tarjeta amarilla en Andalucía. Servicio Andaluz de Salud. Alerta de Farmacovigilancia. Nº 24. 2000.
- 136.-Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004; 13 (4): 483-7.
- 137.-Feltelius N, Fored CM, Blomqvist P, Bertilson L, Geborek P, Jacobsson LT, et al. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. Ann Rheum Dis. 2005; 64(2):246-52.

138.-Genovesa MC, Bathon JM, Fleischman RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32(7):1232-42.

139.-Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(12):1638-44.

140.-Baena Diez JM. Obstáculos para la notificación desde la Atención Primaria. V Jornadas de Farmacovigilancia. Barcelona. Mesa redonda 1: ponencia 2. Disponible en: www.icf.uab.es/farmavigila/tarjetag/jornades/Ponencias/MesaRedonda1/M1-P2.pdf. Consultado el 12/10/2005.

141.-Informe BIOBADASER enero 2005. Disponible en http://biobadaser.ser.es/cgi-bin/informes/informe_0105_EN.pdf.

142.-Thiessard F, Roux E, Miremont-Salame G, Fourier-Reglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, et al. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf.* 2005; 28(8):731-40.

143.-Navarro-Calderón E, Navarro MJ, Muelas J, Escoms V, Rodríguez R, Salazar A. Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(1): 24-28

144.-Centro de farmacovigilancia de Navarra. Boletín Informativo Farmacovigilancia 2003;23(2):2 -7 Disponible en: www.cfnararra.es/BIF/boletines/23/resultados2002.pdf

145.-Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1594-1600

146.-Smith D, Letendre S. Viral pneumonia as a serious complication of etanercept therapy. *Ann Intern Med.* 2002 15;136(2):174.

147.-Cairns AP, Taggart AJ. Anti-tumour necrosis factor therapy for severe inflammatory arthritis: two years of experience in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 2002; 71(2):101-5.

148.-Schotte H, Schorat MA, Willeke P, Domschke W, Gaubitz M. Four-year observation of etanercept therapy for rheumatoid arthritis in a single German center *Z Rheumatol.* 2005; 64(4):265-73.

149.-Zimmer C, Beiderlinden M, Peters J. Lethal acute respiratory distress syndrome during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2005 1:1-3

150.-Hughes LB, Criswell LA, Beasley TM, Edberg JC, Kimberly RP, Moreland LW, et al. Genetic risk factors for infection in patients with early rheumatoid arthritis. *Genes Immun.* 2004; 5(8):641-7.

151.-Deeg HJ, Jiang PY, Holmberg LA, Scott B, Petersdorf EW, Appelbaum FR. Hematologic responses of patients with MDS to antithymocyte globulin plus etanercept correlate with improved flow scores of marrow cells. *Leuk Res.* 2004; 28(11):1177-80

152.-Kuruvilla J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al-Saab S, et al. Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Eur J Haematol.* 2004; 72(4):306

153.-Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, Lundberg I, Klareskog L, Frostegard J. Elevated Triglycerides and low levels of High-Density Lipoprotein as Markers of DiseaseActivity in Association with Up-regulation of the TNF and TNF receptor System in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2003.48 (9):2533-2540

154.-Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Pharmacotherapy.* 2005; 25(9):1181-92.

155.-Schett G, Herak P, Graninger W, Smolen JS, Aringer M. Listeria-associated arthritis in a patient undergoing etanercept therapy: case report and review of the literature. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(5): 2537-41.

156.-Giles JT, Bathon JM. Serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intensive Care Med.* 2004; 19(6):320-34.

157.-Oh J, Arkfeld DG, Horwitz DA. Development of Crohn's disease in a patient taking etanercept. *J Rheumatol* 2005; 32(4):752-3.

158.-Baecklund E, Askling J, Rosenquist R, Ekblom A, Klareskog L. Rheumatoid arthritis and malignant lymphomas. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16(3):254-61.

159.-Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt K, Martin R, et al. Long term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Reumatol* 2001; 28:1238-44.

160.-Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1274-1279.

161.-Klareskog L, Wajdula J, Pedersen R, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. A long-term, open label trial of the safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl. 1:175.

162.-Gilbertson RJ, Harris, E, Pandey, SK, Kelly P, Myers, W. Paracetamol use, availability, and knowledge of toxicity among British and American adolescents. *Arch Dis Child.* 1996; 75(3): 194-198

163.-Huott MA. Storrow AB. A survey of adolescents' knowledge regarding toxicity of over-the-counter medications. *Acad Emerg Med.* 1997; 4(3):214-8.

- 164.-Navarro Ojel-Jaramillo G, Martín Molpeceres N. Atención Farmacéutica: educación sanitaria. En: Herrera Carranza J. Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. 1º edición. Madrid. Ed. Elsevier. 2003; 491-506
- 165.-Metotrexato. Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Farmacéuticos. Septiembre 2004.
- 166.-González Domínguez J, Ginés Martínez-Sánchez F. Glucocorticoides. En: M. Figueroa Pedrosa, G. Herrero Beaumont, J.L. Andreu Sánchez. Manual de enfermedades reumaticas de la Sociedad Española de Reumatología. SER. 2º Edición. Madrid. 1996. pp 174 - 180.
- 167.-Corticoides sistémicos. Catálogo General del Consejo General de Farmacéuticos de España. Año 2004.
- 168.-Evaluación de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles: proyecto EPINE. 2001. SEMPSPH (Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene).
- 169.-Torres-Rodríguez JM. Tratamiento antifúngico de las micosis sistémicas. En: Drobnic L. Tratamiento antimicrobiano. 3º Edición. Madrid. Ergon. 2002; 389-400.
- 170.-Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, Wilson SJ, Sarosi G, Knox KS. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Chest 2003. 124 (6):2395-7.
- 171.-De la Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Dellaripa PE, Khettry U, Craven DE. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? Infect Control Hosp Epidemiol. 2003; 24(7): 477-82.
- 172.-Fukuchi M, Mizushima Y, Hori T, Kobayashi M. Cryptococcal pleural effusion in a patient with chronic renal failure receiving long-term corticosteroid therapy for rheumatoid arthritis. Intern Med. 1998; 37 (6):564-567.

173.-Sánchez E, Vacas MC, Liebanas JM, Herrera J. Fungal infections in patients with arthritic disease. *Europ J Hosp Pharm Science* 2005; 11(2): 42 – 45.

174.-Micología y Micosis: pitiriasis versicolor. Janssen Farmacéutica. 1º edición. Barcelona. 1997.

175.-Gerald L. Mandell, R, Gordon JE. Enfermedades Infecciosas. 3º Edición. Ed. Panamericana. Londres. 2003

176.-Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2000; 30 (4): 662-78.

177.-Aguirre Urizar J. Candidiasis orales. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 17-21.

178.-Delgado V, Abad Romero-Balmas J. Cambios en la epidemiología de las Tiñas. Aspectos particulares de Andalucía. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: S3-S6

179.-Padilla A, Sanpedro A, Sampetro P, Delgado V. Estudio clínico y epidemiológico de las dermatofitosis en una zona básica de salud de Jaén (España). *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 36-39.

180.-Filler SG, Yeaman MR, Sheppard DC. Tumor necrosis factor inhibition and invasive fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2005 1;41 Suppl 3:S208-12

181.-Pachon J. Infecciones respiratorias del tracto respiratorio superior. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/proto1.htm#1>. Consultado 14/11/2005.

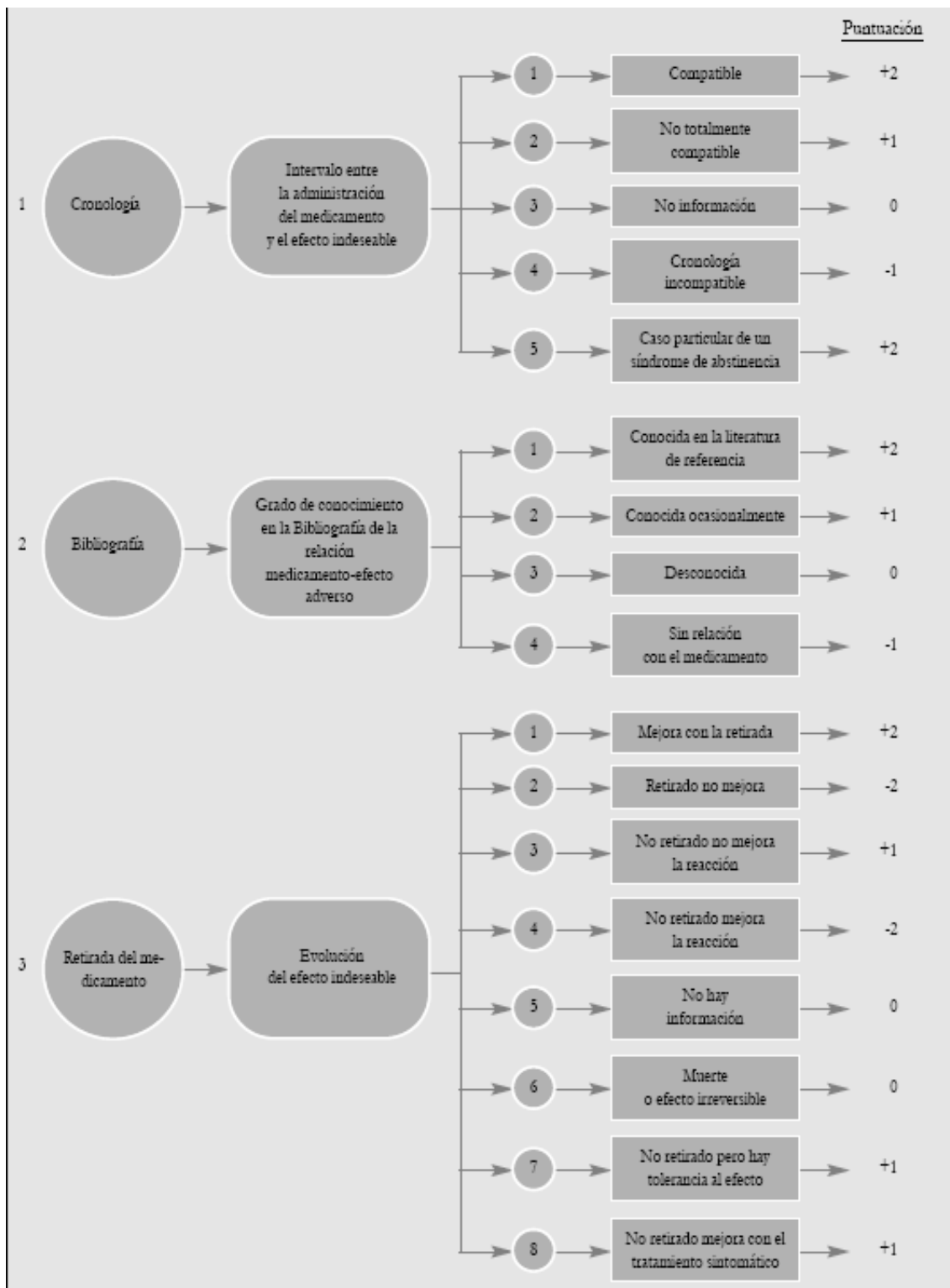
182.-Gonzalo Valdivia C. Epidemiología de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Chil Enf Respir* 2005; 21: 73-80.

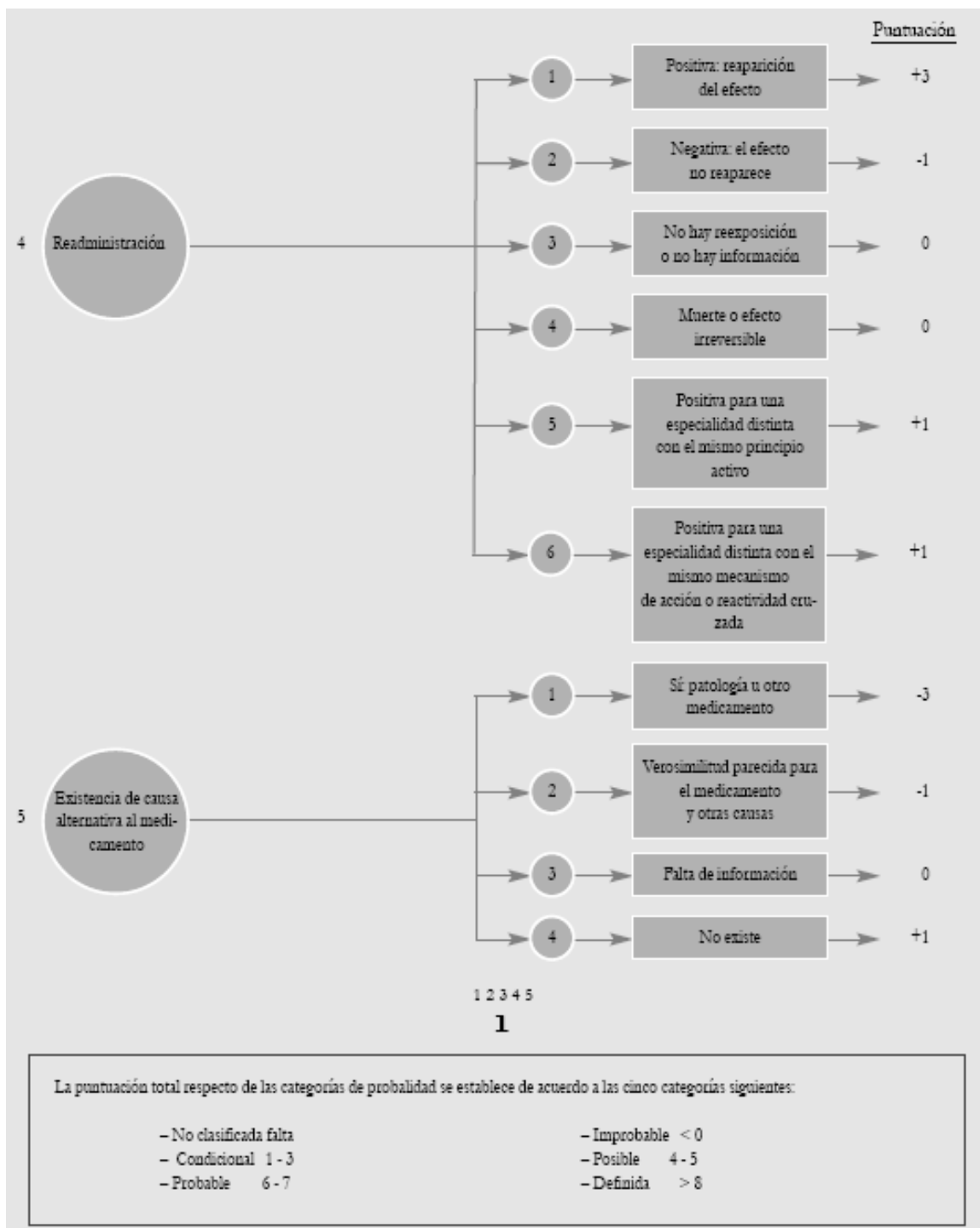
13.-ANEXOS.

**ANEXO 13.1: CARACTERÍSTICAS DE LOS
PRINCIPALES FAME.**

FAME	Tiempo hasta el comienzo del efecto	Efectos adversos comunes y leves	Efectos adversos raros y severos	Otros
Antimaláricos	2 – 4 meses	Nauseas, cefaleas	Toxicidad retiniana	Suelen ser primera elección para pacientes con artritis reumatoide moderada
Sulfasalazinas	1 – 2 meses	Nauseas, cefaleas, diarreas, estomatitis.	Leucopenia	Suelen ser primera elección para pacientes con artritis reumatoide moderada
Metotrexato	1 – 2 meses	Nauseas, diarreas, estomatitis, alopecia, etc.	Leucopenia, trombopenia, neumonitis, hepato y nefrotoxicidad	Suelen ser primera elección para pacientes con artritis reumatoide severa. Es el FAME con mayor tasa de respuesta y eficacia sostenida.
Sales de oro adm. I.M.	3 – 6 meses	Dermatitis exfoliativa, vómitos, nauseas, diarreas.	Leucopenia, trombocitopenia, síndrome nefrótico.	Poco usadas por sus numerosos y frecuentes efectos adversos
Auronofin	4 – 6 meses	Diarrea	Leucopenia	Presenta los mismos efectos adversos que las sales de administración i.m., aunque éstos menos frecuentes.
D-penicilamina	3 – 6 meses	Perdida del gusto, nauseas	Mielosupresión y proteinuria. Inmunopatologías.	Limitada por sus efectos adversos inmunológicos, infrecuentes pero graves, como el lupus, miastenia gravis o Síndrome de Goodpasture.
Azatioprina	3 – 6 meses	Náuseas	Mielosupresión y hepatotoxicidad	Fármaco que se reserva para pacientes con artritis reumatoide severa que no responden a otros fármacos por su potencial hepatotóxico y mielosupresor.
Leflunomido	1 mes	Alopecia, diarrea, nauseas, exantema, pérdida de peso.	Leucopenia y trombocitopenia.	Reservado para los pacientes que no responden al metotrexato, o contraindicado.
Ciclofosfamida		Nauseas, vómitos, estomatitis, alopecia, alteraciones dermatológicas.	Anemia, leucopenia, cistitis hemorrágica aguda, etc.	Sólo para aquellos que no responden a otros tratamientos convencionales o cuando las alteraciones de la enfermedad comprometen la vida del paciente.
Ciclosporina	1 - 2 meses	Parestesias, temblores, cefaleas, hipertricosis y hipertrofia gingival.	hipertensión y nefrotoxicidad	No aprobado por la FDA ni por la AEM.

ANEXO 13.2: ALGORITMO DE KARCH-LASAGNA.



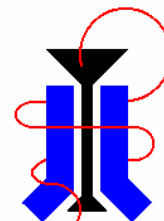


**ANEXO 13.3: HOJA DE RECOGIDAS DE DATOS
DE LA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS.**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC:

SEXO:

EDAD al iniciar etanercept:

TIEMPO EN TRATAMIENTO:

TIEMPO HASTA RAM:

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA:

AÑO DE INICIO ETANERCEPT:

ANTECEDENTES:

HOSPITAL DE REFERENCIA:

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio (mes/año)	Fecha de fin (mes/año)

Se iluminará de **amarillo** al fármaco sospechoso, y con **otro color** si hubiera otro fármaco que podría contribuir a la aparición de la RAM.

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

- 1.- Improbable <0 puntos
- 2.- Condicional 1 – 3 puntos
- 3.- Posible 4 – 5 puntos
- 4.- Probable 6 – 7 puntos
- 5.- Definida >8 puntos

Nº RAM POTENCIALES:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

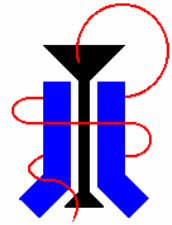
Aparato o sistema al que afecta:

**ANEXO 13.4: HOJA DE RECOGIDAS DE DATOS
DE LA ENTREVISTA CLÍNICA.**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

NHC:

Centro de referencia:

Cumplimiento según registro informático: sí / no.

Ficha número:

Cuestiones:

1. ¿Cree que en algún momento durante el tratamiento con Enbrel® pudiera haber sufrido alguna reacción adversa?
2. ¿Conoce los posibles efectos adversos de la medicación?
3. ¿Ha notado alguna reacción en la piel desde que se administra el medicamento? ¿Cuándo?
4. ¿Ha notado más mucosidad desde que se administra el medicamento? ¿Cuándo?
5. ¿Ha notado malestar general tras la administración? ¿Cuándo?
6. ¿Y Mareo? ¿Cuándo?
7. ¿Ha tenido algún catarro, gripe, faringitis, llagas, etc desde que se administra etanercept? ¿Cuál y Cuando?
8. ¿Fiebre? ¿Cuándo?
9. ¿Dificultad para tragar? ¿Cuándo?
10. ¿Ha notado algún síntoma, alguna reacción, algo que le pase desde que se administra el medicamento y que antes no le ocurriera?
11. ¿Ha cambiado su dieta desde que se inyecta etanercept? ¿En qué?
12. Cuando nota alguna molestia ¿deja de tomar alguna dosis de medicamento?
13. Se administra todas las dosis de etanercept aunque no tenga ningún efecto adverso.
- 14.- Percepción del conocimiento de las RAM si / no

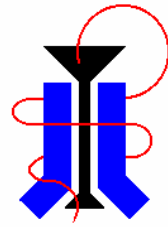
En todos los casos si la respuesta es afirmativa preguntar por la duración y consecuencias.

**ANEXO 13.5: INFORMES PORMENORIZADOS DE
LA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS.**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 364651

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 67.7 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 8 meses.

TIEMPO HASTA RAM: 1 mes.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR agresiva poliarticular de 3 años de evolución. Fibrosis pulmonar. Sd. Sjögren. Hipotiroidismo autoinmune y fenómeno de Raynaud. Apendicectomizada. Hemorroides externas. Histerectomía 09/03 tras sangrados posmenopáusicos.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 10/2003.

ANTECEDENTES: Hernia de hiato. 2 abortos.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 11/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg sc lunes y jueves de cada semana	10/03	05/04
Ideos [®] comp 1/12h	10/01	
Actonel [®] 5mg comp 1/24h	05/03	
Peticum [®] 20mg caps 1/24h	03/03	
Zamene [®] 30mg comp ¼ 1/24h	09/03	12/03
Diclofenaco 50mg comp 1/12h	10/01	

JC: Malestar general tras la administración durante el primer mes de tratamiento, que parece ir tolerándose con el tiempo. La paciente presentaba fiebre, astenia, prurito, sequedad y agrietamiento oral. Reaparece nuevamente el 05/04, lo que obliga junto con la RAM 2 a suspender el fármaco.

VALORACIÓN DE RAM: 05/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Ideos [®] comp 1/12h	10/01	
Actonel [®] 5mg comp 1/24h	05/03	
Peticum [®] 20mg caps 1/24h	03/03	
Zamene [®] 30mg comp ½ 1/24h	12/03	
Diclofenaco 50mg comp 1/12h	10/01	

JC: Odinofagia de dos meses de evolución que finalmente resulta en una candidiasis orofaríngea tras exploración por endoscopia (RAM 2). Bacteriuria por Escherichia coli, nitritos positivos (RAM 3).

Observaciones: Pasados unos días de la suspensión de etanercept la paciente acude a urgencias del HGJRJ por disfagia + hipersecreción mucosa blanquecina, se ingresa y tras estudiar el caso se diagnóstica de Candidiasis orofaríngea, además la paciente presentaba una ITU habiéndose aislado Escherichia coli, por lo que dichos procesos infecciosos podrían ser justificables por etanercept ante la reciente suspensión del tratamiento, y el tiempo necesario para el desarrollo de estas patologías.

RAM DETECTADA: 3.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: **definida** 9 puntos
RAM 2: **probable** 6 puntos
RAM 3: **probable** 7 puntos

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- **Recuperado** 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM

- 1.- tipo **A**: RAM 1
- 2.- tipo B:
- 3.- tipo **C**: RAM 2 y 3.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad

1. **Leves**: RAM 1 y 3.
2. **Moderadas**: RAM 2.
3. Graves:
4. Mortales:

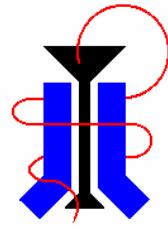
Aparato al que afecta:

RAM 1: **general**.
RAM 2: **digestiva**.
RAM 3: **urinario**.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 458228

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 40.11 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 8 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: EA HLA-B27 +

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 05/2004

ANTECEDENTES: Fumador 20 cigarrillos/día. Hernia de pared abdominal 06/98.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

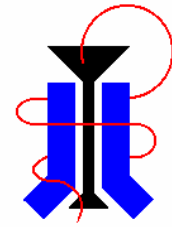
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 389231

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 76 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 8 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 3 meses.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 04/2004

ANTECEDENTES: Asma desde 1980. Alergia a acidoacetilsalicílico. Pterigion en ojo derecho. Intervenida de cataratas en 10/00. Obesidad moderada. Asma alérgica.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 01/98

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5 mg comp 3/7días	01/96	12/98
Acfol [®] 5mg comp 1/7días	12/95	12/98
Dezacor [®] 30mg comp ¼ 1/24h	01/98	06/99
Ideos [®] comp 1/12h	01/98	
Rilast [®] turbuhaler inh si precisa	10/07	09/00

JC: neumonía. El deflazacort el paciente lo tenía prescrito a una dosis superior (15mg/24h) previamente a la fecha que aparece en la casilla anterior.

VALORACIÓN DE RAM: 08/00

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Resochin [®] 250 mg comp 1/24h	03/98	11/02
MTX 50 mg amp 1/3 1/7días	06/99	04/01
Acfol [®] 5mg comp ½ 1/7días	12/98	06/01
Dezacor [®] 30mg comp ¼ 1/24h	12/99	04/01
Ideos [®] comp. 1/12h	01/98	
Miacalcic [®] 200UI	12/98	06/01
Guaxan [®] 100mg comp 1/12h	12/98	04/01
Rilast [®] turbuhaler inh si precisa	10/97	09/00

JC: ITU por Escherichia coli.

VALORACIÓN DE RAM: 04/02

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Resochin [®] 250 mg comp 1/24h	03/98	11/02
MTX 50mg amp ½ 1/7días	04/01	03/04
Acfol [®] 5mg comp 1/7días	04/01	06/02
Ideos [®] comp. 1/12h	01/98	
Difosfen [®] 2 comp durante 15 días cada 3 meses, por 4 ciclos.	06/01	
Zamene [®] 30mg comp ½ 1/24h	06/01	06/02
Oxis turbuhaler [®] inh 1/12h	10/02	
Pulmicort turbuhaler [®] inh 1/12h	10/02	
Terbasmin [®] inh a demanda.	10/00	

JC: gripe.

VALORACIÓN DE RAM: 07/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg sc lunes y jueves de cada semana	04/04	
Ideos [®] comp. 1/12h	01/98	
Zamene [®] 30 mg comp ¼ 1/24h	01/04	
Oxis turbuhaler [®] inh 1/12h	10/02	
Pulmicort turbuhaler [®] inh 1/12h	10/02	
Terbasmin [®] inh a demanda.	10/00	
MTX amp 50 mg 1/3 im los martes	03/04	
Lederfolin [®] 15 mg comp tras el MTX	05/02	
Fosamax [®] semanal 70mg comp 1/7 días	11/02	
Audazol [®] 20 mg caps 1/24h	11/02	

JC: lesiones descamativas en pies sugestivas de tiña incognito, cultivo de hongo negativo, pero respuesta buena al tratamiento antifúngico empleado, además de aspecto de la lesión típico de tiña.

RAM DETECTADA: 4

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: 2 puntos condicional

RAM 2: 4 puntos posible

RAM 3: 4 puntos posible

RAM 4: 3 puntos condicional

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 1, 2, 3 y 4.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 2, 3 y 4.
2. Moderadas:
3. Graves: RAM 1
4. Mortales:

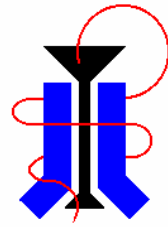
Aparato o sistema al que afecta:

- RAM 1: respiratorio
RAM 2: urinario
RAM 3: respiratorio
RAM 4: piel y anejos



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 481468

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 26 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 14 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: Artritis psoriásica.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 10/2003

ANTECEDENTES: carece.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

Nº RAM POTENCIALES:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

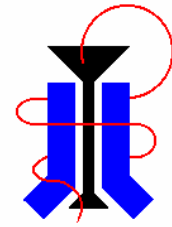
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 460919 / 91802

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 56 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 17 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: un mes.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva desde 2000.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 10/2003

ANTECEDENTES: Amigdalectomizada. Hipotiroidismo desde 1993. Fibrilación auricular paroxística desde 12/99. Intervenida de túnel carpiano 05/98. Derrame pleural en relación con su enfermedad en 2002. Hernia discal L5-S1 posterolateral derecha 03/03. HTA.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ / HIE

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 10/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg sc lunes y jueves de cada semana	09/03	
Valium® 5mg comp 1/24h	10/04	
Tramadol 50mg caps 1/8h si dolor	10/04	
Omeprazol 20mg caps 1/24h	06/01	
Artrino® 100mg supo 1/24h	06/01	
Lederfolin® 15 mg comp 1/24h	09/03	
MTX 2.5mg comp 5/7días	09/03	12/03
Deflazacort 30mg ¼ 1/24h	06/03	
Adiro® 100mg comp 1/24h	06/03	
Levothroid® 100mcg comp 1/24h	06/01	
Capoten® 50mg comp 1/24h	02/02	
Digoxina 0.25mg comp 1/24h descansando sábado y domingo	01/01	

JC: Hipercolesterolemia después de comenzar el tratamiento con etanercept, diazepam, y tramadol. Aumento importante de sus niveles sanguíneos de colesterol cuando previamente los registros eran normales, en el periodo comprendido del 22/09/03 al 20/10/03 las cifras de colesterol total pasaron de 202 mg/dl a 307 mg/dl, HDL 60mg/dl a 100 mg/dl y LDL 125 mg/dl a 190 mg/dl. La media de los valores previos (6 determinaciones) fue de 191.5 mg/dl para el colesterol total, 67 mg/dl para el HDL y de 102.3mg/dl para el LDL y nunca superaron el nivel límite establecido. Los valores posteriores fueron de 261.5 mg/dl para el colesterol total, 91.1 mg/dl para el HDL col y 148 mg/dl para el LDL col. Siempre superaron los niveles límites las cifras de HDL y colesterol total.

Observaciones: Ni etanercept ni diazepam ni tramadol tienen contemplados el aumento de colesterol entre sus potenciales efectos adversos, pero dado que en el presente trabajo se han descrito varios casos en el que se estableció una relación de causalidad con etanercept, se ha indicado a éste como posible causante de dicha RAM.

Previo				Posterior			
Fecha	Colesterol total mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	Fecha	Colesterol total mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl
01/05	251	95	141	09/03	202	60	125
11/04	238	66	131	09/03	190	70	101
09/04	264	108	132	05/03	189	69	91
06/04	270	92	159	06/03	208	75	109
03/04	248	89	142	07/03	175	64	90
01/04	274	100	152	08/03	185	66	98
12/03	240	79	137				
10/03	307	100	190				

RAM DETECTADA: 1

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: **condicional** 3 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-**Secuelas** 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- **tipo B**: RAM 1
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 1
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

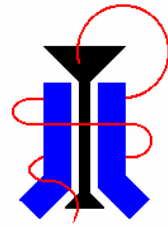
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: **metabólicas y nutricionales.**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 305574

SEXO: mujer.

EDAD al iniciar etanercept: 33.5 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 5 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva agresiva.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 10/04

ANTECEDENTES: Anemia ferropénica por hemorroides internas grado II y hernia de hiato por deslizamiento. Escoliosis. Bronquiectasias en la lúgula. Asmática desde los 12 años.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

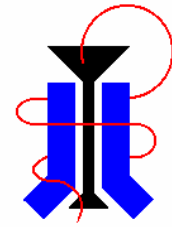
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 305084

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 55.2 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 10 meses

TIEMPO HASTA RAM: 15 días

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva poliarticular.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 06/2003

ANTECEDENTES: Adenocarcinoma oral (06/97) que es intervenido quirúrgicamente (exéresis completa + vaciamiento radical izquierdo) más radioterapia postcirugía (hasta 02/98) que recidiva (infiltración lado izquierdo y base de la lengua 04/04) y es tratado con RT desde 06/04 (TAC normal). Obstrucción crónica al flujo aéreo severa con hiperreactividad bronquial. Toxicidad hepática por MTX 01/03. Alergia a teofilina.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 05/97

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp 3/7 días	06/95	06/98
Resochin® 250mg comp 1/24h	07/93	09/01
Dezacort® 6 mg comp 1/24h	02/97	06/98
Inacid retard® 75mg caps 1/12h	06/95	06/98
Toriol® 150 mg comp 1/12h	06/95	09/01
Terbasmin turbuhaler® si precisa	03/97	01/03
Pulmicort turbuhaler® 2/12h	03/97	01/03
Beglan acuahaler® 1/12h	03/97	01/03

JC: ITU

VALORACIÓN DE RAM: 11/97

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp 3/7 días	06/95	06/98
Resochin® 250mg comp 1/24h	07/93	09/01
Dezacort® 6mg comp 1/24h	02/97	06/98
Inacid retard® 75mg caps 1/12h	06/95	06/98
Toriol® comp 150 mg 1/12h	06/95	09/01
Terbasmin turbuhaler® si precisa	03/97	01/03
Pulmicort turbuhaler® 2/12h	03/97	01/03

Beglan acuahaler® 1/12h	03/97	01/03
-------------------------	-------	-------

JC: Muget

VALORACIÓN DE RAM: 01/98

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp 3/7 días	06/95	06/98
Dezacort® 6mg comp 1/24h	02/97	06/98
Inacid retard® 75mg caps 1/12h	06/95	06/98
Toriol® comp 150 mg 1/12h	06/95	09/01
Terbasmin turbuhaler® si precisa	03/97	01/03
Pulmicort turbuhaler® 2/12h	03/97	01/03
Beglan acuahaler® 1/12h	03/97	01/03
Resochin® 250mg comp 1/24h	07/93	09/01

JC: Catarro vías altas.

VALORACIÓN DE RAM: 07/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	06/03	04/04
Gelocatil® 650mg comp si dolor 1/6h	02/02	
Zamene® 30mg comp ½ 1/24h	09/02	
Omeprazol 20mg comp 1/24h	09/01	
Naprosyn® 500mg comp 1/12h	05/02	
Atropina® inh 1/8H	01/03	
Seretide® 50/500 inh 1/12H	01/03	

JC: Disfonía, 8 meses después se observa parálisis de cuerda vocal (ver observaciones).

VALORACIÓN DE RAM: 08/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	06/03	04/04
Gelocatil® 650mg comp si dolor 1/6h	02/02	
Zamene® 30mg comp ½ 1/24h	09/02	
Omeprazol 20mg comp 1/24h	09/01	
Naprosyn® 500mg comp 1/12h	05/02	
Atropina® inh 1/8H	01/03	
Seretide® 50/500 inh 1/12H	01/03	

JC: Disfagia (ver observaciones)

Observaciones: Pacientes que inicia tratamiento con etanercept y al mes aparece disfonía, por propia decisión suspendió el tratamiento hasta la próxima revisión (3 semanas). Se reinicia etanercept aumentando la disfonía y apareciendo disfagia a sólidos. En hoja de consulta a la sección

de digestivo responden que todo es normal (01/04) y también para ORL (en 04/03 no aprecian nada anormal, ni recidiva locorregional. Parálisis de una cuerda vocal 02/04). La disfonía persiste hasta 11/03 y la disfagia hasta la actualidad, encontrándose la paciente con nutrición enteral domiciliaria. La enferma decidió no administrarse más las inyecciones de etanercept en abril 04, y su reumatólogo consideró suspender temporalmente el fármaco sin haberse reiniciado hasta la fecha (10/11/2004).

Nº RAM POTENCIALES: 5

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: 4 puntos posible
RAM 2: 5 puntos posible
RAM 3: 4 puntos posible
RAM 4: 0 puntos improbable
RAM 5: 1 punto condicional

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

RAM 1: recuperado
RAM 2: recuperado
RAM 3: recuperado
RAM 4: secuelas
RAM 5: secuelas

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B: RAM 4,5.
- 3.- tipo C. RAM 1,2 y 3
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

- 1.-Leves: RAM 1,2,3 y 4.
- 2.-Moderadas:
- 3.-Graves: RAM 5
- 4.-Mortales:

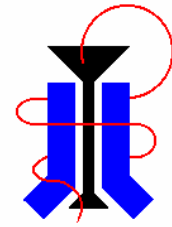
Órganos o Sistemas al que afecta:

RAM 1: Aparato urinario
RAM 2: Aparato digestivo
RAM 3: Aparato respiratorio
RAM 4: Aparato respiratorio
RAM 5: Aparato digestivo



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 305138

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 59.2 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 2 meses + 6 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 2 meses

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR, agresiva

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 06/2003 y 07/2004.

ANTECEDENTES: Diabetes mellitus tipo II. Diverticulosis cólica. Apendicectomía julio 98. Intervenida de cataratas bilaterales. Artroplastia de rodilla izquierda en 09/01, de cadera izquierda en 08/03. Intervenida en 02/02 de ureteroscopia derecha + litoclast tras el diagnóstico de litiasis uretral derecha. Múltiples litiasis desde 03/96-02/03.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/2 y 2/2.

VALORACIÓN DE RAM: 08/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept® 25mg martes y viernes de cada semana.	06/03	08/03
Actonel® 5mg comp 1/24h	03/01	
Dezacor® 15mg comp 1/24h	04/03	
Voltaren retard® 75 comp 1/12h	03/00	11/03
Norpramin® 20mg comp1/24h	05/99	
Ideos® comp 1/12h	05/99	

08/03: Lesiones cutáneas.

VALORACIÓN DE RAM: 06/00

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Dezacor® 30mg comp 1/24h	03/00	08/02
Voltaren retard® 75mg comp 1/12h	03/00	11/03
Norpramin® 20mg comp1/24h	05/99	
Ideos® comp 1/12h	05/99	
Infliximab 3mg/kg peso según pauta habitual.	03/00	11/00

JC: Tinea cruris perianal.

VALORACIÓN DE RAM: 09/00

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Dezacor® 30mg comp 1/24h	03/00	08/02
Voltaren retard® 75mg comp 1/12h	03/00	11/03
Norpramin® 20mg comp1/24h	05/99	
Ideos® comp 1/12h	05/99	
Infliximab 3mg/kg peso según pauta habitual.	03/00	11/00

JC: ITU tras tercera perfusión que se repite cinco meses después. El fármaco se suspendió, pero se reinició el tratamiento en marzo del año 02 sufriendo nuevamente una ITU a la tercera perfusión.

RAM DETECTADA: 3

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: probable 6 puntos.

RAM 2: condicional 3 puntos.

RAM 3: posible 5 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A: RAM 1.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 2,3.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1,2 y 3.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: piel y anejos.

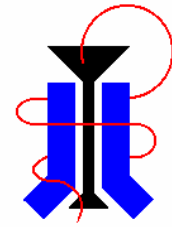
RAM 2: piel y anejos.

RAM 3: aparato urinario.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 314027

SEXO: Hombre

EDAD al iniciar etanercept: 33.1 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 19 meses

TIEMPO HASTA RAM: 3 meses.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: artritis reumatoide seronegativa desde los 19 años con comportamiento muy agresivo.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 11/1999

ANTECEDENTES: intervenido de prótesis bilateral de cadera y rodilla derecha, sinovectomía en ambos carpos, prótesis de muñeca izquierda, luxación atloaxoidea. Sd. Depresivo y psicosis. Cataratas por corticoides. Abuela con AR.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 02/00

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	11/99	07/01
MTX 50mg 1/3 vial /7 días	10/94	12/02
Acfol [®] comp 5mg 1/24h	10/94	12/02
Naprosyn [®] 500mg comp 1/12h	08/98	12/02
Norpramin [®] 20mg caps 1/24h	08/98	
Dacortin [®] 10mg comp 1/24h	05/98	07/04
Ideos [®] comp 1/24h	11/99	
Diazepam 5mg comp 1/24h	08/98	12/02

JC: Candidiasis orofaríngea recidivante, que el paciente ya presentó antes de la terapia con etanercept, durante (repitiéndose el 04/01 con idéntica medicación que en el episodio del 12/99) y después, apareciendo y curándose periódicamente. No ha podido esclarecerse la farmacoterapia en el momento del inicio del muget, pero sí se ha identificado la asociación de al menos dos fármacos depresores del sistema inmune al aparecer dicha candidiasis: el primer episodio prednisona y azatioprida y otro con deflazacort y ciclosporina, ambos previos al tratamiento con etanercept.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: 6 puntos posible

Nº RAM POTENCIALES: 1

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A: RAM 1
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

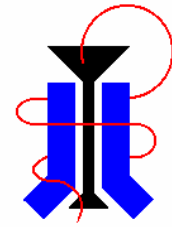
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: digestivo



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 315146

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 41.2 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 41 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 0 semanas (primera dosis ya inicia con RAM).

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva de mala evolución

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 07/2001

ANTECEDENTES: Síndrome de túnel carpiano bilateral. Lupus like secundario a infliximab.

Fumadora 20 cigarrillos/día. Intervenida de hallux valgus en 04/97 y reintervenida el 10/03.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 07/98

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Resochin® 250 mg comp 1/24h	01/98	06/00
Deflazacort® 30mg ¼ comp 1/24h	01/98	01/00
MTX 1/3 vial 50mg i.m. 1/7 días	01/98	01/00
Acfol® 5mg comp 2 /7 días	01/98	01/00
Inacid retard® 75mg comp 1/24h si precisa	04/96	06/03
Toriol® 150mg comp 1/12h	05/97	04/99
Almax forte® sobres 1/6h si precisa	04/96	04/99

JC: pitiriasis versicolor.

VALORACIÓN DE RAM: 01/00

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 1/3 vial 50mg i.m. 1/7 días	01/98	01/00
Inacid retard® 75mg comp 1/24h si precisa	04/96	06/03
Norpramin® 20mg caps 1/24h si toma inacid	04/99	06/03
Ideos® comp 1/24h	06/00	06/03
Acfol® 5mg comp 2 /7 días	01/98	01/00
Resochin® 250 mg comp 1/24h	01/98	06/00
Deflazacort® 30mg ¼ comp 1/24h	01/98	01/00
Sandinummun neoral® 150mg comp 1/24h	01/99	01/00
Sandinummun neoral® 50mg comp 1/24h	09/99	01/00

Sandinummun neoral® 25mg comp 1/24h	09/99	01/00
-------------------------------------	-------	-------

JC: gripe.

VALORACIÓN DE RAM: 09/01

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 1/3 vial 50mg i.m. 1/7 días	07/01	04/02
Inacid retard® 75mg comp 1/24h si precisa	04/96	06/03
Norpramin® 20mg caps 1/24h si toma inacid	04/99	06/03
Ideos® comp 1/24h	06/00	06/03
Etanercept 25mg lunes y jueves de cada semana.	07/01	

JC: reacción local con eritema y dolor. 2 semanas de duración.

Nº RAM DETECTADAS: 3

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: condicional 3 puntos

RAM 2: posible 5 puntos

RAM 3: posible 5 puntos

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A: RAM 3
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 1 y 2
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1,2 y 3.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: piel y anejos

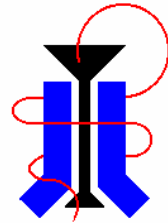
RAM 2: respiratorio

RAM 3: piel y anejos



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 567679

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 10 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 6 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: Artritis idiopática oligoarticular HLA-B27 +

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 07/2004.

ANTECEDENTES: Asma.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

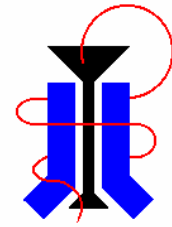
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 389651

SEXO: Mujer.

EDAD al iniciar etanercept: 58.2 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 19 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva desde hace 23 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 07/2003.

ANTECEDENTES: Osteoporosis, fractura de antebrazo derecho 2000. Coledocolitiasis en paciente colecistectomizada en 1992. HTA. DM tipo II. Apendicectomizada. Hepatotoxicidad por MTX y leflunomido.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 07/00

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 50mg amp ¼ 1/ 14 días	03/99	05/01
Lederfolin® 15 mg comp ½ a las 24h del MTX	03/99	03/03
Resochin® 250mg comp 1/24h	03/99	11/02
Zamene® 30mg comp ¼ 1/24h	01/00	05/01
Naproxyn® 1g comp 1/24h	03/99	08/00
Norpramin® 20mg caps 1/24h	03/99	
Calcium sandoz forte D® 1/12h	03/99	
Miocrin® 50mg amp i.m. 1/mes	01/00	06/03

JC: ITU por Escherichi coli. Se repite el 10/00 y 10/01.

RAM DETECTADA: 1.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: **definida** 8 puntos

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- **Recuperado** 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B:
- 3.- tipo **C**: RAM 1
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 1.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

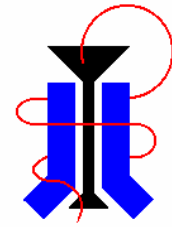
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: **urinario**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 359092

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 58 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 2.5 meses

TIEMPO HASTA RAM: 1 mes para RAM 1 y 2 para RAM 2.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR agresiva de muy mala evolución clínica

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 11/2001

ANTECEDENTES: Osteoporosis multifactorial. HTA diagnosticada en el año 2001 en tratamiento con nifedipino retard 20mg. Litiasis renal izq. Gastritis 01/01 por AINE.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 12/01

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	11/01	01/02
Inacid retard [®] 75mg caps 1/12h	02/95	
Calcitonina [®] nasal 200UI/24h	02/2000	11/01
Ideos [®] comp 1/12h	02/2000	
Adolonta [®] caps 50mg 1/12h si dolor	02/2000	01/2001
Anagastra [®] caps 20mg 1/12h	01/01	12/01
Adalat retard [®] comp 20mg 1/24h	01/01	

JC: coledocolitiasis con hepatomegalia. Fiebre. MEG. Hepatomegalia. AST=211U/L, ALT=225U/L GOT= 638U/L. Fosfatasa alcalina = 1360 U/L. Bilirrubina 2.07mg/dl.

VALORACIÓN DE RAM: 01/02

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	11/01	01/02
Inacid retard [®] 75mg caps 1/12h	02/95	
Calcitonina [®] nasal 200UI/24h	02/2000	11/01
Ideos [®] comp 1/12h	02/2000	
Adolonta [®] caps 50mg 1/12h	02/2000	01/2001
Mopral [®] caps 20mg 1/12h	01/02	12/01
Adalat retard [®] comp 20mg 1/24h	01/01	

JC: HDA grave de etiología incierta. Nauseas, deposiciones líquidas negras, vómitos, rectorragia. Endoscopia alta normal. No se pudo localizar el punto lesionado. JC: Hemorragia Digestiva grave de etiología incierta. Coledocolitiasis con colestasis mejorada.

OBSERVACIONES: La paciente tuvo el 15/05/02 hemorragia digestiva sin etiología conocida nuevamente, ante lo cual intenta reiniciarse etanercept, lo cual no ha sido nunca posible dadas las numerosas ITU que ha padecido debido a su tendencia a formar cálculos renales por problemas metabólicos.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN DE KARCH - LASAGNA:

RAM 1: condicional 3 puntos

RAM 2: condicional 3 puntos

Nº RAM POTENCIALES: 2

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A:
- 2.- tipo B: RAM 1, 2.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves:
2. Moderadas: RAM 1
3. Graves: RAM 2
4. Mortales:

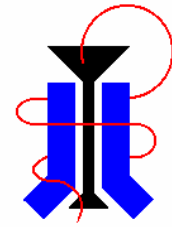
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1 y 2: digestivo.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 327942

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 48.7 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 11 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 8 meses.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR grave agresiva.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 02/2004

ANTECEDENTES: Intervenida de ruptura de extensores del carpo derecho 02/02, histerectomía y doble anexectomía 11/02, con infección de la herida que ha necesitó reintervenir a los pocos días. Madre con AR.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 07/01

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	11/00	10/03
Lederfolin® 15mg ½ comp 1/7 días	11/00	09/04
Resochin® 250mg comp 1/24h	01/97	10/03
Dezacor® 30mg ½ comp 1/24h	11/00	10/03
Ostine® comp 1/12h	03/00	
Artrinovo® supositorio 100mg 1/24h	03/00	
Artrinovo® 25mg cápsulas 1/12h	03/00	
Omapren® 20mg cápsulas 1/24h	01/99	

JC: ITU por Echerichia coli.

VALORACIÓN DE RAM: 02/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 50 mg 1/3 vial i.m. 1/7 días	10/03	09/04
Lederfolin® 15mg ½ comp 1/7 días	11/00	09/04
Prozac® 20mg cápsulas 1/24h	01/03	
Dezacor® 30mg ¼ comp 1/24h	10/03	09/04
Ostine® comp 1/12h	03/00	
Artrinovo® 100mg supositorio 1/24h	03/00	
Artrinovo® 25mg caps 1/12h	03/00	

Omapren® 20mg comp 1/24h	01/99	
Remicade® 5 mg/kg según pauta habitual	03/03	02/04

JC: Acatarrada días previos a iniciar etanercept. Se ha considerado infliximab como fármaco sospechoso tras consultar las correspondientes fichas técnicas del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas.

RAM DETECTADA: 2

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: posible 4 puntos

RAM 2: posible 5 puntos

Nº RAM POTENCIALES: 2

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 1, 2.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1, 2.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

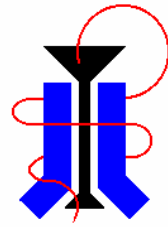
RAM 1: urinario

RAM 2: respiratorio.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 422651

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 45.11 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 3 semanas + 7 meses.

TIEMPO HASTA RAM: 3 semanas

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seronegativa erosiva poliarticular no controlada pese a tratamiento con múltiples FAME (salazopirina, hidroxiclороquina y metotrexato).

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 11/2003

ANTECEDENTES: Varices en miembros inferiores. Intervenida en el pie izquierdo de hallux valgus + alineación metatarsal en enero 2004.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/2 y 2/2.

VALORACIÓN DE RAM: 12/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept® 25mg martes y viernes de cada semana.	11/03	12/03
Metotrexato 2.5mg vo 4 comp/7días	09/97	12/04
Zamene® 30mg ¼ comp vo /24h	09/97	
Artrino® 100mg supositorio /24h	05/01	
Artrino® 25mg caps 1/12h	05/01	
Nucleosina® 20 mg comp 1/24h	09/97	
Acfol® 5mg 2 comp 1/7días	09/97	

JC: Gastritis en las últimas dosis (RAM 1), malestar general tras la administración de la sexta dosis (RAM 2). Previamente en septiembre de 2001 la paciente manifestó intolerancia digestiva al metotrexato. Tras estas potenciales RAM el fármaco se suspendió y reinició por un periodo de 7 meses en el que no se han vuelto a reproducir estos acontecimientos adversos, si bien la paciente comenta no haberse tomado el metotrexato pese a tenerlo prescrito, y no haberse administrado todas las dosis de etanercept, ante lo que se suspende el tratamiento dada la ineficacia del mismo y cumplimiento irregular y no cuantificado en la segunda readministración.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: condicional 2 puntos.

RAM 2: probable 6 puntos.

Nº RAM POTENCIALES: 2

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A: RAM 2
- 2.- tipo B: RAM 1 (sólo descrita en niños)
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1 y 2
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

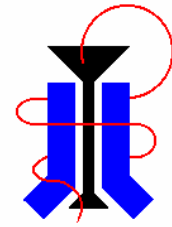
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: generales
RAM 2: digestivo



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 305330

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 27.4 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 15 días.

TIEMPO HASTA RAM: 15 días.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR de tórpida evolución.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 12/1999.

ANTECEDENTES: Prótesis de codo izquierdo en 07/00. Amigdalectomizada e intervenida de vegetaciones. Hepatopatía medicamentosa 1998, 1999 y 2000 (MTX, sales de oro,...). Anemia ferropénica (enfermedad de base, gastritis, sangrado menstrual).

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 11/00

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Zamene [®] 30mg comp ½ 1/24h	07/99	05/01
Neobrufen [®] 600mg comp 1/8h	01/99	
Citotec [®] 200mcg comp 1/12h	01/99	05/01
Ferrogradument [®] 525mg comp 1/24h	10/00	01/01

JC: pielonefritis aguda.

VALORACIÓN DE RAM: 12/99

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Zamene [®] 30mg comp ½ 1/24h	07/99	05/01
Neobrufen [®] 600mg comp 1/8h	01/99	
Citotec [®] 200mcg comp 1/12h	01/99	05/01
Ferrogradument [®] comp 1/24h	11/99	01/00
Etanercept 25mg lunes y jueves de cada semana.	12/99	12/99

JC: hipertransaminasemia postetanercept. Posible hepatopatía medicamentosa. Los valores de las trasaminasas se resumen en el cuadro siguiente:

Previas				
Fechas	GPT (U/L)	GOT (U/L)	GGT (U/L)	Fosfata. Alcalina (U/L)
Rangos normales	0-41	0-37	7-49	98-279
01/12/99	123	64	119	315
18/10/99	101	55	104	441
29/09/99	99	53	104	440
Posteriores				
Fechas	GPT (U/L)	GOT (U/L)	GGT (U/L)	Fosfata Alcalina (U/L)
Rangos normales	0-41	0-37	7-49	98-279
15/12/99	369	190	226	625
03/01/00	113	67	110	317
25/01/00	499	187	218	537
21/02/00	390	222	175	298
29/03/00	108	55	143	369
13/04/00	333	217	142	489
16/01/01	339	220	226	661
26/03/01	31	27	113	302
13/05/01	54	48	178	161
19/01/04	114	128	161	115
18/03/04	48	41	145	103

RAM DETECTADA: 2

CALIFICACIÓN SEGÚN KARCH – LASAGNA:

RAM 1: **condicional** 3 puntos

RAM 2: **condicional** 3 puntos

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- **Recuperado** 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo **B**: RAM 1.
- 3.- tipo **C**: RAM 2.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 1 y 2.
2. Moderadas:

3. Graves:
4. Mortales:

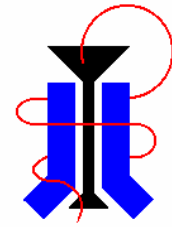
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: **urinario**
RAM 2: **hepática.**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 331526

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 16.1 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 25 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AS seropositiva desde 03/98.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 11/2002.

ANTECEDENTES: Madre con AR.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 09/99

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Dezacort® 6mg comp 2/24h	03/98	11/99
Salazopyrina® 500 mg comp 1/12h	03/98	12/99
MTX 50mg vial 1/3 1/7 días	03/98	12/99
Acfol® 5mg comp 1/24h	03/98	02/04
Artrinovo® 25mg caps 1/8h	03/98	07/02
Belmazol® 20mg caps 1/24h	04/99	02/04

JC: aftas bucales.

RAM DETECTADA: 1

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: **condicional** 3 puntos

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- **Recuperado** 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.

- 3.- tipo C: RAM 1
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

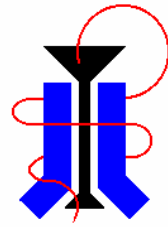
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: digestivo.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 322025

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 55.5 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 13 meses. Fin de tratamiento por sensación de la enferma de ineficacia y miedo a los potenciales efectos adversos.

TIEMPO HASTA RAM: 1 mes.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva de 20 años de evolución, en actividad pese a múltiples FAME en numerosas combinaciones.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 10/2003

ANTECEDENTES: Artroplastia de ambas rodillas y cadera derecha, tenosinovectomía de ambos carpos, luxación atloaxoidea intervenida. HTA desde 2001 con mal cumplimiento por parte del paciente. Anemia de trastorno crónico. IRC leve moderada en 10/04.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 11/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp 4 comp/7días	02/01	10/04
Dolquine® 200mg comp 1/24h	02/03	12/03
Zamene® 15mg comp 1/24h	02/03	12/03
Acfol® 5mg comp 1/7días	02/01	10/04
Celebrex® 200mg comp 1/24h	02/03	12/03
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	10/03	10/04

JC: Anemia. Se ha observado un descenso en la cantidad de hemoglobina (0.8 mg/dl), del hematocrito (2.1%), del VCM (1.2 fL) y HCM (1.2 fL) al mes de iniciarse el tratamiento con etanercept, recuperándose estas cifras a las habituales de los periodos previos y posteriores, siendo en ambos casos ligeramente inferiores al valor mínimo normal. Obsérvese que la paciente está diagnosticada de IRC leve. Valores medios del periodo previo: hemoglobina 11.2 mg/dl, hematocrito 35.2 %, VCM 79.4 fL y HCM 25.3. fL Del periodo posterior: hemoglobina 11.3 mg/dl, hematocrito 35.8 %, VCM 81.3 fL y HCM 25.9 fL.

VALORACIÓN DE RAM: 08/93

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp 4 /7días	06/93	09/94

Resochin® 250mg comp 1/24h	06/91	02/03
Zamene® 15mg comp 1/48h	06/93	09/93
Artrinovo® supo 100/24h	06/91	02/03
Artrinovo® supo 25/12h si necesita	06/91	10/97
Zantac® 150mg comp 1/24h	06/93	09/93
Cytotec® 200mcg comp 1/8h	06/91	06/94

JC: ITU.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: condicional 1 punto.

RAM 2: posible 4 puntos.

Nº RAM POTENCIALES: 2

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.: RAM 1
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 2
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

Aparato o sistema al que afecta:

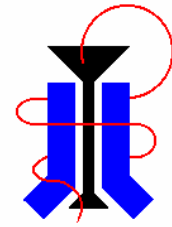
RAM 1: hematológicas, serie roja

RAM 2: urinario



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 318861

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 67.2 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 17 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 03/2004.

ANTECEDENTES: Síndrome de Sjogren. Angioedema vertebral. Hernia discal. Escleromalacia con posibilidad de perforación. Intolerancia a múltiples FAME (MTX, leflunomido, azatioprida, imurel, resochin). Hipofunción de glándulas salivares. Fractura cadera izquierda 10/04.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 10/95

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp 7/7días	09/95	12/95
Resochin [®] 150mg comp. 1/24h	06/94	02/96
Hidroferol [®] amp 1/7 días (miércoles)	06/95	03/99
Ibercal [®] 10ml/12h	06/95	02/96
Cytotec [®] 200 mcg comp. 1/8h	06/95	03/99
Toriol [®] 150mg comp 1/12h	03/95	02/96
Eloisin [®] 3 gotas/8 horas sublinguales	06/95	06/96
Lágrimas artificiales.	06/95	03/99
Relif [®] 1 g comp. 1/12h	06/95	09/97

JC: Candidiasis bucal. Reaparecen nuevamente el 12/95.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: probable: 7 puntos

Nº RAM POTENCIALES: 1

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo **A**: RAM 1
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C:
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 1.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

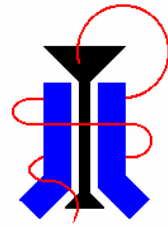
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: **digestivo.**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 312275

SEXO: mujer

EDAD al iniciar etanercept: 49.11 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 5 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva desde 1998.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 11/2004.

ANTECEDENTES: Neumonía basal izquierda en 1999. Colecistectomía. Tumoración en cola de parótida izquierda, sin claro crecimiento y leve sintomatología. Amigdalectomizada, hernia de hiato. Síndrome depresivo desde 1991.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 09/98

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp. 3/7 días	06/98	09/99
Acfol® 5mg comp 1/7 días	06/98	09/99
Resochin® 150mg comp. 1/24h	06/98	11/02
Mopral® 20mg caps 1/24h	06/98	
Deflazacort 30mg comp 1/48h	06/98	12/99
Deflazacort 30mg comp ½ 1/48h	06/98	12/99
Naproxin® 500 mg comp 2/24h salvo sábado	06/98	02/00

JC: cuadro catarral.

VALORACIÓN DE RAM: 09/99

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp. 3/7 días	06/98	09/99
Acfol® 5mg comp 1/7 días	06/98	09/99
Resochin® 150mg comp. 1/24h	06/98	11/02
Mopral® 20 mg caps 1/24h	06/98	
Deflazacort 30 mg comp 1/48h	06/98	12/99
Deflazacort 30 mg comp ½ 1/48h	06/98	12/99
Naproxin® 500 mg comp 2/24h salvo sábado	06/98	02/00

JC: neumonía por MTX. Se aíslan micoplasmas.

VALORACIÓN DE RAM: 02/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp. 6/7 días	11/02	
Acfol [®] 5mg comp 1/7 días	12/99	
Mopral [®] 20mg caps 1/24h	06/98	
Deflazacort 30mg comp ½ 1/24h	02/01	04/03
Salazopyrina [®] 500mg comp 2/12h	12/99	
Dolquine [®] 200 mg comp 1/24h	11/02	
Fosamax [®] semanal 70 mg comp 1/7 días	11/02	
Ideos [®] 2 comp /24h	11/02	

JC: gripe

RAM DETECTADA: 3

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: probable 7 puntos.

RAM 2: posible 4 puntos.

RAM 3: posible 4 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A: RAM 1.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 2 y 3.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1, 3.
2. Moderadas: RAM 2.
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: respiratorios.

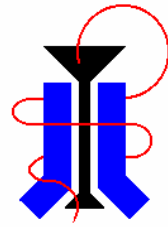
RAM 2: respiratorios.

RAM 3: respiratorios.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 320200.

SEXO: varón.

EDAD al iniciar etanercept: 20.4 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 13 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: Enfermedad de Still evolucionada con poliartritis de difícil control.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 02/2003.

ANTECEDENTES: Quiste de Baker en rodilla y tobillo izquierdo.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 01/96

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp. 3/7días	10/95	08/96
Acfol [®] 5mg comp ½ / 7 días	10/95	08/96
Inacid [®] 25mg comp. 1/8h	12/95	08/96
Resochin [®] 150mg comp. ½ / 24h	12/95	08/96
Miocrin [®] 25mg iny. 1 / 2 semanas	10/95	08/96
Deflazacort 6 mg comp. 1/24h	12/95	08/96

JC: Infección bacteriana tracto respiratorio superior.

Observaciones: Disminuye a un vial de etanercept a la semana en lugar de dos semanales ante la remisión completa alcanzada a fecha 28/12/04.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: **condicional** 3 puntos

Nº RAM POTENCIALES: 1.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- **Recuperado** 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo **C**: RAM 1.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 1.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

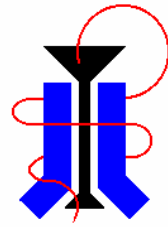
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: **mecanismos de resistencia**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 358491

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 8 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 56 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 11 meses.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: Artritis idiopática juvenil poliarticular seronegativa. HLA-B27 +.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 05/2000

ANTECEDENTES: Enfermedad de Crohn desde 07/99. Asma bronquial. Madre con AR. Osteoporosis y cataratas cortisónicas.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 03/01

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	05/00	
MTX 25mg im 1/7 días	07/00	10/01
Lederfolin [®] ½ comp a las 24h del MTX	0700	11/03
Zamene [®] solución 22.75 mg/ml 3 gotas /24h	02/01	10/01
Ideos [®] comp 1/24h	06/00	
Naproxyn [®] 1g comp ½ /24h	12/00	10/00
Omeprazol 20mg caps 1/24h	12/00	12/01
Motilium [®] solución 1 mg/ml 10ml/12h	01/01	10/01
Pulmicort [®] 100mcg inh si crisis	09/99	12/02
Terbasmin [®] 250mcg inh si crisis	09/99	12/02

JC: ITU

Observaciones: Previamente a los fármacos y las pautas que aquí consta tomaba deflazacort 15mg/24h, además de MTX i.m. 30mg / 7días.

VALORACIÓN DE RAM: 07/01

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de	05/00	

cada semana.		
MTX 25 mg im 1/7 días	03/01	10/01
Lederfolin [®] ½ comp a las 24h del MTX	0700	11/03
Zamene [®] solución 22.75 mg/ml 3 got/48h	10/01	03/02
Ideos [®] comp 1/24h	06/00	
Omeprazol 20mg caps 1/24h	12/00	12/01
Motilium [®] solución 1mg/ml 10ml/12h	01/01	10/01
Pulmicort [®] 100mcg inh si crisis	09/99	12/02
Terbasmin [®] 250mcg inh si crisis	09/99	12/02

JC: sinusitis, que el 01/2002 recidiva como sinusitis maxilar derecha.

VALORACIÓN DE RAM: 12/02

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	05/00	
Ideos [®] comp 1/24h	06/00	
Pulmicort [®] 100mcg inh si crisis	09/99	12/02
Terbasmin [®] 250mcg inh si crisis	09/99	12/02
MTX 18 mg im 1/7 días	11/02	
Lederfolin [®] ½ comp a las 24h del MTX	0700	11/03
Naprosyn [®] 500mg comp 1/24h	03/02	09/03
Omeprazol 20mg caps 1/24h	03/02	09/03
Yatrox [®] 4 mg 2h antes de MTX y esa noche	01/02	11/03

JC: cuadro catarral.

RAM DETECTADA: 3

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: condicional 3 puntos

RAM 2: posible 5 puntos

RAM 3: condicional 3 puntos

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 1, 2, 3.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves:** RAM 1, 2 y 3.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: **urinario**

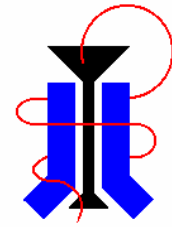
RAM 2: **respiratorio**

RAM 3: **respiratorio**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 302156

SEXO: mujer

EDAD al iniciar etanercept: 50 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 13 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 0 días.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AS.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 01/2004.

ANTECEDENTES: Rinitis alérgica, bronquitis asmática, apendicectomizada, fiebres paratíficas, migrañas, 2 hijos y un aborto.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 01/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	01/04	
Zamene [®] 30mg comp ¼ 1/48h	06/03	
Artrino [®] supo. 100mg 1/24h	06/99	
Artrino [®] cápsulas 25mg 1/24h	06/99	
Opiren [®] 15mg caps	06/99	

JC: Eritema que aparece en el lugar de la inyección tras 24 horas de ésta, con una duración de 1 o 2 días.

VALORACIÓN DE RAM: 03/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	01/04	
Zamene [®] 30mg comp ¼ 1/48h	06/03	
Artrino [®] supo. 100mg 1/24h	06/99	
Artrino [®] cápsulas 25mg 1/24h	06/99	
Opiren [®] 15mg caps	06/99	

JC: Caída del cabello.

RAM DETECTADA: 2.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: 8 puntos **definida**

RAM 2: 2 puntos **condicional**

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- **Recuperado** 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo **A**: RAM 1.
- 2.- tipo **B**: RAM 2
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 1 y 2.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

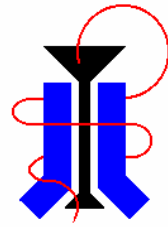
RAM 1: **piel y anejos.**

RAM 2: **piel y anejos.**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 489754

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 69.5 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 14 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva de 17 años de evolución.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 12/2003.

ANTECEDENTES: Intervenida por perforación corneal en relación con episcleritis 06/00.

Hepatitis tóxica por MTX 05/03. Prótesis de rodilla izquierda 09/03. HTA desde hace 4 años.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C:
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

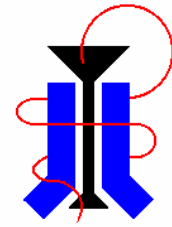
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 359331

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 72 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 7 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: dos meses.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 05/2004.

ANTECEDENTES: Sinovectomía carpo derecho. Neuropatía de ciático izquierdo secundario a herpes zoster. Fractura de humero izquierdo postraumático 01/03. Probable necrosis aséptica de la cabeza del tercer metatarsiano derecho. Padre con AR. Alérgica a betalactámicos. Toxicidad ocular por Resochin 02/99. HTA. Intervenida de tumor de mama benigno en 1984. Apendicectomizada. Osteoporosis. Paludismo en la infancia.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 11/97

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5 mg comp 4/7 días	01/96	11/98
Acfol [®] 5mg comp 1/7 días	06/97	11/98
Dezacort [®] 30mg comp ¼ /24h	06/97	11/98
Artrino [®] supositorio 100mg 1/24 h	03/96	12/01
Calcium Sandoz Forte [®] comp 1/24h	06/95	12/97
Zantac [®] 300mg comp 1/24h	06/95	11/98

JC: herpes zoster.

VALORACIÓN DE RAM: 08/02

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 50mg amp 1/3 /7 días	11/98	
Lederfolin [®] 50mg vial ½ 1/7 días	11/98	
Dezacort [®] 30mg comp ¼ /48h	11/98	10/03
Dezacort [®] 30mg comp ½ /48h	02/01	10/03
Fosamax semanal [®] 70mg comp 1/7días	03/02	
Natecal D [®] comp 1/12h	12/97	
Tropargal [®] comp 1/24h	11/01	

JC: ITU.

VALORACIÓN DE RAM: 02/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 50mg amp 1/3 /7 días	11/98	
Lederfolin [®] 50mg vial ½ 1/7 días	11/98	
Dezacort [®] 30mg comp ¼ /24h	10/03	
Remicade [®] 3mg/Kg según pauta habitual.	08/02	04/04
Fosamax semanal [®] 70mg comp 1/7días	03/02	
Natecal D [®] comp 1/12h	12/97	
Tropargal [®] comp 1/24h	11/01	

JC: Pielonefritis aguda en paciente inmunodeprimida: clínica de prurito, disuria y tenesmo, fiebre y escalofríos desde 4 días antes de ingresar, con dolor en flanco derecho que se irradia al epigastrio. Leucocitos 8000 (78% segmentados).

VALORACIÓN DE RAM: 07/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 50mg amp 1/3 /7 días	11/98	
Lederfolin [®] 50mg vial ½ 1/7 días	11/98	
Dezacort [®] 30mg comp ¼ /24h	10/03	
Etanercept 25mg lunes y jueves de cada semana.	05/04	
Fosamax semanal [®] 70mg comp 1/7días	03/02	
Natecal D [®] comp 1/12h	12/97	
Tropargal [®] comp 1/24h	11/01	

JC: anemia. Dos meses tras comenzar el tratamiento con etanercept se detecta una ligera disminución en el hematocrito y la cantidad de hemoglobina, los valores son los siguientes:

	Valores previo			Valores posteriores	
Fecha	Hb mg/dl	Hto (%)	Fecha	Hb mg/dl	Hto (%)
sep-04	12.20	37.80	abr-04	12.40	37.90
jul-04	11.60	35.30	mar-04	12.60	37.90
jun-04	12.40	36.70	feb-04	12.60	38.80

Los datos del hemograma correspondientes al año 2003 muestran una normalidad absoluta.

RAM DETECTADA: 4.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: condicional 2 puntos.

RAM 2: posible 4 puntos.

RAM 3: posible 4 puntos.

RAM 4: condicional 3 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

1.- tipo A.

2.- tipo B.

3.- tipo C: RAM 1, 2,3 y 4.

4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1, 2 y 4.

2. Moderadas: RAM 3

3. Graves:

4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: piel y anejos

RAM 2: urinaria

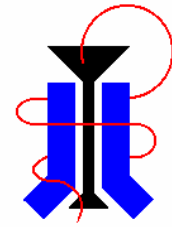
RAM 3: urinaria

RAM 4: hematopoyéticas, serie roja.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 354431

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 72.6 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 8 meses

TIEMPO HASTA RAM: 2 meses

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva diagnosticada hace 21 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 10/2003.

ANTECEDENTES: Prótesis bilateral de caderas. Hernia discal posterior L4-L5, canal lumbar estrecho con aspecto arrosariado del mismo. HTA bien controlada con Dilabar diu desde el 01/03. Hipertiroidismo desde 09/2003.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 01/96.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp 6 / 7días	10/95	06/96
Ranilonga® 150mg comp 1/12h	05/95	02/98
Acfol® 5mg ½ comp/7días	10/95	02/98
Dezacor® 30mg ¼ comp 1/24h	05/95	04/01
Tropargal® caps 1/12h	10/95	02/98
Dolotren® 46.5mg comp dispersables 1/12h	10/95	02/98

JC: cuadro catarral. Previamente al 05/95 la paciente estuvo con dosis superiores de deflazacort (15mg/día).

VALORACIÓN DE RAM: 12/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	10/03	06/04
Ideos® comp1/12h	07/99	
Dezacor® 30mg ½ /24h	09/03	
Dezacor® 30mg ¼ /24h	09/03	
Cemidon® 300mg/24h	10/03	06/04

Dilabar diu [®] 1/24H	01/03	
--------------------------------	-------	--

JC: Aumentos de la colesterolemia tras iniciar el tratamiento con etanercept, tanto del colesterol total como de HDL y LDL. La paciente comenzó con etanercept en octubre del 2003, donde se observa ya un ligero aumento, que se mantiene en el tiempo e incluso aumenta hasta 219 mg/dl, tras esta analítica se suspende el etanercept y los valores parecen mantenerse en las dos siguientes.

Previo				Posterior			
Fecha	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Col.Tot. (mg/dl)	Fecha	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Col.Tot. (mg/dl)
14/01/2003	63	103	176	02/12/2003	78	116	209
31/03/2003	60	100	185	13/01/2004	92	98	208
21/07/2003	80	82	167	27/04/2004	86	88	199
09/09/2003	76	85	184	15/06/2004	75	117	219
29/09/2003	83	93	176	27/08/2004	71	118	215
				01/02/2005	68	115	213

VALORACIÓN DE RAM: 06/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	10/03	06/04
Ideos [®] comp 1/12h	07/99	
Dezacor [®] 30mg ½ /24h	09/03	
Dezacor [®] 30mg ¼ /24h	09/03	
Cemidon [®] 300mg/24h	10/03	06/04
Dilabar diu [®] 1/24H	01/03	

JC: Sensación de mareos que obligan a la paciente a acostarse tras las inyecciones de las últimas semanas.

VALORACIÓN DE RAM: 06/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	10/03	06/04
Ideos [®] comp 1/12h	07/99	
Dezacor [®] 30mg ½ /24h	09/03	
Dezacor [®] 30mg ¼ /24h	09/03	
Cemidon [®] 300mg/24h	10/03	06/04
Dilabar diu [®] 1/24H	01/03	

JC: Disminución del porcentaje de hemoglobina en sangre y hematocrito tras iniciar la terapia con etanercept, al suspenderse se produce una recuperación de los valores analíticos. Los valores medios antes del inicio con etanercept fueron de 11.7 g/dl de hemoglobina y 34.7% de hematocrito, los posteriores fueron de 10.6 g/dl de hemoglobina y 32.7% de hematocrito. Los valores previos y posteriores inmediatos fueron similares, el mayor descenso se observó al octavo mes de tratamiento, para posteriormente ir recuperándose. Test de la sangre oculta en heces negativa.

Fechas	Hb mg/dl	Hto. %	Fechas	Hb mg/dl	Hto. %
abr-01	12,8	37,8	dic-03	10,9	32,9
jun-02	12,4	37,7	ene-04	10,6	32,3
dic-02	12,1	35,8	jun-04	9,9	30,4
ene-03	11	32,2	jul-04	10,1	32,1
jun-03	11,3	33,2	sep-04	11,9	36
sep-03	10,6	31,6			

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

- RAM 1: posible 4 puntos
- RAM 2: condicional 1 punto.
- RAM 3: posible 5 puntos
- RAM 4: condicional 2 puntos

Nº RAM POTENCIALES: 4

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas (RAM 2) 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A: RAM 1 y 4.
- 2.- tipo B: RAM 2
- 3.- tipo C: RAM 3
- 4.- tipo D:

Tipo de RAM según gravedad:

- 1.-Leves: RAM 1,2,3 y 4.
- 2.-Moderadas:
- 3.-Graves:
- 4.-Mortales:

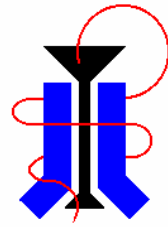
Órganos o Sistemas al que afecta:

- RAM 1: respiratorio
- RAM 2: metabólicas y Nutricionales
- RAM 3: nervioso
- RAM 4: hematológicas serie roja



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 362564

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 58 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 11 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 12/2003

ANTECEDENTES: Alergia a Miocrin (auritiomalato sódico) 10/00. Hepatitis tóxica por MTX 03/01. Lumbalgia en relación con protusión discal foraminal izquierda L4-L5 que provoca estenosis del canal homolateral 09/03. Neuropatía intersticial 10/03 en relación con su enfermedad. Intervenido de cataratas año 2004. Ex fumador. Migrañas desde hace años.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 10/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 50mg vial ¼ 1/7 días	10/03	04/04
Acfol® 5mg comp 2/7 días	03/99	04/04
Zamene® 30mg comp ¼ 1/24h	10/03	
Omeprazol 20mg 1/24h	04/02	
Inacid retard® 75mg comp 1/12h	03/99	06/04
Calcium sandoz forte D® 1/24h	03/99	
Remicade® 3mg/kg pauta habitual	06/03	11/03
Cemidon® 300mg/24h por 9 meses.	06/03	03/04

JC: Malestar general que motivar ingreso, por su sintomatología se determina bacteriemia y más tarde se aísla Salmonella spp y derrame pleural con estudio microbiológico negativo. La paciente presenta un tratamiento crónico con fármacos inmunosupresores, a dosis de MTX y corticoides sensiblemente mayores a las que constan en el momento de la bacteriemia.

RAM DETECTADA: 1

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: probable 6 puntos

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 1
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves: RAM 1
4. Mortales:

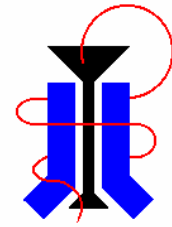
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: cardiovascular generales.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 438462

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 50 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 10 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: un mes.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva desde 1990.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 02/2004

ANTECEDENTES: Madre con artrosis. Intervenido del tabique nasal en 05/99. Exfumador desde 1995. Apendicectomizado. DM tipo II en tratamiento con dieta y ADO. Dislipemia en tratamiento.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRH

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 03/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp 3/7 días	11/03	
Acfol [®] 5mg comp 1/7 días	11/03	
Zamene [®] 30mg comp ¼ 1/24h	06/98	
Prevenor [®] 10mg comp 1/24h	11/02	
Celebrex [®] 200mg comp 1/12h	11/02	
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	02/04	

JC: Hipercolesterolemia. Se observa un aumento de las concentraciones de colesterol en sangre tras el inicio del tratamiento con etanercept. Todas las analíticas posteriores tienen cifras de colesterol más alto de lo normal, al igual que el HDL, y al contrario que las previas. El paciente previamente tomaba 10mg de atorvastatina, con la cual estaba perfectamente controlado, con niveles normales de colesterolemia antes de iniciar tratamiento con etanercept. Los valores medios previos a iniciar el anti-TNF fueron: colesterol total 171.6 mg/dl, HDL 57 mg/dl, 89 mg/dl. Posteriores de colesterol total: 228.25 mg/dl, HDL 79.25 mg/dl y LDL 116.75 mg/dl.

Fecha	HDL mg/dl	LDL mg/dl	Col total mg/dl	Fecha	HDL mg/dl	LDL mg/dl	Col total mg/dl
Valores Previos				Valores Posteriores			
02/04	57	82	166	12/04	88	130	245
10/03	60	89	173	10/04	81	103	217
09/03	54	96	176	07/04	71	125	235

				03/04	77	109	216
--	--	--	--	-------	----	-----	-----

VALORACIÓN DE RAM: 06/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp 3/7 días	11/03	
Acfol [®] 5mg comp 1/7 días	11/03	
Zamene [®] 30mg comp ¼ 1/24h	06/98	
Prevencor [®] 10mg comp 1/24h	11/02	
Celebrex [®] 200mg comp 1/12h	11/02	
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	02/04	

JC: Urticaria

RAM DETECTADA: 2

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: condicional 2 puntos.

RAM 2: probable 6 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas (RAM 1) 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A
- 2.- tipo B: RAM 1
- 3.- tipo C: RAM 2.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1, 2.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

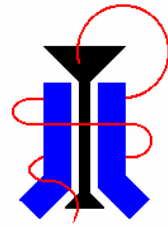
RAM 2: metabólicas y nutricionales.

RAM 3: piel y anejos



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 392574

SEXO: mujer.

EDAD al iniciar etanercept: 64.3 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 4 meses.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seronegativa.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 12/04.

ANTECEDENTES: Sd. Sjogren secundario. Anemia de trastorno crónico. Hemorragia digestiva en 2000. Toxicidad ocular por cloroquina y osteopenia farmacológica. Aplastamiento vertebral osteoporótico. Deterioro de la función renal.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

Nº RAM POTENCIALES:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

1.- tipo A.

2.- tipo B.

- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

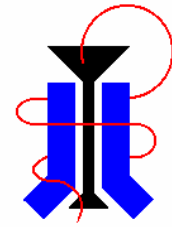
- 1. Leves:
- 2. Moderadas:
- 3. Graves:
- 4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 462278

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 47.6 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 9 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva desde 1996.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 02/2004.

ANTECEDENTES: Madre con artritis. Exfumador de 30 cigarros /día desde 1993. Osteopenia.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 09/01

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 50mg vial ½ 1/7 días	08/00	09/01
Acfol® 5mg comp 1/7 días	03/98	09/01
Anagasta® 20mg caps 1/24h	06/99	
Inacid retard® 75mg comp 1/24h	06/99	
Inacid® supo 100mg 1/24h	03/98	
Dezacort 30mg comp 1/24h	08/00	06/04
Salazopyrina® 500mg comp 1/8h	08/00	
Resochin® 250mg comp 1/24h	06/99	11/02
Ideos® 1/12h	06/99	
Primperam® comp 1/8h el día que tome MTX durante 24 – 48 h.	08/00	

JC: Herpes Zoster.

RAM DETECTADA: 1

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: posible 4 puntos

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 1
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

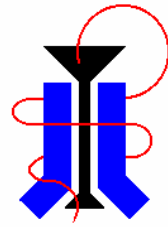
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: piel y anejos.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 389531

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 67.5 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 27 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 8 meses

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva en progresión.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 11/2002.

ANTECEDENTES: Síndrome de Sjogren secundario. Posible cirrosis biliar por MTX y azatioprida. Osteoporosis secundaria.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 10/00

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Zamene [®] 30mg comp ¼ 1/24h	04/00	09/02
Vioxx [®] 25mg comp 1/24h	02/00	04/03
Resochin [®] 150 mg comp 1/24h	12/99	09/02
Lagrimas artificiales	12/99	
Norpramin [®] 20 mg caps 1/24h	12/99	08/03
Ideos [®] comp 1/12h	12/99	
Miocrin [®] 50mg i.m. 1/7 días	04/00	09/02

JC: ITU. Se aisla Escherichia coli.

VALORACIÓN DE RAM: 06/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Zamene [®] 6mg comp 1/24h	04/03	07/04
Vioxx [®] 12.5mg comp 1/24h	04/03	02/04
Fosamax [®] 70mg comp 1/7 días	04/02	
Lagrimas artificiales	12/99	
Norpramin [®] 20 mg caps 1/24h	12/99	08/03
Ideos [®] 1/12h	12/99	
Etanercept 25mg lunes y jueves de cada semana.	11/02	07/04 (pasa a un vial a la semana)

JC: ITU (Escherichia coli). Vuelve a suceder el 02/04 (Klebsiella pneumoniae) y el 04/04 (Escherichia coli). Paciente estudiada por la sección de nefrología a través de una hoja de consulta, sin haberse hallado patología a fecha 24/11/2004.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: **condicional** 1 punto.

RAM 2: **definida** 8 puntos

Nº RAM POTENCIALES: 2

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- **Recuperado** 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo **C**: RAM 1, 2.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 1, 2
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

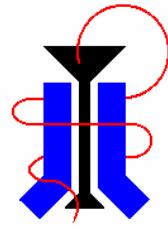
RAM 1: **urinario**

RAM 2: **urinario**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 305086

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 43 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 7 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 3 meses.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: Artropatía psoriásica

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 03/2004

ANTECEDENTES: Diabetes tipo 2. Aumento de las transaminasas en relación con el tratamiento con MTX. Exfumador de 20 cigarrillos / día (desde 1996).

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 07/94

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Imurel [®] 50 mg comp 1/8h	11/93	10/94
Inacid retard [®] 75mg caps 1/12h	05/93	09/95
Almax [®] comp 1/8h	05/93	09/95
Copinal [®] 300mg caps 1/12h	05/93	09/95

JC: afta.

VALORACIÓN DE RAM: 06/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Artrotec [®] comp1/8h	10/02	
MTX iny. 12.5mg i.m. 1/7 días	03/04	
Primperam [®] 1 cucharada/8 horas si nauseas el día de la inyección de MTX	06/03	07/04
Yatrox [®] 8mg comp 1/6h si no mejora con primperam	06/03	07/04
Acfol [®] 5mg comp 2 a las 24h del MTX	12/02	07/04
Troparga [®] 1 comp /24h	06/03	07/04
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	04/04	

JC: Lesiones cutáneas urticariformes que podrían estar en relación con el tratamiento, han desaparecido con fotoprotección (Puede deberse a una alergia al sol).

VALORACIÓN DE RAM: 07/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	04/04	
Artrotec® comp1/8h	10/02	
MTX 50mg vial 12.5mg i.m. 1/7 días	03/04	
Acfol® 5mg comp tras MTX	03/04	
Cemidon® 300mg comp hasta 19/ diciembre 1/24h	07/04	
Ebastel forte® si lesiones cutáneas	07/04	

JC: posible aumento de la colesterolemia que aún hoy día no se ha recuperado (enero 2005). Los valores medios previos al comienzo con etanercept fueron los siguientes: colesterol total 178 mg/dl, HDL 55.3 mg/dl y LDL 110.6 mg/dl, los posteriores fueron de 212.6 mg/dl, 69 mg/dl y 131.3 mg/dl.

Fechas previas	Col. Total mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	Fechas posteriores	Col. Total	HDL mg/dl	LDL mg/dl
04/04	167	52	107	07/04	214	71	131
03/04	180	56	117	05/04	222	69	136
02/04	183	58	108	04/04 15 días después de la previa	202	67	127

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: posible 4 puntos.

RAM 2: condicional 3 puntos.

RAM 3: condicional 3 puntos.

Nº RAM POTENCIALES: 3.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas (RAM 3) 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

1.- tipo A: RAM 2.

2.- tipo B: RAM 3.

3.- tipo C: RAM 1.

4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1, 2 y 3.

2. Moderadas:

3. Graves:
4. Mortales:

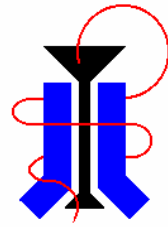
Aparato o sistema al que afecta:

- RAM 1: digestivo.
RAM 2: piel y anejos.
RAM 3: metabólicas y nutricionales.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 389594

SEXO: varón.

EDAD al iniciar etanercept: 37.2 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 5 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 0.5 mes.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AS desde 1995.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 12/04.

ANTECEDENTES: Madre con AS.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 12/05

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Zamene® 30mg ½ comp./24h	05/03	
Artrino® 100mg supo 1/24h	06/01	03/05
Audazol® 20mg caps 1/24h	10/00	
MTX 50mg amp 1/3 1/7 días	12/04	
Acfol® 5mg comp. 1/7días a las 24h del MTX	05/03	
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	12/04	

JC: posible aumento de las transaminasas. El MTX, quién también podría justificar el leve y transitorio aumento de las cifras de trasaminasas que a continuación se cita, se administra oral desde el 05/03 e inyectable desde el 09/04, sin que en este periodo se haya observado ningún aumento en las cifras de estas enzimas.

Previo				Posterior			
Fecha	GPT (U/L)	GOT (U/L)	GGT (U/L)	Fecha	GPT (U/L)	GOT (U/L)	GGT (U/L)
Valores normales	5 a 41	5 a 37	8 a 61		5 a 41	5 a 37	8 a 61
23/12/2004	55	22	19	22/09/2004	23	16	16
21/02/2005	33	18	12	07/06/2004	28	16	18
				19/05/2004	32	13	15
				29/01/2004	34	12	18

RAM DETECTADA: 1

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: improbable 0 puntos

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- **Recuperado** 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo **B**: RAM 1
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 1
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

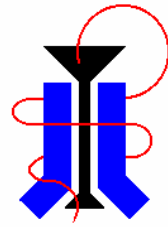
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: **hepáticas**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 349512

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 56 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 17 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AS desde hace 12 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 07/2003.

ANTECEDENTES: Cardiopatía isquémica 06/96. Hipercolesterolemia en tratamiento dietético.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

Nº RAM POTENCIALES:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

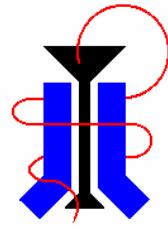
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 436029

SEXO: varón.

EDAD al iniciar etanercept: 61.2 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 3 meses. Suspendió por ineficacia del tratamiento.

TIEMPO HASTA RAM: carece

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 06/03.

ANTECEDENTES: Apendicectomía. Intervenido de fístula anal. Dermatitis seborreica versus psoriasis. Discartrosis L5-S1.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 04/00

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 50 mg vial ½ 1/7 días	02/99	
Lederfolin® 15mg comp 3/7 días.	02/99	
Brexinil® 20mg comp 1/24h	12/99	12/01
Termalgin® comp 1-2 si dolor /6 horas (máximo 6 al día)	02/99	
Zamene® 30 mg comp. ¼ 1/24h	12/99	05/00
Omeprazol 20 mg caps 1/24h	12/99	

JC: Micosis confirmada por cultivo en cuero cabelludo y mejilla izquierda en 04/00

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: **condicional** 2 puntos.

Nº RAM POTENCIALES: 1

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- **Recuperado** 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 1
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

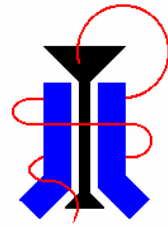
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: piel y anejos



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 435368

SEXO: Varón.

EDAD al iniciar etanercept: 52.1 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 17 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR agresiva seropositiva.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 06/2003.

ANTECEDENTES: Prótesis bilateral de caderas, quiste de Baker roto. HTA.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

Nº RAM POTENCIALES:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

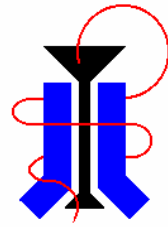
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 357812

SEXO: Varón.

EDAD al iniciar etanercept: 61 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 21 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 06/2003.

ANTECEDENTES: Quiste de Baker en rodilla izquierda. Hernia discal L4 – L5 y disminución del espacio L5 – S1. Aspecto osteopenico vertebral con algunas vértebras bicóncavas. Intervenido de úlcera péptica en 1995. Exfumador de 20 cigarros / día. HTA y hipercolesterolemia en tratamiento.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.

4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

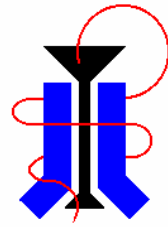
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 389164

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 45.1 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 19 meses y fin por ineficacia.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AS desde hace 13 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 05/2003.

ANTECEDENTES: Prótesis de cadera derecha en 01/97, cadera izquierda 01/00. Fractura radio izquierdo 12/02. Intervenido de fístula perianal 01/03

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 09/95

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Imurel® 50mg comp 3/24h	09/94	09/95
MTX 50mg vial ½ 1/7días	05/94	09/95
Inacid® supo 100mg 1/24h	03/92	04/96
Inacid® 25mg caps 1/12h	03/93	04/96
Acfol® 5mg comp ½ 1/24h	05/94	09/95
Tamin® 40mg comp 1/24h	05/94	09/95
Dezacort® 30mg comp ½ 1/24h	05/94	09/95

JC: Pitiriasis versicolor

Observaciones: El paciente tomaba fármacos inmunosupresores antes y después de la medicación que aquí consta, esto es comprimidos de MTX (6 unidades de 2.5mg) antes de pasarle a la vía intravenosa y deflazacrot ½ comp de 30mg al día, y ciclosporina a la dosis de 125mg/12h tras la suspensión que consta en la tabla de arriba.

RAM DETECTADA: 1

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: posible 5 puntos

Nº RAM POTENCIALES: 1

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 1
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

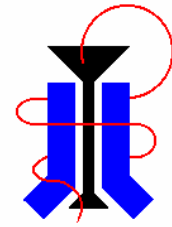
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: piel y anejos.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 303885

SEXO: Hombre

EDAD al iniciar etanercept: 68.3 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 4 meses

TIEMPO HASTA RAM: 4 meses

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seronegativa en paciente con ineficacia a múltiples FAME (hidroxicloroquina, metotrexate, salazopiridina), diagnosticado hace 18 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 08/2003

ANTECEDENTES: Fumador de 20 cigarrillos días, no EPOC ni bronquitis. Psoriasis. Intervenido de bursitis olecraniana en agosto 1997. Gastritis crónica antral con infección por Helicobacter pylori en 1998. Estenosis aórtica degenerativa en 2001.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 12/98

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg 4 comp/7 días	06/96	12/01
Salazopiridina 500mg 1comp/8h	03/97	08/03
Resorchin® 150mg 1comp/24h	08/97	02/01
Dezacort® 30mg ¼ 1/24h	08/97	02/01
Artrinovo® 25mg caps 1-1-2	09/97	03/99
Cytotec® 200mcg comp 1/12h	06/96	03/99
Mopral® 20mg caps 1/24h	09/97	10/00
Acfol® 5mg comp 1/7 días	06/96	08/03

JC: Cuadro catarral

VALORACIÓN DE RAM: 12/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	08/03	12/03
Celebrex® 200mg caps 1/24h	10/00	
Monolitus® 30mg comp 1/24h	10/00	
Deflazacor® 30mg ¼ comp 1/24h	08/03	
Natecal D® 1 comp/12h	03/99	

JC: Neumonía grave bilateral. Hemograma con desviación a la izquierda. En Rx tórax se observó infiltrado alveolar bilateral en ambos lóbulos superiores. En estudios neumológicos se observa posible fibrosis pulmonar.

RAM DETECTADA: 2

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: Posible 4 puntos

RAM 2: Posible 4 puntos

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A:
- 2.- tipo B: RAM 2
- 3.- tipo C: RAM 1
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1
2. Moderadas:
3. Graves: RAM 2
4. Mortales:

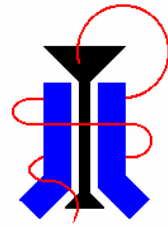
Aparato al que afecta:

RAM 1 y 2: respiratorio.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 492980.

SEXO: Mujer.

EDAD al iniciar etanercept: 60 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 5 meses.

TIEMPO HASTA RAM: 15 días.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seronegativa.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 12/04.

ANTECEDENTES: Síndrome depresivo. Fibromialgia. Osteoporosis secundaria. Hernia discal C6-C7.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 12/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg martes y viernes de cada semana.	12/04	continua
Omeprazol 20mg caps 1/24h	09/02	continua
MTX 50mg amp 1/3 1/7 días	12/02	continua
Acfol [®] 5 mg comp 2/7 días 24h tras MTX	04/02	continua
Celebrex [®] 200mg comp 1/24h	05/01	continua
Gelocatil [®] 650mg comp si dolor 1/6h	07/01	continua
Zamene [®] 30mg comp ¼ 1/24h	02/03	continua
Ideos [®] comp 1/12h	07/01	continua
Fosamax [®] 70mg comp 1/7 días	04/02	continua

JC: Aftas bucales que tras comenzar el tratamiento con etanercept han aparecido secuencialmente, con lenta curación, que tras un periodo de un mes han sanado y no han vuelto a aparecer hasta la actualidad.

RAM DETECTADA: 1

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: probable 6 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A: RAM 1
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

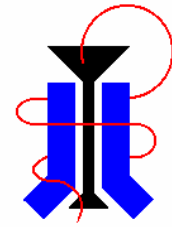
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: digestiva.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 326495

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 39.5 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 31 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR agresiva de mala evolución, sin mejoría al tratar con FAME y Infliximab + MTX.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 05/2002

ANTECEDENTES: Intervenida de apendicetomía con 16 años. Histerectomía más anexectomía izquierda con 33 años, HTA año 1998 en tratamiento con Micardis 40mg. Padre con AR.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 01/96

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Sandimmun Neoral® 50mg caps 1/12h	10/95	08/96
MTX 2.5mg comp 3/7días	10/95	08/97
Acfol® ½ comp/7días	07/94	08/97
Inacid® 150mg caps/24h	07/93	08/97
Zantac® 300mg comp 1/24h	07/93	10/96
Zamene® 30mg ¾ mg comp/24h	07/95	03/96

JC: ITU año por Escherichia coli, hematuria, nitritos y piuria

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN DE KARCH - LASAGNA:

RAM 1: **probable** 6 puntos

Nº RAM POTENCIALES: 1

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- **Recuperado** 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A:
- 2.- tipo B:
- 3.- tipo C.: RAM 1.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

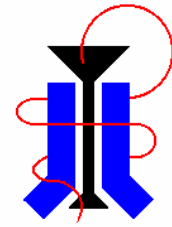
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: urinario



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 305087

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 39.2 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 8 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR agresiva seropositiva.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 04/2004

ANTECEDENTES: Intervenidas de ambos pies en 2001.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 05/96

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Prednisona 10mg comp 1/24h	03/96	11/96
MTX 2.5mg comp 3/7días	03/96	06/96
Imurel® 50mg comp 1/8h	05/95	03/97
Acfol® 5 mg comp 1/12h	05/96	06/96
Ostram® sobres 1/24h	02/96	06/00
Hidroferol® 1/7 días los miercoles.	11/95	06/00
Indonilo® 50mg comp 1/8h	02/96	04/97
Cytotec® 200mcg comp 1/8h	05/95	10/97
Toriol® 300mg comp 1/24h	02/96	06/00

JC: brote intenso de aftas. Reaparecen 02/98 (IS: MTX, salazopirina, prednisona).

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: posible 4 puntos.

Nº RAM POTENCIALES: 1.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A:
- 2.- tipo B:
- 3.- tipo **C**: RAM 1
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 1.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

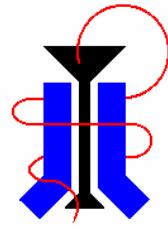
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: **digestivo**.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 339127

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 53 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 30.5 semanas

TIEMPO HASTA RAM: 30.5 semanas

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seronegativa con síndrome de Sjogren secundario resistente al tratamiento con FAME (leflunomido, ciclosporina, sales de oro y metotrexato)

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 05/2003.

ANTECEDENTES: Apendicectomía a los 20 años. Colectomía a los 40 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 2003

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 11/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg lunes y viernes de cada semana	22/05/03	05/11/03
Metotrexato 50 mg vial ½ i.m. 1/7días	11/02	
Lederfolin® 5mg comp vo 1/7días	11/02	
Inacid retard® comp 75mg vo 1/24h	03/95	
Omeprazol caps 20mg vo 1/24h	11/02	
Ideos® comp vo 1/12h	11/02	
Deflazacort 7.5mg comp vo 1/24h	03/98	

JC: Reacción urticarial inmediata que obliga a suspender el fármaco.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: 7 puntos probable

Nº RAM POTENCIALES: 1

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A: RAM 1.
- 2.- tipo B:
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

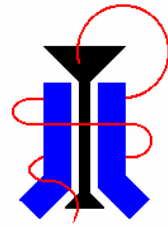
Aparato al que afecta:

RAM 1: piel y anejos.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 408281

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 49.7 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 11 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seronegativa agresiva desde hace 12 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 02/2004

ANTECEDENTES: Hernia discal 05/02. 06/02 Prótesis de cadera derecha. HTA 01/03. Fumador de 2 paquetes día. 05/03 Coxartrosis. 05/04 Amputación infrarrotuliana pie derecho tras isquemia aguda. Cataratas por corticoides.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

Nº RAM POTENCIALES:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.

4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

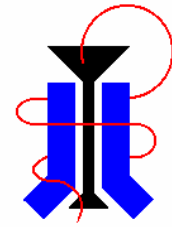
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 340369

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 49.8 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 5 meses

TIEMPO HASTA RAM: 5 meses

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: Artritis psoriásica severa.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 11/2003

ANTECEDENTES: Prótesis de cadera y rodilla derecha. Fumador 1 paquete día desde hace años que a derivado en bronquitis crónica. HTA. Osteoporosis. Fibromialgia. Fracturas costales múltiples espontáneas en parrilla derecha. IR leve moderada 11/00. Quiste de Baker.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 09/93

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Naprosyn [®] 500mg comp 1/8h	02/93	06/94
Cytotec [®] 200mcg comp 1/12h	02/93	10/95
Zantac [®] 300mg comp 1/12h	02/93	10/95
Zamene [®] 30mg comp ¼ 1/24h	07/93	11/93
MTX 2.5 mg comp 6/7días	10/92	11/93
Lederfolin [®] 15mg comp ½ 1/7días	10/92	10/95

JC: ITU

VALORACIÓN DE RAM: 03/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg sc martes y viernes de cada semana	11/03	03/04
Cozaar plus [®] comp 1/24h	05/03	
Artrotec [®] comp 1/8h	10/02	
Zamene [®] 30mg comp ½ 1/24h	09/03	
Fosamax [®] 70mg comp 1/7días	09/03	
Pantoprazol 20mg caps 1/24h	09/03	
Ideos [®] comp 1/24h	05/02	
Combiven [®] t 2 inh/8 horas	01/03	

JC: urticaria generalizada

RAM DETECTADA: 2

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: posible 4 puntos

RAM 2: probable 7 puntos

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

1.- tipo A: RAM 2

2.- tipo B.

3.- tipo C: RAM 1

4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1 y 2.

2. Moderadas:

3. Graves:

4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

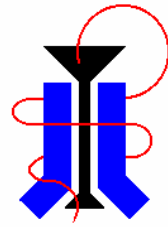
RAM 1: urinario

RAM 2: piel y anejos



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 318856

SEXO: Varón.

EDAD al iniciar etanercept: 37.9 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 20 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 7 meses.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva agresiva desde 1995.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 04/2003

ANTECEDENTES: Síndrome bronquial crónico por bronquiectasias con lobectomía de LII en 1993. Artroplastia de cadera izquierda 10/2003. Osteoporosis secundaria a corticoides. Subluxación atloaxoidea 08/2003. Artroplastia total de rodilla derecha 11/2003. Amigdalectomía con 4 años.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 11/01

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Opiren® 15mg caps 1/24h	11/97	
Deflazacort® 30mg comp ½ 1/24h	03/01	
Artrino® 25mg comp 1/12h	11/97	
Artrino® 100mg supo. 1/24h	12/98	
Fluimucil oral forte® comp 1/24h 20 primeros días de cada mes	07/01	
Combivent® 2 inh /8h	07/01	
Metotrexate 50mg 1/3 amp 1/7 días	03/01	
Acfol® 5 mg comp 1/7 días	12/98	
Remicade® 3mg/kg peso en pauta habitual.	04/01	04/03
Ideos® comp 1/12h	11/97	03/03

JC: posible sobreinfección bronquiectasia. Ingreso.

VALORACIÓN DE RAM: 11/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Opiren® 15mg caps 1/24h	11/97	
Deflazacort 30mg comp ½ 1/24h	03/01	
Artrino® 25mg comp 1/12h	11/97	
Artrino® 100mg supo. 1/24h	12/98	
Fluimucil oral forte® comp 1/24h 20 primeros días de	07/01	

cada mes		
Combivent® 2 inh /8h	07/01	
Metotrexate 50mg 1/3 amp 1/7 días	03/01	
Acfol® 5 mg comp 1/7 días	12/98	
Calcio sandoz forte D® 1/24h	03/03	
Fosamax® 70mg comp 1/7 días	03/03	
Etanercept vial s.c. martes y viernes de cada semana.	04/03	
Rilast forte® 1/12h	10/03	07/04

JC: se ha detectado en una revisión en las consultas externas de neumología Pseudomonas aeruginosa en esputo mayor de 10*6 UFC. Colonización. Se instauró tratamiento y el paciente no fue ingresado. El 06/04 se detecta colonización por Streptococcus pneoniae de igual forma que la anterior y se procede de igual forma.

Observaciones: previo al tratamiento con etanercept el paciente fue tratado con infliximab desde el 04/01 hasta el 04/03

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: **condicional** 1 punto.

RAM 2: **posible** 5 puntos.

Nº RAM POTENCIALES: 2.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- **Recuperado** 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo **C**: RAM 1, 2.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 2.
2. **Moderadas**: RAM 1.
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

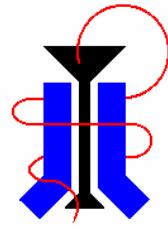
RAM 1: **respiratorio**

RAM 2: **respiratorio**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 418687

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 22.1 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 8 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: Espondilitis anquilosante HLA-B27+ diagnosticada hace 2 años (2002).

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 02/2004.

ANTECEDENTES: Alergia al polen. Hermano con 16 años diagnosticado de espondiloartropatía psoriásica HLA-B27+.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

Nº RAM POTENCIALES:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

1.- tipo A.

- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

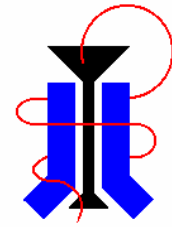
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 303537

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 53.11 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 13 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 15 días.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR agresiva

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 11/2003

ANTECEDENTES: Intervenida de prótesis de rodilla en 2001, codo izquierdo y derecho 2002. Histerectomía con doble anexectomía en 1999. Osteoporosis por corticoides. Intervenida de hemorroides internas, presenta rectorragias ocasionales. Anemia de enfermedad crónica. HTA. Valvulopatía aortica (fuga aórtica leve-moderada) 2000.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 10/97

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Sandimun [®] 100mg comp 1/24h	07/97	06/98
Sandimun [®] 50mg comp 1/24h	07/97	06/98
MTX 2.5mg comp 4/7 días.	07/97	09/98
Deflazacort 30mg comp ½ 1/24h	02/97	12/97
Artrino [®] 100mg comp 1/24h	07/97	12/97
Calcium sandoz forte [®] 1/24h	02/97	12/00
Omapren [®] 20mg caps 1/24h	07/96	

JC: ITU. piuria, leucocituria. Repitiéndose: 06/98.

VALORACIÓN DE RAM: 11/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg vial martes y viernes de cada semana	11/03	
Lederfolin [®] ½ comp 1/7 días	06/99	
MTX 2.5mg comp 6/7 días.	05/03	
Celebrex [®] comp 1/24h	09/03	10/04
Adolonta retard [®] 100 mg comp 1/12h si precisa	09/03	
Calcium sandoz forte D [®] 1/12h	06/99	

Omapren® 20mg caps 1/24h	07/96	
Ferogradumet® 525mg comp 1/24h	07/03	
Dezacort® 30 mg comp ½ 1/24h	09/03	

JC: Prurito en los puntos de inyección desde dos semanas tras iniciar el tratamiento con etanercept

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: definida 8 puntos.

RAM 2: probable 6 puntos.

Nº RAM POTENCIALES: 2.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A: RAM 1 y 2.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C:
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1 y 2.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

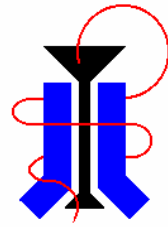
RAM 1: urinario.

RAM 2: piel y anejos.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 305073

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 15 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 105 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 16 meses

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: Artritis crónica juvenil poliarticular.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 02/2000

ANTECEDENTES: carece.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 02/93

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp 3/7días	09/92	05/94
Deflazacort 30mg comp ½ 1/48h	09/92	03/93
Deflazacort 30mg comp ¼ 1/48h	09/92	02/93
Tolmetina 400mg comp 1/2 1/8h	09/92	03/93

JC: Amigdalitis con fiebre elevada. Con clínica compatible de etiología bacteriana.

VALORACIÓN DE RAM: 07/94

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Sandinnium solución® 10% 0.5ml/12h	04/94	04/95
Deflazacort 30mg comp ¼ 1/48h	04/94	07/94

JC: Amigdalitis con fiebre elevada. Con clínica compatible de etiología bacteriana

VALORACIÓN DE RAM: 02/98

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Naproxeno 500mg comp ½ 1/12h	03/96	12/99
Prednisona 2.5mg comp vo 1/24h	11/97	03/99
Toriol® 150mg ½ 1/12h	03/96	
Ferplex® amp bebible 800mg 1/24h	11/97	07/98
Tepox® cal 1/24h	11/97	03/99

JC: Catarro, que reaparece el 06/98 manteniéndose la misma medicación.

VALORACIÓN DE RAM: 06/01

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 0.8 mg sc lunes y jueves de cada semana.	02/00	02/01
MTX 2.5mg comp vo 3/7días	01/01	10/01
Zantac® 150mg comp 1/12h	11/02	05/02
Naprosy® n 1 g comp vo ½ 1/24h	11/02	05/02
Acfol® 5mg comp 1/24h	01/01	10/01
Ideos® comp 1/24h	08/01	05/02

JC: ITU (nitritos positivos, piuria...) Aunque en la tabla aparezca una fecha de fin de etanercept, realmente se refiere a esa dosis, que al ser un niño va cambiando con el peso y, por tanto, va aumentando con la edad.

RAM DETECTADA: 4

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: condicional: 3 puntos.

RAM 2: probable: 6 puntos.

RAM 3: condicional: 3 puntos

RAM 4: posible: 5 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A:
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 1, 2,3 y 4
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1, 2, 3 y 4
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: mecanismos de resistencia

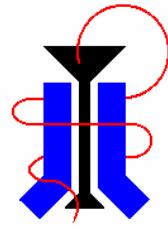
RAM 2: mecanismos de resistencia

RAM 3: respiratorio
RAM 4: urinario



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 379313.

SEXO: mujer.

EDAD al iniciar etanercept: 18.8 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 20 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: Enfermedad de Still diagnosticada en 1998 tras cuadro clínico caracterizado por poliartritis + fiebre + erupción cutánea + hepatoesplenomegalia.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 05/2003

ANTECEDENTES: carece.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

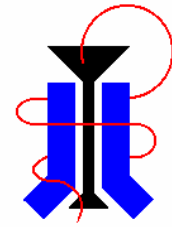
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 359670

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 53.8 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 7 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 21 días.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR evolucionada agresiva. Luxación atloaxoidea intervenida.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 06/2004.

ANTECEDENTES: Amigdalectomía a los 18 años. Intervenida de hallux valgus año 1996 pie derecho y 1997 pie izquierdo. Menopausia desde 1999. Bocio multinodular con nódulo dominante en 12/03.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 01/01

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp. 8/7 días	03/00	02/03
Acfol [®] 5mg 2 comp/7días	03/00	02/03
Zamene [®] 30mg comp ½ /48h	03/00	02/03
Zamene [®] 30mg comp ¼ /48h	03/00	02/03
Ideos [®] comp 1/12h	03/00	12/02
Inacid retard [®] 1 o 2 comp juntos si demanda	03/98	
Evista [®] 60mg comp 1/24h	01/99	12/02

JC: Candidiasis orofaríngea, odinofagia, dolor centrotorácico al deglutir.

VALORACIÓN DE RAM: 06/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg 4 comp/7 días	02/03	
Lederfolin [®] 15mg comp 1/7 días	02/03	
Zamene [®] 30mg comp ½ /24h	03/00	02/03
Etanercept 25mg iny martes y jueves semanales	06/04	
Tramadol 50mg caps 1/8h	06/04	07/04
Inacid retard [®] 1 o 2 comp juntos si demanda	03/98	

JC: Bursitis séptica 21 días tras iniciar etanercept.

VALORACIÓN DE RAM: 12/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp. 4/7 días	02/03	
Lederfolin® 15mg comp 1/7 días	02/03	
Zamene® 30mg comp ½ /24h	03/00	02/03
Etanercept 25mg vial martes y jueves semanales	06/04	
Tramadol 50 mg caps 1/8h	06/04	07/04
Inacid retard® 1 o 2 comp juntos si demanda	03/98	

JC: Catarro.

RAM DETECTADA: 1

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: condicional 3 puntos.

RAM 2: condicional 1 punto.

RAM 3: posible 4 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

1.- tipo A.

2.- tipo B: RAM 2. (Hay casos muy esporádicos descritos de bursitis, en este caso es séptica, sólo se han encontrado citada en la ficha técnica de la base de datos del Consejo General de Farmacéuticos para pacientes menores de 18 años).

3.- tipo C: RAM 1 y 3.

4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1 y 3.

2. Moderadas: RAM 2

3. Graves:

4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: digestivo

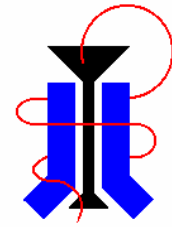
RAM 2: musculoesquelético.

RAM 3: respiratorio



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 459653

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 27.11 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 17 meses y continua

TIEMPO HASTA RAM: 1 mes.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva de comportamiento agresivo

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 05/2003

ANTECEDENTES: Carece

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 06/03.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 50 mg amp 1/3 1/7 días	03/04	07/04
Acfol® 5 mg comp a las 24h del MTX	12/01	
Norpramin® 20mg caps 1/24h	12/10	
Dezacor® 6 mg comp 1/7 días	03/04	
Naprosyn® 500 mg comp 1 o 2 /24h	12/01	
Ideos® comp 1/24h	03/04	
Enbrel® vial 25mg martes y viernes de cada semana.	05/03	

JC: Anemia. Las analíticas de los últimos dos años son normales en lo referente al hemograma, inicia etanercept el 05/03, con un hemograma de 12.1g/dl de hemoglobina, 37% de hematocrito, al mes de tratamiento los valores son de 11.3 g/dl y un 34% de hematocrito, el 08/03 de 10.7 g/dl y 33.5%, el 10/03 de 10.4 g/dl y 38% y el 12/03 11.9 g/dl y 36.6% (valores normales de 12-14 g/dl y 36-48%). Valores previos: 12.4 g/dl y 36.6%; 12.9 g/dl y 36.7%; 12.3 g/dl y 36.8%, 12.6 g/dl y 38.2%.

Los valores medios de los últimos cuatro hemogramas para hemoglobina y hematocrito fueron: 12.55 mg/dl y 37.075% previo al tratamiento con etanercept, y 11.075 mg/dl y 35.525% posteriores (comprenden un periodo total de dos años)

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: 6 posible

Nº RAM POTENCIALES: 1.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-**Secuelas** 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo **A**: RAM 1.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 1.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

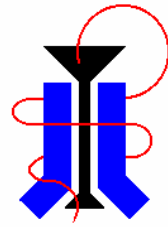
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: **hematológicas, serie roja.**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 347004

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 38 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 18 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seronegativa desde 1993.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 08/2003.

ANTECEDENTES: Nodulosis reumatoide. Cefalea tensional 01/97. Sinovectomía (bursitis nodular). 07/01. Fumadora 15 c/día.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 04/99

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp 5/7 días	05/98	01/00
Acfol [®] 5mg comp 1/7días	03/98	07/03
Zamene [®] 30mg comp ¾ /48h	10/98	01/04
Voltaren [®] 50 mg comp 1/8h	05/98	01/00
Resochin [®] 150mg comp 1/24h	03/97	01/01
Omeprazol 20mg caps 1/24h	03/98	01/00
Osteopor [®] caps 1/12h	05/98	01/00

JC: ITU. Se repite el 04/00.

RAM DETECTADA: 1.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: probable 7 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A:
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 1.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

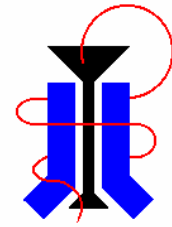
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: urinario.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 302569

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 64.6 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 18 meses.

TIEMPO HASTA RAM: 1 meses.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva desde hace 20 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 06/2003.

ANTECEDENTES: Síndrome de Sjogren y osteoporosis secundaria. Intervenida en 02/95 de nódulos en el tiroides. 02/97 Histerectomía sin anexectomía.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 04/92

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5 mg comp. 3/7días	11/91	05/92
Resochin [®] 250mg comp 1/24h	06/91	10/94
Imurel [®] 50mg comp 1/8h	12/91	07/92
Dezacort [®] 6mg comp 1/24h	02/92	05/92
Inacid retard [®] 75mg comp 1/12h	03/91	12/00
Cytotec [®] comp 1/8h	03/91	01/94
Somnovit [®] comp 1/24h	08/91	01/94

JC: catarro.

Observaciones: El MTX lo tomó la paciente en una posología de 4 comp antes y después del periodo con tres que es el que aquí se referencia.

VALORACIÓN DE RAM: 12/93

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5 mg comp. 6/7días	11/93	12/93
Resochin [®] 250 mg comp 1/24h	06/91	01/95
Imurel [®] 50mg comp 1/8h	10/93	01/95
Dezacort [®] 30mg ½ comp 1/24h	11/93	12/93
Cytotec [®] comp 1/8h	03/91	07/94
Somnovit [®] comp 1/24h	08/91	01/94
Inacid retard [®] 75mg comp 1/12h	03/91	12/00

JC: ITU por Escherichia coli

Observaciones: La dosis de MTX y deflazacort se disminuyeron ante la ITU, no se suspendieron los fármacos. La ITU reaparece el 01/95 por Klebsiella pneumoniae con idéntica medicación salvo 4 comp de MTX en lugar de 6. También se observó el 10/99 por Escherichia coli. Hubo dos episodios sospechosos de ITU durante este periodo que fueron tratados sin aislamiento del agente causal.

VALORACIÓN DE RAM: 07/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 50mg amp 1/4 1/7días	12/03	
Ideos [®] comp. 1/12h	05/99	
Acfol [®] comp. 1/12h sólo los miércoles	06/95	
Fosamax [®] 70mg comp. 1/7 días	06/01	
Dormicum [®] 7.5mg comp 1/24h	03/02	
Dezacort [®] 30mg ¼ comp 1/24h	03/02	
Prevencor [®] 10mg comp 1/24h	03/02	
Zytran [®] 75mg comp 1-2/12h según tolerancia	03/02	
Enbrel [®] 25 mg vial s.c. martes y viernes de cada semana	06/03	

JC: Aumento del colesterol total y LDL, pero no del HDL: Se observó un aumento en las cifras analíticas de colesterol total y del LDL, sin evidenciarse cambios en el nivel de HDL.

La paciente ante el aumento de la colesterolemia que sufrió a mediados del 2002, empezó a tomar atorvastatina 10mg comp. Disminuyendo notablemente las cifras de colesterol en sangre como se observa en la tabla adjunta. Tras iniciar la terapia con etanercept estos valores fueron aumentando hasta un pico de 284 mg/dl de colesterol total sanguíneo. Ha sido necesario aumentar la dosis de atorvastatina para la reducción gradual que se observa.

Las analíticas se exponen a continuación.

Previo				Posterior			
Fecha	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Col. Tot. (mg/dl)	Fecha	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Col.Tot. (mg/dl)
12/09/2001	67	125	206	25/07/2003	70	161	241
11/06/2002	83	171	264	05/09/2003	75	155	249
15/09/2002	76	184	268	20/11/2003	68	176	259
22/10/2002	76	138	228	28/01/2004	78	194	284
09/04/2003	74	141	231	15/06/2004	67	195	277
28/04/2003	76	134	211	24/03/2004	82	170	262
01/06/2003	73	141	225	03/11/2004	72	175	263
				15/02/2005	79	160	258

VALORACIÓN DE RAM: 08/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 50mg amp 1/3 1/7días	03/02	12/03

Vioxx® 12.5mg comp. 1/24h	12/00	07/03
Ideos® 1/12h	05/99	
Acfol® comp. 1/12h sólo los miércoles	06/95	
Fosamax® 70mg comp. 1/7 días	06/01	
Dormicum® 7.5mg comp 1/24h	03/02	
Dezacort® 30mg ¼ comp 1/24h	03/02	
Prevencor® 10mg comp 1/24h	03/02	
Zytran® 75mg comp 1-2/12h según tolerancia	03/02	
Enbrel® 25 mg vial s.c. martes y viernes de cada semana	06/03	

JC: nauseas

VALORACIÓN DE RAM: 10/03

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 50mg amp 1/3 1/7días	03/02	12/03
Ideos® 1/12h	05/99	
Acfol® comp. 1/12h sólo los miércoles	06/95	
Fosamax® 70mg comp. 1/7 días	06/01	
Dormicum® 7.5mg comp 1/24h	03/02	
Dezacort® 30mg ¼ comp 1/24h	03/02	
Prevencor® 10mg comp 1/24h	03/02	
Zytran® 75mg comp 1-2/12h según tolerancia	03/02	
Enbrel® 25 mg vial s.c. martes y viernes de cada semana	06/03	

JC: ITU. 11/04: ITU por Escherichia coli.

RAM DETECTADA: 5

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

- RAM 1: condicional 3 puntos
- RAM 2: definida 8 puntos
- RAM 3: condicional 3 puntos.
- RAM 4: posible 5 puntos.
- RAM 5: definida 8 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas (RAM 3) 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A: RAM 3
- 2.- tipo B: RAM 4.
- 3.- tipo C: RAM 1,2 Y 5.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1- 5
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

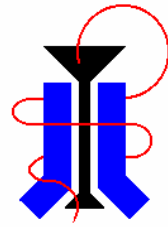
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: respiratorio
RAM 2: urinario
RAM 3: metabólicas y nutricionales.
RAM 4: digestiva
RAM 5: urinario.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 305147.

SEXO: mujer.

EDAD al iniciar etanercept: 40 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 14 meses y continua.

Tiempo hasta RAM: carece.

TIEMPO HASTA RAM: 67.2 años.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 10/2003.

ANTECEDENTES: Hermano con AR. Fumadora de 20 cigarrillos día. Escoliosis. Síndrome depresivo 10/98. Intervenida de prótesis de cadera derecha 04/01. Depresión grave 10/04.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

Nº RAM POTENCIALES:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.

4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

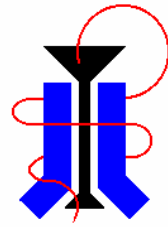
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 336841.

SEXO: mujer.

EDAD al iniciar etanercept: 52.9 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 5 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 10/04

ANTECEDENTES: Fumadora de un paquete al día. Intervenida de ligadura de trompas. Nefrolitiasis. Síndrome ansioso depresivo sin tratamiento desde 1996, intento autilítico en una ocasión. Síndrome Raynaud desde 2003

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

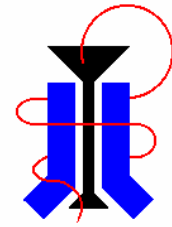
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 397475.

SEXO: Mujer.

EDAD al iniciar etanercept: 63.3 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 38 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 5 meses.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR grave evolucionada.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 10/2001.

ANTECEDENTES: Prótesis bilateral de rodilla, prótesis de cadera derecha. Osteoporosis secundaria. Fractura espontánea de esternón y varios arcos costales que motivaron su ingreso. Hepatopatía crónica por VHB. Lumbalgia mecánica.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1.

VALORACIÓN DE RAM: 05/02

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Celebrex [®] 200mg comp 1/24h	04/01	
Ideos [®] comp 1/12h	10/99	
Zamene [®] 30mg comp ¼ 1/4h	04/01	
Etanercept [®] amp sc martes y viernes de cada semana.	10/01	
Algido [®] sobres 1/6h si dolor	05/00	
Fosamax semanal [®] 70mg comp 1/7 días	04/02	

JC: cuadro catarral de vías altas.

RAM DETECTADA: 1.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: posible 4 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A:
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo **C**: RAM 1.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 1.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

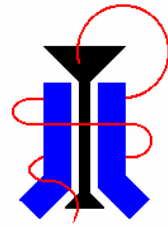
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: **respiratorio**.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 389420

SEXO: Mujer.

EDAD al iniciar etanercept: 50 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 12 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 11/2003.

ANTECEDENTES: Alteración degenerativa C3-C4, protusión discal posterocentral L4-L5.
Amigdalectomizada.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA: 0

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

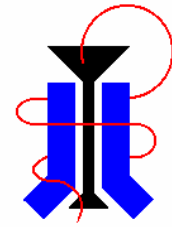
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 303509

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 41.3 meses

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 12 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: 9 meses.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva agresiva sin respuesta a múltiples FAME (MTX, sales de oro, ciclofosfamida, azatioprida, ciclosporina A y leflunomido). Diagnosticada hace 14 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 12/2003

ANTECEDENTES: Prótesis de rodilla derecha en 11/98, artrocentesis rodilla izquierda 05/02.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 06/95

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Zamene® 30mg 1/48h	01/95	08/95
Sandimmun neoral® 100mg comp 1/24h	01/95	11/95
Sandimmun neoral® 50mg comp 1/24h	01/95	11/95
MTX 2.5mg comp 3/7días	05/95	11/95
Airtal® 100 mg comp 1/12h	01/95	10/95
Cytotec® 200 mcg comp 1/8h	05/94	02/97
Almax forte® 1/8h	05/94	10/95
Somnovit® 1mg comp 1/24h	05/94	10/95

JC: Pitiriasis versicolor que reaparece el 03/96, 06/96 y 12/99. En 03/96 los IS implicados son la ciclofosfamida 50mg 2/24h, MTX 7.5mg/7días y deflazacort 15mg/día. En 06/96 prednisona 10mg/día y MTX 15mg/día. En el 12/99 prednisona 7.5 mg/día y MTX 15mg/día, salazopirina 500mg 2/8h, Resochin 1/24h. Existen datos que apoyan la aparición de esta patología por tratamientos crónicos por corticoides u otro inmunosupresores.

VALORACIÓN DE RAM: 06/01

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Prednisona 7.5mg comp 1/24h	06/99	06/04
MTX 2.5 mg comp 6/7 días	06/99	01/02
Acfol® 5 mg comp 1/24h	06/99	

Salazopyrina® 500mg comp 2/8h	01/01	01/02
Ostram® comp 1/24h	01/01	12/03
Antifloxil® 100 mg comp 1/12h	06/99	05/02
Parizac® 20mg cap 1/24h	06/99	01/02

JC: faringitis.

VALORACIÓN DE RAM: 11/01

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Prednisona 7.5mg comp 1/24h	06/99	06/04
MTX 2.5 mg comp 6/7 días	06/99	01/02
Acfol® 5 mg comp 1/24h	06/99	
Salazopyrina® 500mg comp 2/8h	01/01	01/02
Ostram® comp 1/24h	01/01	12/03
Antifloxil® 100 mg comp 1/12h	06/99	05/02
Parizac® 20mg cap 1/24h	06/99	01/02

JC: cuadro catarral.

VALORACIÓN DE RAM: 09/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Prednisona.5 mg comp 1/24h	06/04	
MTX 2.5 mg comp 47 días	10/02	
Acfol® 5 mg comp 1/24h	06/99	
Omeprazol 20 mg cap 1/24h	02/04	
Enbrel® 25mg amp martes y viernes de cada semana	12/03	

JC: amigdalitis de posible etiología bacteriana.

RAM DETECTADA: 4

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: condicional 3 puntos.

RAM 2: posible 5 puntos.

RAM 3: posible 5 puntos.

RAM 4: posible 5 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

1.- tipo A.

2.- tipo B.

- 3.- tipo C: RAM 1,2,3 y 4.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1, 2, 3 y 4.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

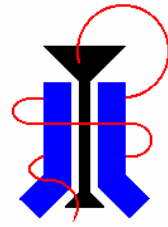
Aparato o sistema al que afecta:

- RAM 1: piel y anejos
RAM 2: respiratorio
RAM 3: respiratorio
RAM 4: respiratorio.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 305340

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 43.4 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 5 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR desde hace 14 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 09/2004

ANTECEDENTES: Intervenida de rodilla derecha en 06/91. Artodesis de articulaciones 12/94. Fractura de cadera izquierda 04/03. Fumadora de ½ paquete al día. Quiste de Baker roto.

HOSPITAL DE REFERENCIA: AVC

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 01/02

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5 mg comp 6/7 días	12/98	10/02
Acfol® 5 mg comp 1/7 días	06/98	10/02
Dezacort® 30 mg comp ¼ 1/24h	05/01	
Inacid retard® 75mg caps 1/12h	05/01	
Citotec® 200 mcg comp 1/12h	12/98	10/02
Fer rogradumet® 525mg comp 1/24h	12/01	01/02
Lexatin® caps 1.5 mg 1/24h	12/01	03/02

JC: catarro.

RAM DETECTADA: 1.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: posible 4 puntos.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo **C**: RAM 1
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. **Leves**: RAM 1
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

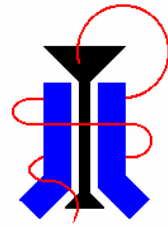
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: **respiratorio**



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 398675

SEXO: Mujer.

EDAD al iniciar etanercept: 38.9 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 11 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva poliarticular.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 03/ 2004.

ANTECEDENTES: Rinitis alérgica en primavera. Fumadora de ½ paquete/día.
Apendicectomizada, amigdalectomizada.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

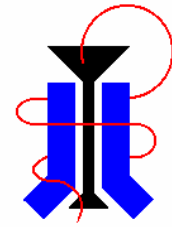
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 314086

SEXO: Varón

EDAD al iniciar etanercept: 54.7 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 14 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 12/2003.

ANTECEDENTES: Cardiopatía isquémica hipertensiva. Herpes Zoster en Septiembre 99 con neuritis postherpética. Tinea cruris en remisión en región inguinal. Angioplastia coronaria en 02/94. Coronariografía en 1996: oclusión completa de ADA proximal y lesión severa en segmento proximal de la segunda marginal, por lo que se somete a by-pass aortocoronario de mamaria interna a ADA y safena a segunda marginal en 02/96. IAM en UCI en ingreso del 02/06. Exfumador desde hace 1994. Dislipemia.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 02/02

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5 mg comp 4/7 días	09/00	
Acfol [®] 5mg comp 1/7 días	09/00	
Dezacort [®] 30mg comp ½ 1/48h	06/00	10/03
Dezacort [®] 30mg comp ¼ 1/48h	09/00	10/03
Artrinovo [®] 100mg supo 1/24h	01/00	
Anagastra [®] 40mg 1/24h	07/99	
Algídol [®] sobres 1/6h	01/00	
Adiro [®] 100mg comp 2/24h	04/97	
Zocor [®] 20mg comp 1/24h	04/97	06/02
Odrik [®] 2mg comp 1/24h	04/97	10/02
Tenormin [®] 50mg comp 1/24h	04/97	10/02

JC: Tinea cruris en región inguinal.

RAM DETECTADA: 1

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: **condicional** 1 punto

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 1
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

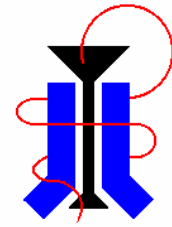
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: piel y anejos



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 485757

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 26.4 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 4 meses + 1 meses

TIEMPO HASTA RAM: 1 mes

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: Artritis psoriásica desde 12 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 03/2003 y 05/2004

ANTECEDENTES: Amigdalectomizada.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/2 y 2/2

VALORACIÓN DE RAM: 07/04

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Enbrel® 25 mg sc martes y viernes de cada semana.	06/04	07/04
MTX 50mg vial 1/3 1/7 días	02/04	07/04
Acfol® 5mg comp 2/7 días	02/04	
Yatrox® 8mg 1comp 4h antes y después de MTX	02/04	
Zamene® 30mg comp 1/24h	04/04	07/04
Naproxeno® 500mg comp 1/12h	10/02	
Omeprazol 20mg caps 1/24h	10/02	
Ferrogradumet® 525 mg comp 1/24h	04/04	06/04

JC: toxicodermia generalizada confirmada por biopsia.

OBSERVACIONES: paciente que inicia etanercept en 11/03 y continúa durante 4 meses, se suspende por falta de eficacia. En 06/04 reinicia asociado a MTX y en 07/04 hace una toxicodermia (biopsia: eritema tóxico) ante lo que se suspende.

RAM DETECTADA: 1

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: posible 5 puntos

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B. RAM 1
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves:
2. Moderadas: RAM 1
3. Graves:
4. Mortales:

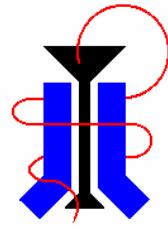
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: piel y anejos



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 384809

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 47 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 14 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR seropositiva.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 11/2003.

ANTECEDENTES: Fotosensibilidad. Histerectomía 02/02. Colectomizada 03/01. Hepatitis tóxica crónica leve por MTX 06/02. Hipertiroidismo. TBC tratada. Intervenida de hallux valgus 01/00.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM: 04/02

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
MTX 2.5mg comp 3/7 días	09/00	06/02
Acfol® 5mg comp 1/7 días	01/98	06/02
Osteopor® 2/12h	01/98	
Hidroferol® amp bebible 1/7 días	01/98	11/03
Zamene® 30mg comp ¼ 1/48 h	05/00	11/03
Pantecta® 20mg comp 1/24h	09/00	
AAS 100mg comp 1/24h	01/98	
Valium® 5 mg 1/24h	02/02	
Airtal® 100 mg comp 1/12h	02/02	11/03

JC: ITU

RAM DETECTADA: 1

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: 6 puntos **probable**.

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- **Recuperado** 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C: RAM 1
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

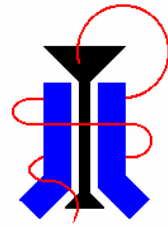
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: urinario.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 407772.

SEXO: Varón.

EDAD al iniciar etanercept: 15.2 años.

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 15 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: ARJP seronegativa.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 11/2003.

ANTECEDENTES: Carece.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ.

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

Nº RAM POTENCIALES:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

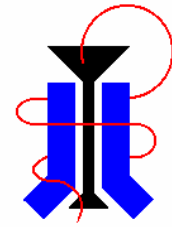
1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 444780

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 60.9 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 9 meses y continua.

TIEMPO HASTA RAM: un mes.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: AR desde hace 11 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 03/2004.

ANTECEDENTES: HTA desde 1996.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin
Etanercept 25mg vial sc. martes y viernes	03/04	
Celebrex® 200 mg comp 1 o 2 diarios	01/03	
Ideos® comp 1/12h	01/03	
Yatrox® 8mg comp 1 4 horas antes y después del MTX	03/04	
MTX 2.5 mg 6 comp juntos 1/7días	03/04	
Acfol® 5 mg comp 2 24 horas tras el MTX	06/03	

JC: Neutropenia. Los valores observados se citan en la tabla que se muestra a continuación. Se descarta parcialmente el MTX como primera causa por encontrarse a una dosis superior (8 comprimidos) antes de iniciar etanercept sin encontrarse los valores de neutrófilos por debajo de la normalidad (45%-80%)

Fecha	Posterior (%)	Fecha	Previos (%)
01/12/04	38	16/03/04	58,8
01/10/04	38,3	21/01/04	44,3
25/08/04	31	10/12/03	48,3
14/07/04	37,6	02/07/03	45,7
12/05/04	41,5	01/05/03	54
28/04/04	35,6		

RAM DETECTADA: 1.

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

RAM 1: posible 4 puntos

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A: RAM 1
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves: RAM 1.
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

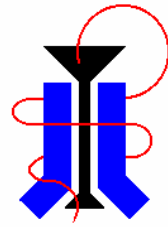
Aparato o sistema al que afecta:

RAM 1: hematológicas, serie blanca.



Área Hospitalaria
Juan Ramón Jiménez

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ



Servicio de
Farmacia Hospitalaria

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NHC: 387914

SEXO: Mujer

EDAD al iniciar etanercept: 69.2 años

TIEMPO EN TRATAMIENTO: 15 meses y continua

TIEMPO HASTA RAM: carece.

INDICACIÓN TERAP. ASOCIADA: Artritis psoriásica desde hace 12 años.

AÑO DE INICIO ETANERCEPT: 11/2003.

ANTECEDENTES: Artroplastia de rodilla derecha 02/03. Hipercolesterolemia e insuficiencia vascular periférica en tratamiento. Degeneración ósea generalizada. Luxación atloaxoidea, compresión medular cervical C3-C4 07/04.

HOSPITAL DE REFERENCIA: HGJRJ

FICHA DE (nº de Nº): 1/1

VALORACIÓN DE RAM:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Fecha inicio	Fecha de fin

RAM DETECTADA:

CALIFICACIÓN Y PUNTUACIÓN SEGÚN KARCH - LASAGNA:

EN CASO DE RAM DETECTADA

DESENLACE: 1.-Mortal 2.- Recuperado 3.-Secuelas 4.-Otras.

Clasificación de las RAM:

- 1.- tipo A.
- 2.- tipo B.
- 3.- tipo C.
- 4.- tipo D.

Tipo de RAM según gravedad:

1. Leves:
2. Moderadas:
3. Graves:
4. Mortales:

Aparato o sistema al que afecta:

ANEXO 13.6: FICHA TÉCNICA DE ETANERCEPT.



LIBERTAD DE MOVIMIENTO



1. DEMONSTRACIÓN DEL MEDICAMENTO. Etabrecept® 25 mg/mL y desarrollo para solución inyectable. 2. COMPÓSITO GALVANITA Y CANTITATIVA.

Cada vial contiene 25 mg de etanercept. Etanercept es una proteína humana con puentes por el receptor p55 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, producida por tecnología del ADN recombinante en un sistema de células de ovario de hamster chino (CHO). Etanercept es una proteína idéntica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor 2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Este compuesto se compone de regiones lisas que los grupos CH2 y CH3, y por la región CH1 de la IgG1. Etanercept contiene 914 aminoácidos y tiene un peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. La proteína se determina midiendo la capacidad de etanercept para neutralizar la inhibición del crecimiento de las células A275 mediado por el TNF. La actividad específica de etanercept es 1,7 x 10⁶ unidades/mg. Lista de excipientes, en 6.1. 3. FORMA FARMACÉUTICA, Polvo y disolvente para solución inyectable. 4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas. Etabercept puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide activa en adultos cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato, ya no se que está contraindicado, ha sido insuficiente. Etabercept también está indicado para la artritis reumatoide progresiva, activa y severa en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato. En pacientes con artritis reumatoide, Etabercept solo o en combinación con metotrexato ha demostrado ralentizar la progresión del daño estructural asociado con la enfermedad, medido a través de eros X. Tratamiento de la artritis crónica juvenil activa de tipo poliartricular en niños de 4 a 17 años que han tenido una respuesta insuficiente, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato. Etabercept no ha sido estudiado en niños menores de 4 años. Tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ha sido insuficiente. Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en adultos que no han tenido una respuesta adecuada a la terapia convencional. Tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a grave que no han respondido, o que tienen contra indicado, o no toleran otra terapia sistémica independiente del calcio, metotrexato o PUVA. (Véase sección 5.1).

4.2. Psicología y forma de administración. El tratamiento con Etabercept debe ser iniciado, supervisado por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o psoriasis. Cada vial de Etabercept debe ser reconstruido con 1 ml de agua para inyección, esparfina, ampicilina o posicinas. Cada vial de Etabercept debe ser reconstruido con 1 ml de agua para inyección antes de ser utilizado y administrado por inyección subcutánea. Adultos (19 de años). Artritis reumatoide: 25 mg de Etabercept administrados dos veces a la semana es la dosis recomendada, alternativamente, 50 mg administrados una vez a la semana (como dos inyecciones de 25 mg administradas aproximadamente al mismo tiempo).

Etabercept ha demostrado ser seguro y efectivo. Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: En los estudios de eficacia de 25 mg de Etabercept administrados dos veces a la semana, no se han estudiado otras dosis diferentes a 25 mg administrados dos veces a la semana. Formas en pastillas: La dosis recomendada de Etabercept es de 25 mg administrados dos veces a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante 12 semanas seguidas, si es necesario, de una dosis de 25 mg los días de la semana. El tratamiento con Etabercept debe continuar hasta conseguir la remisión, hasta 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Etabercept está indicada, deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana. Paciente anquinoso (C65 años). No se requiere ajuste de la dosis. La psicología y administración es la misma que la de adultos de 18 años de edad. Niños y adolescentes (5 a < 18 años). Después de la reconstrucción de 25 mg de Etabercept con 1 ml de agua para inyección administrada como inyección subcutánea, 0,4 mg/kg (basado en un peso de 25 mg por dosis) dos veces a la semana con un intervalo entre dosis de 3-4 días. Insuficiencia renal y hepática. No se requiere ajuste de la dosis. 4.3. Contraindicaciones. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, especialmente a la proteína de la leche de vaca. 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Infecciones. Se ha informado de sepsis e infecciones graves (con muerte o pléjora de muerte que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos), con el uso de Etabercept (véase sección 4.8). Muchos de estos acontecimientos graves han ocurrido en pacientes con enfermedades subyacentes, que padecen de un artritis reumatoide, pueden predisponerse a infecciones. Deben realizarse un seguimiento estrecho de aquellos pacientes que desarrollan una nueva infección mientras se están sometiéndolo al tratamiento con Etabercept. Debería suspenderse la ad-

ministración de Etabercept si un paciente desarrolla una infección grave. Los médicos deben estar especialmente alerta cuando se trata de un paciente con historia de infecciones crónicas o recurrentes o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones. Se debe evitar la exposición a las gotas de aerosol de Etabercept. Tratamiento concomitante de Etabercept y analina. La administración concomitante de Etabercept y analina se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración solo de Etabercept. Esta combinación no ha demostrado incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de Etabercept y analina (véase las secciones 4.5 y 4.6).

Reacciones alérgicas. Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de Etabercept. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria. Se han debido a reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica a analina o a cualquiera de los componentes de Etabercept, se debe suspender inmediatamente el uso de Etabercept y comenzar una terapia apropiada. Inmunosupresión. Existe la posibilidad de que las terapias anti-TNF, incluyendo Etabercept, afecten a las defensas del hospedador frente a infecciones y enfermedades malignas, ya que el TNF es un modulador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En el período de post-comercialización, se han recibido informes sobre enfermedades malignas, incluyendo linfoma, cáncer de mama y pulmón. (Véase sección 4.8). En un estudio con 49 pacientes con artritis reumatoide tratados con Etabercept, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, dominación de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectivas. Se desconoce si el tratamiento con Etabercept puede influir sobre el desarrollo y curso de las enfermedades malignas e infecciones crónicas y/o células. La seguridad y eficacia de Etabercept en pacientes con inmunosupresión o infecciones crónicas no han sido evaluadas. Dos pacientes con artritis crónica juvenil desarrollaron infección por varicela y sigo y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Etabercept y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela zoster. Vacunas. No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con Etabercept. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben Etabercept. Se recomienda que los pacientes con artritis crónica juvenil, si es posible, sean vacunados de acuerdo con los calendarios de vacunación previos, antes de comenzar la terapia con Etabercept. Formación de anticuerpos. El tratamiento con Etabercept puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes (véase sección 4.8). Reacciones hematológicas. En pacientes tratados con Etabercept se han notificado raramente casos de pancytopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con Etabercept los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser advertidos de que si aparecen síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como por ejemplo, fiebre persistente, anemia, hematomas, sangrado, palidez), mentos están tratados con Etabercept deben informarse inmediatamente a su médico. En los pacientes que se estudian los siguientes: no incluyen un recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Etabercept. Trastornos del SNC. Ha habido muy ocasionalmente informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Etabercept (véase sección 4.8). Aunque no se han desarrollado espasmos difusos para evaluar el tratamiento con Etabercept en pacientes con espasmos múltiples, los espasmos difusos de otros antispásticos del RT en pacientes con espasmos múltiples han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Etabercept a pacientes con enfermedad del SNC desmielinizante, se recomienda un recuento de células sanguíneas completo, se debe tener precaución de reactivar la enfermedad, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica. Terapia combinada. En un ensayo clínico controlado de un año de duración en pacientes con artritis reumatoide, la combinación de Etabercept y metotrexato, no evidenció ventajas terapéuticas sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de Etabercept cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles de seguridad en los estudios de Etabercept y metotrexato solos. Está en marcha un estudio a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando Etabercept se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, no ha sido evaluada. No se ha estudiado el uso de Etabercept en combinación con otras terapias sistémicas o farmacológicas para el tratamiento de la psoriasis. Insuficiencia renal y hepática. En dosis farmacológicas, se han observado con frecuencia un aumento de la creatinina sérica, no se requiere ajuste de dosis. La experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada. Insuficiencia cardíaca congestiva. Los médicos deben tener precaución cuando se use Etabercept en pacientes que tienen

insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Ha habido informes post-comercialización sobre empeoramiento de la ICC, con un 3% de pacientes que experimentaron hospitalizaciones, en pacientes que están tomando Etabercept. Dos grandes ensayos clínicos en los que se evaluó el uso de Etabercept en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no es concluyente, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados a tratamiento con Etabercept. 4.5. Interacción con otros medicamentos y otros formas de interacción. En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Etabercept se administró con glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos no esteroideos. No se dispone de datos sobre los efectos de una vacunación en pacientes que reciben Etabercept. Para recomendaciones de vacunación, véase sección 4.4. Tratamiento concomitante de Etabercept y analina. Se ha observado que los pacientes tratados con Etabercept y analina tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes tratados solo con Etabercept o solo con analina (datos históricos). Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes que estaban siendo tratados con metotrexato, se ha observado que los pacientes tratados con Etabercept y analina la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenias superó a la de los pacientes tratados con Etabercept (véanse secciones 4.1 y 4.8).

La combinación Etabercept y analina no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso. 4.6. Embarazo y lactancia. No hay estudios de Etabercept en mujeres embarazadas. Durante el desarrollo, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en ratas y conejos en los que no se observó evidencia de daño fetal o en la tasa reproductiva de la descendencia. No se dispone de datos predictivos sobre toxicidad pre- y postnatal de Etabercept y de los efectos del etanercept en la fertilidad y desarrollo general de la reproducción. Por tanto, no se recomienda el uso de Etabercept en mujeres embarazadas, y las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de no quedarse embarazadas durante la terapia con Etabercept. Uso durante la lactancia. No se conoce si el etanercept se excreta en la leche humana. Debido a que las inmunoglobulinas, como muchos otros fármacos, pueden ser excretadas en la leche humana, debería decidirse si dejar la lactancia o suspender el tratamiento con Etabercept durante la misma. 4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 4.8. Reacciones adversas. Etabercept se ha estudiado en 2.880 pacientes con artritis reumatoide en ensayos clínicos abiertos y doble ciego. Estos ensayos incluyen 2 estudios con placebo controlados (549 pacientes que recibieron Etabercept y 152 pacientes que recibieron placebo), y 2 ensayos controlados, un ensayo activo controlado en el que se compararon Etabercept y metotrexato (415 pacientes que recibieron Etabercept y 217 pacientes que recibieron metotrexato) y otro ensayo controlado comparando Etabercept (223 pacientes), metotrexato (228 pacientes) y Etabercept con metotrexato (231 pacientes). La proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue la misma en los dos grupos de tratamiento. Etabercept y placebo, en el primer ensayo activo controlado con metotrexato, la tasa de abandonos fue significativamente más alta para metotrexato (11%) que para Etabercept (5%). En el segundo ensayo controlado, la proporción de discontinuación por acontecimientos adversos fue similar entre los tres grupos de tratamiento. Etabercept (11%), metotrexato (14%) y Etabercept en combinación con metotrexato (10%). Adicionalmente, Etabercept se ha estudiado en 131 pacientes con artritis psoriásica que participaron en dos estudios placebo controlados y doble ciego y en un estudio de extensión abierto. Descontando los (203) pacientes con espondilitis anquilosante fueron tratados con Etabercept en 3 estudios doble ciego controlados con placebo. Etabercept también ha sido estudiado en 1.094 pacientes con psoriasis en placa bajo estudio. 3 estudios doble ciego controlados con placebo, 5 ensayos clínicos doble ciego, en los que se comparó Etabercept frente a placebo, las reacciones en el lugar de inyección fueron las acontecimientos adversos más frecuentes entre los pacientes tratados con Etabercept. Entre los pacientes con artritis reumatoide tratados en ensayos con placebo controlados, la frecuencia de los acontecimientos adversos graves producidos fue del 4% en 359 pacientes tratados con Etabercept en comparación con el 5% en 152 pacientes tratados con placebo. En el estudio de extensión abierto con Etabercept en comparación con el 5% en 415 pacientes tratados con placebo, la frecuencia de los acontecimientos adversos graves producidos fue del 6% en 415 pacientes tratados con Etabercept en comparación con el 5% en 217 pacientes tratados con metotrexato. En el segundo ensayo controlado de la extensión abierta, la frecuencia de los acontecimientos adversos graves fue similar entre los tres grupos de tratamiento (Etabercept 11%, metotrexato 12% y Etabercept en combinación con metotrexato 8%). Entre los pacientes con psoriasis en placa tratados en los ensayos controlados con placebo, la frecuencia de efectos adversos graves fue de aproximadamente un 1% de 933 pacientes tratados con Etabercept en comparación con un 1% de 414 pacientes tratados con placebo. El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos en adultos y en la

experiencia post-comercialización. En la clasificación por órganos, las reacciones adversas están enumeradas por orden de frecuencia (menor de pacientes que se espera experimentar la reacción), utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); no frecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000). **Infecciones e infestaciones:** Muy frecuentes: Infecciones (incluyendo infecciones de las vías respiratorias superiores, bronquitis, otitis, infecciones en la piel). Nada frecuentes: Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis). Raras: Tuberculosis. **Alteraciones hematológicas o límfáticas:** Nada frecuentes: Trombocitopenia. Raras: Anemia, leucopenia, neutropenia, pancytopenia. **Muy raras:** Anemia aplásica. **Trastornos del sistema inmune:** Frecuentes: Reacciones alérgicas (véase trastorno del tejido subcutáneo y de la piel), formación de autoanticuerpos. Raros: Reacciones anafilácticas/oligopélicas graves (incluyendo anafilaxia, broncoespasmo). **Trastornos del sistema nervioso:** Raros: Convulsiones. Cuadros desmielinizantes del SNC sugestivos de esclerosis múltiple o afección desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversal (véase sección 4.4). **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:** Frecuentes: Prurito. Nada frecuentes: Angioedema, urticaria, erupción. Raros: Vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclastica). **Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo e óseos:** Raros: Lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discóide, síndrome de tipo lupus. **Trastornos generales y en el lugar de inyección:** Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma superficial, eritema, dolor, dolor, hinchazón). Frecuentes: fiebre. **Trastornos cardíacos:** Ha habido informes relativos a empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva (véase sección 4.4). **Voz:** La información adicional que figura a continuación.

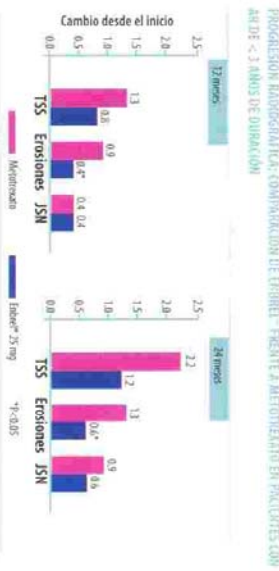
graves informados en los ensayos clínicos. Entre los pacientes con artritis reumatoide, artritis posquirúrgica, espondilitis anquilosante y psoriasis en placa en los ensayos controlados con placebo, activos controlados y de carácter abierto de Enbrel®, los acontecimientos adversos graves incluyeron enfermedades malignas (véase más adelante), asma infecciosa, cardiopatía, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, dolor torácico, síncope, leucopenia cerebral, hipertensión, hipotensión, cefaleo, paracetamol, hemorragia gastrointestinal, burbujas, confusión, depresión, disnea, oxigenación arterial, insuficiencia renal, cálculos renales, trombos venosa profunda, embolismo pulmonar, glomerulonefritis membranosa, palmitomas, trombofilias, daño hepático, leucopenia, paraneoplasia, paraneoplasia, vértigo, alucinosis alérgica, angioedema, esclerosis, fracturas óseas, infundibulopatía, otitis de oído y neoplasia intestinal. **Enfermedades malignas.** Se observaron treinta y ocho enfermedades malignas de nueva aparición y de distintos tipos en 2.680 pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel® en ensayos clínicos de hasta 48 meses, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel® en combinación con metotrexato en el estudio controlado de 7 años. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Ninguno de los pacientes con artritis posquirúrgica desarrolló enfermedades malignas en los estudios placebo controlados a doble ciego de hasta 6 meses de duración que se llevaron a cabo incluyendo a 131 pacientes tratados con Enbrel®. Se registraron 23 enfermedades malignas en los pacientes con psoriasis en placa tratados con Enbrel® en los estudios de 15 meses de duración doble ciego y abiertos en los que se incluyeron 1.261 pacientes tratados con Enbrel®. En el período post-comercialización, se han recibido informes sobre enfermedades malignas (incluyendo linfoma, cáncer de mama y pulmón) (véase sección 4.4). **Reacciones en el sitio de inyección.** Los pacientes con enfermedades reumáticas tratados con Enbrel®, en comparación con el placebo, tuvieron una incidencia de reacciones en el sitio de inyección significativamente mayor (35% versus 9%). Las reacciones en el sitio de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes. La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. No se administró tratamiento alguno para la mayoría de las reacciones en el sitio de inyección en los grupos de tratamiento con Enbrel® y la mayoría de los pacientes a los que se les administró el tratamiento recibieron preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antiinflamatorios orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones en el sitio de inyección de recodo características por una reacción en la piel en el sitio de inyección más reciente junto con la aparición simultánea de reacciones en sitios de inyección previos. Estas reacciones fueron, por lo general, transitorias y no requirieron con el tratamiento. En los ensayos controlados de pacientes con psoriasis en placa, aproximadamente el 14% de los pacientes tratados con Enbrel® desarrollaron reacciones en el sitio de inyección comparados con el 0% de los pacientes tratados con placebo durante las primeras 12 semanas de tratamiento. **Infecciones.** En ensayos clínicos en procesos reumáticos, las infecciones más frecuentemente notificadas en pacientes que recibieron Enbrel® o placebo fueron infecciones de las vías respiratorias altas ("resfriados"). En ensayos controlados con placebo, la incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue del 17% en el grupo placebo y del 22% en el grupo tratado con Enbrel®. En los pacientes con artritis reumatoide que participaron en los ensayos placebo controlados, hubo 0,68 acontecimientos por paciente/año en el grupo placebo y 0,82 acontecimientos por paciente y por año en el grupo tratado con Enbrel®. En ensayos controlados con placebo que evaluaban Enbrel®, no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (muerte, pérdida de miembro o que requirieron hospitalización o antibióticos intravenosos). Entre los 2.680 pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel® durante un período de tiempo de

hasta 48 meses, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel® en combinación con metotrexato en el estudio controlado de 7 años, se observaron 170 infecciones graves. Estas infecciones graves incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, burbujas, celulitis, celofistis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (especialmente gástrica), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, alergia de pieles, infecciones bucal, otomielitis, otitis, peritonitis, pneumonia, proctitis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el estudio controlado de 7 años, donde los pacientes eran tratados con Enbrel® solo, con metotrexato solo o con Enbrel® en combinación con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Enbrel® con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento de la tasa de infecciones. En los ensayos placebo controlados de artritis posquirúrgica y en los ensayos de psoriasis en placa, no hubo diferencias en las tasas de infección entre pacientes tratados con Enbrel® y pacientes tratados con placebo. En los ensayos de artritis posquirúrgica no hubo infecciones graves en pacientes tratados con Enbrel®. En los ensayos doble ciego y abiertos de psoriasis en placa de 15 meses de duración se experimentaron infecciones graves en los pacientes tratados con Enbrel® (incluyendo celulitis, gastroenteritis, neumonía, celofistis, otomielitis y abscesos). Se han comunicado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Enbrel® en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban trastornos subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, historia de infecciones activas o crónicas) (véase sección 4.4). Los datos procedentes de un ensayo clínico en sepsis, en pacientes no específicamente con artritis reumatoide, sugieren que el tratamiento con Enbrel® puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada. **Autoanticuerpos.** En pacientes, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados en cuanto a anticuerpos antinucleares (ANA), el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos (≥ 140) fue superior en los tratados con Enbrel® (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos positivos anti-ADN de doble filamento fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Enbrel® en comparación con el 4% de los pacientes tratados con placebo) y con los ensayos *Citrinella lucifera* (3% de los pacientes tratados con Enbrel® en comparación con ninguno de los pacientes tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con Enbrel® que desarrollaron anticardiolipina aumento de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Enbrel® sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Ha habido otros informes de pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros anticuerpos junto a un síndrome de tipo lupus o a respuestas compatibles, clínicamente y tras la realización de biopsias, con lupus cutáneo subagudo o lupus discóide. **Pandeposición y anemia aplásica.** Ha habido informes post-comercialización de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron consecuencias fatales (véase sección 4.4). **Evaluaciones de laboratorio.** En base a los resultados de los estudios clínicos, normalmente no fueron necesarias evaluaciones de laboratorio especiales adicionales a cuidados control médico y supervisión de los pacientes. **Tratamiento concomitante de Enbrel® y anakinra.** En los estudios clínicos, se observó que los pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con Enbrel® y anakinra presentaron una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Enbrel® y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales < 1000/mm³). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (véase secciones 4.4 y 4.5).

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis crónica juvenil. En general, los acontecimientos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en pacientes adultos. En los sujetos pediátricos se constataron las diferencias entre adultos y otras consideraciones especiales. Los acontecimientos adversos informados en el ensayo clínico realizado con 69 pacientes entre 4 y 17 años, con artritis crónica juvenil incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvió sin secuelas (véase además 4.4), gastroenteritis, alteraciones de la personalidad/depresión, úlcera cutánea, gastritis/esofagitis, shock séptico por estafilococos del grupo A, diabete mellitus tipo 1, e infección en tejidos blandos y en heridas postoperatorias. Cuarenta y tres (62%) niños con artritis crónica juvenil experimentaron una infección mientras recibían Enbrel® durante 3 meses de estudio (abiertos Parte I, II) y la frecuencia y severidad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron el tratamiento de carácter abierto durante los 12 meses de duración. Los tipos de infecciones en pacientes con artritis crónica juvenil fueron generalmente moderadas y consistentes con las comúnmente observadas en la población pediátrica. Los tipos y proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis crónica juvenil fueron similares a los observados en ensayos con Enbrel® en pacientes adultos con artritis reumatoide y, en mayoría, fueron moderadas. Varios acontecimientos adversos se comunicaron más frecuentemente en 69 pacientes con artritis crónica juvenil que recibieron Enbrel® durante 3 meses comparados con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos acontecimientos incluyeron cefalitis (19%, 1,7 acontecimientos por paciente/año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente/año), dolor abdominal (19%, 0,74 aconte-

mientos por paciente/año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente/año). **4.9 Sobredosis.** En los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada fue una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m² seguida de dosis subcutáneas de 16 mg/m² administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error 62 mg de Enbrel® subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para Enbrel®. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores selectivos. Código ATC: DMARD1. El factor de necrosis tumoral (FNT) es una citocina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. También se han encontrado niveles elevados de FNT en la membrana sinovial y placas postquirúrgicas de pacientes con artritis posquirúrgica y en el suero y el tejido sinovial de pacientes anquilosantes. En psoriasis en placa, la infiltración por células inflamatorias incluyó los células T con un incremento de los niveles de FNT en lesiones postquirúrgicas comparadas con los niveles en la piel no involucrada. Enzocetec es un inhibidor competitivo de la unión del FNT a sus receptores de superficie celular y, por ello, inhibe la actividad biológica del FNT. El FNT y la interleucina existen predominantemente como homodímeros, dependiendo su actividad biológica del entrecruzamiento de los FNT de la superficie celular. Los receptores solubles dimerizados, tales como enzocetec poseen mayor afinidad por el FNT que los receptores monoméricos y son inhibidores competitivos considerablemente más potentes de la unión del FNT a sus receptores celulares. Además, la utilización de una región Fc de inmunoglobulina como elemento de fusión en la construcción de un receptor dimérico de una vida media sérica más larga. **Mecanismo de acción.** Con respecto a la patología articular en la artritis reumatoide y espondilitis anquilosante y de la patología cutánea en psoriasis en placa, está mediada por moléculas proinflamatorias ligadas a una red controlada por el FNT. Se piensa que el mecanismo de acción del enzocetec es la inhibición competitiva de la unión del FNT al FNT de la superficie celular implicando la respuesta celular mediada por el FNT provocado que el FNT es biológicamente inactivo. El enzocetec también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citocinas, moléculas de adhesión o proteasinas) que se inducen o regulan por el FNT. **Ensayos clínicos.** Esta sección presenta datos de cuatro ensayos controlados aleatorizados en artritis reumatoide. 1 estudio en artritis crónica juvenil de curso poliarticular. 1 estudio en artritis posquirúrgica y 1 estudio en espondilitis anquilosante y 3 estudios en psoriasis en placa. **Artritis reumatoide.** La eficacia de Enbrel® fue evaluada en un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo. El estudio evaluó 234 pacientes adultos con Artritis Reumatoide (AR) activa, que habían fracasado al tratamiento previo con, al menos, uno pero no más de cuatro, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, modificaciones de la enfermedad (DMARD). Se administraron dosis subcutáneas de 10 mg o 25 mg de Enbrel® o placebo, dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este ensayo controlado se expresaron en forma de porcentaje de mejoría de la AR utilizando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR). La respuesta ACR20 a los 3 y 6 meses, fue mayor en los pacientes tratados con Enbrel® que en los pacientes tratados con placebo (ACR20: Enbrel® 62% y 59%, placebo 23% y 11% a los 3 y 6 meses respectivamente; ACR50: Enbrel® 41% y 40%, placebo 8% y 5% a los 3 y 6 meses respectivamente; p < 0,01 Enbrel® vs placebo en todos los puntos de tiempo para las respuestas ACR20 y ACR50). Aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron Enbrel® alcanzaron una respuesta ACR 70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron Enbrel®, las respuestas físicas mejoraron, generalmente, entre la primera y segunda semana desde el inicio del tratamiento y prácticamente siempre ocurrieron en tres meses. Se observó una relación dosis-respuesta; los resultados con 10 mg fueron intermedios entre el placebo y la dosis de 25 mg. Enbrel® fue significativamente mejor que el placebo en todos los componentes de los criterios de la ACR, así como en otras medidas de actividad de la enfermedad en la AR, no incluidas en los criterios de respuesta de la ACR, como la rigidez matutina. Durante el ensayo, cada 3 meses se administró un Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) que incluye parámetros de discapacidad, movilidad, salud mental, estado general de salud y subdominios del estado de salud asociado a la artritis. Todos los subdominios del cuestionario HAQ mejoraron en los pacientes tratados con Enbrel® a los 3 y 6 meses en comparación con los pacientes control. Después de la interrupción de Enbrel®, los síntomas de la artritis generalmente reaparecieron en un mes. La reintroducción del tratamiento con Enbrel® después de interrupciones de hasta 24 meses resultó en la misma magnitud de respuesta que los pacientes que recibieron Enbrel® sin interrupción del tratamiento en base a los resultados de los estudios abiertos. Se han observado respuestas duraderas (acontecimientos de hasta 48 meses en los ensayos abiertos de extensión del tratamiento cuando los pacientes recibieron Enbrel® sin interrupción). No se dispone de experiencia a largo plazo. La eficacia de Enbrel® se comparó con el metotrexato en un ensayo randomizado, activo y controlado, con evaluaciones radiográficas ciegas como objetivo primario en 632 pacientes adultos con artritis reumatoide activa (de duración menor de 3 años), que no habían

estuvo tratamiento previo con metotrexato. Se administraron subcutáneos de dos veces por semana durante 24 meses dosis de 10 o 25 mg de Etaner. Las dosis de metotrexato se escalaban desde 5 mg/semana hasta un máximo de 20 mg/semana durante los primeros 8 semanas del estudio, continuando hasta los 24 meses. La mayoría de los pacientes no recibieron metotrexato durante el estudio. Los pacientes que recibieron metotrexato durante el estudio no fueron incluidos en el análisis de eficacia. En la observación de los pacientes, y se mantuvo hasta 24 meses. En la línea base, los pacientes presentaron un grado moderado de discapacidad, con puntuaciones medias de HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con Etaner 25 mg produjo una mejora sustancial a los 12 meses, con un 44% aproximadamente de pacientes que alcanzaron una puntuación normal de HAQ (menores de 0,5). Este beneficio se mantuvo en el segundo año del estudio. En esta ocasión, se evaluó radiológicamente el daño estructural en las articulaciones, expresándose como cambio en la prueba de puntuación visual de Sharp (TSS) y en sus componentes, la amplitud de la extensión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (JSA). Los radiólogos, de manera ciega y por se, leyeron y anotaron las imágenes de 6, 12 y 24 meses. Las dosis de Etaner de 10 mg presentaron de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. Etaner 25 mg fue significativamente superior a metotrexato en términos de extensión tanto los 12 como los 24 meses. Las diferencias en TSS y JSA no fueron estadísticamente significativas entre MTX y Etaner 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.

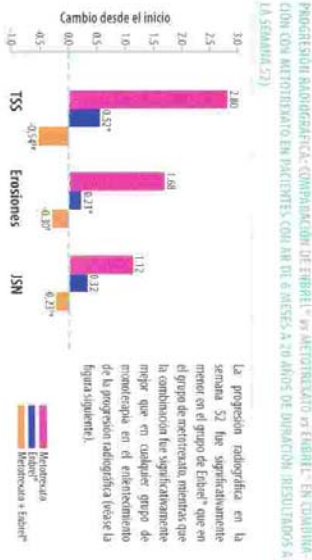


En otro estudio controlado doble ciego, aleatorizado, en pacientes con AR tratados con Etaner solo (25 mg dos veces por semana, metotrexato solo (7,5 a 20 mg semanalmente, dosis media 20 mg), o la combinación de Etaner y metotrexato (inicialmente concomitantemente, se compararon la eficacia clínica, la seguridad y la progresión radiológica en 682 pacientes adultos con artritis reumatoide activa de 6 meses a 8 años de duración (media 5 años) que tuvieron una respuesta no satisfactoria al menos 1 fármaco modificador de la enfermedad (DMARD) distinto del metotrexato. Los pacientes en el grupo de Etaner en combinación con metotrexato tuvieron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 significativamente mejores y mejor de las escalas DAS y HAQ a los 24 y a los 52 semanas que los pacientes de cualquiera de los grupos de terapia individual (los resultados se muestran en la tabla a continuación).

RESULTADOS DE EFICACIA CLÍNICA: COMPARACIÓN DE ETANER + FRENTE A METOTREXATO EN PACIENTES CON AR DE 6 A 8 AÑOS DE DURACIÓN

Variable	Metotrexato (n=228)	Etaner (n=223)	Etaner + Metotrexato (n=221)
Respuestas ACR en la semana 52			
ACR20	35,0%	75,9%	84,8%*
ACR50	43,5%	40,0%	69,3%*
ACR70	18,9%	24,2%	42,9%*
DAS			
Mediana basal*	5,5	5,7	5,5
Mediana semana 52*	3,0	3,0	2,2*
Resolución*	14%	18%	37%*
HAQ			
Basal	1,0	1,1	1,8
Semana 52			0,8*

a) Los valores para DAS (escala de actividad de la enfermedad) son medios. b) La mediana se define como DAS < 1,5. Valores p de comparación de pares: * p < 0,05 para comparaciones de Etaner + metotrexato vs metotrexato y p = p < 0,05 para comparaciones de Etaner + metotrexato vs Etaner.



Valores p de comparación de pares: * p < 0,05 para comparaciones de Etaner + metotrexato, 1 = p < 0,05 para comparaciones de Etaner + metotrexato vs metotrexato y p = p < 0,05 para comparaciones de Etaner + metotrexato vs Etaner.

El porcentaje de pacientes sin progresión (cambio TSS ≤ 0,5) era mayor en los grupos de Etaner en combinación con metotrexato y de Etaner, comparados con el grupo de metotrexato en la semana 24 (74%, 68% y 56%, respectivamente; p < 0,05) y semana 52 (80%, 63% y 57%, respectivamente; p < 0,05). Se evaluó la seguridad y efectividad de 50 mg de Etaner (los pacientes subanalizados de 25 mg) administradas una vez a la semana en un estudio doble ciego controlado con placebo con 420 pacientes con artritis reumatoide activa. En este estudio, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes recibieron 50 mg de Etaner una vez a la semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de Etaner dos veces a la semana. Los perfiles de seguridad y efectividad de los dos regímenes de tratamiento de Etaner fueron comparables en la semana 8 en lo que se refiere a signos y síntomas de artritis reumatoide; los datos a 16 semanas no mostraron comparabilidad (ni inferioridad) entre los dos regímenes. **Artritis crónica juvenil de tipo poliartrital:** La eficacia y seguridad de Etaner en artritis crónica juvenil de tipo poliartrital han sido evaluadas en un estudio con dos partes en 69 niños con una variedad de formas de inicio de artritis crónica juvenil. Se incluyeron pacientes entre 4 y 17 años de edad con artritis crónica juvenil de tipo poliartrital moderado o grave refractaria a moderada al metotrexato; los pacientes permanecieron con una dosis única estable de un único fármaco antiinflamatorio esteroideo y/o prednisona (máximo < 0,2 mg/kg/día o 10 mg). En la parte 1, todos los pacientes (0,4 mg/kg [máximo 25 mg por dosis] de Etaner) subcutáneamente dos veces a la semana. En la parte 2, los pacientes con respuesta clínica al día 90 fueron randomizados para continuar recibiendo Etaner o recibir placebo durante cuatro meses y para evaluar el bote de enfermedad. Las respuestas se midieron utilizando la definición de mejoría (0/0) de ACR, definida como ≥ 30% de mejoría en al menos 3 de los 6 criterios de la ACR y mejoría ≥ 30% en más de uno de los 6 criterios de respuesta en la ACR. El índice de reciente de exacerbaciones (races), incluido la movilidad, evaluación global por un médico y el paciente (padre, evaluación funcional) y VAS. El bote de la enfermedad se definió como un empeoramiento ≥ 30% en 3 de los 6 criterios de la ACR y mejoría ≥ 30% en más de uno de los 6 criterios de respuesta en la ACR. Los pacientes con una respuesta clínica en la parte 1 (n = 69 pacientes, 74%) demostraron respuesta clínica y extensión en la parte 2. En la parte 2, 6 de 25 pacientes (24%) de los que recibieron placebo experimentaron una inhibición de la enfermedad comparado con 20 de 26 pacientes (77%) de los que recibieron Etaner (p = 0,007). Desde el inicio de la parte 2, el tiempo medio hasta el bote de la enfermedad fue 2 a 18 días para los pacientes que recibieron Etaner y de 28 días para los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes que demostraron respuesta clínica a los 90 días y entraron en la parte 2 del estudio algunos de los que continuaron con Etaner continuaron mejorados desde el mes 3 hasta el 7, mientras que los que recibieron placebo no mejoraron. En pacientes con artritis crónica juvenil de tipo poliartrital, no se han realizado estudios para evaluar los efectos de la continuación de la terapia con Etaner en aquellos que no respondieron después de 3 meses de tratamiento o para evaluar la combinación de Etaner con metotrexato. **Adultos con artritis psoriásica:** Se evaluó la eficacia de Etaner en un estudio placebo controlado, doble ciego, randomizado con 305 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y tenían artritis psoriásica activa (3 o más articulaciones hinchadas y 3 o más articulaciones sensibles) en al menos una de las siguientes áreas: (1) afectación de la muñeca dorsal (DIP), (2) artritis psoriásica (presencia de nodos remanidos y presencia de psoriasis), (3) artritis psoriásica (4) artritis psoriásica asimétrica, o (5) espondilitis como anquilosis. Los pacientes también tenían placas psoriásicas con una lesión calificada ≥ 2 cm de diámetro. Los pacientes habían sido tratados previamente con AHS5 (86%), DMARDs (80%) y corticosteroides (24%). Los pacientes actuaron tratados con MTX (enables durante 2 o más meses) pudieron continuar a una dosis estable igual o inferior a 25 mg/semana de MTX. Se administraron 2 veces a la semana dosis de 25 mg de Etaner (en base a los resultados de estudios en pacientes con artritis reumatoide) o placebo durante 6 meses. Los resultados se expresaron como porcentajes de pacientes que concluyeron la respuesta ACR 20, 50 y 70 y porcentajes con mejoría en el índice de respuesta de artritis psoriásica (P-SARC). La tabla siguiente resume los resultados.

RESPUESTAS DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA EN TRATAMIENTO PLACEBO CONTROLADO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ETANER

Respuesta según la psoriasis	Placebo (n=194)	Etaner (n=101)
ACR 20	15	59*
Meo 3	13	59*
Meo 6		
ACR 50	4	39*
Meo 3	4	39*
Meo 6		
ACR 70	0	11*
Meo 3	1	9*
Meo 6		
P-SARC	21	79*
Meo 3	31	79*
Meo 6	23	79*

a) 25 mg Etaner. b) Dos veces a la semana. c) p < 0,001. Etaner vs Placebo. c) p < 0,01. Etaner vs Placebo.

70 años y que tenían espondilitis anquilosante activa definida según los criterios de la escala analógica visual (EAS) de ≥ 50 para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina y marcadores de la escala analógica visual ≥ 50 para al menos 2 de los siguientes 3 parámetros: evaluación global del paciente, la media de la escala analógica visual para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total; media de 10 preguntas sobre el índice funcional de espondilitis anquilosante (BASFI). Los pacientes que recibieron DMARDs, AHS5 o corticosteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. No se incluyeron en el estudio pacientes con anquilosis compleja de la columna. Se administraron subcutáneamente dosis de 25 mg de Etaner (en base a los hallazgos de los estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide) o placebo dos veces por semana durante 6 meses en 138 pacientes. La determinación primaria de eficacia (EASAS 20) supuso una mejora ≥ 20% en al menos 3 de los 4 parámetros (resulados globales del paciente, dolor de espalda, BASFI e inflamación) en la evaluación de espondilitis anquilosante (EASAS) y en ausencia de deterioro del parámetro restante. Las respuestas EASAS 50 y EASAS 70 utilizaron los mismos criterios con mejoría del 50% y del 70%, respectivamente. Comparado con placebo el tratamiento con Etaner resultó en mejoras significativas en las respuestas EASAS 20, EASAS 50 y EASAS 70 a los dos semanas de iniciar la terapia. Entre los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron Etaner, las respuestas clínicas fueron evidentes en el momento de la primera visita (E semana) y se mantuvieron a lo largo de 6 meses de tratamiento. Las respuestas fueron similares en pacientes que estaban recibiendo o no corticosteroides al comienzo. En los dos ensayos más pequeños de espondilitis anquilosante se observaron resultados similares. **Adultos con psoriasis en placas:** Se recomendó el uso de Etaner para pacientes tal como se ha definido en la sección 4.1. Pacientes que presentaran fracaso a la respuesta a en la población dada bien definida por una respuesta no mejorada (PSSI < 50 PDA) menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y para aquellos que han recibido una dosis subóptima durante un período de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta con al menos cada una de las 3 regiones sistémicas (pí-

RESUMEN DE RESULTADOS CON ESPINDOLITA ANÁLISIS GLOBAL EN EL ENSAYO CONTROLADO CON PLACEBO
Tratamiento de pacientes

Respuesta esperada independiente	Placebo (n=139)	Enbrel® (n=158)
AS5/20		
2 semanas	27	49*
3 meses	27	60*
6 meses	23	58*
AS5/30		
2 semanas	7	28*
3 meses	13	45*
6 meses	10	42*
AS5/70		
2 semanas	2	17*
3 meses	2	28*
6 meses	3	28*

* $p < 0,001$. Enbrel® vs. Placebo. $n = 0,002$. Enbrel® vs. Placebo.

placé disponibles. No se ha evaluado la eficacia de Enbrel® frente a otras terapias sistémicas en pacientes con psoriasis de moderada a grave que respondían a otras terapias sistémicas en estudios que comparan directamente Enbrel® con otras terapias sistémicas. En cambio, se evaluó la eficacia y seguridad de Enbrel® en 3 estudios controlados, doble ciego y controlados con placebo. El criterio de valoración de eficacia primaria en los 3 estudios fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que consiguieron un PASI 75 (esto es, al menos un 75% de mejoría en el área de psoriasis) y un marcador del índice de gravedad desde la visita basal) a las 12 semanas. El objetivo 1 fue un estudio fase 2 en pacientes con psoriasis en placa estable activa pero dinámicamente controlada en los que la superficie corporal afectada era igual o superior al 10% con 18 o más años de edad. Se randomizaron cinco dosis de Enbrel® (112 que recibieron una dosis de 25 mg de Enbrel® (n = 57) o placebo (n = 55) dos veces a la semana durante 24 semanas. El estudio 2 evaluó 652 pacientes con psoriasis en placa crónica utilizando los mismos criterios de inclusión que el estudio 1 con la adición de un área de psoriasis mínima y un índice de gravedad (PASI) de 10 en la visita de reclutamiento. Se administró Enbrel® a dosis de 25 mg una vez a la semana, 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos. Durante las primeras 12 semanas del período de tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis de Enbrel® antes mencionadas. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo placebo comenzaron el tratamiento con Enbrel® (25 mg dos veces a la semana); los pacientes de los grupos de tratamiento activos continuaron hasta la semana 24 con la dosis con la que inicialmente fueron randomizados. El estudio 3 evaluó 983 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión que el estudio 2. Los pacientes en este estudio recibieron una dosis de 25 mg o 50 mg de Enbrel® o placebo dos veces a la semana durante 12 semanas y después todos los pacientes del estudio abierto recibieron 25 mg de Enbrel® dos veces a la semana durante 24 semanas adicionales. En el estudio 1, el grupo tratado con Enbrel® tuvo una proporción de pacientes con una respuesta PASI 75 significativamente mayor en la semana 12 (30% en comparación con el grupo tratado con placebo (2%) ($p < 0,0001$). A las 24 semanas, el 56% de los pacientes del grupo tratado con Enbrel® habían alcanzado el PASI 75 en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo. A continuación se muestran los resultados de los estudios 2 y 3.

RESPUESTA DE PACIENTES CON PSORIASIS EN LAS ESTUDIOS 2 Y 3

	ESTUDIO 2		ESTUDIO 3	
	Placebo	25 mg Biemanuales	Placebo	50 mg Biemanuales / Biemanuales
Respuesta	n=166 Sem 12	n=162 Sem 12	n=164 Sem 24*	n=196 Sem 12
PASI 50 (%)	14	58*	77	77*
PASI 75 (%)	4	34*	49*	49*
DSGA [†] acaramiento o caso aclarado (%)	5	34*	55	57*

* $p < 0,0001$ comparado con placebo
[†] Ho se realizaron comparaciones estadísticas con placebo en la semana 24 de el estudio 2 excepto el grupo placebo original con el que se comparó. Biemanuales desde la semana 13 a la semana 24. Evaluación Global (casos Dermatólogica. Aclaramiento o caso aclaramiento) estadística como 0 a 1 sobre una escala de 0 a 5.

Entre los pacientes con psoriasis en placa que recibieron Enbrel®, se obtuvieron claras respuestas significativas relativas al placebo en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de las 24 semanas de estudio. El estudio 2 tuvo también un período de retirada del fármaco durante el cual a los pacientes que alcanzaron una mejoría de PASI de al menos un 50% en la semana 24 se les suspendió el tratamiento. Se observaron los pacientes fuera de tratamiento en cuanto a la posibilidad de recurrencia (PASI $\geq 150\%$ desde la visita basal) en cuanto al tiempo de recada, definido como el tiempo de la mejoría alcanzada entre la visita basal y la semana 24. Durante el período de retirada gradualmente los síntomas de psoriasis con una media de recurrencia de la enfermedad de 3 meses. No se observó ningún efecto adverso grave relativo a la psoriasis ni ningún signo de recurrencia de la enfermedad. Hubo alguna evidencia que permitía evaluar un beneficio de la repetición del tratamiento con Enbrel® en pacientes que inicialmente respondían al tratamiento. En el estudio 3, la mayoría de los pacientes (77%) que fueron randomizados inicialmente con 50 mg dos veces por semana y tuvieron reducida su dosis de Enbrel® en la semana 12 a 25 mg dos veces a la semana mantuvieron su respuesta PASI 75 a lo largo de la semana 36. Para pacientes que recibieron 25 mg de Enbrel® dos veces a la semana a lo largo del estudio, la respuesta PASI 75 continuó mejorando entre las semanas 11 a 26. **Anticuerpos frente a Enbrel®.** En 4 de 96 pacientes con artritis reumatoide que habían recibido Enbrel® de 25 mg dos veces a la semana durante 3 meses en un ensayo controlado frente a placebo, se detectaron anticuerpos frente a Enbrel®, todos ellos no neutralizantes. En el ensayo activo y controlado, 1112 (8% de los 400 pacientes tratados con etanercept obtuvieron al menos un resultado positivo, pero ninguno de estos resultó en una prueba positiva de anticuerpos neutralizantes. Los resultados precedentes de pacientes con artritis crónica juvenil son similares a los obtenidos para pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Enbrel®. De 98 pacientes con artritis reumatoide que fueron evaluados, ninguno desarrolló anticuerpos a Enbrel® a las 24 semanas. Entre los 175 pacientes con espondilitis anquilosante tratados con Enbrel®, 3 desarrollaron anticuerpos a Enbrel®, aunque ninguno de ellos era neutralizante. En los estudios doble ciego de hasta 6 meses de duración en la prueba de Enbrel®, alrededor del 1% de los 1.088 pacientes desarrolló anticuerpos a Enbrel®, ninguno de ellos neutralizante. Aunque la experiencia no excluye la posibilidad de que pueda ocurrir un efecto de relevancia clínica, no se observó una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica a los tratamientos administrados. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Los valores séricos de etanercept se determinan por un método de ELISA, este método puede detectar productos de degradación reactivos a ELISA como el compuesto padre. Enbrel® se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que la concentración plasmática sea aproximadamente dos veces más elevada que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de Enbrel®, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de: 1,65 \pm 0,05 μ g/ml, y el área bajo la curva (AUC) fue de 235 \pm 96,6 μ g·h/ml. La proporcionalidad de la dosis no se ha evaluado específicamente, pero aparentemente en el campo de dosis, no existe una saturación del aclaramiento. Para describir la curva de concentración - tiempo del etanercept, se requiere una curva biexponencial. El volumen central de distribución del etanercept es 1,6 l mientras que el volumen de distribución en el plasma es de 10,4 l. El etanercept se elimina lentamente del organismo. La vida media es larga, aproximadamente 70 horas. El aclaramiento en pacientes con artritis reumatoide es de aproximadamente 0,066 l/h, algo inferior que el valor de 0,11 h observado en voluntarios sanos. De forma adicional, la farmacocinética de Enbrel® en pacientes con artritis reumatoide y en pacientes con espondilitis anquilosante y en pacientes con psoriasis es similar. Alcanzado el plató, la media de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide tratados fueron Crmax de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l, Cmin de 1,2 mg/l frente a 1,4 mg/l y el área bajo la curva parcial de 297 ng·h/l frente a 316 ng·h/l para 25 mg de Enbrel® una vez a la semana (n=21) frente a 25 mg de Enbrel® dos veces a la semana (n=16), respectivamente. Aunque después de la administración de etanercept marcado radiactivamente a pacientes y voluntarios sanos, hay eliminación en orina, en pacientes con insuficiencia renal o hepática aguda, no se observó aumento de las concentraciones de etanercept. La presencia de alteración renal y hepática no requirió un cambio en la dosificación. Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres. El metanotro no produce efecto sobre la farmacocinética de etanercept. El efecto de Enbrel® sobre la farmacocinética humana del metotrexato, no ha sido investigado. **Pacientes ancianos.** El impacto de la edad avanzada en la farmacocinética se ha estudiado en un análisis de las concentraciones séricas de etanercept en esta población. El aclaramiento y volumen estimados, en pacientes entre 65 y 87 años, fueron similares a los de los pacientes menores de 65 años de edad. **Pacientes con artritis crónica juvenil de tipo poliartricular.** En un ensayo con Enbrel® en artritis crónica juvenil de tipo poliartricular a 69 pacientes (edad entre 4 y 17 años) se les administraron 0,4 mg de Enbrel® 7 días a la semana durante 2 meses. Los perfiles de concentraciones séricas fueron similares a los encontrados en pacientes adultos con artritis reumatoide. Los niños menores (4 años de edad) presentaron una reducción en el aclaramiento (el aclaramiento aumentó cuando se normalizó por el peso) com-

parado con los niños mayores (12 años de edad) y adultos. La simulación de dosis sugiere que mientras los niños mayores (10-17 años de edad) tendrían niveles séricos (cremas) a los observados en adultos, los niños menores tendrían niveles aproximadamente más bajos. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** En los estudios toxicológicos con Enbrel®, no se observó toxicidad dependiente de la dosis o en el órgano diana. A partir de una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* se llega a la conclusión de que Enbrel® no era genotóxico. Debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores, no se realizaron estudios de carcinogenicidad ni valoraciones estándar de la fertilidad y toxicidad perinatal (con Enbrel®). No hubo toxicidad o signos notables de toxicidad en el ratón e en la rata después de una dosis única subcutánea de 2000 mg/kg o después de una dosis única intravenosa de 1000 mg/kg. Enbrel® no muestra toxicidad dosis limitante u órgano específica en el mono *Cynomolgus* después de administraciones subcutáneas, dos veces por semana durante 4,6,8,16,26,52,104 y 208 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resulta en un área bajo curva (AUC) basada en concentraciones séricas del fármaco que fueron unas 27 veces mayores que las que se obtienen en humanos a la dosis recomendada de 25 mg. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polvo: manitol, sacarosa y trometamol. Disolvente: Agua para inyección. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Período de validez.** 3 años. Después de la reconstrucción, se recomienda el uso inmediato. Sin embargo, el producto permanece estable hasta 6 horas cuando se almacena a 2° C - 8° C. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar entre 2° C - 8° C. No congelar. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente.** Vial de vidrio transparente (4 ml, vidrio tipo I) con tapones de goma, capsulas de aluminio y espaldas "Tip-off" de plástico. Enbrel® se presenta con jeringas precargadas que contienen agua para inyección. Las jeringas son de vidrio tipo I. Cada envase contiene 4 viales de Enbrel® con 4 jeringas precargadas, 4 jeringas, 4 adaptadores del vial y 8 turnduds con alcohol. **6.6. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.** Enbrel® 25 mg se reconstituye con 1 ml de agua para inyección. Enbrel® no contiene conservantes antibacterianos y, por tanto, las soluciones preparadas con agua para inyección deberán administrarse lo antes posible y dentro de las 6 horas siguientes a su reconstrucción. La solución debería ser clara e incolora, sin grumos, escamas o partículas. Algo de espuma blanca puede permanecer en el vial esto es normal. No utilizar Enbrel® si no se disuelve todo el polvo del vial en 10 minutos. Empujar de nuevo con otro vial. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las especificaciones locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Wyeth Europa Ltd, Humbercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire, SL6 0PH Reino Unido. **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/99/126/003 9. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 17 de septiembre de 2002. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN; CON RECETA MÉDICA.** USO HOSPITALARIO. 11. PRECIO: PML-304-47 EUROS. PPP-540,33 EUROS. PPP IVA: 508,18 EUROS. **12. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** 24 de septiembre de 2004.

REFERENCIAS: 1. **Ficha técnica española de etanercept** (revisión del 24 de septiembre de 2004). www.wyeth.es. 2. Cole P and Rabszold X. **The soluble tumor necrosis factor receptor etanercept: a new strategy for the treatment of autoimmune rheumatic diseases.** *Drugs Today* 2004; 49(4): 281-284.

farmaco@glablan.wyeth.com
www.wyeth.es



**ANEXO 13.7: INFORME DEL SISTEMA DE
FARMACOVIGILANCIA DEL REINO UNIDO DE LAS
RAM POR ETANERCEPT.**

ADVERSE DRUG REACTIONS ONLINE INFORMATION TRACKING

DRUG ANALYSIS PRINT

PAGE: 1

DRUG : ETANERCEPT
 ROUTE: ALL
 SINGLE-CONSTITUENT PRODS : ENBREL

MULTI-CONSTITUENT PRODS : NONE

SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST TOT	MULTI CONST TOT	FTL FTL	SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST TOT	MULTI CONST TOT	FTL FTL
Blood and lymphatic system disorders				Coronary artery disease	3	0	0 0
Anaemia deficiencies				Ischaemic coronary artery disorders			
Pernicious anaemia	1	0	0 0	Acute myocardial infarction	1	0	0 0
Anaemias NEC				Angina pectoris	3	0	0 0
Anaemia	3	0	0 0	Angina unstable	1	0	0 0
Normochromic normocytic anaemia	2	0	0 0	Myocardial infarction	24	2	0 0
Marrow depression and hypoplastic anaemias				Heart failures NEC			
Pancytopenia	5	0	0 0	Cardiac failure	3	0	0 0
Histiocytoses				Cardiac failure congestive	4	1	0 0
Histiocytosis haematophagic	1	0	0 0	Cardiomyopathies			
Secondary thrombocythaemias				Cardiomyopathy	1	0	0 0
Thrombocythaemia	2	0	0 0	Noninfectious pericarditis			
Thrombocytopenias				Pericarditis	1	1	0 0
Thrombocytopenia	10	0	0 0	Pericardial disorders NEC			
Lymphatic system disorders NEC				Pericardial effusion	5	0	0 0
Lymphadenopathy	6	0	0 0	SYS ORGAN CLASS TOTAL:	71	5	0 0
Lymphoid tissue hyperplasia	1	0	0 0				
Spleen disorders				Ear and labyrinth disorders			
Splenomegaly	1	0	0 0	Ear disorders NEC			
Leukocytoses NEC				Ear pain	1	0	0 0
Lymphocytosis	1	0	0 0	Hearing losses			
Leukopenias NEC				Deafness	1	0	0 0
Leukopenia	3	0	0 0	Deafness unilateral	1	0	0 0
Lymphopenia	1	0	0 0	SYS ORGAN CLASS TOTAL:	3	0	0 0
Neutropenias							
Neutropenia	26	0	0 0	Endocrine disorders			
SYS ORGAN CLASS TOTAL:	63	0	0 0	Thyroid hyperfunction disorders			
				Hyperthyroidism	1	0	0 0
Cardiac disorders				SYS ORGAN CLASS TOTAL:	1	0	0 0
Cardiac conduction disorders							
Atrioventricular block	1	0	0 0	Eye disorders			
Atrioventricular block complete	1	0	0 0	Cataracts (excl congenital)			
Rate and rhythm disorders NEC				Cataract	2	0	0 0
Arrhythmia	4	0	0 0	Lacrimal disorders			
Tachycardia	2	0	0 0	Dry eye	1	0	0 0
Supraventricular arrhythmias				Ocular disorders NEC			
Atrial fibrillation	2	0	0 0	Eye disorder	1	0	0 0
Atrial flutter	2	0	0 0	Retinal disorder	1	0	0 0
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest				Conjunctival infections, irritations and inflammations			
Cardiac arrest	3	1	0 0	Conjunctivitis	1	0	0 0
Ventricular fibrillation	1	0	0 0	Conjunctivitis allergic	1	0	0 0
Cardiac signs and symptoms NEC				Corneal infections, oedemas and inflammations			
Palpitations	9	0	0 0				
Coronary artery disorders NEC							

ADVERSE DRUG REACTIONS ONLINE INFORMATION TRACKING
DRUG ANALYSIS PRINT

PAGE: 2

SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST	MULTI CONST	TOT FTL	SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST	MULTI CONST	TOT FTL
Keratitis	1	0	0	Toxic dilatation of colon	1	0	0
Iris and uveal tract infections, irritations and inflammations				Diarrhoea (excl infective)			
Iridocyclitis	1	0	0	Diarrhoea	13	0	0
Iritis	1	0	0	Diarrhoea haemorrhagic	1	0	0
Uveitis	10	0	0	Gastrointestinal dyskinetic disorders			
Ocular infections, inflammations and associated manifestations				Gastrointestinal motility disorder	1	0	0
Eye pruritus	1	0	0	Abdominal findings abnormal			
Retinal, choroid and vitreous infections and inflammations				Abdominal mass	1	0	0
Macular oedema	1	0	0	Flatulence, bloating and distension			
Retinal oedema	1	0	0	Abdominal distension	1	0	0
Scleral infections, irritations and inflammations				Flatulence	1	0	0
Episcleritis	3	0	0	Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)			
Scleritis	1	0	0	Abdominal pain	16	0	0
Ocular sensation disorders				Abdominal pain upper	2	0	0
Abnormal sensation in eye	1	0	0	Gastrointestinal signs and symptoms NEC			
Orbital structural change, deposit and degeneration				Abdominal discomfort	1	0	0
Orbital oedema	1	0	0	Dysphagia	3	0	0
Scleral structural change, deposit and degeneration				Stomach discomfort	1	0	0
Scleromalacia	1	0	0	Nausea and vomiting symptoms			
Retinal bleeding and vascular disorders (excl retinopathy)				Nausea	5	0	0
Retinal vascular thrombosis	1	0	0	Vomiting	10	0	0
Retinal vein occlusion	2	0	0	Gastrointestinal stenosis and obstruction NEC			
Retinopathies NEC				Intestinal obstruction	2	0	0
Retinopathy	1	0	0	Gastric ulcers and perforation			
Blindness (excl colour blindness)				Gastric ulcer	2	0	0
Amaurosis	1	0	0	Intestinal ulcers and perforation NEC			
Blindness	4	0	0	Large intestine perforation	1	0	0
Partial vision loss				Peptic ulcers and perforation			
Vision blurred	2	0	0	Peptic ulcer haemorrhage	1	0	0
Visual disorders NEC				Gastrointestinal vascular occlusion and infarction			
Photopsia	1	0	0	Intestinal ischaemia	1	0	0
SYS ORGAN CLASS TOTAL:	42	0	0	Oral soft tissue pain and paraesthesia			
				Oral pain	1	0	0
Gastrointestinal disorders				Stomatitis and ulceration			
Gingival disorders NEC				Mouth ulceration	3	0	0
Gingival hypertrophy	1	0	0	Oral dryness and saliva altered			
Gingivitis	3	0	0	Dry mouth	1	0	0
Acute and chronic pancreatitis				Tongue signs and symptoms			
Pancreatitis	1	0	0	Swollen tongue	4	0	0
Gastrointestinal fistulae				SYS ORGAN CLASS TOTAL:	91	0	0
Enterovesical fistula	2	0	0				
Intestinal fistula	1	0	0	General disorders and administration site conditions			
Intestinal haemorrhages				Injection and infusion site reactions			
Rectal haemorrhage	1	0	0	Injection site erythema	3	0	0
Non-site specific gastrointestinal haemorrhages				Injection site induration	1	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	2	0	0	Injection site inflammation	2	0	0
Haematemesis	1	0	0	Injection site pruritus	1	0	0
Haematochezia	1	0	0	Injection site rash	2	0	0
Melaena	1	0	0	Injection site reaction	32	0	0
Colitis (excl infective)				Injection site swelling	1	0	0
Colitis	2	0	0	Body temperature perception			
Colitis ulcerative	2	0	0	Chills	4	0	0

ADVERSE DRUG REACTIONS ONLINE INFORMATION TRACKING
 DRUG ANALYSIS PRINT

PAGE: 3

SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST	MULTI CONST	TOT	FTL	SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST	MULTI CONST	TOT	FTL
Feeling hot	2	0	0	0	Immune system disorders				
Feeling hot and cold	1	0	0	0	Allergic conditions NEC				
Febrile disorders					Hypersensitivity	2	0	0	0
Pyrexia	16	0	0	0	Anaphylactic responses				
Death and sudden death					Anaphylactic reaction	2	0	0	0
Sudden death	1	1	0	0	Atopic disorders				
Asthenic conditions					Seasonal allergy	1	0	0	0
Asthenia	4	0	0	0	Rheumatoid arthritis and associated conditions				
Fatigue	3	0	0	0	Rheumatoid vasculitis	2	0	0	0
Malaise	15	0	0	0	Acute and chronic sarcoidosis				
Gait disturbances					Sarcoidosis	1	0	0	0
Abasia	1	0	0	0		---	---	---	---
Difficulty in walking	1	0	0	0	SYS ORGAN CLASS TOTAL:	8	0	0	0
General signs and symptoms NEC						---	---	---	---
Chest discomfort	4	0	0	0	Infections and infestations				
Condition aggravated	5	0	0	0	Bacterial infections NEC				
Feeling abnormal	6	0	0	0	Arthritis bacterial	15	0	0	0
Influenza like illness	2	0	0	0	Bacterial infection	1	0	0	0
Local reaction	1	0	0	0	Cellulitis	10	0	0	0
Mobility decreased	1	0	0	0	Folliculitis	1	0	0	0
Multi-organ failure	2	0	0	0	Clostridia infections				
Swelling	2	0	0	0	Clostridial infection	2	0	0	0
Thirst	2	0	0	0	Clostridium colitis	1	0	0	0
Oedema NEC					Enterobacter infections				
Oedema	2	0	0	0	Enterobacter infection	1	0	0	0
Oedema peripheral	6	0	0	0	Enterococcal infections				
Pain and discomfort NEC					Enterococcal infection	1	0	0	0
Chest pain	12	0	0	0	Haemophilus infections				
Discomfort	1	0	0	0	Haemophilus infection	2	0	0	0
Pain	4	0	0	0	Pneumonia haemophilus	1	0	0	0
Interactions					Klebsiella infections				
Drug interaction	1	0	0	0	Klebsiella infection	1	0	0	0
Therapeutic and nontherapeutic responses					Pneumonia klebsiella	1	0	0	0
Drug ineffective	5	0	0	0	Listeria infections				
Rebound effect	1	0	0	0	Listeriosis	2	0	0	0
Healing abnormal NEC					Pseudomonal infections				
Impaired healing	3	0	0	0	Pseudomonas infection	1	0	0	0
Mass conditions NEC					Salmonella infections				
Mass	1	0	0	0	Salmonellosis	1	0	0	0
Nodule	1	0	0	0	Staphylococcal infections				
	---	---	---	---	Staphylococcal abscess	1	0	0	0
SYS ORGAN CLASS TOTAL:	152	1	0	0	Staphylococcal infection	5	0	0	0
	---	---	---	---	Staphylococcal sepsis	1	0	0	0
Hepatobiliary disorders					Streptococcal infections				
Cholecystitis and cholelithiasis					Meningitis pneumococcal	1	0	0	0
Cholecystitis	1	0	0	0	Pharyngitis streptococcal	1	0	0	0
Cholelithiasis	2	0	0	0	Pneumonia pneumococcal	1	0	0	0
Hepatocellular damage and hepatitis NEC					Streptococcal sepsis	4	1	0	0
Hepatitis	1	0	0	0	Candida infections				
Hepatocellular damage	1	0	0	0	Candidiasis	1	0	0	0
	---	---	---	---	Oral candidiasis	2	0	0	0
SYS ORGAN CLASS TOTAL:	5	0	0	0	Abdominal and gastrointestinal infections				
	---	---	---	---	Abscess intestinal	1	0	0	0

ADVERSE DRUG REACTIONS ONLINE INFORMATION TRACKING
 DRUG ANALYSIS PRINT

PAGE: 4

SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST TOT	MULTI CONST TOT	FTL TOT	FTL TOT	SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST TOT	MULTI CONST TOT	FTL TOT	FTL TOT
Enterocolitis infectious	1	1	0	0	Cystitis	2	0	0	0
Gastroenteritis	1	0	0	0	Pyelonephritis	1	0	0	0
Bone and joint infections					Urinary tract infection	14	0	0	0
Arthritis infective	1	0	0	0	Atypical mycobacterial infections				
Osteomyelitis	2	0	0	0	Mycobacterial infection	1	0	0	0
Cardiac infections					Mycobacterium avium complex infection	1	0	0	0
Purulent pericarditis	2	1	0	0	Tuberculous infections				
Central nervous system and spinal infections					Disseminated tuberculosis	1	0	0	0
Brain abscess	1	0	0	0	Tuberculosis	3	0	0	0
Dental and oral soft tissue infections					Mycoplasma infections				
Parotitis	2	0	0	0	Pneumonia primary atypical	1	0	0	0
Tooth abscess	2	0	0	0	Herpes viral infections				
Ear infections					Herpes simplex	1	0	0	0
Ear infection	1	0	0	0	Herpes zoster	4	0	0	0
Otitis externa	1	0	0	0	Influenza viral infections				
Otitis media acute	1	0	0	0	Influenza	1	0	0	0
Eye and eyelid infections					Mumps viral infections				
Eye infection	1	0	0	0	Mumps	1	0	0	0
Female reproductive tract infections					Viral infections NEC				
Clitoris abscess	1	0	0	0	Bronchitis viral	1	0	0	0
Uterine infection	1	0	0	0	Meningitis viral	1	0	0	0
Infections NEC					Viral myocarditis	1	0	0	0
Abscess	5	0	0	0					
Abscess limb	1	0	0	0	SYS ORGAN CLASS TOTAL:	220	19	0	0
Febrile infection	1	0	0	0					
Infection	3	0	0	0	Injury, poisoning and procedural complications				
Localised infection	2	0	0	0	Lower limb fractures and dislocations				
Peridiverticular abscess	1	0	0	0	Ankle fracture	1	0	0	0
Respiratory tract infection	2	0	0	0	Maladministration and accidental exposure				
Wound infection	1	0	0	0	Drug exposure during pregnancy	1	0	0	0
Lower respiratory tract and lung infections					Poisoning and toxicity				
Bronchiectasis	3	0	0	0	Drug toxicity	1	0	0	0
Bronchopneumonia	2	1	0	0	Eye injuries NEC				
Lobar pneumonia	2	1	0	0	Corneal abrasion	1	0	0	0
Lower respiratory tract infection	22	1	0	0	Muscle, tendon and ligament injuries				
Lung infection	1	0	0	0	Tendon rupture	1	0	0	0
Pneumonia	26	7	0	0	Non-site specific injuries NEC				
Sepsis, bacteraemia and viraemia					Contusion	2	0	0	0
Bacterial sepsis	1	1	0	0	Skin injuries NEC				
Sepsis	21	5	0	0	Blister	3	0	0	0
Septic shock	2	0	0	0					
Skin structures and soft tissue infections					SYS ORGAN CLASS TOTAL:	10	0	0	0
Eczema infected	1	0	0	0					
Impetigo	1	0	0	0	Investigations				
Infected skin ulcer	1	0	0	0	Cardiac auscultatory investigations				
Paronychia	1	0	0	0	Cardiac murmur	1	0	0	0
Rash pustular	1	0	0	0	ECG investigations				
Skin infection	1	0	0	0	Electrocardiogram ST segment elevation	1	0	0	0
Upper respiratory tract infections					Heart rate and pulse investigations				
Epiglottitis	1	0	0	0	Heart rate irregular	1	0	0	0
Sinusitis	4	0	0	0	Vascular tests NEC (incl blood pressure)				
Upper respiratory tract infection	2	0	0	0	Blood pressure increased	2	0	0	0
Urinary tract infections					Skeletal and cardiac muscle analyses				

ADVERSE DRUG REACTIONS ONLINE INFORMATION TRACKING
 DRUG ANALYSIS PRINT

PAGE: 5

SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST	MULTI CONST	TOT FTL	FTL	SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST	MULTI CONST	TOT FTL	FTL
Cardiac enzymes increased	1	0	0	0	Lupus erythematosus (incl subtypes)				
Tissue enzyme analyses NEC					Lupus-like syndrome	1	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	1	0	0	0	Systemic lupus erythematosus	3	0	0	0
Platelet analyses					Arthropathies NEC				
Platelet count decreased	10	0	0	0	Arthritis	7	1	0	0
Red blood cell analyses					Arthritis reactive	1	0	0	0
Haemoglobin decreased	2	0	0	0	Arthropathy	1	0	0	0
White blood cell analyses					Monarthritis	1	0	0	0
Lymphocyte count decreased	1	0	0	0	Polyarthritis	1	0	0	0
Neutrophil count decreased	3	0	0	0	Joint related signs and symptoms				
White blood cell count decreased	13	0	0	0	Arthralgia	5	0	0	0
White blood cell count increased	2	0	0	0	Joint stiffness	1	0	0	0
Liver function analyses					Joint swelling	2	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	2	0	0	0	Psoriatic arthropathies				
Aspartate aminotransferase increased	2	0	0	0	Psoriatic arthropathy	1	0	0	0
Liver function test abnormal	6	0	0	0	Rheumatoid arthropathies				
Autoimmunity analyses					Rheumatoid arthritis	10	0	0	0
Antinuclear antibody positive	2	0	0	0	Spondyloarthropathies				
Autoantibody positive	1	0	0	0	Ankylosing spondylitis	1	0	0	0
DNA antibody	2	0	0	0	Muscle pains				
Immune response protein analyses NEC					Myalgia	3	0	0	0
C-reactive protein increased	2	0	0	0	Musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms NEC				
Immunology skin tests NEC					Musculoskeletal stiffness	1	0	0	0
Skin test positive	1	0	0	0	Pain in extremity	3	0	0	0
Physical examination procedures					Bursal disorders				
Body temperature	1	0	0	0	Bursitis	2	0	0	0
Body temperature increased	2	0	0	0	Synovial disorders				
Skin turgor decreased	1	0	0	0	Synovitis	2	0	0	0
Weight decreased	3	0	0	0					
Weight increased	3	0	0	0	SYS ORGAN CLASS TOTAL:	46	1	0	0
Renal function analyses									
Blood creatine increased	1	0	0	0	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyp				
SYS ORGAN CLASS TOTAL:	67	0	0	0	Breast and nipple neoplasms malignant				
					Breast cancer	4	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders					Breast cancer recurrent	1	0	0	0
Mixed acid-base disorders					Skin neoplasms benign				
Acidosis	1	0	0	0	Skin papilloma	1	0	0	0
Appetite disorders					Thyroid neoplasms malignant				
Anorexia	1	0	0	0	Papillary thyroid cancer	1	0	0	0
Decreased appetite	1	0	0	0	Colonic neoplasms malignant				
Diabetes mellitus (incl subtypes)					Colon cancer	1	0	0	0
Diabetes mellitus	1	0	0	0	Gastrointestinal neoplasms malignant NEC				
Diabetes mellitus inadequate control	1	0	0	0	Gastrointestinal carcinoma	1	0	0	0
Diabetes mellitus non-insulin-dependent	2	0	0	0	Lip and oral cavity neoplasms malignant				
Hyperglycaemic conditions NEC					Tongue neoplasm malignant stage unspecified	1	0	0	0
Hyperglycaemia	1	0	0	0	Pancreatic neoplasms malignant (excl islet cell and carcinoid)				
Hypoglycaemic conditions NEC					Pancreatic carcinoma	1	0	0	0
Hypoglycaemia	3	0	0	0	Pancreatic carcinoma metastatic	1	0	0	0
SYS ORGAN CLASS TOTAL:	11	0	0	0	Rectal neoplasms malignant				
					Rectal cancer	2	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders					Haematologic neoplasms NEC				
					Lymphatic system neoplasm	1	0	0	0
					Bile duct neoplasms malignant				

ADVERSE DRUG REACTIONS ONLINE INFORMATION TRACKING
 DRUG ANALYSIS PRINT

PAGE: 6

SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST TOT	MULTI CONST FTL	SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST TOT	MULTI CONST FTL
Biliary cancer metastatic	1	1	0	0	0
Gallbladder neoplasms malignant					
Gallbladder cancer	1	0	0	0	0
Hepatic neoplasms malignant					
Hepatic neoplasm malignant	1	0	0	0	0
Lymphomas unspecified NEC					
Lymphoma	4	0	0	0	0
B-cell lymphomas NEC					
B-cell lymphoma	1	0	0	0	0
Non-Hodgkin's lymphomas NEC					
Non-Hodgkin's lymphoma	3	1	0	0	0
Non-Hodgkin's lymphoma stage III	1	0	0	0	0
Metastases to specified sites					
Metastases to liver	1	0	0	0	0
Metastases to unknown and unspecified sites					
Metastasis	1	0	0	0	0
Neoplasms malignant site unspecified NEC					
Metastatic neoplasm	1	1	0	0	0
Squamous cell carcinoma	3	0	0	0	0
Glial tumours malignant					
Glioblastoma multiforme	1	0	0	0	0
Multiple myelomas					
Multiple myeloma	1	0	0	0	0
Plasma cell neoplasms NEC					
Paraproteinaemia	1	0	0	0	0
Bladder neoplasms malignant					
Bladder cancer	2	0	0	0	0
Urinary tract neoplasms unspecified malignancy NEC					
Urinary tract neoplasm	1	0	0	0	0
Uterine neoplasms benign					
Uterine leiomyoma	1	0	0	0	0
Ovarian neoplasms malignant (excl germ cell)					
Ovarian cancer	4	1	0	0	0
Prostatic neoplasms malignant					
Prostate cancer	3	0	0	0	0
Oropharyngeal, nasopharyngeal and tonsillar neoplasms malignant a					
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	0	0	0	0
Respiratory tract and pleural neoplasms malignancy unspecified NE					
Lung neoplasm	1	0	0	0	0
Respiratory tract and pleural neoplasms malignant cell type unspe					
Bronchial carcinoma	1	0	0	0	0
Lung neoplasm malignant	1	0	0	0	0
Respiratory tract small cell carcinomas					
Small cell lung cancer stage unspecified	1	0	0	0	0
Skin neoplasms malignant and unspecified (excl melanoma)					
Basal cell carcinoma	3	0	0	0	0
Bowen's disease	1	0	0	0	0
SYS ORGAN CLASS TOTAL:	56	4	0	0	0
Nervous system disorders					
Encephalitis NEC					
Encephalitis	1	1	0	0	0
Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents					
Cerebral haemorrhage	1	0	0	0	0
Cerebral infarction	2	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	5	1	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	1	1	0	0	0
Central nervous system vascular disorders NEC					
Vasculitis cerebral	1	0	0	0	0
Transient cerebrovascular events					
Transient ischaemic attack	4	0	0	0	0
Facial cranial nerve disorders					
Facial palsy	3	0	0	0	0
Optic nerve disorders NEC					
Optic neuritis	5	0	0	0	0
Demyelinating disorders NEC					
Demyelination	2	0	0	0	0
Headaches NEC					
Headache	27	0	0	0	0
Dyskinesias and movement disorders NEC					
Dyskinesia	1	0	0	0	0
Paralysis and paresis (excl congenital and cranial nerve)					
Hemiparesis	2	0	0	0	0
Parkinson's disease and parkinsonism					
Parkinson's disease	1	0	0	0	0
Tremor (excl congenital)					
Tremor	2	0	0	0	0
Cerebellar coordination and balance disturbances					
Balance disorder	1	0	0	0	0
Disturbances in consciousness NEC					
Lethargy	2	0	0	0	0
Loss of consciousness	4	0	0	0	0
Somnolence	1	0	0	0	0
Syncope	4	0	0	0	0
Syncope vasovagal	1	0	0	0	0
Neurological signs and symptoms NEC					
Dizziness	13	0	0	0	0
Dysgeusia	2	0	0	0	0
Dystasia	1	0	0	0	0
Paraesthesias and dysaesthesias					
Burning sensation	1	0	0	0	0
Hypoaesthesia	2	0	0	0	0
Paraesthesia	9	0	0	0	0
Sensory abnormalities NEC					
Restless legs syndrome	1	0	0	0	0
Sensory loss	1	0	0	0	0
Speech and language abnormalities					
Dysarthria	1	0	0	0	0
Speech disorder	2	0	0	0	0
Neurologic visual problems NEC					
Visual field defect	2	0	0	0	0
Motor neurone diseases					
Amyotrophic lateral sclerosis	1	1	0	0	0
Mononeuropathies					
Mononeuropathy	1	0	0	0	0

ADVERSE DRUG REACTIONS ONLINE INFORMATION TRACKING
 DRUG ANALYSIS PRINT

PAGE: 7

SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST	MULTI CONST	TOT	FTL	SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST	MULTI CONST	TOT	FTL
Peroneal nerve palsy	1	0	0	0	Affect alterations NEC				
Peripheral neuropathies NEC					Mood altered	1	0	0	0
Neuropathy peripheral	1	0	0	0	Behaviour and socialisation disturbances				
Peripheral motor neuropathy	2	0	0	0	Aggression	2	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	2	0	0	0	Paranoia	1	0	0	0
Generalised tonic-clonic seizures					Abnormal behaviour NEC				
Grand mal convulsion	2	0	0	0	Abnormal behaviour	2	0	0	0
Seizures and seizure disorders NEC					Mental disorders NEC				
Convulsion	3	0	0	0	Mental disorder	1	0	0	0
Epilepsy	1	0	0	0	Psychotic disorder NEC				
Febrile convulsion	1	0	0	0	Psychotic disorder	4	0	0	0
Lumbar spinal cord and nerve root disorders					Sexual desire disorders				
Sciatica	1	0	0	0	Loss of libido	1	0	0	0
Spinal cord and nerve root disorders NEC					Disturbances in initiating and maintaining sleep				
Spinal cord compression	1	0	0	0	Insomnia	4	0	0	0
	---	---	---	---	Sleep disorders NEC				
SYS ORGAN CLASS TOTAL:	123	4	0	0	Sleep disorder	1	0	0	0
	---	---	---	---	Suicidal and self-injurious behaviour				
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions					Suicidal ideation	2	0	0	0
Abortions spontaneous						---	---	---	---
Abortion spontaneous	5	0	0	0	SYS ORGAN CLASS TOTAL:	44	0	0	0
Newborn complications NEC						---	---	---	---
Neonatal disorder	1	0	0	0	Renal and urinary disorders				
	---	---	---	---	Bladder infections and inflammations				
SYS ORGAN CLASS TOTAL:	6	0	0	0	Cystitis noninfective	1	0	0	0
	---	---	---	---	Glomerulonephritis and nephrotic syndrome				
Psychiatric disorders					Glomerulonephritis rapidly progressive	1	0	0	0
Anxiety disorders NEC (incl obsessive compulsive disorder)					Renal failure and impairment				
Obsessive-compulsive disorder	1	0	0	0	Anuria	1	0	0	0
Anxiety symptoms					Renal failure	3	0	0	0
Anxiety	1	0	0	0	Renal failure acute	4	1	0	0
Specific and social phobic disorders					Renal impairment	2	0	0	0
Agoraphobia	1	0	0	0	Renal obstructive disorders				
Increased physical activity levels					Hydronephrosis	1	0	0	0
Restlessness	3	0	0	0	Bladder and urethral symptoms				
Speech articulation and rhythm disturbances					Dysuria	1	0	0	0
Screaming	2	0	0	0	Urinary abnormalities				
Confusion and disorientation					Haematuria	2	0	0	0
Confusional state	3	0	0	0	Urinary tract signs and symptoms NEC				
Disorientation	1	0	0	0	Renal colic	1	0	0	0
Depressive disorders					Renal lithiasis				
Depression	7	0	0	0	Nephrolithiasis	1	0	0	0
Mood alterations with depressive symptoms						---	---	---	---
Depressed mood	1	0	0	0	SYS ORGAN CLASS TOTAL:	18	1	0	0
Perception disturbances						---	---	---	---
Hallucination	1	0	0	0	Reproductive system and breast disorders				
Thinking disturbances					Benign and malignant breast neoplasms				
Thinking abnormal	1	0	0	0	Breast cyst	1	0	0	0
Eating disorders NEC					Breast disorders NEC				
Eating disorder	1	0	0	0	Gynaecomastia	2	0	0	0
Mood alterations with manic symptoms					Breast signs and symptoms				
Hypomania	1	0	0	0	Breast pain	2	0	0	0
Mania	1	0	0	0	Menstruation and uterine bleeding NEC				

ADVERSE DRUG REACTIONS ONLINE INFORMATION TRACKING
DRUG ANALYSIS PRINT

PAGE: 8

SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST	MULTI CONST	TOT	FTL	SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST	MULTI CONST	TOT	FTL
Dysmenorrhoea	1	0	0	0	Respiratory failure	2	1	0	0
Menstruation irregular	1	0	0	0	Respiratory tract disorders NEC				
Menstruation with increased bleeding					Lung disorder	3	0	0	0
Menorrhagia	4	0	0	0	Pulmonary mass	1	0	0	0
Metrorrhagia	1	0	0	0	Upper respiratory tract signs and symptoms				
Polymenorrhoea	2	0	0	0	Pharyngolaryngeal pain	6	0	0	0
Reproductive tract disorders NEC (excl neoplasms)					Rhinorrhoea	4	0	0	0
Genital haemorrhage	1	0	0	0	Sinus pain	1	0	0	0
Reproductive tract signs and symptoms NEC					Throat irritation	1	0	0	0
Premenstrual syndrome	2	0	0	0	Nasal congestion and inflammations				
Testicular and epididymal disorders NEC					Nasal congestion	1	0	0	0
Testicular infarction	1	0	0	0	Nasal disorders NEC				
Testicular pain	1	0	0	0	Epistaxis	2	0	0	0
Uterine neoplasms					Pharyngeal disorders (excl infections and neoplasms)				
Uterine polyp	1	0	0	0	Oropharyngeal swelling	1	0	0	0
Vulvovaginal disorders NEC									
Vaginal haemorrhage	2	0	0	0	SYS ORGAN CLASS TOTAL:	90	3	0	0
SYS ORGAN CLASS TOTAL:	22	0	0	0					
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					Skin and subcutaneous tissue disorders				
Bronchospasm and obstruction					Angioedemas				
Asthma	3	0	0	0	Angioneurotic oedema	3	0	0	0
Chronic obstructive airways disease	1	0	0	0	Periorbital oedema	1	0	0	0
Chronic obstructive airways disease exacerbat	1	0	0	0	Urticarias				
Wheezing	3	0	0	0	Urticaria	6	0	0	0
Lower respiratory tract inflammatory and immunologic conditions					Bullous conditions				
Alveolitis	1	0	0	0	Erythema multiforme	1	0	0	0
Pneumonitis	1	1	0	0	Connective tissue disorders				
Parenchymal lung disorders NEC					Cutaneous lupus erythematosus	1	0	0	0
Pulmonary fibrosis	1	0	0	0	Dermal and epidermal conditions NEC				
Pulmonary oedemas					Skin disorder	1	0	0	0
Pulmonary oedema	1	0	0	0	Skin lesion	1	0	0	0
Pleural infections and inflammations					Skin necrosis	2	0	0	0
Pleurisy	2	0	0	0	Skin warm	1	0	0	0
Pneumothorax and pleural effusions NEC					Swelling face	3	0	0	0
Pleural effusion	4	0	0	0	Dermatitis and eczema				
Pneumothorax	2	0	0	0	Dermatitis	2	0	0	0
Pulmonary thrombotic and embolic conditions					Dermatitis allergic	2	0	0	0
Pulmonary embolism	8	1	0	0	Eczema	6	0	0	0
Breathing abnormalities					Skin irritation	1	0	0	0
Dyspnoea	17	0	0	0	Erythemas				
Dyspnoea exacerbated	6	0	0	0	Erythema	7	0	0	0
Respiratory arrest	1	0	0	0	Rash erythematous	5	0	0	0
Conditions associated with abnormal gas exchange					Exfoliative conditions				
Hypoxia	1	0	0	0	Dermatitis exfoliative	1	0	0	0
Coughing and associated symptoms					Granulomatous and deep cutaneous inflammatory conditions				
Cough	9	0	0	0	Granuloma annulare	1	0	0	0
Productive cough	3	0	0	0	Papulosquamous conditions				
Sputum discoloured	2	0	0	0	Psoriasis	5	0	0	0
Lower respiratory tract signs and symptoms					Rash papular	1	0	0	0
Pleuritic pain	1	0	0	0	Photosensitivity conditions				
Respiratory failures (excl neonatal)					Photosensitive rash	2	0	0	0
					Photosensitivity reaction	1	0	0	0
					Pruritus NEC				

ADVERSE DRUG REACTIONS ONLINE INFORMATION TRACKING
 DRUG ANALYSIS PRINT

PAGE: 9

SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST	MULTI CONST	TOT	FTL	SYSTEM ORGAN CLASS HIGH LEVEL TERM REACTION NAME	SINGLE CONST	MULTI CONST	TOT	FTL
Pruritus	8	0	0	0	Embolism	2	0	0	0
Pruritus generalised	2	0	0	0	Peripheral embolism and thrombosis				
Rash pruritic	1	0	0	0	Deep vein thrombosis	8	0	0	0
Rashes, eruptions and exanthems NEC					Peripheral embolism	1	0	0	0
Rash	20	0	0	0	Peripheral vascular disorders NEC				
Rash generalised	5	0	0	0	Flushing	2	0	0	0
Rash macular	1	0	0	0	Hot flush	1	0	0	0
Rash maculo-papular	2	0	0	0	Haemorrhages NEC				
Scalar conditions					Haemorrhage	1	0	0	0
Rash psoriaform	2	0	0	0	Vascular hypertensive disorders NEC				
Panniculitides					Hypertension	5	0	0	0
Erythema nodosum	1	0	0	0	Vasculitides NEC				
Panniculitis	1	0	0	0	Lupus vasculitis	1	0	0	0
Skin and subcutaneous conditions NEC					Vasculitis	10	0	0	0
Skin nodule	1	0	0	0	Vasculitis necrotising	1	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue ulcerations									
Skin ulcer	1	0	0	0	SYS ORGAN CLASS TOTAL:	39	2	0	0
Alopecias									
Alopecia	7	0	0	0	TOTAL REACTIONS FOR DRUG:	1313	40	0	0
Hypotrichosis	1	0	0	0		===	===	===	===
Apocrine and eccrine gland disorders					TOTAL REPORTS:	655			
Hyperhidrosis	1	0	0	0	TOTAL FATAL OUTCOME:	40			
Night sweats	1	0	0	0					
Nail and nail bed conditions (excl infections and infestations)					*** END OF REPORT ***				
Nail disorder	2	0	0	0					
Onychorrhexis	1	0	0	0					
Purpura and related conditions									
Purpura	2	0	0	0					
Skin vasculitides									
Cutaneous vasculitis	2	0	0	0					
Leukocytoclastic vasculitis	1	0	0	0					
Vasculitic rash	4	0	0	0					
SYS ORGAN CLASS TOTAL:	121	0	0	0					
Surgical and medical procedures									
Joint therapeutic procedures									
Hip arthroplasty	4	0	0	0					
SYS ORGAN CLASS TOTAL:	4	0	0	0					
Vascular disorders									
Aortic aneurysms and dissections									
Aortic aneurysm	1	1	0	0					
Non-site specific necrosis and vascular insufficiency NEC									
Ischaemia	1	0	0	0					
Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency									
Raynaud's phenomenon	2	0	0	0					
Circulatory collapse and shock									
Circulatory collapse	1	0	0	0					
Vascular hypotensive disorders									
Hypotension	2	1	0	0					
Non-site specific embolism and thrombosis									

**ANEXO 13.8: INFORME EMITIDO POR EL
*WHO COLLABORATING CENTRE FOR INTERNATIONAL DRUG
MONITORING.***



CAVEAT DOCUMENT

Accompanying statement to data released from the WHO Collaborating Centre

The WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden receives summary clinical reports about individual suspected adverse reactions to pharmaceutical products from National Centres in countries participating in a Collaborative Programme. Only limited details about each suspected adverse reaction are received at the Centre. It is important that the limitations and qualifications which apply to the information and its use are understood.

The term "pharmaceutical product" is used instead of "drug" to emphasize that products marketed under one generic or trade name may vary in their content of active or other ingredients, both in time or from place to place.

The reports submitted to the Collaborating Centre in many instances describe no more than suspicions which have arisen from observation of an unexpected or unwanted event. In most instances it cannot be proven that a pharmaceutical product or ingredient is the cause of an event.

The reports, which are submitted to National Centres, come from both regulatory and voluntary sources. Some national Centres accept reports only from medical practitioners; other National Centres accept reports from a wider spectrum of health professionals. Some National Centres include reports from pharmaceutical companies in the information submitted to the Collaborating Centre; other National Centres do not.

The volume of reports for a particular pharmaceutical product may be influenced by the extent of use of the product, publicity, nature of reactions and other factors which vary over time, from product to product and country to country. Moreover, no information is provided on the number of patients exposed to the product.

Thus the sources of reports accepted by National Centres vary, as do the proportions.

A number of National Centres which contribute information to the Collaborating Centre make an assessment of the likelihood that a pharmaceutical product caused the suspected reaction. Other National Centres do not document such assessments on individual reports in the WHO data base.

Processing time varies from country to country. Reporting figures obtained from the Collaborating Centre may therefore differ from those obtained directly from National Centres.

For the above reasons interpretations of adverse reaction data, and particularly those based on comparisons between pharmaceutical products, may be misleading. The information tabulated in the accompanying printouts is not homogeneous with respect to the sources of the information or the likelihood that the pharmaceutical product caused the suspected adverse reaction. Some describe such information as "raw data". Any use of this information must take into account at least the above.

Some National Centres which have authorized release of their information strongly recommend that anyone who intends to use it should contact them for interpretation.

Any publication, in whole or in part, of the obtained information must have published with it a statement:

- (i) of the source of the information,
- (ii) that the information is not homogeneous at least with respect to origin or likelihood that the pharmaceutical product caused the adverse reaction,
- (iii) that the information does not represent the opinion of the World Health Organization.

Omission of these 3 statements may exclude the responsible person or organization from further information from the system.

Case report

Personal Data

WHO Record number: 2134947
Country: United States Authority Number: 3231639
Type of report: Spontaneous report Type of notifier: Other
Age: 68 Year(s) Sex: Male
Predisposing factor: Date entered: 20001104
Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA Date of onset: 19981202 Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data: Subcutaneous
Duration of treatment: 19981126 -
Indication:

Concomitant Drug(s)

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number: 2324678
Country: United States Authority Number: 3453958
Type of report: Spontaneous report Type of notifier: Other
Age: 46 Year(s) Sex: Female
Predisposing factor: Date entered: 20001101
Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA Date of onset: 19990501 Outcome:
WEIGHT INCREASE Date of onset: 19990501 Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data:
Duration of treatment: 19990501 -
Indication:

Concomitant Drug(s)

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - WEIGHT INCREASE

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2325375	Authority Number:	3456222
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	53 Year(s)	Date entered:	20001101
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	19991201	Outcome:
-----------------------	----------------	----------	----------

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data: Subcutaneous
Duration of treatment: 19981001 -
Indication:

Concomitant Drug(s)

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2352001	Authority Number:	3401348
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	53 Year(s)	Date entered:	20001102
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

HYPERGLYCAEMIA	Date of onset:	19990801	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	19990801	Outcome:
OEDEMA PERIPHERAL	Date of onset:	19990801	Outcome:
TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART	Date of onset:	19990801	Outcome:
TERM NOT ACCEPTED IN WHO-ART	Date of onset:	19990801	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	19990701 -
Indication:	

Concomitant Drug(s)

ESTROGENS CONJUGATED	ESTROGENS CONJUGATED
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

METFORMIN	METFORMIN
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERGLYCAEMIA

Causality of association:
Dechallenge action: Dose not changed **Rechallenge action:** No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable **Rechallenge outcome:** Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:
Dechallenge action: Dose not changed **Rechallenge action:** No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable **Rechallenge outcome:** Not applicable

ENBREL IMMUNEX - OEDEMA PERIPHERAL

Causality of association:
Dechallenge action: Dose not changed **Rechallenge action:** No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable **Rechallenge outcome:** Not applicable

ENBREL IMMUNEX - TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART

Causality of association:
Dechallenge action: Dose not changed **Rechallenge action:** No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable **Rechallenge outcome:** Not applicable

ENBREL IMMUNEX - TERM NOT ACCEPTED IN WHO-ART

Causality of association:
Dechallenge action: Dose not changed **Rechallenge action:** No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable **Rechallenge outcome:** Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number: 2353112
Country: United States **Authority Number:** 3402869
Type of report: Spontaneous report **Type of notifier:** Other
Age: 51 Year(s) **Sex:** Male
Predisposing factor: **Date entered:** 20001102
Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA **Date of onset:** 19990716 **Outcome:**

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data: Subcutaneous
Duration of treatment: 19990716 -
Indication:

Concomitant Drug(s)

ROFECOXIB ROFECOXIB
Drug administration data:

Duration of treatment: -
Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2389877	Authority Number:	3253225
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Male
Age:	64 Year(s)	Date entered:	20001103
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

APHASIA	Date of onset:	19990327	Outcome:
DYSARTHRIA	Date of onset:	19990327	Outcome:
HEADACHE	Date of onset:	19990327	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	19990327	Outcome:
CEREBROVASCULAR DISORDER	Date of onset:	19990327	Outcome:
THROMBOSIS CAROTID	Date of onset:	19990327	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	19990201 -
Indication:	

Concomitant Drug(s)

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - APHASIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - DYSARTHRIA**Causality of association:**

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HEADACHE**Causality of association:**

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA**Causality of association:**

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - CEREBROVASCULAR DISORDER**Causality of association:**

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - THROMBOSIS CAROTID**Causality of association:**

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2472154	Authority Number:	3584066
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	56 Year(s)	Date entered:	20010503
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	19991101	Outcome:
------------------------------	-----------------------	----------	-----------------

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	
Duration of treatment:	19991101 -
Indication:	

Concomitant Drug(s)

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2499751	Authority Number:	3436847
Country:	United States	Type of notifier:	General practitioner
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	63 Year(s)	Date entered:	20001101
Predisposing factor:			
Documentation grading:	1: report includes onset and treatment dates		

Adverse Reaction(s)

HEMIPARESIS	Date of onset:	20000204	Outcome:
FACIAL PALSY	Date of onset:	20000204	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20000204	Outcome:
HYPERTENSION	Date of onset:	20000204	Outcome:
CEREBROVASCULAR DISORDER	Date of onset:	20000204	Outcome:
TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART	Date of onset:	20000204	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT	
Drug administration data:	Subcutaneous	
Duration of treatment:	20000203 - 20000203	0 Day(s)
Indication:		

Concomitant Drug(s)

DEXTROPROPOXYPHENE/ PARACETAMOL NOT SPECIFIED	PARACETAMOL/DEXTROPROPOXYPHENE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

DRUG NAME/S UNDER ASSESSMENT FOR WHO-DD

Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

MEDROXYPROGESTERONE	MEDROXYPROGESTERONE
Drug administration data:	

Duration of treatment: -
Indication:

PREDNISONONE PREDNISONONE

Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HEMIPARESIS

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - FACIAL PALSY

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERTENSION

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - CEREBROVASCULAR DISORDER

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2514062	Authority Number:	3480973
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report		

Age: 48 Year(s) Sex: Male
Predisposing factor: Date entered: 20001101
Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

DIABETES MELLITUS	Date of onset:	20000301	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20000301	Outcome:
HYPOTHYROIDISM	Date of onset:	20000301	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data: Subcutaneous
Duration of treatment: 19991201 -
Indication:

Concomitant Drug(s)

DRUG NAME/S UNDER ASSESSMENT FOR WHO-DD

Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - DIABETES MELLITUS

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPOTHYROIDISM

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2516508	Authority Number:	3487029
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report		

Age: 46 Year(s) Sex: Female
 Predisposing factor: Date entered: 20001101
 Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

GINGIVITIS	Date of onset:	20000407	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20000407	Outcome:
INJECTION SITE BLEEDING	Date of onset:	20000407	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	19990901 -
Indication:	

Concomitant Drug(s)

ANALGESICS
 Drug administration data:
 Duration of treatment: -
 Indication:

ANTIDEPRESSANTS
 Drug administration data:
 Duration of treatment: -
 Indication:

HYPNOTICS AND SEDATIVES
 Drug administration data:
 Duration of treatment: -
 Indication:

PREDNISONE	PREDNISONE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - GINGIVITIS

Causality of association:			
Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:			
Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - INJECTION SITE BLEEDING

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number: 2584263
Country: United States Authority Number: 3531617
Type of report: Spontaneous report Type of notifier: Other
Age: 39 Year(s) Sex: Female
Predisposing factor: Date entered: 20010308
Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	Outcome:
SINUSITIS	Date of onset:	Outcome:
CYST NOS	Date of onset:	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data:
Duration of treatment: 19990419 -
Indication:

Concomitant Drug(s)

METHOTREXATE METHOTREXATE
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

NABUMETONE NABUMETONE
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action: Rechallenge action:
Dechallenge outcome: Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - SINUSITIS

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - CYST NOS

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2620579	Authority Number:	3579593
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	73 Year(s)	Date entered:	20010503
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20000101	Outcome:
WEIGHT INCREASE	Date of onset:	20000101	Outcome:
HYPERTENSION	Date of onset:	20000101	Outcome:
OEDEMA NOS	Date of onset:	20000101	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	19990901 -
Indication:	

Concomitant Drug(s)

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed

Dechallenge outcome: Not applicable

Rechallenge action: No rechallenge

Rechallenge outcome: Not applicable

ENBREL IMMUNEX - WEIGHT INCREASE

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed

Rechallenge action: No rechallenge

Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERTENSION

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

ENBREL IMMUNEX - OEDEMA NOS

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number: 2621228
Country: United States Authority Number: 3580700
Type of report: Spontaneous report Type of notifier: Other
Age: 75 Year(s) Sex: Female
Predisposing factor: Date entered: 20010503
Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA Date of onset: 20001001 Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data: Subcutaneous
Duration of treatment: 20000501 -
Indication:

Concomitant Drug(s)

DILTIAZEM DILTIAZEM
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

METHOTREXATE METHOTREXATE
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

PREDNISONE PREDNISONE
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2623006	Authority Number:	3583901
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	57 Year(s)	Date entered:	20010503
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

HYPERBILIRUBINAEMIA	Date of onset:	20000701	Outcome:
DIABETES MELLITUS	Date of onset:	20000701	Outcome:
HYPERKALAEMIA	Date of onset:	20000701	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20000701	Outcome:
WEIGHT DECREASE	Date of onset:	20000701	Outcome:
CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	Date of onset:	20000701	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	20000514 -
Indication:	

Concomitant Drug(s)

KETOPROFEN	KETOPROFEN
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

METHOTREXATE	METHOTREXATE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERBILIRUBINAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - DIABETES MELLITUS

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERKALAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - WEIGHT DECREASE

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2694396	Authority Number:	3637409
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:		Date entered:	20010918
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20000301	Outcome:
HYPERLIPAEMIA	Date of onset:	20000301	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT

Drug administration data:

Duration of treatment: 19990601 -

Indication:

Concomitant Drug(s)

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge

Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERLIPAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge

Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2742011	Authority Number:	3672497
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Male
Age:	42 Year(s)	Date entered:	20020206
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20000701	Outcome:
WEIGHT INCREASE	Date of onset:	20000701	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	
Duration of treatment:	20000701 -
Indication:	

Concomitant Drug(s)

OXYCODONE	OXYCODONE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - WEIGHT INCREASE

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2751603	Authority Number:	3756030
Country:	United States		

Type of report:	Spontaneous report	Type of notifier:	Other
Age:	49 Year(s)	Sex:	Female
Predisposing factor:		Date entered:	20020506
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

SKIN DISORDER	Date of onset:	20000801	Outcome:
BONE DISORDER	Date of onset:	20000801	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20000801	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	20000801 -
Indication:	

Concomitant Drug(s)

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - SKIN DISORDER

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - BONE DISORDER

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	2793408	Authority Number:	3673217
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Male
Age:	59 Year(s)	Date entered:	20020206
Predisposing factor:			
Documentation grading:	1: report includes onset and treatment dates		

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20010306	Outcome:
UPPER RESP TRACT INFECTION	Date of onset:	20010306	Outcome:
BREAST CANCER	Date of onset:	20010306	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	
Duration of treatment:	20000501 - 20010305 10 Month(s)
Indication:	

Concomitant Drug(s)

MULTIVITAMINS SMITH,MILLER AND PATCH, INCORPORATED	ERGOCALCIFEROL/ASCORBIC ACID/FOLIC ACID/THIAMINE HYDROCHLORIDE/RETINOL/RIBOFLAVIN/NICOTINAMIDE/PANTHENOL
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)**National Centre Comments**

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Drug withdrawn	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	No effect observed	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - UPPER RESP TRACT INFECTION

Causality of association:

Dechallenge action:	Drug withdrawn	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	No effect observed	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - BREAST CANCER

Causality of association:

Dechallenge action:	Drug withdrawn	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	No effect observed	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report**Personal Data**

WHO Record number:	2794253	Authority Number:	3675603
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report		

Age: 62 Year(s) **Sex:** Female
Predisposing factor: **Date entered:** 20020206
Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

ARTHRITIS RHEUMATOID	Date of onset:	20010316	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20010316	Outcome:
THYROID DISORDER	Date of onset:	20010316	Outcome:
SINUSITIS	Date of onset:	20010316	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data:
Duration of treatment: 19990301 -
Indication:

Concomitant Drug(s)

CALCIUM CALCIUM
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

VITAMIN E NOT SPECIFIED TOCOPHEROL
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - ARTHRITIS RHEUMATOID

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - THYROID DISORDER

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - SINUSITIS

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
----------------------------	------------------	----------------------------	----------------

Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number: 2814164
Country: United States Authority Number: 3710378
Type of report: Spontaneous report Type of notifier: Other
Age: 54 Year(s) Sex: Male
Predisposing factor: Date entered: 20020301
Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20010701	Outcome:
HYPERLIPAEMIA	Date of onset:	20010701	Outcome:
HAEMORRHAGE NOS	Date of onset:	20010701	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	19990901 -
Indication:	

Concomitant Drug(s)

ATORVASTATIN	ATORVASTATIN
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
METHOTREXATE	METHOTREXATE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
ROFECOXIB	ROFECOXIB
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA
Causality of association:
Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge

Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERLIPAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HAEMORRHAGE NOS

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number: 2815987
Country: United States Authority Number: 3716079
Type of report: Spontaneous report Type of notifier: Other
Age: 48 Year(s) Sex: Female
Predisposing factor: Date entered: 20020301
Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

CHOLESTEROL SERUM INCREASED	Date of onset:	20010711	Outcome:
HYPERTENSION	Date of onset:	20010711	Outcome:
CEREBROVASCULAR DISORDER	Date of onset:	20010711	Outcome:
TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART	Date of onset:	20010711	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data: Subcutaneous
Duration of treatment: -
Indication:

Concomitant Drug(s)

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - CHOLESTEROL SERUM INCREASED

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERTENSION

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

ENBREL IMMUNEX - CEREBROVASCULAR DISORDER

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

ENBREL IMMUNEX - TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number: 2897337
Country: United States Authority Number: 3672786
Type of report: Spontaneous report Type of notifier: Other
Age: 57 Year(s) Sex: Male
Predisposing factor: Date entered: 20020206
Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA Date of onset: 19990401 Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data: Subcutaneous
Duration of treatment: 19990401 -
Indication:

Concomitant Drug(s)

METHOTREXATE METHOTREXATE
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8052340	Authority Number:	3754160
Country:	United States	Type of notifier:	General practitioner
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	52 Year(s)	Date entered:	20020506
Predisposing factor:			
Documentation grading:	1: report includes onset and treatment dates		

Adverse Reaction(s)

DIZZINESS	Date of onset:	20010514	Outcome:
HEADACHE	Date of onset:	20010514	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20010514	Outcome:
DYSPNOEA	Date of onset:	20010514	Outcome:
CHEST PAIN	Date of onset:	20010514	Outcome:
DRUG INEFFECTIVE	Date of onset:	20010514	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	19990810 - 20010801 1 Year(s)
Indication:	

Concomitant Drug(s)

AMLODIPINE	AMLODIPINE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

NAPROXEN	NAPROXEN
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

PREDNISONE	PREDNISONE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - DIZZINESS

Causality of association:
 Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: Rechallenge
 Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Reaction recurred

ENBREL IMMUNEX - HEADACHE

Causality of association:
 Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: Rechallenge
 Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Reaction recurred

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:
 Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: Rechallenge
 Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Reaction recurred

ENBREL IMMUNEX - DYSPNOEA

Causality of association:
 Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: Rechallenge
 Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Reaction recurred

ENBREL IMMUNEX - CHEST PAIN

Causality of association:
 Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: Rechallenge
 Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Reaction recurred

ENBREL IMMUNEX - DRUG INEFFECTIVE

Causality of association:
 Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: Rechallenge
 Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Reaction recurred

Case report

Personal Data

WHO Record number: 8073508
 Country: United States Authority Number: 3806058
 Type of report: Spontaneous report Type of notifier: General practitioner
 Age: 55 Year(s) Sex: Female
 Predisposing factor: Date entered: 20030418
 Documentation grading: 1: report includes onset and treatment dates

Adverse Reaction(s)

SEPTIC ARTHRITIS	Date of onset:	20020107	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20020107	Outcome:
HYPOTHYROIDISM	Date of onset:	20020107	Outcome:
BACK PAIN	Date of onset:	20020107	Outcome:
ABSCESS	Date of onset:	20020107	Outcome:
ACCIDENT NOS	Date of onset:	20020107	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data: Subcutaneous
Duration of treatment: 20011113 - 20020111 58 Day(s)
Indication:

Concomitant Drug(s)

GALENIC /KAOLIN/OPIUM/ KAOLIN/PAPAVER SOMNIFERUM LATEX
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

PAROXETINE HYDROCHLORIDE PAROXETINE HYDROCHLORIDE
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

POTASSIUM POTASSIUM
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

PREDNISON PREDNISON
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

RANITIDINE RANITIDINE
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

HYDROCHLOROTHIAZIDE W/TRIAMTERENE HYDROCHLOROTHIAZIDE/TRIAMTERENE
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - SEPTIC ARTHRITIS

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	Unknown
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	Unknown
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - HYPOTHYROIDISM**Causality of association:**

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	Unknown
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - BACK PAIN**Causality of association:**

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	Unknown
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - ABSCESS**Causality of association:**

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	Unknown
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - ACCIDENT NOS**Causality of association:**

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	Unknown
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown

Case report**Personal Data**

WHO Record number:	8084847	Authority Number:	3839994
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	56 Year(s)	Date entered:	20030421
Predisposing factor:			
Documentation grading:	1: report includes onset and treatment dates		

Adverse Reaction(s)

ARTHRALGIA	Date of onset:	20001001	Outcome:
BONE PAIN	Date of onset:	20001001	Outcome:
HYPERGLYCAEMIA	Date of onset:	20001001	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20001001	Outcome:
CARDIOVASCULAR DISORDERS	Date of onset:	20001001	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	19990801 -
Indication:	

Concomitant Drug(s)

AMLODIPINE BESILATE	AMLODIPINE BESILATE
Drug administration data:	

Duration of treatment:	-
Indication:	
ACETYLSALICYLIC ACID	ACETYLSALICYLIC ACID
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
CELECOXIB	CELECOXIB
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
FOLIC ACID	FOLIC ACID
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
HYDROCHLOROTHIAZIDE	HYDROCHLOROTHIAZIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
ISOSORBIDE MONONITRATE	
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
METHOTREXATE	METHOTREXATE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
METOPROLOL SUCCINATE	METOPROLOL SUCCINATE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
OMEPRAZOLE	OMEPRAZOLE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
PRAVASTATIN SODIUM	PRAVASTATIN SODIUM
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - ARTHRALGIA**Causality of association:**

Dechallenge action:	Drug withdrawn	Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	No effect observed	Rechallenge outcome:	Reaction recurred

ENBREL IMMUNEX - BONE PAIN**Causality of association:**

Dechallenge action:	Drug withdrawn	Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	No effect observed	Rechallenge outcome:	Reaction recurred

ENBREL IMMUNEX - HYPERGLYCAEMIA**Causality of association:**

Dechallenge action:	Drug withdrawn	Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	No effect observed	Rechallenge outcome:	Reaction recurred

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA**Causality of association:**

Dechallenge action:	Drug withdrawn	Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	No effect observed	Rechallenge outcome:	Reaction recurred

ENBREL IMMUNEX - CARDIOVASCULAR DISORDERS**Causality of association:**

Dechallenge action:	Drug withdrawn	Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	No effect observed	Rechallenge outcome:	Reaction recurred

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8218580	Authority Number:	3810825
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	78 Year(s)	Date entered:	20030418
Predisposing factor:			
Documentation grading:	1: report includes onset and treatment dates		

Adverse Reaction(s)

ARTHRITIS	Date of onset:	20011201	Outcome:
BONE DISORDER	Date of onset:	20011201	Outcome:
GAIT ABNORMAL	Date of onset:	20011201	Outcome:
CHOLESTEROL SERUM INCREASED	Date of onset:	20011201	Outcome:
HYPERTENSION	Date of onset:	20011201	Outcome:
HEART DISORDER	Date of onset:	20011201	Outcome:
MYOCARDIAL INFARCTION	Date of onset:	20011201	Outcome:
ASTHENIA	Date of onset:	20011201	Outcome:

ENBREL IMMUNEX - GAIT ABNORMAL

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - CHOLESTEROL SERUM INCREASED

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERTENSION

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HEART DISORDER

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - MYOCARDIAL INFARCTION

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - ASTHENIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - BACK PAIN

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8338120	Authority Number:	3887450
Country:	United States	Type of notifier:	Consumer/Non Health Professional
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	42 Year(s)	Date entered:	20031219
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

DIABETES MELLITUS

Date of onset:

Outcome:

RENAL FAILURE CHRONIC
HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Date of onset:
Date of onset:

Outcome:
Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	20010601 -
Indication:	RHEUMATOID ARTHRITIS

Concomitant Drug(s)

METFORMIN HYDROCHLORIDE	METFORMIN HYDROCHLORIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

GALENIC /GLIBENCLAMIDE/METFORMIN/	METFORMIN HYDROCHLORIDE/GLIBENCLAMIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

GLIPIZIDE	GLIPIZIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

ALENDRONATE SODIUM	ALENDRONATE SODIUM
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

RABEPRAZOLE SODIUM	RABEPRAZOLE SODIUM
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

POTASSIUM CHLORIDE	POTASSIUM CHLORIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

PREDNISON	PREDNISON
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

ATENOLOL	ATENOLOL
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
TRIAMTERENE	TRIAMTERENE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
FOSINOPRIL SODIUM	FOSINOPRIL SODIUM
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - DIABETES MELLITUS

Causality of association:		Rechallenge action:	
Dechallenge action:		Rechallenge outcome:	
Dechallenge outcome:			

ENBREL IMMUNEX - RENAL FAILURE CHRONIC

Causality of association:		Rechallenge action:	
Dechallenge action:		Rechallenge outcome:	
Dechallenge outcome:			

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:		Rechallenge action:	
Dechallenge action:		Rechallenge outcome:	
Dechallenge outcome:			

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8338600	Authority Number:	3888608
Country:	United States	Type of notifier:	Consumer/Non Health Professional
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Male
Age:	59 Year(s)	Date entered:	20031219
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	Outcome:
HYPERTENSION	Date of onset:	Outcome:

TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART

Date of onset:

Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	20001101 -
Indication:	RHEUMATOID ARTHRITIS

Concomitant Drug(s)

IRBESARTAN	IRBESARTAN
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

SIMVASTATIN	SIMVASTATIN
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - HYPERTENSION

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8338612	Authority Number:	3862734
Country:	United States	Type of notifier:	Physician
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	64 Year(s)	Date entered:	20031130
Predisposing factor:			

Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

DIZZINESS	Date of onset:	Outcome:
VISION BLURRED	Date of onset:	Outcome:
NAUSEA	Date of onset:	Outcome:
DIABETES MELLITUS NON INSULIN-DEP	Date of onset:	Outcome:
CHOLESTEROL SERUM INCREASED	Date of onset:	Outcome:
MITRAL VALVE PROLAPSE	Date of onset:	Outcome:
NASOPHARYNGITIS	Date of onset:	Outcome:
DYSPNOEA	Date of onset:	Outcome:
ASTHMA	Date of onset:	Outcome:
LYMPHADENOPATHY	Date of onset:	Outcome:
BACK PAIN	Date of onset:	Outcome:
INFECTION	Date of onset:	Outcome:
TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART	Date of onset:	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	19990201 -
Indication:	RHEUMATOID ARTHRITIS

Concomitant Drug(s)

GLIMEPIRIDE	GLIMEPIRIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
ESTROGENS CONJUGATED	ESTROGENS CONJUGATED
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
NABUMETONE	NABUMETONE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
METHOTREXATE	METHOTREXATE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - DIZZINESS

Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown
ENBREL IMMUNEX - VISION BLURRED			
Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown
ENBREL IMMUNEX - NAUSEA			
Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown
ENBREL IMMUNEX - DIABETES MELLITUS NON INSULIN-DEP			
Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown
ENBREL IMMUNEX - CHOLESTEROL SERUM INCREASED			
Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown
ENBREL IMMUNEX - MITRAL VALVE PROLAPSE			
Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown
ENBREL IMMUNEX - NASOPHARYNGITIS			
Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown
ENBREL IMMUNEX - DYSPNOEA			
Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown
ENBREL IMMUNEX - ASTHMA			
Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown
ENBREL IMMUNEX - LYMPHADENOPATHY			
Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown
ENBREL IMMUNEX - BACK PAIN			
Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge

Duration of treatment: -
Indication:

SERTRALINE HYDROCHLORIDE SERTRALINE HYDROCHLORIDE
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ETANERCEPT - BIPOLAR DISORDER

Causality of association:
Dechallenge action: Rechallenge action:
Dechallenge outcome: Rechallenge outcome:

ETANERCEPT - CHOLESTEROL SERUM INCREASED

Causality of association:
Dechallenge action: Rechallenge action:
Dechallenge outcome: Rechallenge outcome:

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8361844	Authority Number:	3900596
Country:	United States	Type of notifier:	Physician
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	42 Year(s)	Date entered:	20040122
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

DIABETES MELLITUS NON INSULIN-DEP	Date of onset:	Outcome:
RENAL FAILURE CHRONIC	Date of onset:	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	20010601 - 20030101 1 Year(s)
Indication:	RHEUMATOID ARTHRITIS

Concomitant Drug(s)

METFORMIN HYDROCHLORIDE	METFORMIN HYDROCHLORIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
GALENIC /GLIBENCLAMIDE/METFORMIN/	METFORMIN HYDROCHLORIDE/GLIBENCLAMIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
GLIPIZIDE	GLIPIZIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
ALENDRONATE SODIUM	ALENDRONATE SODIUM
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
RABEPRAZOLE SODIUM	RABEPRAZOLE SODIUM
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
POTASSIUM CHLORIDE	POTASSIUM CHLORIDE
Drug administration data:	

Duration of treatment:	-
Indication:	
PREDNISON	PREDNISON
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
ATENOLOL	ATENOLOL
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
TRIAMTERENE	TRIAMTERENE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
FOSINOPRIL SODIUM	FOSINOPRIL SODIUM
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - DIABETES MELLITUS NON INSULIN-DEP

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - RENAL FAILURE CHRONIC

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:



Case report

Personal Data

WHO Record number: 8454556
Country: United States Authority Number: 3969296
Type of report: Spontaneous report Type of notifier: Consumer/Non Health Professional
Age: 52 Year(s) Sex: Female
Predisposing factor: Date entered: 20040705
Documentation grading: 0: report does not include essential data for grading

Adverse Reaction(s)

ARTHRITIS	Date of onset:	Outcome:
TOOTH DISORDER	Date of onset:	Outcome:
CHOLESTEROL SERUM INCREASED	Date of onset:	Outcome:
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	Date of onset:	Outcome:
SINUSITIS	Date of onset:	Outcome:
NEPHRITIS	Date of onset:	Outcome:
URINARY TRACT INFECTION	Date of onset:	Outcome:
ABSCESS ORAL CAVITY	Date of onset:	Outcome:
TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART	Date of onset:	Outcome:
TERM NOT ACCEPTED IN WHO-ART	Date of onset:	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data: Subcutaneous
Duration of treatment: 20010801 -
Indication: RHEUMATOID ARTHRITIS

Concomitant Drug(s)

LEVOTHYROXINE SODIUM LEVOTHYROXINE SODIUM
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - ARTHRITIS

Causality of association:
Dechallenge action: Rechallenge action:
Dechallenge outcome: Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - TOOTH DISORDER

Causality of association:
Dechallenge action: Rechallenge action:
Dechallenge outcome: Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - CHOLESTEROL SERUM INCREASED

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - HYPERTRIGLYCERIDAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - SINUSITIS

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - NEPHRITIS

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - URINARY TRACT INFECTION

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - ABSCESS ORAL CAVITY

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - TERM NOT ACCEPTED IN WHO-ART

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8562998	Authority Number:	4171368
Country:	United States	Type of notifier:	Consumer/Non Health Professional
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	52 Year(s)	Date entered:	20041028
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

ARTHRITIS	Date of onset:	Outcome:
TOOTH DISORDER	Date of onset:	Outcome:
CHOLESTEROL SERUM INCREASED	Date of onset:	Outcome:
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	Date of onset:	Outcome:
SINUSITIS	Date of onset:	Outcome:
NEPHRITIS	Date of onset:	Outcome:
URINARY TRACT INFECTION	Date of onset:	Outcome:
ABSCESS ORAL CAVITY	Date of onset:	Outcome:
TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART	Date of onset:	Outcome:
TERM NOT ACCEPTED IN WHO-ART	Date of onset:	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	20010801 -
Indication:	RHEUMATOID ARTHRITIS

Concomitant Drug(s)

LEVOTHYROXINE SODIUM	LEVOTHYROXINE SODIUM
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - ARTHRITIS

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - TOOTH DISORDER

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - CHOLESTEROL SERUM INCREASED

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - HYPERTRIGLYCERIDAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - SINUSITIS

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - NEPHRITIS

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - URINARY TRACT INFECTION

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - ABSCESS ORAL CAVITY

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - TERM NOT ACCEPTED IN WHO-ART

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8601750	Authority Number:	3932429
Country:	United States	Type of notifier:	Physician
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Male
Age:	46 Year(s)	Date entered:	20041203
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

HYPERHIDROSIS	Date of onset:	Outcome:
MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY	Date of onset:	Outcome:
BURNING SENSATION	Date of onset:	Outcome:
DEMYELINATION	Date of onset:	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	Outcome:
CORONARY ARTERY DISORDER	Date of onset:	Outcome:
MYOCARDIAL INFARCTION	Date of onset:	Outcome:

CORONARY ARTERY OCCLUSION	Date of onset:	Outcome:
FLUSHING	Date of onset:	Outcome:
DYSPNOEA	Date of onset:	Outcome:
CHEST PAIN	Date of onset:	Outcome:
PAIN	Date of onset:	Outcome:
BONE SPUR	Date of onset:	Outcome:
TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART	Date of onset:	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	20021224 -
Indication:	PSORIATIC ARTHROPATHY

Concomitant Drug(s)

MOMETASONE FUROATE	MOMETASONE FUROATE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
SERTRALINE HYDROCHLORIDE	SERTRALINE HYDROCHLORIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
ALPRAZOLAM	ALPRAZOLAM
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERHIDROSIS

Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY

Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - BURNING SENSATION

Causality of association:			
Dechallenge action:		Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - DEMYELINATION

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome: Not applicable

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Rechallenge

Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome: Not applicable

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Rechallenge

Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - CORONARY ARTERY DISORDER

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome: Not applicable

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Rechallenge

Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - MYOCARDIAL INFARCTION

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome: Not applicable

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Rechallenge

Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - CORONARY ARTERY OCCLUSION

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome: Not applicable

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Rechallenge

Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - FLUSHING

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome: Not applicable

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Rechallenge

Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - DYSPNOEA

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome: Not applicable

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Rechallenge

Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - CHEST PAIN

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome: Not applicable

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Rechallenge

Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - PAIN

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome: Not applicable

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Rechallenge

Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - BONE SPUR

Causality of association:

Dechallenge action:

Dechallenge outcome: Not applicable

Rechallenge action:

Rechallenge outcome:

Rechallenge

Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - TERM UNDER ASSESSMENT FOR WHO-ART

Causality of association:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8701330	Authority Number:	4074649
Country:	United States	Type of notifier:	Consumer/Non Health Professional
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	56 Year(s)	Date entered:	20050205
Predisposing factor:			
Documentation grading:	0: report does not include essential data for grading		

Adverse Reaction(s)

CHOLESTEROL SERUM INCREASED	Date of onset:	Outcome:
MYOCARDIAL INFARCTION	Date of onset:	Outcome:
INFECTION	Date of onset:	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	20030128 - 20030301 34 Day(s)
Indication:	RHEUMATOID ARTHRITIS

Concomitant Drug(s)

FLUTICASONE PROPIONATE	FLUTICASONE PROPIONATE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

GABAPENTIN	GABAPENTIN
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

ALPRAZOLAM	ALPRAZOLAM
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

ZOLPIDEM TARTRATE	ZOLPIDEM TARTRATE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

OXYCONTIN PURDUE FREDERICK COMPANY	OXYCODONE HYDROCHLORIDE
Drug administration data:	

Duration of treatment:	-
Indication:	
ROFECOXIB	ROFECOXIB
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
PREDNISON	PREDNISON
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
FUROSEMIDE	FUROSEMIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
LEFLUNOMIDE	LEFLUNOMIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
CYCLOBENZAPRINE HYDROCHLORIDE	CYCLOBENZAPRINE HYDROCHLORIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
CILOSTAZOL	CILOSTAZOL
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
CLOPIDOGREL	CLOPIDOGREL
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
ATENOLOL	ATENOLOL
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
BENAZEPRIL HYDROCHLORIDE	BENAZEPRIL HYDROCHLORIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - CHOLESTEROL SERUM INCREASED

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - MYOCARDIAL INFARCTION

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

ENBREL IMMUNEX - INFECTION

Causality of association:

Dechallenge action:

Rechallenge action:

Dechallenge outcome:

Rechallenge outcome:

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8722329	Authority Number:	3752466
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	47 Year(s)	Date entered:	20050329
Predisposing factor:			
Documentation grading:	1: report includes onset and treatment dates		

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20001201	Outcome:
MYOCARDIAL INFARCTION	Date of onset:	20001201	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	19990601 -
Indication:	

Concomitant Drug(s)

ACETYLSALICYLIC ACID	ACETYLSALICYLIC ACID
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

ATENOLOL	ATENOLOL
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

CYCLOBENZAPRINE HYDROCHLORIDE	CYCLOBENZAPRINE HYDROCHLORIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
ETODOLAC	ETODOLAC
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
FLUOXETINE	FLUOXETINE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
FOLIC ACID	FOLIC ACID
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
HYDROXYCHLOROQUINE	HYDROXYCHLOROQUINE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
LISINOPRIL	LISINOPRIL
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
METHOTREXATE	METHOTREXATE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
PREDNISONE	PREDNISONE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	
SIMVASTATIN	SIMVASTATIN
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:
 Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
 Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

ENBREL IMMUNEX - MYOCARDIAL INFARCTION

Causality of association:
 Dechallenge action: Dose not changed Rechallenge action: No rechallenge
 Dechallenge outcome: Not applicable Rechallenge outcome: Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number: 8722681
 Country: United States Authority Number: 3756711
 Type of report: Spontaneous report Type of notifier: Other
 Age: 72 Year(s) Sex: Male
 Predisposing factor: Date entered: 20050329
 Documentation grading: 1: report includes onset and treatment dates

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA Date of onset: 20010201 Outcome:
 HYPERTENSION Date of onset: 20010201 Outcome:
 DRUG INEFFECTIVE Date of onset: 20010201 Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
 Drug administration data: Subcutaneous
 Duration of treatment: 20001205 -
 Indication:

Concomitant Drug(s)

ATORVASTATIN ATORVASTATIN
 Drug administration data:
 Duration of treatment: -
 Indication:

MINOCYCLINE MINOCYCLINE
 Drug administration data:
 Duration of treatment: -
 Indication:

ROFECOXIB ROFECOXIB
 Drug administration data:
 Duration of treatment: -
 Indication:

SULFASALAZINE SULFASALAZINE
Drug administration data:
Duration of treatment: -
Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - HYPERTENSION

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

ENBREL IMMUNEX - DRUG INEFFECTIVE

Causality of association:

Dechallenge action:	Dose not changed	Rechallenge action:	No rechallenge
Dechallenge outcome:	Not applicable	Rechallenge outcome:	Not applicable

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8722721	Authority Number:	3756762
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Male
Age:	56 Year(s)	Date entered:	20050329
Predisposing factor:			
Documentation grading:	1: report includes onset and treatment dates		

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20000801	Outcome:
RHINITIS	Date of onset:	20000801	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data: Subcutaneous
Duration of treatment: 19990823 -
Indication:

Concomitant Drug(s)

FOLIC ACID FOLIC ACID

Drug administration data:

Duration of treatment: -

Indication:

METHOTREXATE METHOTREXATE

Drug administration data:

Duration of treatment: -

Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Drug withdrawn	Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Reaction abated	Rechallenge outcome:	No recurrence

ENBREL IMMUNEX - RHINITIS

Causality of association:

Dechallenge action:	Drug withdrawn	Rechallenge action:	Rechallenge
Dechallenge outcome:	Reaction abated	Rechallenge outcome:	No recurrence

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8723610	Authority Number:	3763024
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	61 Year(s)	Date entered:	20050329
Predisposing factor:			
Documentation grading:	1: report includes onset and treatment dates		

Adverse Reaction(s)

RASH	Date of onset:	20010501	Outcome:
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20010501	Outcome:
WEIGHT INCREASE	Date of onset:	20010501	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX ETANERCEPT
Drug administration data: Subcutaneous
Duration of treatment: - 20010601
Indication:

Concomitant Drug(s)

ALENDRONATE SODIUM ALENDRONATE SODIUM

Drug administration data:

Duration of treatment: -

Indication:

FOLIC ACID

FOLIC ACID

Drug administration data:

Duration of treatment: -

Indication:

METHOTREXATE

METHOTREXATE

Drug administration data:

Duration of treatment: -

Indication:

PREDNISONE

PREDNISONE

Drug administration data:

Duration of treatment: -

Indication:

SULFASALAZINE

SULFASALAZINE

Drug administration data:

Duration of treatment: -

Indication:

VALSARTAN

VALSARTAN

Drug administration data:

Duration of treatment: -

Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - RASH

Causality of association:

Dechallenge action:	Unknown	Rechallenge action:	Unknown
Dechallenge outcome:	Effect unknown	Rechallenge outcome:	Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:	Unknown	Rechallenge action:	Unknown
Dechallenge outcome:	Effect unknown	Rechallenge outcome:	Effect unknown

ENBREL IMMUNEX - WEIGHT INCREASE

Causality of association:

Dechallenge action:	Unknown	Rechallenge action:	Unknown
Dechallenge outcome:	Effect unknown	Rechallenge outcome:	Effect unknown

Case report

Personal Data

WHO Record number:	8723653	Authority Number:	3763133
Country:	United States	Type of notifier:	Other
Type of report:	Spontaneous report	Sex:	Female
Age:	47 Year(s)	Date entered:	20050329
Predisposing factor:			
Documentation grading:	1: report includes onset and treatment dates		

Adverse Reaction(s)

HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Date of onset:	20010720	Outcome:
INJECTION SITE REACTION	Date of onset:	20010720	Outcome:

Suspected Drug(s)

ENBREL IMMUNEX	ETANERCEPT
Drug administration data:	Subcutaneous
Duration of treatment:	20001001 -
Indication:	

Concomitant Drug(s)

CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	CETIRIZINE HYDROCHLORIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

CYCLOBENZAPRINE HYDROCHLORIDE	CYCLOBENZAPRINE HYDROCHLORIDE
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

DICLOFENAC	DICLOFENAC
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

DIGOXIN	DIGOXIN
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

LEVOTHYROXINE SODIUM	LEVOTHYROXINE SODIUM
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-
Indication:	

LISINAPRIL	LISINAPRIL
Drug administration data:	
Duration of treatment:	-

Indication:

DRUG NAME/S UNDER ASSESSMENT FOR WHO-DD

Drug administration data:

Duration of treatment:

-

Indication:

OXYCODONE HYDROCHLORIDE

OXYCODONE HYDROCHLORIDE

Drug administration data:

Duration of treatment:

-

Indication:

PAROXETINE HYDROCHLORIDE

PAROXETINE HYDROCHLORIDE

Drug administration data:

Duration of treatment:

-

Indication:

PROCHLORPERAZINE

PROCHLORPERAZINE

Drug administration data:

Duration of treatment:

-

Indication:

ROSIGLITAZONE

ROSIGLITAZONE

Drug administration data:

Duration of treatment:

-

Indication:

Interacting Drug(s)

National Centre Comments

ENBREL IMMUNEX - HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Causality of association:

Dechallenge action:

Dose not changed

Rechallenge action:

No rechallenge

Dechallenge outcome:

Not applicable

Rechallenge outcome:

Not applicable

ENBREL IMMUNEX - INJECTION SITE REACTION

Causality of association:

Dechallenge action:

Dose not changed

Rechallenge action:

No rechallenge

Dechallenge outcome:

Not applicable

Rechallenge outcome:

Not applicable