



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA  
INTENSIVA N° 01-2020**

**“METOTREXATE A ALTAS DOSIS”**

**CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y  
TECNOVIGILANCIA (CRI-ESSALUD)**

**DIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, FARMACOVIGILANCIA Y  
TECNOVIGILANCIA (DGPCFYT)**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD.**

**Enero, 2020**

## **EQUIPO REDACTOR:**

1. Héctor Miguel Garavito Farro – Gerente, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-EsSalud.
2. Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta- Directora, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-EsSalud.
3. Paola Fernández Roja– Equipo evaluador de Farmacovigilancia, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-EsSalud.
4. Tania Solis Yucra - Equipo evaluador de Farmacovigilancia, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-EsSalud.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor y revisor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al dispositivo médico evaluado.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA A METOTREXATO

La Farmacovigilancia es la actividad asistencial relacionada a la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, como falta de efectividad, el uso *off-label*, entre otros.

Según la normativa N°002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud, se debe realizar farmacovigilancia intensiva en caso de problemas de seguridad de medicamentos detectados mediante farmacovigilancia espontánea.

Durante el año 2019, el Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud, mediante farmacovigilancia espontánea, ha recibido notificaciones de pacientes con problemas neurológicos durante la administración de metotrexato a altas dosis. Si bien los problemas neurológicos son reacciones adversas identificadas, su frecuencia no es común, además, a nivel nacional no se tiene una cuantificación del riesgo real que nos permita gestionarlo adecuadamente. Es por ello, que se implementará farmacovigilancia intensiva<sup>1</sup> para este producto en **cuatro centros pilotos**: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (Lima), Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (Callao), Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco (Cusco) y Hospital Nacional Almazor Aguinaga Asenjo (Lambayeque)

### 1. OBJETIVO

- Vigilar la seguridad de la administración de un ciclo de Metotrexato a dosis alta (>1g/m<sup>2</sup>) mediante farmacovigilancia intensiva.

### 2. METODOLOGÍA:

#### a) Características de los pacientes:

- Paciente iniciador o continuador que reciba altas dosis de metotrexato (>1g/m<sup>2</sup>) como tratamiento de problemas oncológicos o hematológicos.

#### b) Seguimiento a Pacientes:

- Se hará seguimiento a un ciclo de administración de metotrexato.
- Los datos de seguimiento por paciente serán consignados en la "Ficha de seguimiento para Metotrexato de uso en onco-hematología" adjunta.
- El seguimiento iniciará el día de la administración de metotrexato y se realizará durante los días de estancia hospitalaria (72-96 horas generalmente).
- En caso se identifique alguna sospecha de reacción adversa grave (SRAM), el seguimiento se prolongará hasta que se tenga información del desenlace de la misma.
- El profesional responsable del seguimiento, consolidará la información de las fichas en una base de datos en excel que será proporcionada por el CRI-EsSalud, las que al finalizar el seguimiento serán enviadas al CRI-EsSalud.

<sup>1</sup> **Farmacovigilancia Intensiva:** Método de Farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas de manera sistemática, generalmente con respecto a un determinado producto farmacéutico (o grupos de productos farmacéuticos), o a una determinada enfermedad durante un tiempo específico. Permite estimar la cantidad de veces que se produce una reacción adversa y determinar la incidencia de ésta.

c) **Registro de las sospechas de reacciones de reacciones adversas al medicamento (SRAM):**

- De identificarse alguna SRAM, se procede a llenar el "Formato de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos y otros productos Farmacéuticos"
- Los formatos de notificación deben entregarse al Comité de Farmacovigilancia del centro asistencial correspondiente, respetando los tiempos de 24 horas para casos graves y 75 horas para casos moderados/leves.
- Tener en cuenta que una SRAM es cualquier **reacción nociva no intencionada** que aparece posterior a la administración de un medicamento, siendo su clasificación:
  - SRAM Leve: Reacción asintomática o con sintomatología que no interrumpe la actividad diaria del paciente. No requiere tratamiento.
  - SRAM Moderada: Reacción adversa que interfiere de manera moderada con la actividad diaria del paciente, requiere tratamiento farmacológico si está disponible.
  - SRAM Grave: Reacción que incapacite al paciente en realizar sus actividades diarias, pone en riesgo la vida del paciente; requiere hospitalización o la prolongue; cause invalidez o secuelas permanentes; o cause la muerte del paciente.

d) **Evaluación y validación de los reportes de sospechas de reacciones adversas (SRAM):**

- El Comité de Farmacovigilancia (CFV) de cada centro asistencial al recibir las notificaciones realiza la evaluación de causalidad según el algoritmo de *Karch y Lasagna* modificado. Verifica la historia clínica del paciente y de ser necesario, realiza la gestión del riesgo clínico en coordinación con el médico prescriptor o recopila información de SRAM/ problemas de falta de efectividad que no hayan sido captados durante el seguimiento realizado por el médico prescriptor.
- En caso se produzca una SRAM grave, deberá realizar las acciones establecidas según la Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud.
- Posteriormente, el CFV envía las notificaciones evaluadas al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud) para las acciones correspondientes.



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN**  
 Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI-EsSalud)

**FICHA DE SEGUIMIENTO PARA METOTREXATO DE USO EN ONCO-HEMATOLOGÍA**

FECHA	Registrador/Médico prescriptor:	Centro Asistencial
-------	---------------------------------	--------------------

<b>I) DATOS DEMOGRÁFICOS</b>							
1. Nombre del paciente	3. N° de cama	5. Edad	7. Talla				
2. N° Historia Clínica	4. Sexo	6. Peso	8. Superficie corporal				

<b>II) HISTORIA MÉDICA</b>							
1. Antecedentes patológicos:							

2. Alergias							
-------------	--	--	--	--	--	--	--

**III) MEDICACIÓN CONCOMITANTE UTILIZADA EN LOS ÚLTIMOS TRES MESES ( Considerar los de relevancia clínica)**

Medicamento	Dosis	Frecuencia	Fecha de inicio	Fecha final	Indicación

**IV) DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS**

1. Diagnóstico para el que se prescribe:							
--	--	--	--	--	--	--	--

<b>V) DE LA INFUSIÓN DEL METOTREXATO</b>	Dosis	Cantidad total	Fecha de infusión	Tiempo de infusión:
Laboratorio Fabricante		Nombre de la marca	N° Lote	
Fecha de inicio de alcalinización		N° de ciclos de Mtx	Fecha de inicio ( 1er ciclo)	
Alcalinización urinaria (Especificar valor de PH)		N° de ciclo actual		
Especificar medicamentos de la Premedicación				
Hora de inicio de la infusión		Vel. Infusión		
Hora de término de la Infusión				

**VI) DE LA INFUSIÓN DEL ÁCIDO FOLÍNICO**

Dosis	Cantidad total	Fecha de infusión	Tiempo de infusión:
Frecuencia			
Laboratorio Fabricante	Nombre de la marca	N° Lote	
Hora de inicio de la infusión		Vel. Infusión	
Hora de término de la Infusión			

**VII) SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

**1. SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS PREVIAS A METOTREXATO**

SRAM	Fecha de inicio	Fecha final	Sí	No	Acción tomada	Resultado final

**2. DE LAS REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN**

SRAM	Hora	Velocidad de infusión	Sí	No	Acción tomada	Resultado final

**3. SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS POST INFUSIÓN A METOTREXATO**

SRAM	Fecha de inicio	Fecha final	Sí	No	Acción tomada	Resultado final

Vº Bº  
Y. RODRIGUEZ  
CRI-ESALUD

Vº Bº  
H. GARAVITO  
CRI-ESALUD



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN**  
 Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI-EsSalud)

**IX) Registro de seguimiento del CICLO N° .....**

<b>1. FUNCIONES VITALES Y DE SEGUIMIENTO CLÍNICO</b>	<b>Datos basales (previo a la actual dosis)</b>	<b>Control a las 24 horas Fecha:</b>	<b>Control a las 72 horas Fecha:</b>	<b>Observaciones</b>
Frecuencia cardiaca				
Frecuencia respiratoria				
TFG				
pH Urinario				
Radiografía/ecografía/TAC/RMN (Patrón)		NA	NA	
Condición clínica general del paciente				
Otros				
<b>2. EXÁMENES DE LABORATORIO</b>	<b>Datos basales (previo a la actual dosis)</b>	<b>Control a las 24 horas Fecha:</b>	<b>Control a las 72 horas Fecha:</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Hemograma</b>				
Leucocitos				
Neutrófilos				
Plaquetas				
Hemoglobina				
Otros				
<b>Función renal</b>				
Creatinina Sérica				
Urea				
Ácido úrico				
Otros				
<b>Función hepática</b>				
ALT				
AST				
Bilirrubina total				
Bilirrubina directa				
Bilirrubina indirecta				
Fosfatasa alcalina				
Albúmina				
Otros				
<b>Electrolitos</b>				
K+				
Na+				
Ca+				
Fósforo				
Otros				
<b>Dosaje de Metotrexato</b>				
Fecha de toma de muestra		Hora de toma de muestra		Resultado
<b>3. AFECTACIÓN DE ORGANOS DIANA</b>	<b>Datos basales (previo a la actual dosis)</b>	<b>Control a las 24 horas Fecha:</b>	<b>Control a las 72 horas Fecha:</b>	<b>Observaciones</b>
Signos y síntomas de IR aguda o crónica (de ser sí, especificar)				
Signos y síntomas de compromiso al SNC (de ser sí, especificar)				

Y. RODRIGUEZ

H. CARAVITO F.

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN**  
 Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI-EsSalud)

**ANEXO N° 04**  
**FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

**CONFIDENCIAL**

A. DATOS DEL PACIENTE											
Nombres o iniciales(*)			Historia Clínica:			Edad (*):					
Sexo (*) <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		Peso(Kg):		DNI o Autogenerado:			Teléfono:				
Centro Asistencial(*):			Servicio:			Cama:					
Diagnóstico Principal o CIE10:											
Describir la reacción adversa (*)					Fecha de inicio de RAM (*): ____/____/____						
					Fecha final de RAM: ____/____/____						
					Farmacovigilancia intensiva: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO						
					Gravedad de la RAM (Marcar con X)						
					<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave						
					Evolución de RAM (Marcar con X)						
					<input type="checkbox"/> Re-aparición por re-exposición <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Aún no se recupera <input type="checkbox"/> Produjo discapacidad/incapacidad <input type="checkbox"/> Produjo o prolongó su hospitalización <input type="checkbox"/> Puso en grave riesgo la vida del paciente <input type="checkbox"/> Muerte. Fecha: ____/____/____ <input type="checkbox"/> Produjo anomalía congénita <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Otro: _____						
Resultados relevantes de exámenes de laboratorio posiblemente asociados a la RAM (incluir fechas pre-RAM y post-RAM)											
Observaciones adicionales relevantes de la historia clínica											
ANTECEDENTES:											
<input type="checkbox"/> Insuficiencia Renal		<input type="checkbox"/> Insuficiencia Hepática		<input type="checkbox"/> Embarazo		Alergia a: _____					
HÁBITOS NOCIVOS:											
<input type="checkbox"/> Alcohol		<input type="checkbox"/> Tabaco		Otro: _____							
C. MEDICAMENTO U OTRO PRODUCTO SUSPECTO (No incluir Para productos biológicos debe incluir el nombre de la proteína)											
Nombre comercial y genérico*	Laboratorio	Lote	Dosis/Frec.*	Vía de Adm.	Fecha inicio*	Fecha final /suspensión*	Fecha reexposición*	Indicación terapéutica o CIE 10			
Suspensión(Marcar con X)			Si	No	No aplica	Re exposición(Marcar con X)			Si	No	No aplica
1) ¿Desapareció la RAM al suspender el producto farmacéutico sospechoso?						1) ¿Apareció la RAM al administrar nuevamente el medicamento u otro producto farmacéutico?					
2) ¿Desapareció la RAM al disminuir la dosis?						2) ¿El paciente ha presentado anteriormente la RAM al medicamento u otro producto farmacéutico?					
El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No      Especifique: _____											
D. MEDICAMENTO U OTRO PRODUCTO SUSPECTO EN USO Y EL TIPO DE REACCIÓN											
Nombre comercial y genérico	Dosis/frecuencia	Vía de Adm.	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de prescripción						
Nombres y apellidos(*): _____											
Teléfono o Correo electrónico(*): _____											
Profesión(*): _____			Fecha de notificación:			N° Notificación:					

Los campos (\*) son obligatorios

"Notificar es Prevenir"

Correo electrónico: [farmacovigilancia@essalud.gob.pe](mailto:farmacovigilancia@essalud.gob.pe)  
 Teléfono 265-6000, anexo 1953

